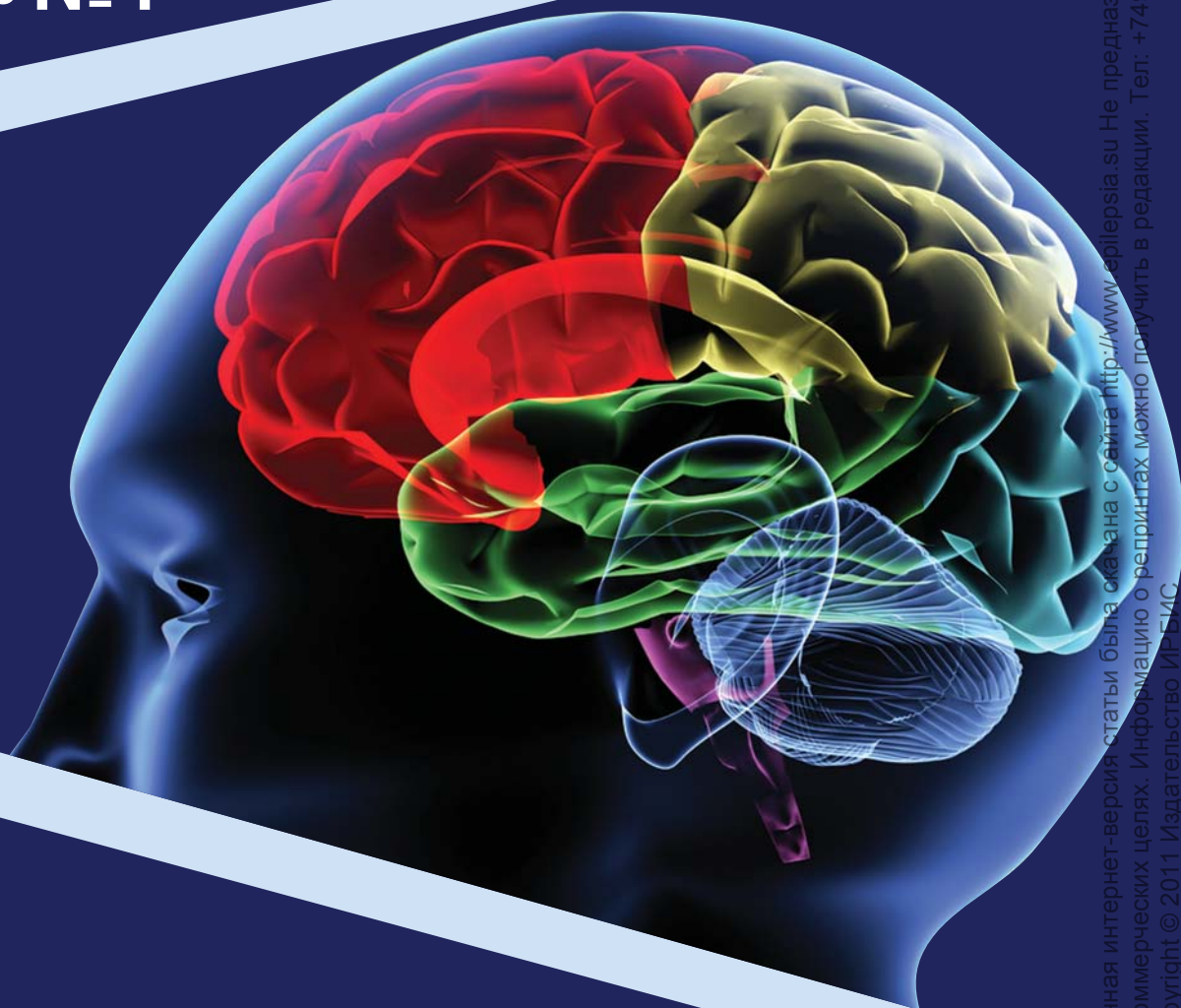


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

ЭПИЛЕПСИЯ И ГОРМОН ЭПИФИЗА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

**ГБОУ ВПО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России**

Резюме: гормон эпифиза мелатонин является основным регулятором биологических ритмов. Он оказывает влияние на сон, биоэлектрическую активность головного мозга и эпилептические припадки. Большинство как экспериментальных, так и клинических работ указывают на противосудорожные свойства мелатонина. Однако, в литературе нет данных о содержании мелатонина у взрослых больных с эпилепсией и эпилептическими синдромами. В связи с этим было предпринято исследование содержания мелатонина у взрослых больных эпилепсией. Оценивали вечернюю (за 1 час до сна), ночную концентрацию (утром) и экскрецию мелатонина у 54 больных фокальной симптоматической эпилепсией в возрасте от 21 до 47 лет. Было выявлено, что эпилептические припадки провоцируют снижение концентрации мелатонина в организме.

Ключевые слова: мелатонин, эпилепсия, циркадный ритм

Эпилепсия занимает 3-е место в структуре неврологических заболеваний. Исходя из распространенности эпилепсии 5-10 человек на 1000 населения [3] и того факта, что население земного шара в ноябре 2011 года перешагнуло 7-миллиардный рубеж [7], можно говорить о 70 миллионах больных, из которых только у трети удастся достигнуть медикаментозной ремиссии на фоне противосудорожной терапии.

Хронобиологические исследования эпилепсии показали, что, хотя эпилептические припадки непредсказуемы и их развитие зависит от многих экзогенных и эндогенных причин, таких как режим дозирования, особенности индивидуальной фармакокинетики противосудорожных препаратов, депривация сна и др., тем не менее, большинство приступов при 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 [38]. Большинство эпилептических статусов происходит в дневное время [50].

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 [6,27, 38].

В экспериментальных исследованиях показано, что на фоне постоянного режима фотопериодичности в феврале-апреле и июле-сентябре изменяется судорожный порог. Значимые сезонные различия отмечены для снижения порогов миоклонических и клонических приступов, вызванных химическими агентами в эксперименте [28].

