

УДК 612.826.34

РОЛЬ ЭПИФИЗА В ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**Трофимова Алина Сергеевна**

Студентка Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург),
trofimova.alina65@gmail.com

Маклакова Ирина Юрьевна

Заведующая кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного
медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент (г.Екатеринбург),
makliu@mail.ru

Аннотация

В статье рассмотрены основные функции эпифиза, его роль в нейрогуморальной регуляции организма. Также в публикации раскрыты основные эффекты мелатонина в регуляции циркадных ритмов и купировании эпилептических приступов.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, циркадные ритмы, эпилепсия, эпилептический приступ, противоэпилептические препараты.

THE ROLE OF EPIPHYSIS IN EPILEPTOGENESIS (LITERATURE REVIEW).**Alina S. Trofimova**

Student of the Ural State Medical University (Russia, Yekaterinburg).
trofimova.alina65@gmail.com

Irina Yu. Maklakova

Head of the department of human physiology, Ural State Medical University.
Doctor of medical sciences, Associate professor (Russia, Yekaterinburg).
makliu@mail.ru

ABSTRACT

The article discusses the main functions of the epiphysis and its role in the neurohumoral regulation of the body. The publication also reveals the main effects of melatonin in the regulation of circadian rhythms and the management of epileptic seizures.

Keywords: epiphysis, melatonin, circadian rhythms, epilepsy, epileptic seizure, antiepileptic drugs.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпилепсия является актуальной медико-социальной проблемой. Заболеваемость и распространенность эпилепсии растет с каждым годом, а лечение противоэпилептическими препаратами оказывается не для всех больных эффективным. На фоне этого наблюдается рост инвалидизации людей, страдающих эпилепсией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Обобщить имеющиеся литературные данные о роли эпифиза в регуляции функций организма, а также о лечении пациентов с эпилепсией с помощью введения мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Был проведен литературный обзор с использованием ресурсов поисковых систем Cyberleninka, eLIBRARY, PubMed. Для поиска статей на английском языке использовались ключевые слова "epilepsy", "epiphysis", "melatonin", "epilepticseizure", на русском – «эпилепсия», «сон», «эпилептический приступ», «противоэпилептические препараты», «циркадные ритмы».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

До недавнего времени считалось, что эпифиз относится к рудиментарным образованиям. В настоящее время известны его функции, связанные в первую очередь с секрецией мелатонина, но не ограничивающиеся на этом.

В эпифизе образуется около 40 биологически активных веществ (БАВ), вырабатываемых пинеалоцитами. К числу БАВ относятся серотонин, мелатонин, дофамин [1]. Мелатонин и 5-метокситриптофол являются антигонадотропными. Они угнетают синтез гонадотропинов на уровне секреции либеринов гипоталамуса и на уровне аденогипофиза. Также мелатонин определяет ритмичность гонадотропных эффектов [7].

Одной из наиболее важных функций мелатонина является регуляция биологических ритмов. Преимущественно мелатонин модулирует циркадные ритмы сна и бодрствования. Его производство усиливается ночью (пик секреции приходится на 2-3 часа ночи) и снижается днем (при воздействии света) [4].

Также установлено, что с ритмом выброса мелатонина связаны сезонные изменения общей активности и эмоционального состояния человека (включая так называемые сезонные депрессии).

Механизм действия мелатонина

Свет воспринимается рецепторами сетчатки глаза (палочки и колбочки). Специализированные ганглии передают генерируемые светом импульсы к супрахиазматическим ядрам гипоталамуса. Затем волокна гипоталамуса отходят к верхним шейным ганглиям спинного мозга. Из спинного мозга сигналы отправляются в шишковидную железу через постганглионарные нейроны. Предшественником мелатонина является серотонин, образующийся из аминокислоты триптофана. В эпифизе серотонин подвергается ацетилированию, затем метилированию с образованием мелатонина, который в низкой концентрации поступает в кровь, а в более высоких концентрациях – в ликвор. В крови мелатонин связывается с альбумином и транспортируется к клеткам-мишеням периферических органов и тканей. В составе ликвора мелатонин связывается с рецепторами мозга для реализации необходимых биологических эффектов [1, 15]. Поступая в печень, мелатонин окисляется системой ферментов, связанных с белком Р-450, и затем выводится из организма [10].

Эпилепсия

Эпилепсия – это распространенное хроническое неврологическое заболевание, сопровождающееся эпилептическими приступами, которые возникают периодически вследствие аномальной синхронизации нейронов [3]. R.S. Fisher и соавт. было предложено

определение эпилепсии, трактуемое как расстройство головного мозга, проявляющееся в стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам [13].

