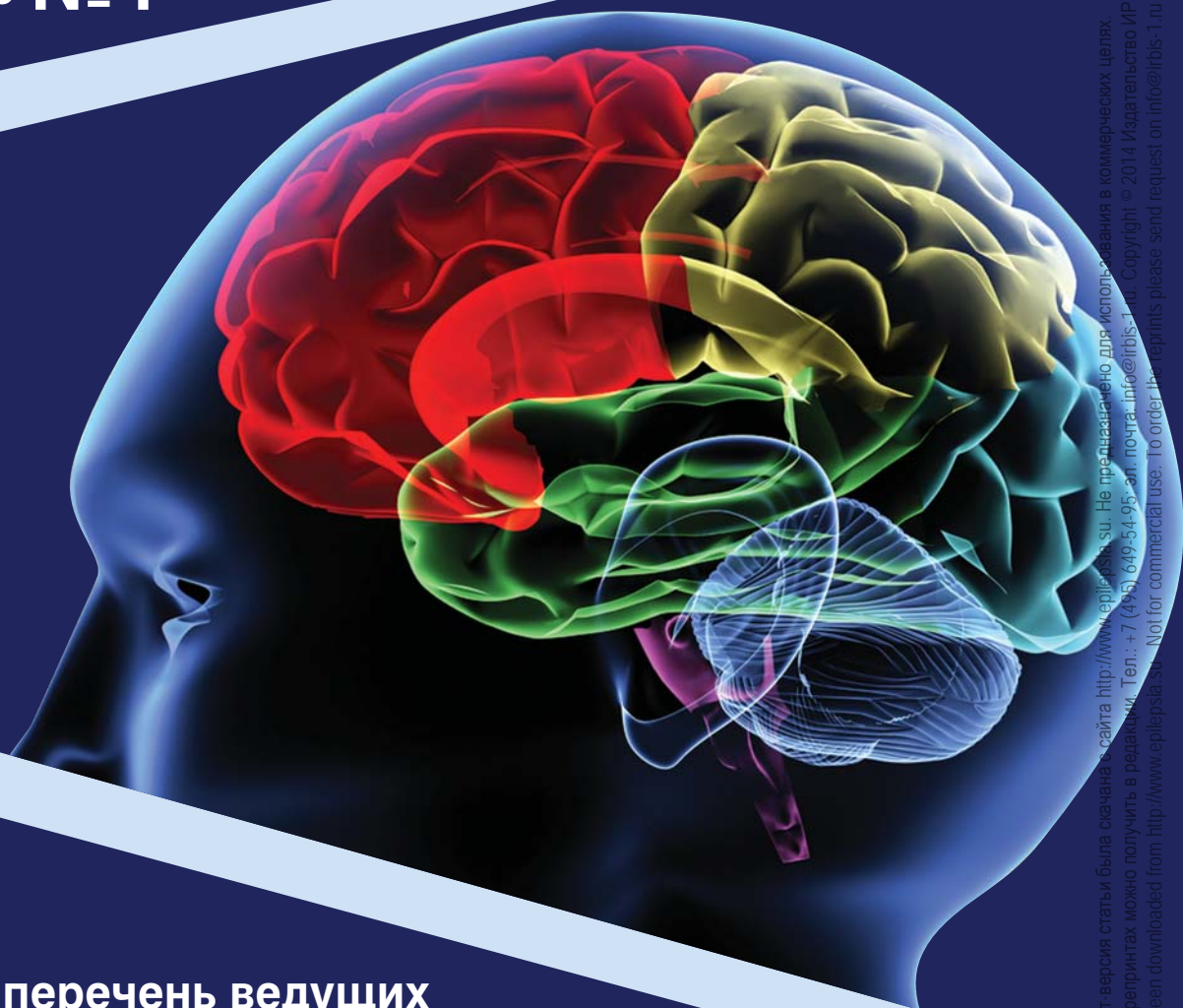


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕГУЛЯТОРА ЦИРКАДИАНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: выявлен достоверный рост значений вечерней экскреции мелатонина в весеннее время года по сравнению с осенним. У пациентов с ночными эпилептическими припадками ночная экскреция мелатонина в два раза ниже, чем у пациентов с дневными припадками. В весеннее время года вечерняя экскреция б-СОМТ увеличивается; концентрация утреннего уринарного б-СОМТ выше на фоне противосудорожной терапии препаратами вальпроевой кислоты по сравнению с карбамазепином.