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 [6,39], 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 обострения приходятся на конец весны и начало лета; для южного полушария – на ноябрь-декабрь; для лиц старше 15 лет – на весну (для южного полушария – период с августа по октябрь) [39].

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 [15,37].

Основным регулятором биологических ритмов (сезонных, циркадных), реагирующим на изменения режима фотопериодичности и магнитного поля Земли, является гормон эпифиза **мелатонин**, который оказывает влияние на сон, биоэлектрическую активность головного мозга и эпилептические припадки. Солнечный свет необходим для эндогенной регуляции выработки мелатонина. 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. Существуют и другие данные, указывающие, 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 [40]. Катамениальные приступы прекращаются в менопаузу, которая является индикатором старения и, соответственно, снижения содержания мелатонина, с другой стороны патогенез катамениальной эпилепсии связан с половыми гормонами [5,34]. Ночные приступы протекают на фоне теоретически многократного увеличения мелатонина в ночные часы. Между тем такие исследования до настоящего времени не проводилось. Повышение концентрации мелатонина в спинномозговой жидкости наблюдается после частых эпилептических припадков, однако это может быть связано с компенсаторными механизмами [11]. Согласно другим исследованиям, у больных с приступами разнообразного происхождения также нарушен ритм секреции мелатонина [32,33].

Эпидемиологические исследования также указывают на более низкую представленность эпилепсии в Южной Европе, где больше солнечных дней по сравнению со Скандинавией и Северной Европой, хотя имеются и другие данные [13].

В доступной литературе значительно больше данных, указывающих на противосудорожное действие мелатонина. Так, мелатонин стабилизирует электрическую активность и приводит к быстрой синхронизации на электроэнцефалограмме [10].