Взаимодействия между циркадными ритмами, острыми припадками и хронической эпилепсией недостаточно хорошо охарактеризованы, но хронобиологические исследования эпилепсии показали, что большинство эпилептических приступов склонны к повторению в определенное время суток. Например, для фокальной лобной эпилепсии характерны ночные припадки, для ювенильной миоклонической эпилепсии – утренние [4]. Большинство эпилептических приступов происходит в дневное время. Кроме циркадных существуют сезонные изменения частоты эпилептических приступов [11]. В экспериментальных исследованиях установлено, что на фоне постоянного режима фотопериодичности в феврале-апреле и июле-сентябре снижается судорожный порог. Соответственно приступы эпилепсии отмечаются с большей частотой в весенний и осенний периоды [16].

В последнее время в ходе исследований отмечается рост влияния мелатонина в патогенезе эпилепсии. С.W. Vazil и соавт. обнаружили резкое повышение уровня мелатонина после эпилептического приступа в сравнении с исходно низким уровнем. Также уровень мелатонина повышается в спинномозговой жидкости после частых эпилептических припадков, но это может быть связано с компенсаторными механизмами [8]. Многочисленные исследования и работы указывают на противосудорожное действие мелатонина. Он стабилизирует электрическую активность и приводит к быстрой синхронизации на электроэнцефалограмме.

Механизмы противосудорожного действия мелатонина:

изменение ГАМК-ергической и серотонинергической трансмиссии. Во время сна и при эпилепсии отмечается дефицит ГАМК-ергических систем, трансмиссия которых зависит от особенностей ГАМК-рецепторов. При активации ГАМКА-рецепторов открываются хлоридные каналы, а при активации ГАМКБ-рецепторов – калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации – основному механизму ингибирования эпилептической активности [22].

ингибирование глутаматных рецепторов в мозге, что стимулирует продукцию дофамина и считается естественным антиконвульсантом [20].

подавление внутриклеточной аккумуляции ионов кальция и, соответственно, изменение возбудимости клеток гиппокампа и проводимости в гиппокампальных синапсах [21].

антиоксидантные свойства мелатонина: в низких дозах - ослабление эксайтотоксической гибели нейронов и апоптоза в гиппокампе, амигдале, периформной коре.

Помимо мелатонина противозепилептическим эффектом, предположительно, обладают серотонин и гистамин [3].

Механизм действия противозепилептических препаратов

Противозепилептические препараты (ПЭП) имеют несколько механизмов действия на патологический очаг электрической активности в головном мозге. В зависимости от этого выделяют несколько подгрупп ПЭП: ГАМК-ергические препараты, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, глутаматергические препараты и препараты, купирующие эпилептический приступ.

Противосудорожное действие карбамазепина обусловлено тем, что он блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы и препятствуют высвобождению медиатора. Тем самым предотвращая возникновение высокочастотной импульсации. Повышается судорожный порог и уменьшается риск развития эпилептического приступа [6].

Противосудорожное действие фенobarбитала основано на связывании с барбитуратным сайтом на ГАМКА-рецепторном комплексе. Увеличивается сродство рецепторного комплекса к ГАМК и длительность открытия хлорных каналов, за счет чего развивается гиперполяризация мембраны и снижается возбудимость нейронов эпилептогенного очага [2].

Использование экзогенного мелатонина

В настоящее время экзогенный мелатонин представляет большой интерес для лечения эпилепсии. Также мелатонин в течение последних 2-х десятилетий используется для лечения нарушений сна у взрослых и детей. Впервые он был запатентован Wurtman R. в 1995 году [5].

Экзогенный мелатонин обладает тем же эффектом облегчения сна, а также фазовым сдвигом, что и эндогенный мелатонин [9]. Первые подтвержденные исследования о применении мелатонина в лечении эпилепсии были выполнены на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией, невосприимчивой к обычным методам лечения [4]. Но исследование с мелатонином проводилось на фоне приема противоэпилептических препаратов, к которым относятся препараты вальпроевой кислоты, вигабатрина, фенobarбитала и др. Результатом данной работы стало то, что использование мелатонина в вечерней дозе 5-10 мг уменьшало частоту эпилептических приступов у детей [12].

Первый клинический случай применения экзогенного мелатонина описан у девочки 1,5 месяцев с тяжелой миоклонической эпилепсией, не купирующейся «традиционными» противоэпилептическими препаратами. В возрасте 29 месяцев больная находилась в прекоматозном состоянии, и в это время к противоэпилептической терапии был добавлен мелатонин. После лечения комбинацией мелатонин + фенobarбитал удалось добиться контроля над приступами. При уменьшении дозы мелатонина припадки участились, а после возвращения к исходной дозе мелатонина состояние вновь стабилизировалось. На втором году лечения фенobarбитал был отменен, прием мелатонина продолжался. При этом состояние ребенка оставалось стабильным и припадки не возобновлялись [17].

В другом исследовании применение мелатонина до сна в течение нескольких лет у двух детей с тяжело протекающей эпилепсией и неэффективностью противоэпилептической терапии приводило к снижению эпилептической активности на электроэнцефалограмме и уменьшению частоты приступов. Спустя три месяца мелатонин был отменен, после чего припадки возобновились [18].