Ключевые слова: циркадная система, мелатонин, противосудорожная терапия, вальпроевая кислота, карбамазепин, эпилепсия.

Все биологические процессы организма протекают волнообразно благодаря интерференции множества биологических ритмов (БР) то есть, по определению, регулярного, периодического повторения во времени характера и интенсивности жизненных процессов, отдельных состояний или событий. Таким образом, понятие здоровья, с точки зрения хронобиологии, можно рассматривать как волнообразный адаптационный процесс к меняющимся условиям окружающей среды, таким как смена дня и ночи, смена времен года, приводящие к изменению продолжительности светового дня, режима температуры, атмосферного давления и влажности окружающей среды и др.

Основной регулятор сезонных, циркадных биологических ритмов, реагирующий на изменение режима фотопериодичности и магнитного поля земли, – гормон эпифиза мелатонин (МЛТ).

МЛТ (N-ацетил-5-метокситриптамин) является продуктом превращения серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из триптофана и накапливается в дневные часы. Синтез мелатонина эффективно происходит только с наступлением темноты и резко снижается в светлую фазу суток [31]. Достаточно короткого светового импульса (силой 0,1-1 лк), чтобы подавить этот процесс.

Существует возрастзависимое снижение продукции МЛТ. У маленьких детей ночной уровень мелато-

нина выше дневного примерно в 40 раз [1]. В период полового созревания количество циркулирующего в крови гормона снижается и это неуклонное снижение продолжается на протяжении всей жизни: так, у лиц старше 80 лет его продукция практически в четыре раза ниже, чем у 20-летних [7].

Главными эффектами мелатонина являются следующие: 1) ритмрегулирующий – нормализует циркадные ритмы, регулируя цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, секрецию других гормонов и работу внутренних органов [18,30]; 2) антиоксидантный – подавляет как гидроксильные, так и пероксильные радикалы, стимулирует синтез некоторых антиоксидантных ферментов (глутатион пероксидаза, глутатион редуктаза). Снижение с возрастом уровня МЛТ коррелирует со снижением общего антиоксидантного потенциала сыворотки крови [1,2,22]; 3) иммуномодулирующий – принимает участие как в клеточном, так и в гуморальном иммунитете, оказывает стимулирующее влияние на кроветворение и потенцирует выработку периферическими иммункомпетентными клетками цитокинов [9].

При старении организма, различных заболеваниях изменяется содержание циркадного хронофактора мелатонина и ритмы его секреции и развивается десинхроноз.

Десинхроноз – изменение различных физиологических и психических функций организма в результате нарушения суточных ритмов его функциональных систем, либо формирование новых ритмов, связанных с болезнью [3].

Так, у слепых и плоховидящих людей со снижением зрения на 50-70% цикл «сон-бодрствование» составляет не 24 ч. Нарушение работы циркадианных часов, основным регулятором которых является МЛТ, приводит к увеличению риска когнитивных нарушений, развитию ожирения, диабета, рака [30]. Нарушение работы циркадианной системы отмечено при неврологических заболеваниях: при паркинсонизме, болезни Альцгеймера, хронической цереброваскулярной сосудистой недостаточности, фибромиалгии [4]. Снижение уровня содержания мелатонина в плазме крови определяется у больных с ише-

мическим инсультом. При этом наблюдается изменение нормального соотношения кортизол / МЛТ, дефекты в иммунном статусе и поведенческие расстройства (бессонница, увеличение депрессии) [12].

Эпилепсию можно рассматривать как десинхронизацию, так как не только изменяются физиологические ритмы, но и формируются новые ритмы, связанные с болезнью. Имеются неоспоримые доказательства причастности циркадной ритмичности к некоторым типам судорожных припадков. Эпилептические припадки склонны к повторению в определенное время дня. Большинство эпилептических статусов происходит в дневное время. В то же время введение мелатонина после экспериментального эпилептического статуса, хотя и ослабляло активность припадков, но не влияло на их циркадную ритмичность [21]. При экспериментальной эпилепсии парциальные припадки складываются в правильный циркадный паттерн, указывающий на то, что припадки у человека также соответствуют точным критериям циркадных процессов.