Удаление эпифиза облегчает формирование эпилептиформной активности у кроликов, сусликов и крыс. Введение мелатонина на таком фоне обеспечивает защитный эффект [12,27,41,42,]. На экспериментальных моделях, вызванных химическими агентами, моделях максимального электрошока (МЭШ), посттравматических конвульсий, при судорогах, спровоцированных нейротоксичностью, влиянием возбуждающих аминокислот (каината, квинолината,

глутамата) и др., мелатонин оказывает противосудорожное действие при первично-генерализованных припадках, [2,4,14,29,30,49]. Противосудорожный эффект мелатонин оказывает и на припадки, вызванные цианидом и хлоридом железа [44,51].

Введение в желудочки мозга мелатонина предотвращало у мышей припадки, вызванные каинатом, глутаматом, N-метил-D аспаратом. Однако мелатонин неэффективен при пентилентетразол-индуцированных судорогах. В связи с этим предполагается его возможная потенциальная роль при «grand mal» эпилепсии [26]. В то же время антитела к мелатонину, инъекцируемые в желудочки мозга, обладают эпилептогенным действием [17]. Повышая порог электрошока (в довольно большой дозе – 50 мг/кг), мелатонин отчетливо потенцирует противосудорожную активность карбамазепина и фенobarбитала [24].

Доказаны следующие механизмы противосудорожного действия мелатонина: изменение ГАМК-эргической и серотонинергической трансмиссии [43]; ингибирование глутаматных рецепторов в мозге, которое стимулирует продукцию дофамина и считается естественным антиконвульсантом [47]; подавление внутриклеточной аккумуляции ионов кальция; изменение возбудимости клеток гиппокампа и проводимости в гиппокампальных синапсах [48], а также антиоксидантные свойства: в низких дозах – ослабление эксайтотоксической гибели нейронов и апоптоза в гиппокампе, амигдале, периформной коре [19].

Первые подтверждения возможной правомерности применения мелатонина в лечении эпилепсии были выполнены на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией, невосприимчивой к обычным методам лечения. Хотя использование мелатонина в монотерапии в вечерней дозе 5-10 мг уменьшало частоту эпилептических приступов у детей [18], большинство исследований с мелатонином проводилось на фоне приема противосудорожных препаратов (препаратов вальпроевой кислоты, вигабатрина, фенobarбитала и др.).

Первый клинический случай применения мелатонина описан у девочки 1,5 месяцев с тяжелой миоклонической эпилепсией, которая не купировалась «традиционными» противосудорожными препаратами (ПЭП), включая препараты вальпроевой кислоты, фенobarбитал, клоназепам, вигабатрин, ламотриджин и клобазам. В возрасте 29 месяцев больная находилась в прекоматозном состоянии, и в это время к противосудорожной терапии был добавлен мелатонин. После лечения комбинацией мелатонин + фенobarбитал 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 [31].

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 (6 больных в возрасте от 9 месяцев 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 [46].

На примере клинических исследований у более 200 детей с различными расстройствами сна показана целесообразность перорального применения низких доз мелатонина (3–5 мг), в том числе 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. Побочных явлений после применения мелатонина также не отмечались [16].

В другом исследовании с участием 6 детей с труднокурабельными приступами пероральное назначение 3 мг мелатонина за 30 минут до сна к традиционной противосудорожной терапии приводило к клиническому уменьшению частоты припадков у пяти больных. Эпифизарный гормон при длительном (3 месяца) применении в комбинации с традиционной противоэпилептической терапией давал положительный клинический результат даже тогда, когда сама по себе противосудорожная терапия была неэффективной [36]. 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 у обоих пациентов и уменьшению частоты припадков. Спустя три месяца мелатонин был отменен, после чего припадки возобновились [45].

Назначение мелатонина в дозе 3 мг и 9 мг на протяжении не менее 6 месяцев 31 ребенку с диагнозом эпилепсия в медикаментозной ремиссии потенцировал противосудорожный эффект карбамазепина, способствовал возрастанию антиоксидантных свойств крови, увеличивал активность глутатион редуктазы. 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 [21,22,25]. Однако во всех представленных выше исследованиях исходное содержание мелатонина в биологических средах не определялось, хотя коррекция любы-

ми 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 3 раза ниже по сравнению с контрольной группой испытуемых без эпилепсии с респираторной инфекцией [20]. В исследованиях Паргоска J. у 110 детей с фармакорезистентной генерализованной эпилепсией секреция дневного мелатонина оказалась ниже, чем в группе больных эпилепсией и здоровых [35].

