

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

Neuroimmunology

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Том IV, №3-4, 2006



ИССЛЕДОВАНИЯ

- нейроиммунные взаимодействия
- демиелинизирующие процессы
- рассеянный склероз

КЛИНИКА

- аутоиммунная патология
- сосудистая патология
- нейроинфекции

ДИАГНОСТИКА

- нейродегенеративные и нейро-мышечные заболевания
- проблемы паркинсонизма, эпилептологии
- психоневрология

ЛЕЧЕНИЕ

- нейроонкоиммунология
- иммунофармакалогия, иммунотерапия

Мигрень – еще одна мишень для лечения кортексином

К.Ф.Иззати-заде, Л.Н.Лодочникова, А.А.Шутов

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия

имени академика Е.А.Вагнера

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Migraine - one more target for Kortexin treatment

K.F.Izzati-zade, L.N.Lodochnikova, A.A.Shutov

Perm' State Medical Academy

Мигрень – распространённое заболевание, частота её в некоторых регионах мира достигает 29% и наблюдается преимущественно среди женщин. Мигрень относится к тяжёлым, даже более инвалидизирующим заболеваниям, чем болезни, сопровождаемые параличами и другими двигательными нарушениями, вызванными патологией нервной системы.

При тяжёлых вариантах болезни, существенно снижающими качество жизни, больные вынуждены прибегать не только к ургентной терапии мигренозного приступа, но к длительному превентивному лечению и в межприступный период. Граждане США ежегодно затрачивают на лечение мигрени до 13 миллионов долларов [18]. Несмотря на разработку и внедрение в практику новых фармпрепаратов с разными формами их введения (орального, назального, инъекционного), поиск и разработка лекарственных средств для лечения больных мигренью продолжается.

В перечне заболеваний, имеющемся для лечения кортексином, мигрень отсутствует. Однако, некоторые из многозначных свойств препарата дают теоретическое обоснование для его применения у больных мигренью как для экстренного купирования мигренозного приступа, так и целью профилактического лечения. Оно связано с возможностью препарата влиять на некоторые патофизиологические механизмы мигрени. Из каскада сложных патофизиологических процессов, происходящих при мигрени, априорно нишей для патогенетических свойств кортексина, мы видим следующее:

1. Мигренозный приступ начинается с так называемой распространяющейся корковой депрессии Лео. Феномен кортикальной депрессии провоцируется различными стимулами (электрическими, механическими, гипоксическими) и возникает в затылочной коре головного мозга, где формируется фокус деполяризации нейронов,

который прогрессивно распространяется по поверхности коры к лобной доле со скоростью нескольких миллиметров в минуту. Кортикальная депрессия не пересекает среднюю линию головного мозга и не захватывает глубокие структуры мозга, но может независимо возникать и в этих зонах. Деполяризация появляется как в нейронах, так и в глиальных клетках и сопровождается повышением уровня внеклеточного калия, снижением уровня натрия, кальция и хлорида. Из нервных терминалей при этом высвобождаются некоторые нейротрансмиттеры, в том числе глутамат-возбуждающий нейропептид, ответственный за расширение границ распространяющейся депрессии. Изменение церебрального кровотока во время мигренозного приступа сходны со стадиями распространяющейся депрессии [1, 2]. Считается, что первопричина приступа является нейрогенной, вследствие изменения (снижения) метаболизма и функции коры [22]. Показано, что скорость олигемии приблизительно равна скорости распространяющейся депрессии во время мигренозной атаки. Кроме того, кортикальная депрессия вызывает активацию сенсорных нейронов тройничного комплекса, отвечающих на стимуляцию сигитального синуса, повышает их чувствительность к ноцицептивному раздражению сосудов твёрдой мозговой оболочки. Распространяющаяся кортикальная депрессия у животных вызывает увеличение уровня белка *c-fos*, являющегося маркером ноцицептивной активности, в каудальном ядре тройничного нерва и в дорсальных рогах первых двух сегментов спинного мозга.

Кортексин, по данным исследователей [10], регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Полагаем, что кортексин, при-

менённый в начале приступа мигрени, в дебюте корковой депрессии Лео может оказать на неё подавляющее влияние, и, возможно, прервать мигренозную атаку или существенно уменьшить её тяжесть и продолжительность.

