

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Экзогенный мелатонин как болезнь-модифицирующая терапия эпилепсии

Москалева П.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Незнанов Н.Г.¹,
Дмитренко Д.В.², Голоков В.А.³, Насырова Р.Ф.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

³ Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия)
«Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»
(ул. Сергеляхское шоссе, д. 4, Якутск 677000, Республика Саха (Якутия), Россия)

Для контактов: Шнайдер Наталья Алексеевна, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

Резюме

Использование мелатонина, как наиболее широко известного регулятора ритмов сна и бодрствования, в настоящее время вызывает большой интерес в отношении болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии, так как одним из основных триггеров развития эпилептических припадков при некоторых формах эпилепсии является нарушение циркадианного ритма, при других – припадки развиваются из поверхностной фазы сна.

Цель – анализ исследований эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина как дополнительного лекарственного средства в рамках болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых.

Материалы и методы. Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей, отражающих результаты исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов с эпилепсией. Базы данных: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск статей осуществлен по ключевым словам: мелатонин, эпилепсия, эпилептический синдром, болезнь-модифицирующая терапия, дети, подростки, взрослые, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках; оригинальные исследования; кокрейновские обзоры; клинические наблюдения; дата публикации – с 2003 по 2018 г. Критерии исключения: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия; дата публикации – до 2003 г. Всего найдено 986 публикаций. Критериям включения соответствовали 114 публикаций.

Результаты. Проведенные исследования эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых немногочисленны, выполнены на небольших группах пациентов и значительно различаются между собой по дизайну, что не позволяет в настоящее время рекомендовать мелатонин к широкому применению в повседневной клинической практике эпилептолога. Важно отметить, что определить оптимальную для пациентов, страдающих эпилепсией, суточную дозу экзогенного мелатонина и рекомендовать ее для широкого применения достаточно сложно, поскольку такая болезнь-модифицирующая терапия заболевания будет требовать индивидуального подхода к каждому пациенту для достижения баланса между проконвульсантным и антиконвульсантным эффектами экзогенного мелатонина.

Выводы. Вопросы применения экзогенного мелатонина при эпилепсии далеки от разрешения, хотя такой подход может рассматриваться как один из возможных вариантов болезнь-модифицирующей терапии. Необходимо проведение крупных мультицентровых исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина при эпилепсии. В настоящее время применение экзогенного мелатонина при эпилепсии не регламентировано законодательно.

Ключевые слова

Мелатонин, эпилепсия, болезнь-модифицирующая терапия, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни.

Статья поступила: 15.04.2019 г.; **в доработанном виде:** 16.05.2019 г.; **принята к печати:** 24.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Дмитренко Д.В., Голоков В.А., Насырова Р.Ф. Экзогенный мелатонин как болезнь-модифицирующая терапия эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 124-141. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141.

Exogenous melatonin as a disease-modifying therapy for epilepsy

Moskaleva P.V.¹, Shnyder N.A.¹, Neznanov N.G.¹, Dmitrenko D.V.², Golokov V.A.³, Nasyrova R.F.¹

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint-Petersburg 192019, Russia)

² Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

³ Republic Hospital No. 1 of National Center of Medicine (4 Sergelyehskoye Highway Str., Yakutsk 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Russia)

Corresponding author: Natalia A. Shnyder, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

Abstract

Melatonin – the most well studied factor of the circadian rhythm – attracts much interest in regard to a disease-modifying therapy for epilepsy. In some forms of epilepsy, circadian dysrhythmias and sleep disorders can trigger the development of epileptic seizures, while in others – seizures develop from the REM-phase of sleep.

The aim is to review and analyze studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin as an additional medication for disease-modifying therapy in pediatric and adult patients with epilepsy.

Materials and methods. The search was conducted for Russian and English articles reflecting the results of studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in patients with epilepsy. We used the following databases: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. The search was carried out using the keywords: melatonin, epilepsy, epileptic syndrome, disease-modifying therapy, children, adolescents, adults, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse drug reactions, quality of life. The following materials were included in the search: full-text articles in Russian and English; original research papers; Cochrane reviews; clinical observations; publication dates – from 2003 to 2018. We did not review: abstracts; theses; monographs; handbooks; textbooks; materials published before 2003. In total we found 986 publications; of those, 114 met the inclusion criteria.

Results. Clinical studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in a disease-modifying therapy for epilepsy in children and adults are rare, conducted in small groups of patients, and differ in their design. These findings do not allow recommending melatonin, at the present time, for widespread use in the routine clinical treatment of epilepsy. Notably, determining the optimal daily dose of exogenous melatonin is rather difficult because this drug has both proconvulsive and anticonvulsant effects. Therefore, such a disease-modifying therapy requires a personalized approach to achieve a balance between these two actions of melatonin.

Conclusion. The role of exogenous melatonin as a treatment modality in epilepsy remains unclear, although this approach is considered possible for disease-modifying therapy. Large-scale clinical studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in epilepsy are needed. Currently, the use of exogenous melatonin in epilepsy is not regulated by law.

Key words

Melatonin, epilepsy, disease-modifying therapy, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse events, quality of life.