В литературе нет данных о содержании мелатонина у взрослых больных с эпилепсией и эпилептическими синдромами. В связи с этим в период с 2007 по настоящее время на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России проводились исследования содержания мелатонина у взрослых больных эпилепсией. Исследовано 54 больных фокальной симптоматической эпилепсией в возрасте от 21 до 47 лет (38 женщин, 16 мужчин), в том числе 11 больных с изолированными ночными припадками. 43 пациента получали монотерапию препаратами вальпроевой кислоты [21] и карбамазепина [22]. Больных, не получающих никакого лечения, к началу исследования было пять. Впоследствии трем пациентам назначался карбамазепин, двум – препараты вальпроевой кислоты. Сезонность выработки мелатонина у животных является общепризнанным фактом и с ним связывают циклы размножения. Человек – существо социальное, теоретически менее подвержен сезонности, так как способен к произвольному выбору освещенности, температурного режима, времени засыпания и др.

Согласно международной классификации эпилептических припадков (Киото (Япония), 1981) у 54 больных фокальной симптоматической эпилепсией определялись следующие типы приступов: простые (186 припадков), сложно парциальные (125 припадков) и вторично-генерализованные (150 припадков), которые распределялись по месяцам (см. рисунок 1). Выявляются 2 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 Минздравсоцразвития. Оценивали вечернюю (за 1 час до сна), ночную концентрацию (утром) и экскрецию мелатонина (концентрацию X на объем мочи).

При сравнении больных фокальной симптоматической эпилепсией и здоровых сохраняется правильный ритм секреции мелатонина и сезонные различия

в обеих группах; значения были недостоверны. Между тем, у больных эпилепсией наблюдался достоверный рост значений вечерней экскреции мелатонина в весеннее время года по сравнению с осенним. Значения 6-COMT практически не отличались (рисунок 2). 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 часов по сравнению с другими сезонами [8]. Однако, также 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 2 раза ниже, чем у больных с дневными (рисунок 3).

Gupta M. и соавт. (2006), изучали влияние совместного применения карбамазепина или препаратов вальпроевой кислоты с мелатонином у детей с эпилепсией 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 [23]. 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 2 раза выше на фоне приема препаратов

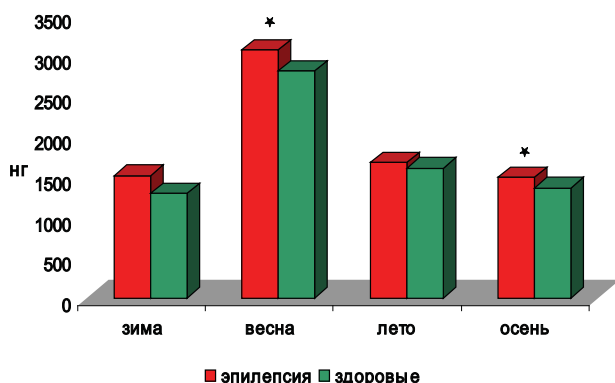
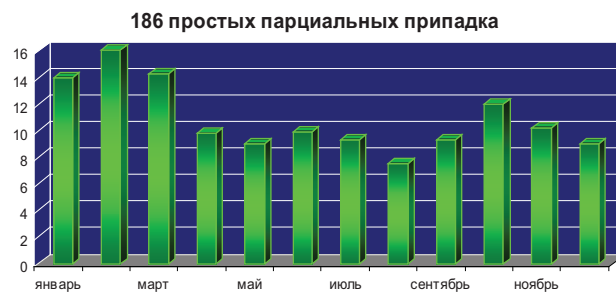
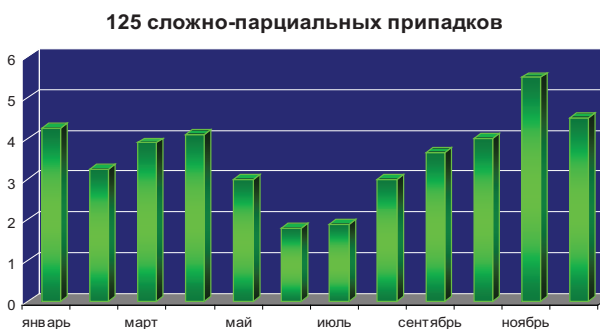