2. Каждый приступ мигрени сопровождается асептическим нейрогенным воспалением твёрдой мозговой оболочки. Оно во многом определяет длительность мигренозного приступа, который по Классификации головной боли 2003 года может продолжаться до 72 часов. Для купирования этого патофизиологического механизма у кортексина также имеются свойства.

Ряд исследователей экспериментально выявили, что агонисты ГАМКА – рецепторов (мусцимол) подавляют нейрогенное воспаление в твёрдой мозговой оболочке – одно из звеньев патогенеза мигрени [24]. ГАМКА – рецепторы локализованы в парасимпатических волокнах нейронов крылонёбного ганглия, иннервирующих сосуды твёрдой мозговой оболочки, и в каудальном ядре тройничного нерва. ГАМКА – рецепторы имеют специфические места связывания для ГАМК, барбитуратов, бензодиазепинов, пикротоксина и нейростероидов. Некоторые из этих веществ способны подавлять экстравазацию белков плазмы, уменьшая нейрогенное воспаление. Агонисты ГАМКА – рецепторов подавляют *c-fos* экспрессию нейронов каудального ядра тройничного нерва, что говорит об их способности ингибировать активность сенсорных нейронов, вызванную ноцицептивным стимулом.

Оказывая ГАМК-ергическое влияние, активируя, агонисты ГАМКА-рецепторов, локализованные в парасимпатических волокнах нейронов крылонёбного ганглия и в каудальном ядре тройничного нерва, иннервирующих сосуды твёрдой мозговой оболочки, и подавляет в них нейрогенное воспаление. ГАМКА-рецепторы имеют специфические места связывания для барбитуратов, бензодиазепинов, некоторые из них способны подавлять экстравазацию белков плазмы и уменьшать нейрогенное воспаление. Теоретически применение кортексина в начале мигренозного приступа может сокращать его продолжительность и тяжесть цефалгии. Агонисты ГАМКА-рецепторов, активированные кортексином, кроме того, подавляют экспрессию нейронов каудального ядра тройничного нерва, ингибируя их ноцицептивную (болевою) активность, снижают тем самым интенсивность цефалгии.

3. Одним из саногенетических метаболи-

ческих механизмов кортексина является влияние на уровень серотонина [3, 5, 8]. Серотонинергическая медиаторная система представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола и среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. Эти серотонинергические структуры ЦНС традиционно рассматриваются в качестве одного из главных звеньев эндогенной болеутоляющей системы. Серотонин определяет «болевое» поведение. Влияя на восприятие боли, серотонин удерживает напряжение мускулатуры стенки артериальных сосудов, снижение его содержания в крови вызывает эффект расслабления и избыточной пульсации сосудов, что имеет место при мигрени [4, 7, 15, 19].

Имеется мнение о том, что мигрень является болезнью тромбоцитов, так как весь серотонин, находящийся в крови, содержится именно в тромбоцитах. Высвобождающийся из них серотонин вызывает сужение крупных артерий, вен, расширяя в то же время мелкие сосуды мозга [12]. Ряд авторов [13, 17, 21, 25] отмечают, что тромбоциты крови по многим своим характеристикам подобны серотонинергическим нейронам. Идентичность морфоцитологических, биохимических и фармакологических свойств серотонинергических нейронов и тромбоцитов сгруппирована и представлена в таблице 1. Показано [17, 20], что тромбоцитарный и нейрональный 5-НТТ-белок кодируется одним и тем же геном. Нарушения функционирования белка-переносчика 5-НТ смогут быть результатом изменений его первичной структуры.

Основы биохимической теории патогенеза болевого приступа мигрени опираются на доказанном факте снижения уровня серотонина в крови в ходе приступа мигреновой головной боли. Впервые предположение о возможной связи мигрени с нарушением обмена эндогенного серотонина было высказано в конце 60-х годов 20 века [23]. Позже было обнаружено, что колебания уровня серотонина плазмы коррелируют с динамикой приступа мигрени [11, 16] и была сформулирована «серотониновая гипотеза» мигрени [11, 14].