Received: 15.04.2019; **in the revised form:** 16.05.2019; **accepted:** 24.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Dmitrenko D.V., Golokov V.A., Nasyrova R.F. Exogenous melatonin as a disease-modifying therapy for epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 124-141 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141.

Введение / Introduction

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей и взрослых, характеризующееся высоким уровнем социальной стигматизации больных [1]. По данным зарубежных авторов, у детей (с периода новорожденности до 15 лет) заболеваемость эпилепсией варьирует от 5:10000 до 7:10000 в год, а распространенность, в среднем, достигает 5:1000 детей [2]. В Российской Федерации примерно 800 тыс. детей и подростков страдают активной формой эпилепсии; при этом 2/3 заболеваемости эпилепсией приходится на детский и подростковый возраст [3-7]: дебют заболевания в возрасте до трех лет отмечается у 29% детей с эпилепсией; до 15 лет – около 50% всех больных эпилепсией; до 20 лет – у 75% пациентов [8,9]. Заболеваемость эпилепсией среди взрослого населения варьирует от 40:100000 до 70:100000 в год. По данным Rochester Epidemiology Project [10], ежегодная заболеваемость эпилепсией достигает 52,3 на 100000 человек. Распространенность среди лиц старше 18 лет, в среднем, составляет от 5 до 10:1000 человек [11,12].

Нежелательные явления при приеме ПЭП

Эпилепсия требует длительного и зачастую пожизненно-го приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). ПЭП, назначаемые в формате моно- или политерапии, рассматриваются как базовые лекарственные средства в терапии эпилепсии и эпилептических синдромов [13]. При этом важной и нерешенной проблемой современной неврологии является формирование фармакорезистентности и нежелательных побочных реакций (НПР), ассоциированных с приемом ПЭП [14,15]. По определению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, НПР – это любая неблагоприятная и непреднамеренная реакция организма, возникающая при применении лекарственного препарата; реакция считается связанной с лекарственным препаратом, если причинно-следственную связь нельзя исключить (адаптировано из ICH E2D) [16].

Фармакорезистентная эпилепсия

Согласно дефиниции, данной Международной противоэпилептической Лигой (International League Against Epilepsy, ILAE, 2010), фармакорезистентная эпилепсия – это «неблагоприятный исход лечения как минимум двумя переносимыми пациентом, верно подобранными и примененными» схемами лечения противоэпилептическими

препаратами «с целью достижения устойчивой ремиссии» [17,18]. Фармакорезистентность развивается у 22,5% всех пациентов, страдающих эпилепсией [19,20].

Сохранение припадков на фоне регулярного приема ПЭП при моно- и политерапии и/или НПР существенно снижает качество жизни пациентов с эпилепсией: пациенты испытывают сложности при трудоустройстве, зачастую не могут работать по специальности или получить желаемую специальность, отмечают трудовую дезадаптацию [21-24]. Это явилось поводом к изменению методологических подходов к терапии рассматриваемой патологии и внедрению новой дефиниции – болезнь-модифицирующей терапии, которая направлена, в первую очередь, на снижение темпов прогрессирования заболевания (рис. 1). Болезнь-модифицирующая терапия подразумевает под собой как фармакологические [25], так и нефармакологические подходы [26,27].

Нарушения метаболизма

Нарушения метаболизма при эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых очень вариабельны и могут быть не только причиной (например, наследственные и приобретенные болезни обмена), но и следствием заболевания (например, ПЭП-индуцированные метаболические расстройства). Соответственно, медикаментозная коррекция метаболических расстройств, а также других этиологических факторов развития эпилептических припадков, таких как инфекционно-воспалительные процессы в ЦНС, церебральная ишемия, гипоксия, гипогликемия, требуют назначения специфичной для каждой из рассматриваемых фоновых патологий патогенетической и симптоматической терапии [30,31]. Так, в качестве болезнь-модифицирующей терапии при эпилепсии в настоящее время рассматриваются гормоны (адренокортикотропный гормон, глюкокортикоиды), витамины (тиамин, пиридоксин, цианокабаламин, колекальциферол и т.д.), минералы (железо, кальций, йод, цинк), аминокислоты (ГАМК, глицин и т.д.) [32-35].

Эндогенный мелатонин

Большой интерес вызывает и изучение мелатонина как наиболее известного регулятора ритмов сна и бодрствования. Исследования возможности применения мелатонина в эпилептологии активно проводятся в течение многих лет. Еще в 1977 г. Brzezinski A. и соавт. показали противоэпилептическую роль эндогенного мелатонина [36], син-



Рисунок 1. Роль болезнь-модифицирующей терапии в лечении эпилепсии (по материалам Loscher W. (2002, 2008), перевод П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [28,29].

Figure 1. The role of disease-modifying therapy in the treatment of epilepsy (according to Loscher W. (2002, 2008); translated by P. V. Moskaleva and N. A. Shnayder, 2019) [28,29].