Еще одно исследование, подтверждающее противоэпилептическую активность мелатонина: назначение мелатонина в дозе 3 мг и 9 мг на протяжении не менее 6 месяцев 31 ребенку с диагнозом эпилепсия в медикаментозной ремиссии усиливал противосудорожный эффект карбамазепина, способствовал возрастанию антиоксидантных свойств крови, увеличивал активность глутатионредуктазы [14].

Помимо исследований, подтверждающих противосудорожное действие мелатонина, есть работа, в которой отмечают проконвульсантные свойства мелатонина у детей [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований по поводу применения мелатонина в лечении эпилепсии проводилось в последние два десятилетия. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, поскольку имеются данные как о проконвульсантных и антиконвульсантных эффектах экзогенного мелатонина.

Список литературы:

1. Барсуков Н.П., Захаркова А.Н. Что мы знаем об эпилепсии? // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. №3.
2. Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Родоман Г.В., Бондарева И.Б., Думова С.В., Бабак О.А., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А. Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных // Русский журнал детской неврологии. 2020. №2
3. Кожокару А.Б., Власов П.Н., Орлова А.С. Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза // Альманах клинической медицины. 2020. №1.
4. Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Авакян Г.Н. Эпилепсия и гормон эпилепсии: современное состояние проблемы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. №4.
5. Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В. Эпифизарный гормон мелатонин и его влияние на эпилептогенез // Медицинские новости. 2021. №2 (317).
6. Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика карбамазепина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. №4
7. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // Mech. Ageing Dev. 1982. № 19.
8. Bazil C.W., Short D., Crispin D., and Zheng W., "Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures." //Neurology. 2000. Vol. 55, №11.
9. Biggio G, Biggio F, Talani G, et al. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. Brain Sci. 2021. №11(9).
10. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // Journal of pineal research. 2014. Vol. 56, № 4.
11. 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.
12. 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. Vol. 8, № 1-2.
13. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005. №46(4).
14. 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.
15. Ilahi S., Beriwal N., Ilahi T.B. Physiology, Pineal Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022
16. Locher W., Faedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI Seasonal influences on maximal electroconvulsive and PTZ seizure thresholds. // Epilepsy Res. 1996. №25(1).

17. 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. №23(2).
18. Saracz J., Rosdy B. // *Orvos. Hetilap.* 2004. Vol.51.
19. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998; 351 (9111).
20. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: fact and hypothesis. // *Int.J. Neurosci.* 2001. №107.
21. Zaitsev AV. [The role of cortical and hippocampal gabaergic interneurons in epilepsy]. *Russian Journal of Physiology.* 2016. №102(5).

References:

1. Barsukov N. P., Zaharkova A. N. What do we know about the pineal gland? // *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2016. №3.
2. Ivzhits M. A., Zyryanov S. K., Rodoman G. V., Bondareva I. B., Dumova S. V., Babak O. A., Chenkurov M. S., Putsman G. A. Overview of anticonvulsant therapy in full-term and premature neonates // *Russian journal of child neurology.* 2020. №2.
3. Kozhokaru A. B., Vlasov P. N., Orlova A. S. The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis // *Almanac of Clinical Medicine.* 2020. №48(1).
4. Oleynikova, O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan, G.G., Lagutin Yu.V., Avakyan G.N. Epilepsy and pineal hormone: current state of the problem // *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011. №4.
5. Shalkevich L.V., Zhauniaronak I.V. Epiphyseal hormone melatonin and its effect on epileptogenesis // *Medical news.* 2021. №2 (317).
6. Shnayder N.A., Bochanova E.N., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Pharmacogenetics of carbamazepine // *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2019. №4.
7. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. // *Mech. Ageing Dev.* 1982. №. 19.
8. Bazil C.W., Short D., Crispin D., and Zheng W., "Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures." // *Neurology.* 2000. Vol. 55, №11.
9. Biggio G, Biggio F, Talani G, et al. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. *Brain Sci.* 2021. №11(9).
10. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *Journal of pineal research.* 2014. Vol. 56, № 4.
11. 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.
12. 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.
13. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005. №46(4).

14. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwa S., Aneja S., Kalaivani M., and Kohli K., "Effects of addon melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." // *Epilepsia*. 2004. Vol. 45, №12.
15. Ilahi S., Beriwal N., Ilahi T.B. Physiology, Pineal Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022
16. 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).
17. Molina-Carballo A., Munoz-Hovos A., Reiter R.J., Sanchez-Forte M. et all, Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. // *J Pineal Res*. 1997. №23(2).
18. Saracz J., Rosdy B. // *Orvos. Hetilap*. 2004. Vol.51.
19. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*. 1998; 351 (9111).
20. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis:fact and hypothesis. // *Int.J. Neurosci*. 2001. №107.
21. Zaitsev AV. [The role of cortical and hippocampal gabaergic interneurons in epilepsy]. *Russian Journal of Physiology*. 2016. №102(5).