Представляется, что кортексин, регулируя уровень серотонина, может иметь прямое отношение к активности серотонинергической системы мозга, а также транспортного (гуморального) звена серотониновой системы. Поэтому существует возможность использования тромбоцитов в качестве периферической модели 5-НТ-серотонинергического нейрона, а также синапса для изучения морфофункциональной организации пресинаптических и постсинаптических структур, и, следова-

Таблица 1. Сравнение свойств тромбоцитов и серотонинергических нейронов (по Stahl S. M., 1985)

Свойства	Тромбоциты	5-НТ нейроны
Морфология и цитология:		
Мембраны	да	да
Митохондрии	да	да
Гранулы хранения	да	да
Ядро	нет	да
Гликоген гранулы	да	нет
Биохимия:		
Синтез 5-НТ	нет	да
Метаболизм 5-НТ (МАО)	да	да
Активный транспорт	да	да
Места ССИ	да	да
5-НТ рецепторы	да	да
Хранение 5-НТ в гранулах	да	да
Выброс 5-НТ	да	да
Фармакология:		
Ингибирование 5-НТ активного транспорта:		
Уабаин и метаболические ингибиторы	да	да
Трициклические антидепрессанты	да	да
Ингибирование ССИ:		
5-НТ	да	да
Трициклические антидепрессанты	да	да
Ингибирование моноаминоксидазы		
Паргилин и депренил (тип В)	да	да
Клоргилин, гармалин Lilly 51641 (тип А)	нет	нет
Ингибирование 5-НТ хранения:		
Резертин	да	да
Тетрабеназин	да	да
М-этилмалеимид	да	да
Выброс 5-НТ под действием:		
Деполаризации	нет	да
Ионов калия, кальция	да	да
Тромбин, тромбоцит активирующий фактор	да	нет
5-НТ рецепторы:		
Пресинаптические, постсинаптические, регуляция	?	да
5-НТ1, (3-Н-5-НТ)	да	да
5-НТ2, (3Н-спироперидол)	?	да
Аденилатциклаза	?	да
Изменение формы, агрегация	да	?

тельно, состояния серотонинергической системы при мигрени.

Мигрень, по данным исследователей, является первичной нейрогенной церебральной дисфункцией с наличием генетически детерминированной стволковой недостаточности и нарушением функционирования ноцицептивных и антиноци-

цептивных систем мозга [24]. Предполагается, что в основе возникновения избыточной активации тригеминоvascularной системы лежит недостаточность антиноцицептивной системы и, следовательно, сниженный эндогенный контроль боли. Наряду с этим, существенное значение имеет наличие избыточной церебральной адренергической

и сниженной серотонинергической активности. Исследователи указывают на снижение болевого порога у больных мигренью в межприступный период, что обусловлено врождённой недостаточностью эндогенной антиноцицептивной системы. Другие исследователи предполагают наличие у больных мигренью генетически обусловленный дефект обмена серотонина.

Таковы теоретические предпосылки принятого исследования по применению кортексина при мигрени.

Цель работы: оценить эффективность препарата кортексин, для лечения приступа мигрени превентивного лечения в межприступном периоде, а также предпринять поиск возможных серотонинергических тромбоцитарных предикторов терапевтической эффективности этого препарата.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние кортексина при его однократной инъекции в начале мигренозного приступа на продолжительность, интенсивность цефалгии и выраженность сопровождающих его симптомов;

2. Исследовать гранулы серотонина тромбоцитов периферической крови во время приступа и после его прекращения.

3. Провести курс кортексина ($n=10$) в межприступном периоде мигрени и оценить его профилактическую эффективность по изменению частоты, и интенсивности болевых приступов и влиянию на качество жизни больных.

Дизайн исследования.

8 больным (6 женщин и 2 мужчины в возрасте 22-44 лет, средний возраст $32,4 \pm 7,0$ года) в начале приступа мигрени однократно внутримышечно вводился 0,01 г кортексина. Регистрировалась продолжительность (в часах) приступа, интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ – боли), сопровождающие приступ симптомы. Исследовались гранулы серотонина тромбоцитов периферической крови во время приступа мигрени и после его прекращения. Проводился сопоставительный анализ данных показателей с аналогичными данными наиболее типичных для больного приступов.

21 больному (16 женщин и 5 мужчины в возрасте 24-45 лет, средний возраст $33,5 \pm 9,0$ года) предпринят 10-дневный курс инъекций кортексина (по 0,01 г ежедневно).

