

CHANGE IN THE URINARY CONCENTRATION OF MELATONIN METABOLITE DURING ANTIPILEPTIC THERAPY

Oleinikova¹ O.M., Avakyan¹ G.N., Bogomazova¹ M.A., Kareva² E.N., Krylova² I.N., Bondarchuk² N.G.

¹*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

²*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

Concentration of urine melatonin metabolite — a 6-sulfatoxymelatonin — was determined in patients with focal epilepsy. The results can be used to develop measures to improve the efficacy of antiepileptic therapy (for example, prescription of melatonin receptor agonists).

Keywords: melatonin, focal epilepsy, 6-sulphatoxymelatonin.

ИЗМЕНЕНИЕ УРИНАРНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТА МЕЛАТОНИНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Олейникова¹ О.М., Авакян¹ Г.Н., Богомазова¹ М.А., Карева² Е.Н., Крылова² И.Н., Бондарчук² Н.Г.

¹*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва*

²*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва*

Определяли уринарную концентрацию метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина — у пациентов с фокальной эпилепсией. Полученные результаты могут быть использованы для разработки мероприятий по повышению эффективности противоэпилептической терапии (например, назначение агонистов мелатониновых рецепторов).

Ключевые слова: мелатонин, фокальная эпилепсия, 6-сульфатоксимелатонин.

Введение. Мелатонин — гормон эпифиза, регулирующий суточные ритмы. Гормон оказывает влияние на сон, депрессию, биоэлектрическую активность мозга и эпилептические припадки.

Основным регулятором биологических ритмов (сезонных, циркадных), реагирующим на изменения режима фотопериодичности и магнитного поля Земли, является гормон эпифиза мелатонин, который оказывает влияние на проявления многих заболеваний центральной нервной системы, в том числе эпилептические припадки. Наиболее высока секреция мелатонина ночью и в молодом возрасте. Пик секреции в крови приходится на 2—3 часа ночи. С возрастом пик секреции мелатонина уменьшается в несколько раз [1, 2].

Большинство как экспериментальных, так и клинических работ указывают на противосудорожные свойства мелатонина. Известно, что бензодиазепины обладают противосудорожным действием и снижают уровень мелатонина в крови, с другой стороны мелатонин действует посредством гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и на бензодиазепиновые рецепторы [15]. Катамениальные

приступы прекращаются в менопаузу, которая является индикатором старения и, соответственно, снижения содержания мелатонина, с другой стороны патогенез катамениальной эпилепсии связан с половыми гормонами [4]. Ночные приступы протекают на фоне теоретически многократного увеличения мелатонина в ночные часы. Между тем такие исследования до настоящего времени не проводились. Повышение концентрации мелатонина в спинномозговой жидкости наблюдается после частых эпилептических припадков, однако это может быть связано с компенсаторными механизмами [6]. Согласно другим исследованиям, у больных с приступами разнообразного происхождения также нарушен ритм секреции мелатонина [9, 11].

Эпилепсия — широко распространенное, известное с древних времен заболевание (заболеваемость составляет 5—10 человек на 1000 населения) [3]. В настоящее время только у трети пациентов удается достигнуть медикаментозной ремиссии на фоне противосудорожной терапии. Режим дозирования противоэпилептических средств, индивидуальные особенности и др. оказывают существен-

ное влияние на успех лечения. Хронобиологические исследования эпилепсии показали, что, хотя эпилептические припадки непредсказуемы, большинство приступов эпилепсии склонны к повторению в определенное время дня. Для фокальной лобной эпилепсии характерны ночные припадки, для ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) — утренние и т.п. Выявлено изменение паттерна припадков в патофизиологии эпилептических синдромов: диурнальных, ноктурнальных, диффузных. Парциальные припадки на моделях экспериментальной эпилепсии складываются в правильный циркадный паттерн, указывающий на то, что припадки у человека также соответствуют точным критериям циркадных процессов [13]. Большинство эпилептических статусов происходит в дневное время [18]. Помимо циркадных, выявляются и сезонные изменения частоты эпилептических припадков. По данным, как отечественных, так и зарубежных авторов, обострение течения эпилепсии у большинства больных зависит от времени года и уровня солнечной активности [5, 7, 13].