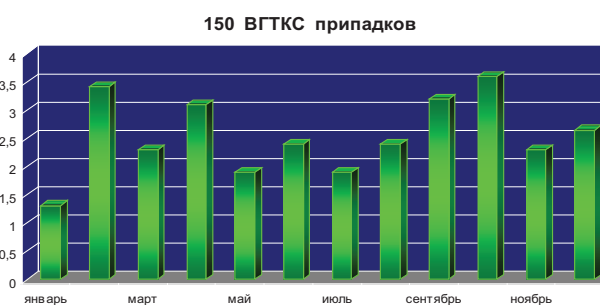
Рисунок 2. Вечерняя экскреция 6-COMT в моче в зависимости от времени года у больных фокальной эпилепсией.



А



Б



В

Рисунок 1. Распределение простых парциальных (А), сложно-парциальных (Б) и вторично-генерализованных припадков (С) по месяцам.

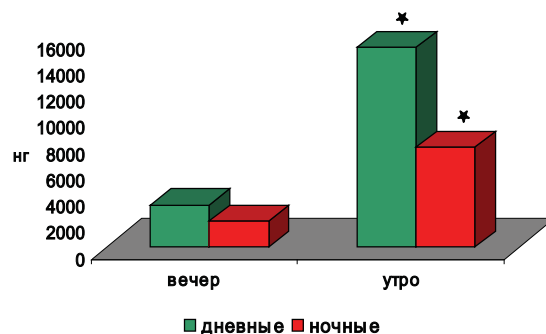


Рисунок 3. Сравнительный анализ экскреции 6-COMT дневных и ночных приступов весной.

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.

Забор мочи для определения 6-COMT проводился в разные сроки от назначения стартовой терапии (от 2 до 6 месяцев). Базовая противосудорожная терапия назначалась 3 пациентам – карбамазепин (Финлепсин-ретард), 2 пациентам – вальпроат (Депакин хроно). У всех больных как до лечения, так и после сохранялся правильный циркадный ритм выработки мелатонина. При этом отмечалась четкая тенденция к увеличению показателей уровня 6-COMT на фоне лечения ПЭП. После назначения стартовой терапии у 3 больных наступила стойкая ремиссия, у остальных отмечались единичные приступы. Подбор дозы препарата осуществлялся на основе клинико-электроэнцефалографических, фармако-ЭЭГ исследований, определения концентрации содержания ПЭП в сыворотке крови. Концентрация 6-COMT (нг/мл) в моче до и после 2-х месячного приёма базисных ПЭП у больных эпилепсией в утреннее время также превышала вечерние значения. Различия по концентрации при сравнении «утро до приёма – утро после приёма ПЭП» и «вечер до при-

ёма и после приёма ПЭП» были примерно одинаковые: отличались между собой в 3,3-3,37 раза. Поскольку выборка была малочисленной, статистический анализ проводили по закону парных зависимых выборок, на основе которого полученные результаты оказались достоверными.

Таким образом, у больных фокальной симптоматической эпилепсией:

- сохраняется правильный циркадный ритм секреции мелатонина, аналогичный группе здоровых;
- у пациентов с ночными припадками ночная экскреция мелатонина в 2 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;
- эпилептические припадки провоцируют снижение концентрации мелатонина в организме, о чем свидетельствует снижение концентрации уринарного 6 COMT, а назначение адекватной противосудорожной терапии увеличивает его содержание.