Мигрень без ауры диагностирована у 18 больных, с аурой - у 3. Анализировали (сопоставляли) за 3 месяца до лечения и спустя 3 месяца после лечения частоту, интенсивность приступов, и качество жизни больных. Длительность заболе-

вания на момент обследования составила $15,8 \pm 7,2$ лет. Другие лекарственные препараты (кроме тех, которые применялись для купирования приступа мигрени) в этот период не использовались.

Все больные заполняли форму информированного согласия на клиническое исследование.

Гистохимическое исследование предпринято на кафедре патологической анатомии (профессор Г.Г.Фрейнд), морфометрическое исследование (доктор профессор В.А.Четвертных).

Методы исследования.

Всем пациентам проведено общесоматическое и клиничко-неврологическое обследование с применением дополнительных методов. Диагноз мигрени основывался на критериях Международной классификации головной боли 2003 года.

При введении кортексина во время приступа мигрени оценивались:

- 1) время от начала атаки до её окончания,
- 2) интенсивность цефалгии.

Исследовалось количество гранулярного тромбоцитарного серотонина во время мигренозного приступа, сразу после его окончания и в межприступный период. Регистрировалось количество гранул серотонина в 100 тромбоцитах периферической крови, окрашенных серебрением по гистохимическому методу Фонтана-Массона [6, 9].

У больных после курса инъекций кортексина оценивалось субъективное состояние за 3 месяца до и через 3 месяца после курса лечения по следующим показателям:

- 1) средняя частота мигренозных приступов в месяц;
- 2) продолжительность приступов (в часах);
- 3) интенсивность приступов цефалгии по 150 мм международной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) 100 мм [2];
- 4) качество жизни больного.

Методика исследования количественного содержания гранул серотонина в тромбоцитах крови во время приступа мигрени и после него. Из пальца обследуемого забирали 1-2 капли крови на чистое предметное стекло, предварительно выдержанное в эксикаторе над парами 40% раствора формалина в течение 1-2 мин. Из свежей капли крови готовили мазок и влажный мазок подвергали воздействию паров формалина, затем его фиксировали, проводя над пламенем спиртовки 3-4 раза. Зафиксированный таким образом мазок окрашивали методом серебрения: выдерживали в растворе нитрате серебра при температуре $+56-58^{\circ}\text{C}$ в течение 50-60 мин., затем промывали дистиллированной водой и выдерживали в 5% растворе тиосульфата натрия (5 г. щелочного тиосульфата натрия

Таблица 2. Влияние однократной инъекции кортексина на выраженность приступа мигрени

Симптомы	Типичный приступ	После введения кортексина в начале приступа
Продолжительность приступа (в часах)	36,2±15,8	6,37±1,9*
Интенсивность головной боли (по ВАШ), %	73,8±9,1	39,1±13,2*

* $p < 0,05$ - непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

растворяли в 100 мл дистиллированной воды) 4-6 мин. Окрашенный мазок высушивали на воздухе и при 900-кратном увеличении микроскопа, просматривали 100 тромбоцитов, подсчитывая в них количество гранул серотонина.

В межприступном периоде исследование серотонина проводилось утром, натощак. Больные вели «дневник головной боли», в котором описывали среднюю частоту, продолжительность приступа, интенсивность цефалгии, сопровождающие приступ симптомы. Они также заполняли карту регистрации приступа, где фиксировалось время начала атаки до введения кортексина (т.е. в первые минуты приступа) и спустя часы от момента инъекции, отмечая время появления эффекта. В значительной степени в период атаки были снижены физическая активность и работоспособность.

Для статистической оценки использовался непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

Результаты.

До применения кортексина средняя продолжительность мигренозного приступа у 8 больных составила 36,2±15,8 часов. После введения кортексина в начале приступа продолжительность головной боли значительно укорачивалась. Из 8 больных у 4 приступ оборвался через 4 часа после инъекции, у 3 – через 5 часов и 1 препарат был

неэффективен – продолжительность и интенсивность приступа была обычной. В целом продолжительность приступа составила 6,37±1,9 часов. Средняя интенсивность болевого синдрома также оказалась меньше: 39,1±13,2 мм по ВАШ боли (во время типичного приступа – 73,8±9,1 мм) (табл. 2). Тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь – частые проявления мигренозной атаки – после введения кортексина в начале приступа были выражены меньше.