Одной из причин снижения качества жизни больных с эпилепсией является психологическое неблагополучие, проявляющееся тревогой и депрессией. Ошибочно рассматривать депрессию у пациентов с эпилепсией как реакцию на основное заболевание. Такой подход может привести к несвоевременному выявлению и лечению депрессии. Результаты многих исследований свидетельствуют о тесной связи между регуляцией сна и настроения [16]. Нарушение сна представляет собой частое осложнение депрессии и одним из симптомов эпилепсии. Почти все пациенты с выраженной депрессией обнаруживают качественные или количественные нарушения сна. Для пациентов с депрессией характерны аномальные изменения циркадианных ритмов [8] и отчетливые нарушения архитектуры сна [17]. Бессонница часто предшествует появлению первых симптомов аффективного расстройства [12] и может сохраняться в периоде клинической ремиссии [14]. Нарушения сна в сочетании с хроническим заболеванием, таким как депрессия, могут оказывать значительное влияние на качество жизни, не меньшее, чем основное хроническое заболевание [10]. Таким образом, депрессия, сопутствующая неврологическому заболеванию, представляет собой тяжелое и потенциально хроническое осложнение, инвалидизирующее пациента. При депрессии и панических расстрой-

ствах ночной уровень мелатонина является низким. При сезонной депрессии (сезонном аффективном расстройстве) снижается выработка мелатонина из-за недостаточного количества солнечного света и, в связи с этим, уменьшением выработки серотонина. Для депрессии характерна бессонница (особенно пробуждения ближе к утру), потеря аппетита и снижение веса. Многие антидепрессанты усиливают выработку мелатонина, а прием мелатонина, в свою очередь, повышает уровень серотонина в центральной нервной системе. Таким образом, мелатонин помимо регуляции сна, также нормализует душевное и психическое состояние человека.

Непосредственное участие мелатонинергической системы в контроле электрической активности возбудимых тканей можно использовать в поиске индикаторов тяжести заболевания и/или оценки эффективности лечения. Судить о работе мелатонинергической системы можно оценивая плотность разных подтипов рецепторов мелатонина в тканях-мишенях, активности ферментов метаболизма или концентрации продуктов метаболизма в моче. Из перечисленных параметров наименьшей чувствительностью, но при этом наибольшей доступностью отличается уровень сульфатированных производных мелатонина в моче. Поэтому, научный и практический интерес представляет выявление особенностей взаимосвязи уровня метаболизма мелатонина и отдельных параметров у пациентов с эпилепсией.

Цель исследования: изучение концентрации основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина в утренней и вечерней моче у пациентов с фокальной симптоматической эпилепсией до и после лечения противосудорожными препаратами — карбамазепином и вальпроатом натрия.

Методика исследования. В исследование вошло 17 мужчин и 22 женщины от 21 до 43 лет с фокальной симптоматической эпилепсией. Определение 6-сульфатоксимелатонина в моче проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 5.

Результаты исследования.

1. Общая особенность — содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче всегда значительно больше утром ($31,37 \pm 5,15$ нг/мл), чем вечером

($8,16 \pm 5,48$ нг/мл, $P = 0,0036$). Вполне объяснимый результат, отражающий циркадную зависимость продукции мелатонина для здоровых. Т.о. у больных эпилепсией сохраняется правильная циркадная ритмичность выработки данного гормона. С другой стороны, это свидетельствует о том, что данный параметр может оказаться информативным в отношении заявленных целей.

2. Гендерные различия — средние значения сульфата мелатонина в моче мужчин утром ниже, а вечером выше, чем у женщин. Лечение противоэпилептическими препаратами сопровождается тенденцией к снижению концентрации метаболита мелатонина в обеих порциях мочи.

3. До лечения противоэпилептическими препаратами не было выявлено очевидной связи между качеством сна (оцениваемого по стандартной балльной системе). После проведенного лечения появляется отрицательная корреляция между качеством сна и уровнем мелатонина сульфата ($r = -0,56$, $P = 0,0115$), что отражает нормализацию контролирующей системы. Тесная отрицательная корреляция между уровнем депрессии (баллы) и концентрацией метаболита мелатонина в моче утром у мужчин ($r = -0,79$, $P = 0,0023$).

4. Концентрация метаболитов мелатонина в моче более выражено повышается у пациентов, у которых в ближайшие 6 месяцев не будет обострений (приступов).

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для разработки мероприятий по повышению эффективности противоэпилептической терапии (например, назначение агонистов мелатониновых рецепторов). Учитывая, что максимальная амплитуда колебаний концентрации метаболитов мелатонина отмечается в моче у женщин, то именно у пациенток с эпилепсией, после дополнительных исследований, будет возможно его использование в качестве маркера эффективности терапии или тяжести течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Роль эпифиза (шишковидной железы) в механизмах старения // Успехи геронтологии. 1998. № 2. С. 74—81.
2. Арашунян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // РМЖ. Неврология. 2006. 14 (23).

3. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия. М., 1994. С. 63.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых мужчин и женщин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010.
5. Мизун Ю.Г. Космос и здоровье. Как уберечь себя и избежать болезней. М.: Вече, АСТ, 1998. С. 368.
6. Bazil C.W., Short D., Crispin D., Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures // *Neurology*. 2000. Vol. 55, N 11. P. 1746—1748.
7. de Lima E., Soares J.M.Jr., del Carmen Sanabria Garrido Y., Gomes Valente S., Priel M.R., Chada Baracat E., Abrão Cavalheiro E., da Graça Naffah-Mazzacoratti M., Amado D. Effects of pineal ectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats // *Brain Res*. 2005. May 10. 1043(1—2):24—31.
8. Koenigsberg H.W., Teicher M.H., Mitropoulou V. et al. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression // *J. Psychiatr Res*. 2004; 38: 503—511.
9. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Uberos-Fernández J., F Moreno-Madrid, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations // *Neuropediatrics*. 2007. Vol. 38, N 3. P. 122—125.
10. Mouret J., Lemoine P., Minuit M.P. et al. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects: a polygraphic study // *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95: 37—43.
11. Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Molina-Carballo A. et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical Evidence // *Journal of Child Neurology*. 1998. Vol. 13, N 10. P. 501—509.
12. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders // *J Psychiatr Res* 2003; 37: 9-15.
13. Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizure and epilepsy // *Epilepsy Res*. 2000. N 42. P. 43—55.
14. Reynolds C.F. 3rd. Sleep and affective disorders: a minireview // *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 583—591.
15. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women // *Maturitas*. 2002. Apr 15. — 41 Suppl 1: S85—104.
16. Spoormaker V.I., van den Bout J. Depression and anxiety complaints: relations with sleep disturbances // *Eur psychiatry* 2005; 20:243—245.
17. Staner L., Cornette F., Maurice D. et al. Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia // *J Sleep Res* 2003; 12: 319—330.
18. Waterhaus E., Towne A., Boggs J. et al. Circadian distribution of status epilepticus // *Epilepsia*. 1996. 37: Suppl 5: 137.



19. Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. 2009. Т. 11. № 1.

20. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2014. Т. 16. № 2. URL: <http://e-pubmed.org/isu14-16-2.html>

REFERENCES

1. Anisimov V.N. *Uspekhi gerontologii*, 1998, no. 2, pp. 74—81.

2. Arashunyan E.B. *RMZh. Nevrologiya*, 2006, 14 (23).

3. Gusev E.I., Burd G.S. *Epilepsiya*, Moscow, 1994, p. 63.

4. Karlov V.A. *Epilepsiya u detey i vzroslykh muzhchin i zhenshin: Rukovodstvo dlya vrachey*, Moscow, Meditsina, 2010.

5. Mizun Yu.G. *Kosmos i zdorov'e. Kak uberech' sebya i izbezhat' bolezney*, Moscow, Veche, ACT, 1998, p. 368.

6. Bazil C.W., Short D., Crispin D., Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures, *Neurology*, 2000, volume 55, no. 11, pp. 1746—1748.

7. de Lima E., Soares J.M.Jr., del Carmen Sanabria Garrido Y., Gomes Valente S., Priel M.R., Chada Baracat E., Abrão Cavalheiro E., da Graça Naffah-Mazzacoratti M., Amado D. Effects of pineal ectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats, *Brain Res*, 2005, May 10, 1043(1-2):24-31.

8. Koenigsberg H.W., Teicher M.H., Mitropoulou V. et al. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression, *J. Psychiatr Res*, 2004; 38:503-511.

9. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Uberos-Fernández J., F Moreno-Madrid, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive

seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations, *Neuropediatrics*, 2007, volume 38, no. 3, pp. 122—125.

10. Mouret J., Lemoine P., Minuit M.P. et al. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects: a polygraphic study, *Psychopharmacology (Berl)*, 1988; 95:37-43.

11. Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Molina-Carballo A. et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical Evidence, *Journal of Child Neurology*, 1998, volume 13, no. 10, pp. 501—509.

12. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders, *J Psychiatr Res* 2003; 37: 9-15.

13. Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizure and epilepsy, *Epilepsy Res*, 2000, no. 42, pp. 43—55.

14. Reynolds C.F. 3rd. Sleep and affective disorders: a minireview, *Psychiatr Clin North Am*, 1987; 10: 583-591.

15. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women, *Maturitas*, 2002, Apr 15, 41 Suppl 1: S85-104.

16. Spoormaker V.I., van den Bout J. Depression and anxiety complaints: relations with sleep disturbances, *Eur psychiatry*, 2005; 20:243-245.

17. Staner L., Cornette F., Maurice D. et al. Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia, *J Sleep Res*, 2003; 12: 319—330.

18. Waterhaus E., Towne A., Boggs J. et al. Circadian distribution of status epilepticus, *Epilepsia*, 1996, 37: Suppl 5: 137.

19. *Zhurnal nauchnykh statey. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2009, volume 11, no. 1.

20. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*, 2014, volume 16, no. 2, available at: <http://e-pubmed.org/isu14-16-2.html>