Паттерн припадков изменяется в патофизиологии эпилептических синдромов (диурнальные, ноктурнальные, диффузные). Для фокальной лобной эпилепсии характерны ночные припадки, для ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) – утренние и т.п. Резистентность к припадкам увеличивается в ночное и утреннее время от 0 до 9 ч, что проявляется в удлинении латентности и низкой смертности животных по сравнению с дневным и вечерним временем от 12 до 21 ч [24]. Нейроны мозжечковой области были наиболее резистентны к просудорожному действию пенициллина осенью и зимой по сравнению с весной и летом [29].

Сезонная ритмичность припадков, по-видимому, также связана с основным регулятором циркадианной системы. В экспериментальных исследованиях было также показано, что на фоне постоянного режима фотопериодичности изменяется судорожный порог (в феврале-апреле и июле-сентябре). Значимые сезонные различия отмечены для снижения порогов миоклонических и клонических приступов в эксперименте на моделях приступов, вызванных химическими агентами [19]. Сезонные обострения припадков согласно классификации МКБ-10 – неспецифические судороги (R 56.8) и припадки (G 40) – не зависят от географической широты: как в северном, так и в южном полушарии обострения приступов отмечаются в весенне-летнее время [5,27], не зависят от формы эпилепсии (идиопатические, симптоматические) и от возраста больных. В то же время при исследовании группы больных эпилепсией в возрасте от 5 до 15 лет выявлено, что обострения приходятся на конец весны и начало лета; для южного полушария – на ноябрь-декабрь; для лиц старше 15 лет – на весну (для южного полушария – с августа по октябрь) [27].

При отсутствии других изменений окружающей среды (светового, температурного, пищевого режимов) на снижение судорожного порога оказывает

влияние геомагнитное поле. Риск развития припадков возрастает, когда индексы 24-часовой геомагнитной активности превышают 20 нТ в период времени больший, чем 1-2 дня. Интенсивные всплески геомагнитной активности могут стать причиной внезапной смерти у лиц, страдающих эпилепсией. Смертность коррелирует с количеством дней, во время которых средняя геомагнитная активность превышает 50 нТ [8,20].

Первые подтверждения возможной роли мелатонина в лечении эпилепсии были выполнены на детях с фармакорезистентной эпилепсией [11,23,26]. Первый клинический случай применения мелатонина описан у девочки 1,5 мес. с тяжелой миоклонической эпилепсией, которая не купировалась «традиционными» противоэпилептическими препаратами (ПЭП), включая препараты вальпроевой кислоты, фенобарбитал, клоназепам, вигабатрин, ламотриджин и клобазам. В возрасте 29 мес. больная находилась в критическом состоянии, и в это время к противоэпилептической терапии был добавлен мелатонин. После лечения комбинацией мелатонин+фенобарбитал удалось добиться контроля над приступами. Однако при уменьшении дозы мелатонина припадки вновь участились, а после возобновления терапии мелатонином состояние вновь стабилизировалось. Все анализы и исследования до снижения дозы мелатонина, включая ЭЭГ, были в пределах возрастной нормы. На втором году лечения фенобарбитал был отменен, при этом состояние девочки оставалось стабильным и припадки не возобновлялись [23].

Хотя использование мелатонина в монотерапии в вечерней дозе 5-10 мг уменьшало частоту эпилептических приступов у детей с нарушениями сна различной этиологии [11], нормализуя сон, большинство исследований с мелатонином проводилось на фоне приема противоэпилептических препаратов (препаратов вальпроевой кислоты, вигабатрина, фенобарбитала и др.).

В другом исследовании мелатонин положительно влиял на нарушение сна у пациентов с эпилепсией, однако у четырех из шести детей возрастала частота припадков после отмены мелатонина. Следует отметить серьезные недостатки данного исследования: небольшое число и гетерогенность пациентов (шесть больных в возрасте от 9 мес. до 18 лет); назначение одной и той же дозы мелатонина (5 мг однократно, перед сном) без учета формы эпилепсии, возраста и веса пациентов. Sheldon S. не выявил просудорожных эффектов мелатонина [28].

На примере клинических исследований у более 200 детей с различными расстройствами сна показана целесообразность перорального применения низких доз мелатонина (3-5 мг), в т.ч. и при их сочетании с эпилептическими припадками. У трех детей с нарушениями процесса засыпания и миоклониями мелатонин купировал приступы, хотя попытки применения традиционных ПЭП для предотвращения припадков до этого

были безуспешными. Побочные явления после применения мелатонина также не отмечались [10].