В межприступном периоде мигрени у 21 больного мигренью в 100 тромбоцитах крови определяется высокое – в среднем 390,4±28,2 – число гранул серотонина. Этот показатель не отличается от количества содержания тромбоцитарного серотонина у здоровых лиц (группы контроля, $n=20$) – 447,9±19,6 гранул ($p > 0,05$).

У 8 больных на высоте приступа мигрени содержание гранул серотонина в тромбоцитах катастрофически (почти в 8-10 раз!) падает: среднее число серотонинсодержащих гранул составляет всего 52,7±17,8, ($p < 0,001$).

Однако уже через 4 часа после однократного введения кортексина количество гранул серотонина оказалось вновь высоким и составило 342,7±26,9 ($p < 0,05$), что приближается к показателю в межприступный период (рис. 1).

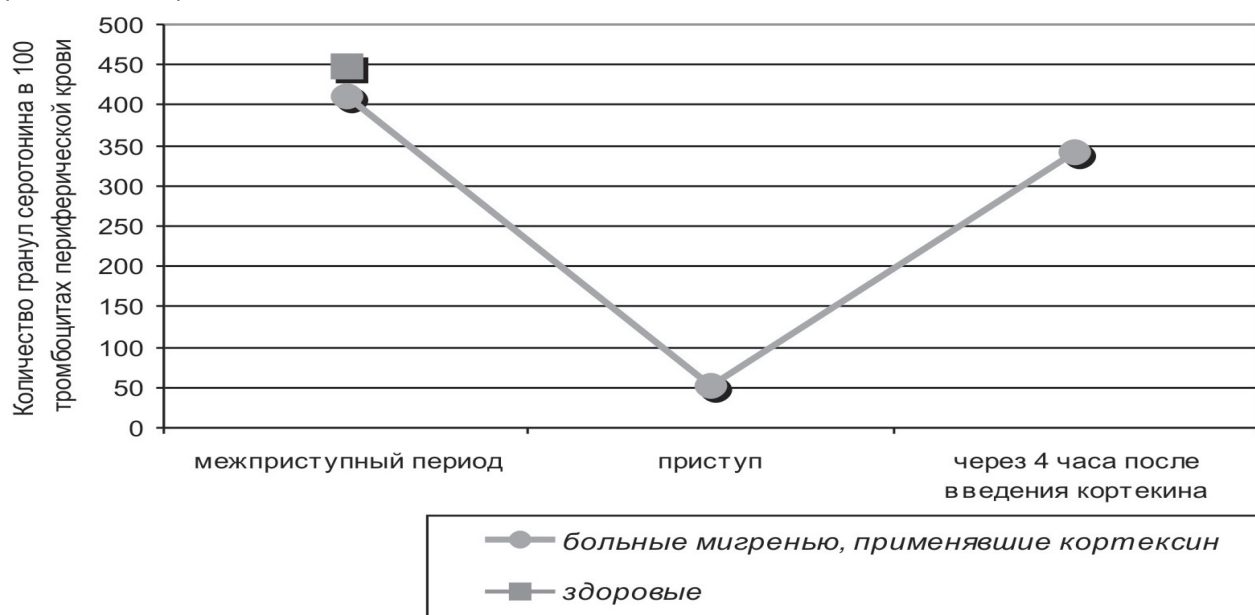
Рисунок 1. Динамика содержания гранул тромбоцитарного серотонина у 8 больных мигренью после применения кортексина.

Рисунок 2. Гранулы серотонина в тромбоцитах крови здорового человека И. (группа контроля). (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).

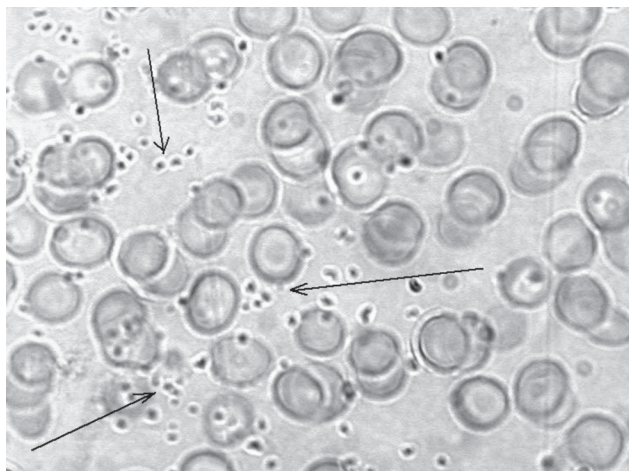


Рисунок 3. Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. в межприступный период (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).

