

ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ МЕЛАТОНІНУ. ХРОНОПЕРІОДИЧНА ЗАЛЕЖНІСТЬ**В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, О.І. Захарчук, О.В. Пішак, О.О. Громик***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці**Кафедра медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки (зав. - проф. В.П. Пішак)***Реферат**

Мета - з'ясувати фармакологічні ефекти ендо- та екзогенного мелатоніну в якості доповнення до базисної протисудомної терапії у зв'язку із його нейропротекторними властивостями.

Результати й обговорення. Препарати мелатоніну (екзогенний мелатонін та його безіндолні структурні аналоги - агомелатін, рамелтеон, тазімелтеон) активно застосовують для лікування та профілактики багатьох захворювань. У експериментальних і клінічних працях вказується на протисудомні властивості таблетованих препаратів мелатоніну в дозах від 1 до 3 мг перед сном. Хронобіологічними дослідженнями доведено залежність судомних нападів від часу доби, рівня сонячної активності та сезонних коливань.

Висновок. Аналіз літературних джерел показав, що у хворих із епілептичними нападами спостерігається зниження концентрації мелатоніну в крові. Використання протисудомних препаратів призводить до виникнення оксидантного стресу із подальшим ураженням нейронів. Відповідно, підвищення концентрації вільних радикалів призводить до наростання захворювання. Враховуючи антиоксидантні властивості мелатоніну, з'ясовано доцільність використання мелатоніну разом із базовою протисудомною терапією.

Ключові слова: мелатонін, шишкоподібна залоза, судоми, епілепсія, хроноритми

stress with subsequent neuronal damage. Accordingly, the increased concentration of free radicals leads to disease progression.

Conclusion. *Considering the antioxidant properties of melatonin, the use of melatonin along with base anticonvulsant therapy appears feasible.*

Keywords: *melatonin, pineal gland, seizures, epilepsy, chronorhythms*

Гормон мелатонін вважається одним із найважливіших відкриттів у фармакології ХХ століття. Мелатонін є основним регулятором біологічного годинника людини. Ритм продукції гормону регулюється світловою фазою доби [6].

Основні етапи біосинтезу мелатоніну (МТ) добре вивчені. Синтез гормону здійснюється у шишкоподібній залозі (ШЗ), його джерелом служить амінокислота триптофан, яка надходить до пінеалоцитів - клітин ШЗ, - із судинного русла і через 5-гідрокситриптофан перетворюється на серотонін. Лімітуючим чинником у синтезі гормону служить активність ферменту N-ацетилтрансферази (N-АТ) контролюючого попередника - N ацетилсеротоніну, надалі за участю гідроксиіндол-О-метилтрансферази (ГІОМТ) N ацетилсеротонін перетворюється на мелатонін (рис. 1). Принципово важливим є факт циркадіанної (білядобової від 22 до 26 год) періодичності вироблення у пінеалоцитах біологічно активних сполук. Синтез МТ ефективно відбувається лише із настанням темряви і знижується у світлу фазу доби. Достатньо короткого світлового імпульсу ($\approx 0.1-1$ lux), щоб загальмувати цей процес. У денні години у ШЗ, навпаки, накопичується серотонін. Період напівжиття гормону в крові становить близько 30 хв [1, 3].

Чисельність фізіологічних ефектів МТ загальновідома, найбільш важливі з них мають доказову базу. Особливе значення має захисна здатність МТ щодо ядерної і мітохондріальної ДНК. Мелатонін відновлює ритм сну, полегшує засинання, відновлює природній циркадний цикл, усуває денну сонливість; покращує настрій і пси-

Abstract**ANTICONVULSANT EFFECTS OF MELATONIN: CHRONOPERIODIC DEPENDENCE**

V.P. PISHAK, M.I. KRYVCHANSKA, O.I. ZAKHARCHUK, O.V. PISHAK, O.O. GROMYK

Bukovina State Medical University, Chernivtsi

Aim. *To identify the pharmacological effects of endogenous and exogenous melatonin as a supplement to basic anticonvulsant therapy due to its neuroprotective properties.*

Methods. *The relevant literature was reviewed.*

Results. *Preparations of melatonin (exogenous melatonin) are currently used for the treatment and prevention of many diseases. Many experimental and clinical studies point to the anticonvulsant properties of melatonin. Chronobiological studies show that seizures are dependent on the time of day, the level of solar activity, and seasonal fluctuations. The analysis of the literature showed that patients with epileptic seizures have a decrease in the blood concentration of melatonin. The use of anticonvulsants leads to oxidative*