В другом исследовании с участием шести детей с труднокурабельными приступами пероральное назначение 3 мг мелатонина за 30 мин. до сна к традиционной противосудорожной терапии приводило к клиническому уменьшению частоты припадков у пяти больных. Эпифизарный гормон при длительном (3 мес.) применении в комбинации с традиционной противоэпилептической терапией давал положительный клинический результат даже тогда, когда сама по себе противосудорожная терапия была неэффективной [26]. Применение мелатонина в дозе 3 мг за 30 мин. до сна в течение нескольких лет у двух детей с тяжело протекающей эпилепсией, с ранним дебютом и неэффективностью базисной противоэпилептической терапии приводило к снижению эпилептической активности на ЭЭГ и уменьшению частоты припадков. Спустя три месяца мелатонин был отменен, после чего припадки возобновились.

Назначение мелатонина в дозе 3 мг и 9 мг на протяжении не менее 6 мес. 31 ребенку с диагнозом эпилепсия в медикаментозной ремиссии потенцировало противосудорожный эффект карбамазепина, способствовало возрастанию антиоксидантных свойств крови, увеличивало активность глутатионредуктазы. Эпифизарный гормон при длительном применении в комбинации с традиционной противоэпилептической терапией давал положительный клинический результат даже в тех случаях, когда в изолированном виде он уже не приносил успеха [14,15]. Однако во всех представленных выше исследованиях исходное содержание мелатонина в биологических средах не определялось, хотя коррекция любыми гормональными препаратами, включая мелатонин, подразумевает их базисное определение.

Работы по исследованию базисного содержания мелатонина у больных эпилепсией малочисленны. У 30 детей с фебрильными судорогами концентрация мелатонина в крови была практически в три раза ниже по сравнению с контрольной группой испытуемых без эпилепсии с респираторной инфекцией [13]. В исследованиях Pargoska J. у 110 детей с фармакорезистентной генерализованной эпилепсией секреция дневного мелатонина оказалась ниже, чем в группе больных эпилепсией и здоровых [25].

Следует отметить, что зарегистрированные в России препараты мелатонина не имеют эпилепсию в показаниях к медицинскому применению. Более того, прием ряда мелатонинсодержащих лекарственных средств при эпилепсии противопоказан. Поэтому мы не можем рекомендовать применение данных препаратов при эпилепсии в условиях реальной практики, несмотря на наличие вышеописанных клинических исследований.

Исследование роли основного регулятора циркадианной системы МЛТ у взрослых, больных эпилепсией, весьма скудно и противоречиво. В России пи-

лотные исследования проводятся с 2007 г. по настоящее время на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Было исследовано 1770 припадков у 87 больных симптоматической и/или криптогенной фокальной эпилепсией.

Согласно международной классификации эпилептических припадков (Киото, Япония, 1981) у 54 больных симптоматической и/или криптогенной фокальной эпилепсией определялись следующие типы приступов: простые (815 припадков), сложно парциальные (673 припадков) и вторично-генерализованные (282 припадков), которые распределились на два пика обострений, связанных с сезонностью – весной и осенью.

Продукцию мелатонина изучали на основании концентрации и экскреции в вечернее и ночное время его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) иммуноферментным методом с помощью тест-системы 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Bühlmann Laboratories AG, Швейцария) на базе кафедры клинической фармакологии и радиобиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Оценивали вечернюю (за 1 ч до сна), ночную концентрацию (утром) и экскрецию мелатонина (концентрацию X на объем мочи).

Сезонные различия содержания основного регулятора циркадианной системы в виде МЛТ уринарного метаболита определялись согласно календарным временам года как у больных фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсией, так и здоровых. При сравнении указанных групп сохраняется правильный ритм секреции мелатонина – минимальные значения вечерней экскреции и максимальные значения утренней экскреции, что соответствовало максимальной выработке мелатонина во время сна. Сезонные различия в обеих группах (эпилепсия-здоровые) были недостоверны. Между тем, у больных эпилепсией наблюдался достоверный рост значений вечерней экскреции мелатонина в весеннее время года по сравнению с осенним. В ранее выполненном исследовании экскреции уринарного 6-COMT у здоровых подростков зимой, на фоне укороченного светового дня, отмечалось преобладание уровня гормона с 8 до 20 ч по сравнению с другими сезонами [6]. Однако, так же как и в нашем исследовании, экскреция гормона в весенний период была выше, чем осенью.