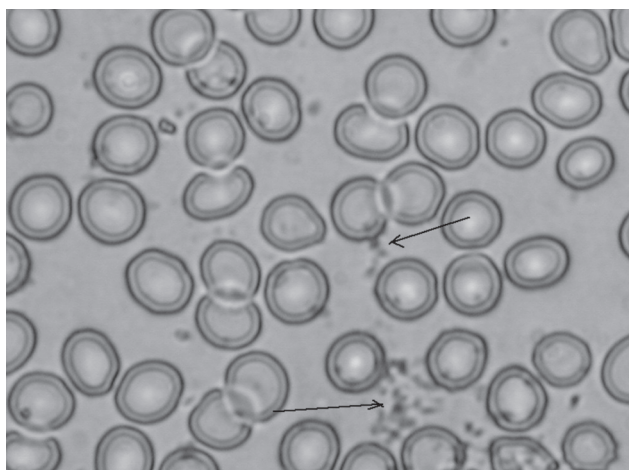


Рисунок 4. Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. во время приступа (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).

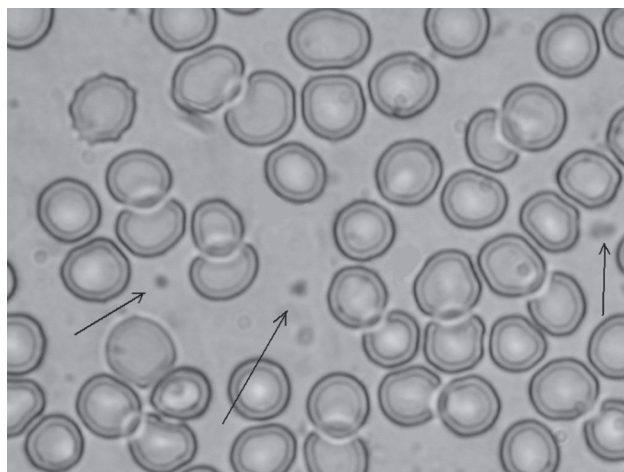
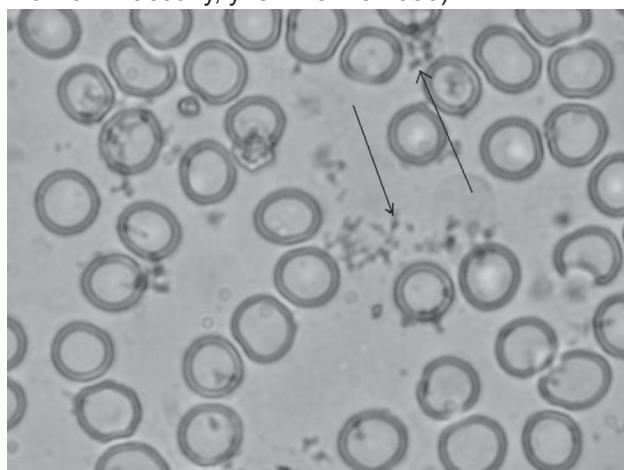


Рисунок 5. Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. через 4 часа после введения кортексина – после окончания приступа (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).



В качестве примера приводим цифровые микрофотографии (рис.2, 3, 4, 5) гранул серотонина выполненные при электронном увеличении в 1350 раз:

Рисунки:

2 – гранулы серотонина в тромбоцитах здорового человека;

3 – гранулы серотонина больной А. мигренью в межприступный период;

4 – гранулы серотонина больной А. мигренью во время приступа: видны единичные гранулы;

5 – гранулы серотонина этой же больной через 4 часа после введения кортексина (сразу после окончания приступа цефалгии): гранулы серотонина определяются в большом количестве.