хічний стан; володіє антистресовим ефектом. МТ нормалізує артеріальний тиск, у зв'язку із регулюючим впливом на ендокринну систему; уповільнює процеси старіння (захищає клітинну ДНК, дезактивує вільні радикали) збільшує тривалість життя; укріплює імунітет; володіє антиоксидантним ефектом; відомий також протипухлинний ефект МТ, що обумовлений багатьма чинниками: посилення протипухлинного імунітету, зниження радикальної активності, нормалізація гормонального тла і взаємодія із RZR/ROR рецепторами; МТ усуває деякі форми головного болю; володіє протисудомним ефектом.

Поширеність епілепсії у більшій кількості розвинених країн досягає 0,8-1,2% у популяції. При цьому не менше одного нападу протягом життя переносять 5% населення, у 20-30% хворих захворювання залишається на все життя. Пріоритетом лікування епілепсії є повне припинення нападів. Разом із тим, задовільний контроль над нападами досягається тільки у 65-70% пацієнтів хворих на епілепсію. У частини хворих протиепілептичні препарати викликають збільшення частоти нападів і побічних ефектів, трансформацію нападів, погіршення ЕЕГ-характеристик.

Епілепсія - це хвороба, яка виникає у результаті надмірної патологічної електричної активності окремих ділянок головного мозку, що

призводить до періодичних судомних нападів. Епілептичні напади пов'язані з гіперсинхронним електричним розрядом у нейронах головного мозку. Приблизно у 2 зі 100 чоловік в Україні неспровоковані напади виникають хоча б раз у житті. Однак, поодинокі напади не означають, що людина страждає на епілепсію. Для встановлення діагнозу епілепсії, зазвичай, необхідна наявність хоча б двох неспровокованих нападів. Навіть поява незначних нападів потребує лікування, оскільки вони можуть бути небезпечними під час водіння автомобілем та іншими транспортними засобами, плавання, робіт на висоті, під водою, електротехнічних робіт, тощо. Лікування, зазвичай, містить медикаментну терапію. У хворих на епілепсію із частими нападами спостерігається знижений рівень нічної секреції МТ. Перебіг епілепсії загострюється залежно від сезону року та рівня сонячної активності. У широкомасштабних дослідженнях описано сезонну присутність у навколишньому середовищі потенційних "етіологічних чинників" епілепсії [8].

Хронобіологічні дослідження епілепсії показали, що хоча епілептичні напади непередбачувані і їх розвиток залежить від багатьох екзогенних та ендогенних причин, таких як режим дозування, особливості індивідуальної фармакокінетики протисудомних препаратів, депривація

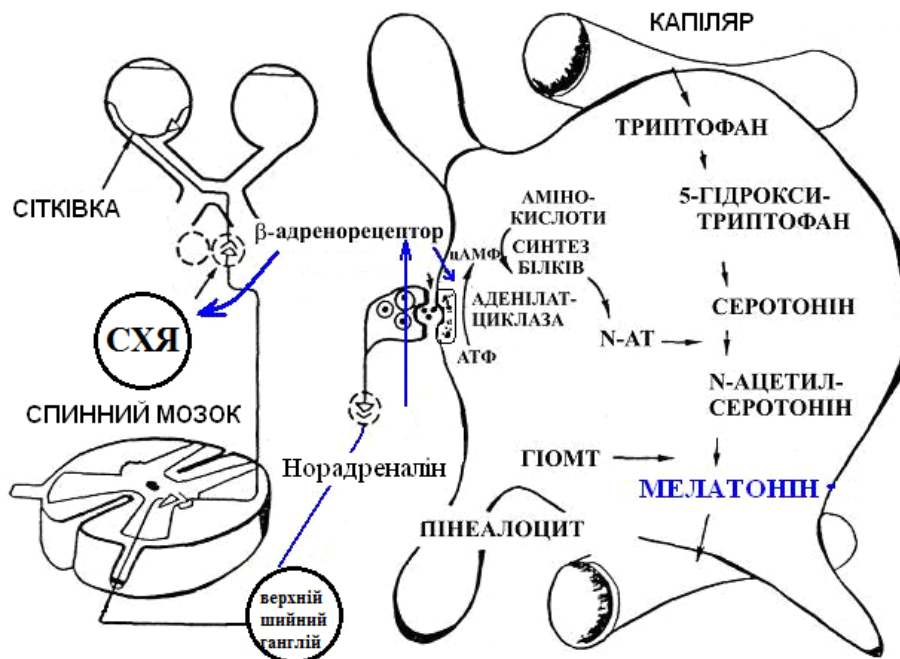


Рис. 1

Основні етапи біосинтезу мелатоніну в шишкоподібній залозі та нервові шляхи регуляції цього процесу
N-АТ - арилалкіламін-*N*-ацетилтрансфераза-1, *ГІОМТ* - гідроксиіндол-*O*-метилтрансфераза, *СХЯ* - супрахіазматичні ядра гіпоталамуса