Так как из 53 больных у 11 были изолированные ночные припадки, отдельно изучали содержание мелатонина в двух группах: с ночными и дневными приступами. Весьма важен тот факт, что у больных с ночными припадками ночная экскреция мелатонина оказалась практически в два раза ниже, чем у больных с дневными.

Gupta M. и соавт. (2006) изучали влияние совместного применения карбамазепина или препаратов вальпроевой кислоты с мелатонином у детей с эпи-

лепсией на протяжении 10 дней. Авторы показали, что вечерняя концентрация мелатонина на фоне лечения карбамазепином в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты [17]. Эти различия связывали с фармакокинетикой мелатонина в условиях разного влияния противосудорожных препаратов на оксидативный стресс. Концентрация мелатонина в настоящем исследовании была достоверно выше у больных, получавших препараты вальпроевой кислоты, по сравнению с карбамазепином ($p < 0,05$).

Однако если судорожные припадки действительно влияют на содержание мелатонина, то и прием различной противосудорожной терапии может по-разному влиять на уровень 6-COMT. В нашем исследовании получены достоверные различия по концентрации утреннего уринарного 6-COMT, который оказался в два раза выше на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты ($49,28 \pm 6,717$ нг/мл) по сравнению

с карбамазепином ($20,00 \pm 3,554$ нг/мл). Подобная тенденция наблюдалась и для экскреции вальпроевой кислоты, однако не достигала достоверных значений.

Заключение

Таким образом, у больных фокальной симптоматической эпилепсией сохранялся правильный циркадный ритм секреции мелатонина, аналогичный группе здоровых; наблюдался достоверный рост значений вечерней экскреции мелатонина в весеннее время года по сравнению с осенним. У пациентов с ночными припадками ночная экскреция мелатонина в два раза ниже, чем у пациентов с дневными припадками. В весеннее время года вечерняя экскреция 6-COMT увеличивается; концентрация утреннего уринарного 6-COMT выше на фоне противосудорожной терапии препаратами вальпроевой кислоты по сравнению с карбамазепином.

Литература:

- Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике. СПб. 2007; 40 с.
- Арутюнян А.В., Козина Л.С. Полифункциональное антиоксидантное действие мелатонина. Всероссийская научно-практическая конференция «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований». СПб. 2008; 4-5.
- Водолажская М.Г., Бейер Э.В. Сравнительная оценка нарушений внутреннего отсчета времени и эмоционального поведения крыс с поврежденным стриатумом и гиппокампом. Физиол. журн. 2001; 87 (2): 70-81.
- Левин Я.И. Мелатонин в неврологической практике. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 111-115.
- Мизун Ю.Г. Космос и здоровье. Как уберечь себя и избежать болезней. М. 1998; 368 с.
- Плехова Е.И., Турчина С.И. Годовые и циркадные ритмы экскреции мелатонина у здоровых мальчиков-подростков. По материалам Третьего международного симпозиума Компании Ново Нордиск (Дания) для врачей-эндокринологов «Проблемы детской эндокринологии». 17-19 сентября 1998 г. Крым.
- Тананакина Е.Н. Эффективность применения препарата мелатонина у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и сочетанной экстрагенитальной патологией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 3: 31-38.
- Bureau Y.R., Persinger M.A. Geomagnetic activity and enhancement mortality in rats with acute (epileptic) limbic lability. Int J Biometeorol. 1992; 36 (4): 226-232.
- Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J., Herrera J.L., Fernández-Montesinos R., Guerrero J.M., Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. Curr Opin Investig Drugs. 2006 May; 7 (5): 423-31.
- Connolly M.B., Hamilton D., Freeman R.D., Laudon M. Melatonin treatment of nonepileptic myoclonus in children. Jan JE. Dev Med Child Neurol. 1999 Apr; 41 (4): 255-259
- Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlemann G., and Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. Biological Signals and Receptors. 1999; 8 (1-2): 105-110.
- Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients. Scand. J. Immunol. 1999; 50: 228-231.
- Guo J.F., Yao B.Z. Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2009; 11 (4): 288-290.
- Gupta M., Gupta Y.K., Agarwa S., Aneja S., Kalaivani M., Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia. 2004; 45 (12): 1636-1639.
- Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kohli K.A. randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58 (5): 542-7.
- Gupta M., Aneja S., and Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsy and Behavior. 2004; 5 (3): 316-321.
- Gupta M., Kohli K., Gupta Y.K. Modulation of serum concentrations of melatonin by carbamazepine and valproate. Indian J Physiol Pharmacol. 2006; 50 (1): 79-82.
- Honma S., Kanematsu N., Katsuno Y., Honma K. Persistence of circadian oscillation while locomotor activity and plasma melatonin levels became aperiodic under prolonged continuous light in the rat. Neurosci Lett. 1996 Sep 20; 216 (1): 49-52.
- Locher W., Faedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI Seasonal influences on maximal electrochock and PTZ seizure thresholds. Epilepsy Res. 1996; 25 (1): 3-10.
- Persinger M.A. Increased geomagnetic activity and the occurrence of bereavement hallucinations: evidence for melatonin-mediated micro seizing in the temporal lobe. Neurosci Lett. 1988; 88 (3): 271-274.
- Petkova Z., Tchekalarova J., Pechlivanova D., Moyanova S., Kortenska L., Mitreva R., Popov D., Markova P., Lozanov V., Atanasova D., Lazarov N., Stoynev A. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2014 Feb; 31: 198-208.
- Mayo J.C., Sainz R.M., Antoli I., Herrera F., Martin V., Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. Cell Mol Life Sci. 2002 Oct; 59 (10): 1706-13.
- Molina-Carballo A., Munoz-Hovos A., Reiter R.J., Sanchez-Forte M. et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years experience. J Pineal Res. 1997 Sep; 23 (2): 97-105.
- Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizure and epilepsy. Epilepsy Res. 2000; 42: 43-55.
- Paprocka J., Dec R., Jamroz E. et al. Melatonin and childhood refractory epilepsy – a pilot study. Medical Science Monitor. 2010; 16 (9): 389-396.
- Peled N., Shorer Z., Peled E., Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. Epilepsia. 2001 Sep; 42 (9): 1208-10.
- Ribeiro A.S., Felgueira R.M., Guilhoto L.M.F. Seasonal presentation of epileptic seizures in a community. Epilepsia. 2005; 4 (6): 244.

28. Sheldon S. H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet*. 1998; 351 (9111): 1254.
29. Torshin V.I., Vlasova I.G. Biorhythmic aspects of seizure activity. *Bull Exp Biol*

- Med. 2001 Nov; 132 (5): 1025-8.
30. Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2013 Dec 19; 52 (1): 1-16. (Waterhaus et al., 1996

31. Wurtman R.J., Roth W., Altschule M.D., Wurtman J.J. Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1961 Apr; 36: 617-24.

References:

- Anisimov V.N. Melatonin: role in the body and used in the clinic [*Melatonin: rol' v organizme i primeneniye v klinike*]. SPb. 2007; 40 s.
- Arutyunyan A.V., Kozina L.S. Multifunctional antioxidant effect of melatonin. All-Russian scientific-practical conference "50 years of melatonin: results and perspectives." [*Polifunktsional'noe antioksidantnoe deistvie melatonina. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «50 let melatoninu: itogi i perspektivy issledovaniy»*]. SPb. 2008; 4-5.
- Vodolazhskaya M.G., Beier E.V. *Fiziol. zhurn.* 2001; 87 (2): 70-81.
- Levin Ya.I. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (2): 111-115.
- Mizun Yu.G. Space and health. How to protect yourself and prevent disease [*Kosmos i zdorov'e. Kak uberech' sebya i izbezhat' boleznei*]. Moscow. 1998; 368 s.
- Plekhnova E.I., Turchina S.I. Annual and circadian rhythms of melatonin excretion in healthy adolescent boys. According to the materials of the Third International Symposium Novo Nordisk (Denmark) for endocrinologists "Problems of Pediatric Endocrinology." [*Godovye i tsirkadnye ritmy ekskretsiy melatonina u zdorovykh mal'chikov-podrostkov. Po materialam Tret'ego mezhdunarodnogo simpoziuma Kompanii Novo Nordisk (Daniya) dlya vrachei-endokrinologov «Problemy detskoj endokrinologii»*]. 17-19 September 1998 Crimea.
- Tananakina E.N. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2014; 3: 31-38.
- Bureau Y.R., Persinger M.A. Geomagnetic activity and enhancement mortality in rats with acute (epileptic) limbic lability. *Int J Biometeorol*. 1992; 36 (4): 226-232.
- Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J., Herrera J.L., Fernández-Montesinos R., Guerrero J.M., Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006 May; 7 (5): 423-31.
- Connolly M.B., Hamilton D., Freeman R.D., Laudon M. Melatonin treatment of nonepileptic myoclonus in children. *Jan JE. Dev Med Child Neurol*. 1999 Apr; 41 (4): 255-259
- Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlemann G., and Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biological Signals and Receptors*. 1999; 8 (1-2): 105-110.
- Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients. *Scand. J. Immunol*. 1999; 50: 228-231.
- Guo J.F., Yao B.Z. Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009; 11 (4): 288-290.
- Gupta M., Gupta Y.K., Agarwa S., Aneja S., Kalaivani M., Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1636-1639.
- Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kohli K.A. randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (5): 542-7.
- Gupta M., Aneja S., and Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy and Behavior*. 2004; 5 (3): 316-321.
- Gupta M., Kohli K., Gupta Y.K. Modulation of serum concentrations of melatonin by carbamazepine and valproate. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006; 50 (1): 79-82.
- Honma S., Kanematsu N., Katsuno Y., Honma K. Persistence of circadian oscillation while locomotor activity and plasma melatonin levels became aperiodic under prolonged continuous light in the rat. *Neurosci Lett*. 1996 Sep 20; 216 (1): 49-52.
- Locher W., Faedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI Seasonal influences on maximal electrochock and PTZ seizure thresholds. *Epilepsy Res*. 1996; 25 (1): 3-10.
- Persinger M.A. Increased geomagnetic activity and the occurrence of bereavement hallucinations: evidence for melatonin-mediated micro seizing in the temporal lobe. *Neurosci Lett*. 1988; 88 (3): 271-274.
- Petkova Z., Tchekalarova J., Pechlivanova D., Moyanova S., Kortenska L., Mitreva R., Popov D., Markova P., Lozanov V., Atanasova D., Lazarov N., Stoynev A. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Feb; 31: 198-208.
- Mayo J.C., Sainz R.M., Antoli I., Herrera F., Martin V., Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Oct; 59 (10): 1706-13.
- Molina-Carballo A., Munoz-Hovos A., Reiter R.J., Sanchez-Forte M. et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years experience. *J Pineal Res*. 1997 Sep; 23 (2): 97-105.
- Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizure and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000; 42: 43-55.
- Paprocka J., Dec R., Jamroz E. et al. Melatonin and childhood refractory epilepsy – a pilot study. *Medical Science Monitor*. 2010; 16 (9): 389-396.
- Peled N., Shorer Z., Peled E., Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*. 2001 Sep; 42 (9): 1208-10.
- Ribeiro A.S., Felgueira R.M., Guilhoto L.M.F. Seasonal presentation of epileptic seizures in a community. *Epilepsia*. 2005; 4 (6): 244.
- Sheldon S. H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet*. 1998; 351 (9111): 1254.
- Torshin V.I., Vlasova I.G. Biorhythmic aspects of seizure activity. *Bull Exp Biol Med*. 2001 Nov; 132 (5): 1025-8.
- Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2013 Dec 19; 52 (1): 1-16.
- Wurtman R.J., Roth W., Altschule M.D., Wurtman J.J. Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1961 Apr; 36: 617-24.

THE BASIC REGULATOR OF THE CIRCADIAN SYSTEM IN EPILEPSY

Avakyan G.N., Oleinikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: there were significant increase in the values of the evening melatonin excretion in the spring of the year compared to the autumn. In patients with epilepsy, nocturnal seizures, nocturnal melatonin excretion two times lower than in patients with daytime seizures. In the spring, the evening excretion increased COMT 6; concentration morning urinary 6-COMT higher with anticonvulsant therapy with valproic acid compared with carbamazepine.

Key words: circadian system, melatonin, anticonvulsant therapy, valproic acid, carbamazepine, epilepsy.