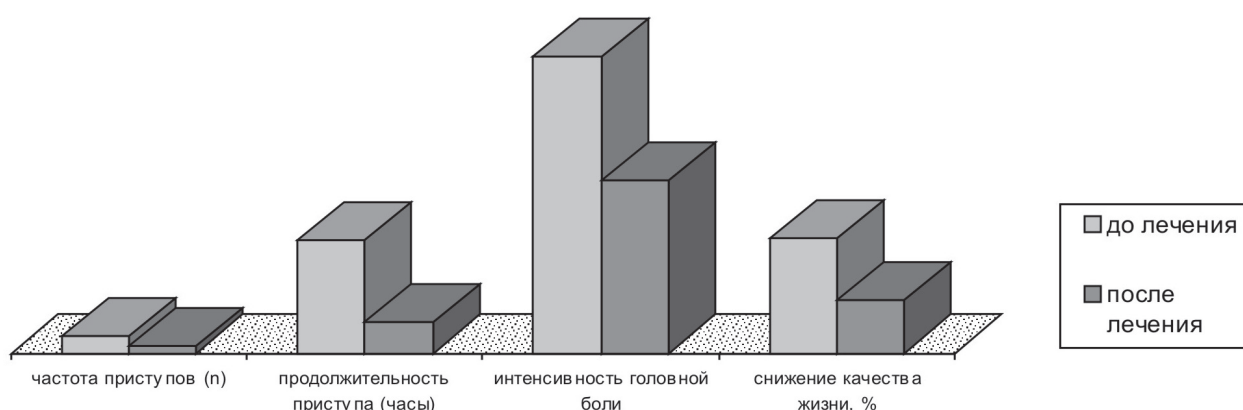
Таким образом, введение кортексина в начале приступа мигрени значительно укорачивает время цефалгии, уменьшает интенсивность головной боли и сопутствующие ей симптомы.

После 10-дневного курса инъекций кортексина частота приступов мигрени у 21 больного мигрени, составлявшая до лечения $4,8 \pm 3,28$ в месяц, существенно – до $1,9 \pm 1,53$ – снизилась ($p < 0,05$). Продолжительность приступов головной боли после лечения также значимо – до $8,6 \pm 6,2$ часов – уменьшилась (до лечения она составляла в среднем $32,0 \pm 18,6$ часа) ($p < 0,05$). Интенсивность цефалгии также достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась с $84,6 \pm 4,2$ % (сильная боль) до $49,3 \pm 9,2$ % (умеренная боль). Качество жизни больных мигренью до терапии кортексином по данным анкеты было

Таблица 3. Клинические симптомы у 21 больного мигренью до и после превентивного лечения кортексином.

Симптомы	До лечения	После курса лечения кортексином
Частота приступов мигрени (в месяц)	4,8±3,28	1,9±1,53*
Продолжительность приступа (в часах)	32,0±18,6	8,6±6,2*
Интенсивность головной боли (по ВАШ) %	84,6±4,2	49,3±9,2*
Снижение качества жизни, (по данным анкеты) %	>30	<15

* $p < 0,05$ - непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

Рисунок 6. Динамика клинических симптомов у больных мигренью после лечения кортексином.

33,0±2,4 балла, после курса лечения этот показатель составил 14,9±2,9 балла (табл.3, рис.6).

Анализ динамики клинических проявлений у больных мигренью при превентивном лечении кортексином показал отчетливую терапевтическую эффективность препарата на частоту приступов, продолжительность и интенсивность головной боли, в конечном итоге – на качество жизни больных мигренью.

Выводы:

1. В процессе превентивного лечения действие кортексина на патофизиологию мигрени может осуществляться последующим путем:

- регуляция соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот головного мозга;
- опосредовано повышение содержания серотонина в головном мозге и воздействие на серотониновые 5-НТ-рецепторы церебральных сосудов и сенсорного ядра тройничного нерва, что позволяет кортексину уменьшать возбудимость нейронов тройничного нерва, являющихся первыми релейными нейронами, обеспечивающих контроль передачи ноцицептивной информации от сосудов твердой мозговой оболочки в таламус и кору головного мозга;
- стимулируя белковый синтез в головном

мозге, кортексин активирует белок-транспортер обратного захвата серотонина, что способствует возвращению серотонина на пресинаптическую мембрану и дальнейшее использование его внутри синапса.