сну та ін., тим не менше, більшість епілептичних нападів схильні до повторення у певний час доби. Слід зазначити, що більшість із них відбувається у денний час доби. Нічні напади перебігають на тлі багаторазового збільшення концентрації мелатоніну в нічні години. Підвищення рівня МТ у спинномозковій рідині спостерігається після частих епілептичних нападів, однак це може бути пов'язано із компенсаційними механізмами [5]. Згідно із іншими дослідженнями, у хворих із нападами різноманітного походження також порушений ритм секреції МТ [7].

Крім циркадних, виявляють і сезонні зміни частоти епілептичних нападів. За даними як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, загострення перебігу епілепсії у більшій кількості хворих залежить від пори року і рівня сонячної активності [7]. У експериментальних дослідженнях показано, що на тлі постійного режиму фотоперіодичності у лютому-квітні й липні-вересні змінюється судомний поріг [13].

Основним регулятором біологічних ритмів (сезонних, циркадних), що реагує на зміни режиму фотоперіодичності є гормон епіфіза МТ, який впливає на сон [17], біоелектричну активність головного мозку та епілептичні напади. Сонячне світло необхідне для ендогенної регуляції вироблення МТ. Найбільш висока секреція МТ уночі й у молодому віці. Пік секреції у крові припадає на 02.00-03.00 години ночі. Із віком пік секреції МТ зменшується у кілька разів. Значно більше даних, що вказують на протисудомну дію МТ. Так, МТ стабілізує електричну активність і призводить до швидкої синхронізації біоелектричних потенціалів на електроенцефалограмі [13]. Нейрофізіологічні властивості МТ полягають у забезпеченні адекватного рівня біоелектричної активності головного мозку і асоціації із циркадними ритмами. Добові зміни судомної активності головного мозку у людини припускають причетність залежного від часу біологічного сигналу. Фармакологічні зміни ритму ендогенного МТ могли б забезпечити корисну терапевтичну антиепілептичну стратегію.

Одним із механізмів протиепілептичної дії МТ може бути результат специфічної взаємодії між гормоном і його рецепторами у неокортексі. Однак, циркадні ритми опірності нейронів різних ділянок головного мозку до нападів у різний час

дня і року іноді бувають прямо протилежними, засвідчуючи про зворотні зв'язки між епілептогенними і антиепілептогенними структурами головного мозку [8].

Доведено наступні механізми протисудомної дії МТ: зміна ГАМК-ергічної та серотонінергічної трансмісії; інгібування глутаматних рецепторів у головному мозку, яке стимулює продукцію дофаміну і вважається природним антиконвульсантом; пригнічення внутрішньоклітинної акумуляції іонів кальцію; зміна збудливості клітин гіпокампа і провідності у гіпокампальних синапсах, а також антиоксидантні властивості: у низьких дозах - ослаблення ексайтотоксичної загибелі нейронів і апоптозу в гіпокампі, амигдалі, периформній корі. Перші підтвердження можливої правомірності застосування МТ у лікуванні епілепсії були виконані на пацієнтах із фармако-резистентною формою захворювання, що не піддається звичайним методам лікування. Хоча використання МТ у монотерапії у вечірній дозі 5-10 мг зменшувало частоту епілептичних нападів у дітей, більшість досліджень із МТ проводили на тлі прийому протиепілептичних препаратів (вальпроєвої кислоти, вігабатрину, фенобарбіталу та ін.) [13].

Видалення епіфіза полегшує формування епілептиформної активності у кроликів, ховрахів та щурів. Уведення МТ на такому тлі забезпечує захисний ефект [7]. Уведення у шлуночки мозку МТ запобігало нападами у мишей, що викликані каїнатом, глутаматом та N-метил-D аспаратом. Водночас, антитіла до МТ, що ін'єктуються у шлуночки мозку, володіють епілептичним ефектом. Підвищуючи поріг електрошоку, МТ (у досить високій дозі - 50 мг/кг) чітко потенціює протисудомну активність карбамазепіну і фенобарбіталу [13, 16]. Із іншого боку, у фармакологічних концентраціях 1 ммоль/л МТ збільшував частоту епілептиформної активності в експериментальних тварин протягом дня, але не у нічний час. Цей ефект пригнічувався застосуванням антагоністів мелатонінових рецепторів [12].