Литература:

1. Анисимов В. Н. Роль эпифиза (шишковидной железы) в механизмах старения // Успехи геронтологии. – 1998; 2: 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. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. – 2005. – С.277-294.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых мужчин и женщин. // Рук. для врачей. – М.: Медицина. – 2010. – 718 с.
6. Мизун Ю.Г. Космос и здоровье. Как уберечь себя и избежать болезней. // М.: Вече, АСТ. – 1998. – С.368.
7. Михайленко Ю. Увеличение численности населения Земли до 7 млрд человек должно стать сигналом к действию для всех стран. // ИТАР ТАСС. – 2011.-27/10.
8. 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 года.- Крым.- Украина.
9. Ardura J., Andres J., Garmendia J.R., Ardura F. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. // J Child Neurol. – 2010.- Jul; 25(7) – P. 888-91. // Epub – 2010.- May 26.
10. Armstrong S.M., Redman J.R. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? Med Hypotheses. – 1991. – 34. – P. 300-309.
11. Bazil C.W., Short D., Crispin D., and Zheng W., "Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures." // Neurology. - Vol. 55, №11. – 2000. - P. 1746–1748.
12. Bindoni M., Rizzo R. Hippocampal evoked potentials and convulsive activity after electrolytic lesions of the pineal body in chronic experiments in rabbits. // Arch. Sci. Biol. – 1965. – 49. – P. 223–233.
13. Breivik N., Reiher T. Epilepsy in children in the Sunnmøre // District Tidsskr Nor Laegeforen. -2008.- 128(18).-P. 2049-51.
14. Borowicz K.K., Kaminski R., Gasior M. et al. Influence of melatonin upon the protective action of conventional antiepileptic drugs against maximal electroshock in mice. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1999. – 9. – P. 185–190.
15. Bureau Y.R., Persinger M.A. Geomagnetic activity and enhancement mortality in rats with acute (epileptic) limbic lability // Int J Biometeorol. – 1992. – 36. – 4. - P.226-232.
16. Connolly MB, Hamilton D, Freeman RD, Laudon M. Melatonin treatment of non-epileptic myoclonus in children. Jan JE. // Dev Med Child Neurol. – 1999. - Apr;41(4). – P. 255-259.
17. Fariello R.G., Bubenik G.A., Brown G.M. et al., "Epileptogenic action of intraventricularly injected antimelatonin antibody." // Neurology, vol. 27.-1997.-no.6.-P.267–270.
18. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlmann G., and Wittkowski W. "Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results." // Biological Signals and Receptors. 1999. - Vol. 8, № 1-2. - P. 105–110.
19. Giusti P., Lipartiti M., Franceschini D. et al. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats //FASEB J. – 1996. – V. 10. – P. 891-896.
20. Guo J.F. and Yao B.Z., "Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures." // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. - 2009- Vol. 11, № 4. - P. 288–290.
21. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwa S., Aneja S., Kalaivani M., and 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. - Vol. 45, №12. - P. 1636–1639.
22. 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. – Nov.58(5):542-7.
23. 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.
24. Gupta Y.K., Gupta M., Chaudhary G., Kohli K. Modulation of antiepileptic effect of phenytoin and carbamazepine by melatonin in mice. // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2004. - Mar.26(2):99-102.