2. Во время приступа мигрени кортексин участвует в следующих процессах:

- стабилизирует мембраны тромбоцитов, препятствует выходу С в плазму крови, тормозит развитие «серотонинового каскада», таким образом прерывает начавшийся приступ;
- подавляет нейрональную корковую депрессию Лео;
- действуя на ГАМКА - рецепторы (образование ГАМК из глутаминовой кислоты) снижает нейрогенное воспаление сосудов твердой мозговой оболочки; подавляет ноцицептивную стимуляцию каудального ядра тройничного нерва;
- подавляет высвобождение из периваскулярных афферентных волокон тройничного нерва нейропептидов боли и воспаления.

Таким образом, кортексин является эффективным препаратом для лечения мигрени и может быть одним препаратом выбора для лечения этого заболевания.

Литература

1. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). (Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А.) – Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 200 с.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. чл.-корр. РАМН А.М.Вейна. – Москва: МедПресс., 1999. – 365 с.
3. Бульон В.В. Фармакологический анализ участия серотонина в центральных механизмах развития нейрогенного повреждения желудка крыс. Фармакол. и токсикол. 1988; 1: 34-36.
4. Вальдман А.В. Центральные механизмы боли. (Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д.)- Л.: Наука, 1976. – 191 с.
5. Кортесин. Пятилетний опыт отечественной неврологии. Второе издание. Под редакцией Скоромца А.А., Дьяконова М.М. - СПб.: Наука, 2 изд, 2005. - 224 с.
6. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. - М.: Мир, 1969. – 845 с.
7. Лиманский Ю.П. Физиология боли.- Киев.: Здоров'я, 1986. – 96 с.
8. Погодаев К.И., Чалабян Ж.А. Обмен белков и нуклеиновых кислот в мозгу крыс и кроликов при частом многократном влиянии стрессоров эпилептогенного действия. Материалы докл. Всесоюзн. симп. «Стресс и его патогенетические механизмы». - Кишинев, 1973: 289-290.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов. М.: Медицина, 1996. – 389 с.
10. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. Вестник Военно-медицинской академии 2000; 2: 30-34.
11. Antony M. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch. Neurol. 1967; 16: 544.
12. Dimitriadou V. Ultrastructural evidence for permeability and neuroinflammatory changes within the dura mater and tongue after trigeminal sensory fiber stimulation. Neurosci. 1992; 48: 187.
13. Langer S.Z. Studies on the serotonin transporters in platelets. Experientia 1988; 44: 127-131.
14. Lance J. W. Serotonin, the carotid body and cranial vessels in migraine. Arch. Neurol. 1967; 16: 553.
15. Lance J.W. Fifty years of migraine research. Aust. NZJ. Med. 1988; 18: 311-317.
16. Lance J.W. Headache. – Ann. Neurol., 1981; 10: 1-10.
17. Lesch K.P., Wolozin B.L., Murphy D.L. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site Identify with the brain serotonin transporter. J. Neurochem. 1993; 60: 2319-2322.
18. Lipton R.B. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study 11. (Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. – Headache, 2001): 646-657.
19. Martin G. R. Vascular receptors for 5-Hidroxitriptamine: Distribution, function, and classification. Pharmacol. Ther. 1994; 62: 283.
20. Moret C., Briley M. Platelet 3H-Paroxetine binding to the serotonin transporter is insensitive to changes in central serotonergic innervation in the rat. Psychiatry Res. 1991; 18: 447-456.
21. Muscettola G., Di Lauro A., Giannini C.P. Blood cells as biological trait markers in affective disorders. J. Psychiatr. Res. 1984; 18: 447-456.
22. Olesen J. Cerebral blood flow in migraine with aura. Pathol. Biol. 1992; 40 (4): 318-324.
23. Ostfeld A.M., Wolff H.G. Studies on headache: arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type. Arch. Neurol. Psychiatry. 1955; 74: 131.
24. Pletscher A. Platelets as peripheral models for neuropsychiatry. Biol Psychiat 1991; 2: 354-356.
25. Stahl S. M. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets. In: Physiology and Pharmacology. Eds. G.L. Longenesker. Academic Press, INC. - 1985-: 308-334

Поступила в августе 2006 г.