



# INFLUENCE OF DRUG THERAPY ON THE URINARY CONCENTRATION OF SULFATOXYMELATONIN IN PATIENTS WITH EPILEPSY.

*Oleinikova<sup>1</sup> O.M., Kareva<sup>1,2</sup> E.N., Avakyan<sup>1</sup> G.N., Bogomazova<sup>1</sup> M.A., Krylova<sup>2</sup> I.N., Bondarchuk<sup>2</sup> N.G.*

<sup>1</sup> Russian State Medical University, department of neurology, Moscow.

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named I.M. Sechenov, department of pharmacology, Moscow.

**Abstract:** 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 effectiveness of antiepileptic therapy (for example, prescription of melatonin receptor agonists).

**Keywords:** melatonin, focal epilepsy, 6-sulphatoxymelatonin.

# ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ УРИНАРНОГО СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ.

*Олейникова<sup>1</sup> О.М., Карева<sup>1,2</sup> Е.Н., Авакян<sup>1</sup> Г.Н., Богомазова<sup>1</sup> М.А., Крылова<sup>2</sup> И.Н., Бондарчук<sup>2</sup> Н.Г.*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра неврологии ЛФ, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, кафедра фармакологии лечебного факультета, г. Москва

**Аннотация:** определяли уринарную концентрацию метаболита мелатонина - 6-сульфатоксимелатонина – у пациентов с фокальной эпилепсией. Полученные результаты могут быть использованы для разработки мероприятий по повышению эффективности противосудорожной терапии (например, назначение агонистов мелатониновых рецепторов).

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

**Введение.** Эпилепсия – довольно широко распространенное, известное с древних времен заболевание (заболеваемость составляет 5-10 человек на 1000 населения) [3]. Первое официальное упоминание об эпилепсии принадлежит Гиппократу (460 - 377 г. до н.э.). Вместе с тем, в настоящее время только у трети пациентов удается достигнуть медикаментозной ремиссии на фоне противосу-

дорожной терапии. Это связано со многими факторами. Режим дозирования противоэпилептических средств, индивидуальные особенности и др. оказывают существенное влияние на успех лечения. Хронобиологические исследования эпилепсии показали, что, хотя эпилептические припадки непредсказуемы, 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 [10]. Большинство эпилептических статусов происходит в дневное время [12]. 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, 10].

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. 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 [11]. 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 [8, 9].

Также показано, что мелатонин оказывает влияние на сон, биоэлектрическую активность мозга. При депрессии и панических расстройствах ночной уровень мелатонина снижается. 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 ночью, 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 исследовании 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 системы). 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 несколько 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 ампли-





туда 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: 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. // Рук. для врачей. - М.: Медицина. – 2010. - 718 с.
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., and Zheng W., "Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures." // Neurology. - Vol. 55, №11. – 2000. - 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 pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. // Brain Res. – 2005. – May 10. - 1043(1-2):24-31.
8. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Uberos-Fernández J., FMoreno-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.
1. 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.
9. Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizure and epilepsy. // Epilepsy Res. – 2000. – №42. - P. 43-55.
10. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women. // Maturitas. – 2002. - Apr 15. - 41 Suppl 1: S85-104.
11. Waterhaus E., Towne A., Boggs J. Et al. Circadian distribution of status epilepticus. // Epilepsia. – 1996. - 37: Suppl 5: 137.