25. 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.- Vol. 5, № 3. - P. 316–321.
26. Lapin I.P., Mirzaev S.M., Ryzov I.V., Oxenkrug G.F. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentylenetetrazole in mice. //J Pineal Res. - 1998. - 24:215-218.
27. 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 pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. //Brain Res. - 2005. - May 10. - 1043(1-2):24-31.
28. 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). - P. 3-10.
29. Manev H., Tolga U.Z., Kharlamov A., and Joo J.Y. "Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats." //FASEB Journal. - 1996. - Vol. 10, №13. - P. 1546–1551.
30. Mevissen M., Ehert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. //Neurosci Lett. - 1998. - 257:13-16.
31. Molina-Carballo A., Muñoz-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.
32. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Uberos-Fernández J., F Moreno-Madrid., and Acuña-Castroviejo D. "Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations." //Neuropediatrics. - 2007. - Vol. 38, № 3. - P. 122–125.
33. 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, № 10. - P. 501–509.
34. Ostrowska Z. Menopause, obesity, and bone status. //Postepy Hig Med Dosw (Online). - 2009. - Feb 11. - 63:39-46.
35. Paprocka J., R. Dec, Jamroz E. et al., "Melatonin and childhood refractory epilepsy—a pilot study." //Medical Science Monitor. - 2010. - Vol. 16, № 9 - P. 389–396.
36. Peled N., Shorer Z., Peled E., Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurological deficit disorders. //Epilepsia. - 2001. - 42:1208-1210.
37. 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. - P.271-274.
38. Quigg M. Circadian rhythms:interactions with seizure and epilepsy. //Epilepsy Res. - 2000. - №42. - P. 43-55.
39. Ribeiro A.S., Felgueira R.M., Guilhoto L.M.F. Seasonal presentation of epileptic seizures in a community Epilepsia. - 2005. - V.4. - S.6. - P. 244.
40. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women. //Maturitas. - 2002. - Apr 15. - 41 Suppl 1:S85-104.
41. Romijn H.J. The pineal: a tranquilizing organ? //Life Sci. - 1978. - №23. - P. 2257-2274.
42. Rudeen P.K., Philo R.C., Symmes S.K. Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized Mongolian gerbil. //Epilepsia. - 1980. - №21. - P. 149–154.
43. Sanchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Munoz-Hovos A., Molina-Carballo A., Acuna-Castroviejo D., Molina-Font The effect of melatonin as anti-convulsant and neuron protector. //J.A.Rev Neurol. - 1997 Aug. - 25(144):1229-34.
44. Srivastava A.K., Gupta S.K., Jain S., Gupta Y.K. Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of posttraumatic seizures in rats. //Methods Find Exp Clin Pharmacol. - 2002. - №24. - P. 145-149.
45. Saracz J. and Rosdy B. "Effect of melatonin on intractable epilepsies." //The Orvosi Hetilap. - 2004. - Vol. 145. - № 51. - № 2583–2587.
46. Sheldon S. H. "Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children." //The Lancet. - 1998. - Vol. 351, № 9111. - P. 1254.
47. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis:fact and hypothesis. //Int.J. Neurosci. 2001. - №107. - P.77-85.
48. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizurethreshold. //Epilepsia. - 2005. - 46. - №4. - P. 473-480.
49. Yildirim M., Marangoz C. Brain Res. Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats.- 2006 Jul 12. - 1099(1):183-8.
50. Waterhaus E., Towne A., Boggs J. et al.Circadian distribution of status epilepticus. //Epilepsia. - 1996. - 37: Suppl 5: 137.
51. Yamamoto H., Tang H.W. Antagonistic effect of melatonin against cyanide-induced seizures and acute lethality in mice. // Toxicol Lett. - 1996. - №87. - P.19-24.

EPILEPSY AND PINEAL HORMONE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Oleynikova, O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan, G.G., Lagutin Yu.V., Avakyan G.N..

SBEI HPE «RNSMU named after N.I. Pirogov» Ministry of Healthcare and Social Development of Russia

Abstract: The pineal gland hormone melatonin is the main regulator of biological rhythms. It affects sleep, brain bioelectric activity and seizures. The majority of experimental and clinical studies are confirmed the anticonvulsant properties of melatonin. However, in the scientific literature there is no data on the concentration of melatonin in adult patients with epilepsy and epileptic syndromes. Thus study of melatonin in adult patients was developed. The evening (1 hour before bedtime), night concentrations (morning), and excretion of melatonin in 54 patients with focal symptomatic epilepsy at the age of 21 to 47 years were evaluated. It was found that seizures provoke a decrease of melatonin concentration.

Key words: *melatonin, epilepsy, circadian rhythm*