У дослідах на мишах і щурах ін'єкції дуже високих доз МТ (до 200 і навіть 400 мг/кг) поряд із обмеженням локомоторної активності тварин перешкоджали розвитку коразолових судом, а його внутрішньошлуночкове введення кішкам пригнічувало оубаїнові конвульсії [5]. Застосуван-

ня у малих дозах (від 1 до 6 мг/кг) у тесті максимального електрошоку збільшувало виживаність тварин порівняно із контрольною групою більш ніж на 60%. Уведення МТ на такому тлі забезпечувало захисний ефект [4, 11].

Перші клінічні праці із дослідження проти-конвульсійних властивостей МТ з'явилися у 1992 р., коли R. Sandyk et al. [14] показали, що МТ у високих дозах знижує рівень гама-аміномасляної кислоти у гіпоталамусі й корі головного мозку.

Перший клінічний випадок застосування МТ описаний у дівчинки 1,5 місяців із тяжкою міоклонічною епілепсією, що лікувалася "традиційними" протиепілептичними засобами, включаючи препарати вальпроєвої кислоти, фенобарбітал, клоназепам, вігабатрин, ламотриджин і клобазам. У віці 29 місяців хвора перебувала у прекоматозному стані, й у цей час до протиепілептичної терапії був доданий МТ. Після лікування комбінацією мелатонін+фенобарбітал вдалося контролювати напади. Однак, при зменшенні дози МТ напади почастішали, а після відновлення терапії мелатоніном стан знову стабілізувався. Усі аналізи і дослідження до зниження дози МТ, включаючи ЕЕГ, були у межах вікової норми. На другому році лікування фенобарбітал був відмінений, при цьому стан дівчинки залишався стабільним і напади не поновлювалися [10].

Застосування МТ у дорослих хворих із скроневою епілепсією призводило до змін на електроенцефалограмі у вигляді збільшення α -ритму і появи патологічних форм активності. Згодом S. Sheldon [15] встановив, що МТ у дозі 5 мг перорально у дітей зменшував частоту нападів після 2-тижневого курсу із поверненням до висхідної частоти нападів після скасування. Епіфізарний гормон при тривалому, 3-місячному, застосуванні в комбінації з традиційною протиепілептичною терапією давав позитивний клінічний результат навіть у випадках, коли вона вже не приносила успіху і діти переставали на неї реагувати.

Епілептичні напади провокують зниження рівня МТ в організмі, про що свідчить зниження концентрації уринарного 6 сульфатоксимелатоніну (ранковий метаболіт мелатоніну) у раніше нелікованих пацієнтів, а призначення протисудомної терапії збільшувало його вміст [4].

На підставі клінічно-нейрофізіологічного дослідження 78 хворих на епілепсію показано не-

обхідність динамічного сезонного контролю нейрофізіологічних параметрів біоелектричної активності головного мозку і рівня продукції МТ; комплексне обстеження треба проводити чотири рази на рік, у жінок - додатково під час обох фаз менструального циклу. Зазначається [8], що при дослідженні різноманітних форм епілепсії не виявлено якісних зрушень у ритмах продукції МТ. Рівень продукції мінімальний у вечірній, і максимальний у нічний час доби. Продукція МТ була знижена у хворих на епілепсію, із переважно нічними нападами, а також при використанні як протиепілептичного препарату карбамазепіну. Співвідношення рівня продукції епіфізарного МТ різниться у здорових чоловіків і жінок: виявлено максимальні значення у жінок у фолікулярну фазу циклу; у хворих на епілепсію міжстатеві відмінності залежно від фази гормонального циклу були нівельовані.

Висновок

Порушення синтезу МТ може бути однією із причин підвищеної генерації у мозковій тканині вільних радикалів, що в свою чергу сприяє виникненню епілептичного процесу. Тривале вживання протисудомних препаратів підвищує утворення вільних радикалів, що призводить до оксидантного стресу із подальшою загибеллю нейронів. Підвищення концентрації вільних радикалів сприяє наростанню захворювання (дегенерація нейронів, зниження синтезу глутатіону в епілептичному вогнищі). Із урахуванням згаданих антистресових і антиоксидантних властивостей МТ стає зрозумілою необхідність його вживання пацієнтами. Вважають [2, 9], що МТ необхідно додавати до базової протисудомної терапії й у зв'язку із наявністю у нього нейропротекторних властивостей як інгібітора глутаматних рецепторів і активатора ГАМК-рецепторів.

Отож, МТ має досить коротку фармакологічну історію і його потенціал ще не повністю розкритий. Обізнаність клініцистів і науковців із можливостями МТ, як лікарського засобу, буде сприяти поліпшенню здоров'я пацієнтів із різноманітною патологією та виявами функціонального десинхронозу.

Література

1. Arushanyan E.B. The driver of the circadian rhythm - the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus as a possible

- target for the action of psychotropic drugs. *Experiment and clinical pharmacology* 1998; 61 (30): 67-73. Russian (Арушанян Э.Б. Водитель циркадианного ритма - супрахиазматические ядра гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств. *Эксперимент и клинич. фармакология* 1998; 61(30): 67-73).
2. Arushanyan E.B. The participation of the pineal gland in the brain anti-stress protection. *Advances Physiol. Science* 1996, 27 (3): 31-50. Russian (Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга. *Успехи физиол. наук* 1996; 27(3): 31-50).
 3. Arushanyan E.B., Beyer E.V. Suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and the organization of daily periodism. *Chronobiology and chronomedicine*, ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. - Moscow: Triada-X, 2000, 65-81. Russian (Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. *Хронобиология и хрономедицина*; под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. - М.: Триада-Х, 2000., 65-81).
 4. Avakian G.N., Oleinikova O.M., Karev E.N. etc. The content of urinary 6-sulfatoxymelatonin during treatment of patients with epilepsy: a pilot clinical study. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, 4: 32-36. Russian (Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н. и др. Содержание уринарного 6-сульфатоксимелатонина на фоне лечения больных эпилепсией: пилотное клиническое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; 4: 32-36).
 5. Banach M., Gurdziel E., Jedrych M., Borowicz K.K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy *Pharmacological report* 2011; 63: 1-11.
 6. *Chronobiology and chronomedicine* . - Ed. S. Rapoport, Frolova, L. Khetagurova. - М., 2012. - 480 p. Russian (Хронобиология и хрономедицина. - Под ред. С. Рапопорта, В. Фролова, Л. Хетагуровой. - М., 2012. - 480 с.).
 7. de Lima E., Soares J.M., del Carmen S.G., et al. Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res.* 2005; 1043(1-2): 24-31.
 8. Denisova S.V. Features seasonal changes brain activity and production of melatonin circadian factors in epilepsy. Moscow, 2008. - 24с. Russian (Денисова С.В. Особенности сезонных изменений биоэлектрической активности головного мозга и продукции циркадного фактора мелатонина при эпилепсии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Светлана Владимовна Денисова. - Москва, 2008. - 24с.).
 9. Malinowska N.K. Melatonin: yesterday, today and tomorrow. *Clinical medicine* 2002, 80 (6): 71-73. Russia (Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра. *Клин. мед.* 2002; 80(6): 71-73).
 10. Molina-Carballo A., Munoz-Hovos A., Reiter R.J. et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *Pineal Res.* 1997; 23(2): 97-105.
 11. Molina-Carballo A., Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M. et al. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations *Neuropediatrics* 2007; 38(3): 122-125.
 12. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci.* 2003; 73: 2603-2610.
 13. Oleinikova O.M., Karev E.N., Bohomazov M.A. etc. Epilepsy and pineal hormone: the current state of the problem. *Epilepsy and paroxysmal states* 2011, 4: 22-27. Russian (О.М. Олейникова, Е.Н. Карева, М.А. Богомазов и др. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2011; 4: 22-27.)
 14. Sandyk R., Tsagas N., Anninos P.A. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Neurosci* 1992; 63(1-2): 125-135.
 15. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998; 351: 1254.
 16. Srivastava A.K., Gupta S.K., Gupta Y.K. Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of posttraumatic seizures in rats. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2002; 24: 145-149.
 17. Zakharchuk O.I., Pishak V.P., Krivchanska M.I. Biological rhythmic and sleep. *Scientific Bulletin of the Uzhgorod University* 2013, 2 (47) : 145-149. Ukraine (Захарчук О.І., Пішак В.П., Кривчанська М.І. Біологічні ритми і сон. *Науковий вісник Ужгородського університету* 2013; 2 (47): 145-149).