тезируемого в индоламиновом цикле из триптофана, в основном, в эпифизе [37-39]. Стимуляция синтеза эндогенного мелатонина возможна с помощью светотерапии [40,41], включая исключение работы за ПК и отключение основного освещения (использование ламп и торшеров) за 2 ч до планируемого отхода ко сну, а также соблюдение режима и гигиены сна (укладывание в одно и то же время, оптимально в 22.00, так синтез мелатонина в организме человека происходит с 23.00 до 02.00 по местному солнечному времени (рис. 2) [42,43]). Это можно объяснить сложным путем активации эпифизарных клеток сигналами, получаемыми от фоторецепторов сетчатки, раздражаемой световыми стимулами (рис. 3) [44,45].

Экзогенный мелатонин

Экзогенный мелатонин впервые был запатентован Wurtman R. в 1995 г. как низкодозированное снотворное [46-48]. В клинической практике экзогенный мелатонин стал использоваться с 2000-х гг. У детей применение мелатонина практикуется для лечения нарушений сна при неврологических патологиях и нарушениях развития [49,50], а у взрослых – для терапии нарушений цикла сна и бодрствования [51], таких как: инсомния [52]; синдром смены часового пояса [53-55]; расстройств сна при сменном («скользящем») графике работы [56-58]; расстрой-

ства сна при непсихотических психиатрических расстройствах [59-61]; при мигрени [62-64]; а также при онкологических (раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, метастатическом почечно-клеточном раке, гепатоцеллюлярной карциноме, метастазах в мозг от солидных опухолей) [59] и сердечно-сосудистых заболеваниях [65,66]. Однако еще на заре «мелатонинового бума» появились исследования, авторами которых опровергалась эффективность экзогенного мелатонина [67], что объяснялось упрощенными гипотезами развития выше описанных заболеваний или чисто коммерческими соображениями [68].

В то же время многочисленные исследования экзогенного мелатонина *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о его противозипептической активности [69-72], включая влияние на следующие механизмы: повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС [73]; повышение аффинности ГАМК-ергических рецепторов [74]; редукцию эксайтотоксического эффекта N-метил-D-аспартата (NMDA) [75]; антиоксидантный эффект [76]. Хотя найдено одиночное исследование, авторы которого показали проконвульсантный эффект экзогенного мелатонина [77].

В связи с этим вопрос об эффективности и безопасности экзогенного мелатонина, как одного из возможных



Рисунок 2. Секретия мелатонина в эпифизе человека в течение дня (перевод П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [43].

Figure 2. Melatonin secretion in the human epiphysis during the day (translated by P. V. Moskaleva and N. A. Shnayder, 2019) [43].

компонентов болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых, находится на острие научного дискурса с начала 2000-х гг. и до настоящего времени [78].

Цель – анализ исследований эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина как дополнительного лекарственного средства в рамках болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведен поиск доступных полнотекстовых русскоязычных и англоязычных статей, отражающих результаты исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов с эпилепсией, в отечественной (ELibrary.ru) и зарубежных базах данных (Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews). Поиск статей осуществлен по ключевым словам: мелатонин, эпилепсия, эпилептический синдром, болезнь-модифицирующая терапия, дети, подростки, взрослые, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни, melatonin, epilepsy, epileptic syndrome, disease-modifying therapy, children, adolescents, adults, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse drug reactions, quality of life. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках; оригинальные исследования; кокрейновские обзоры; клинические наблюдения; дата публикации – с 2003 по 2018 г. Критерии исключения: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия; дата публикации – до 2003 года. Глубина поиска – 15 лет (2003-2018). Всего найдено 986 публикаций. Критериям включения/исключения соответствовали 114 публикаций, которые дополнительно проанализированы и систематизированы по дате проведенного исследования (см. табл. 1) и по рубрикам: 1) применение экзогенного мелатонина при эпилепсии с нарушением психомоторного

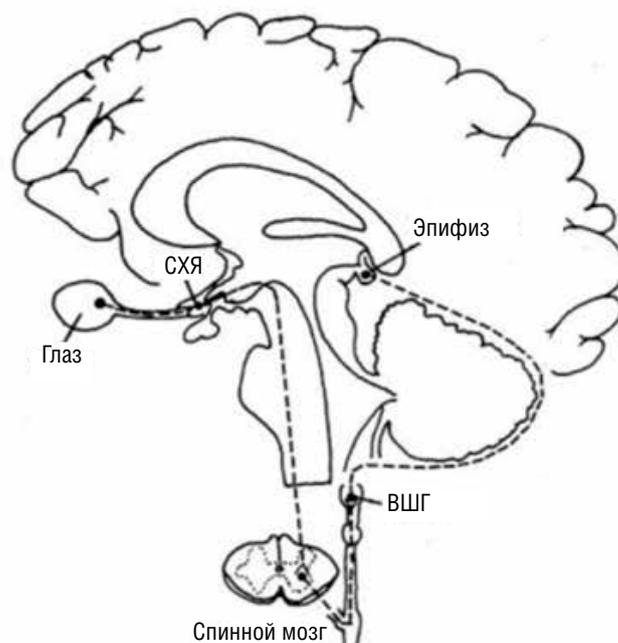


Рисунок 3. Саггитальный срез мозга человека с указанием пути активации эпифиза: сетчатка – ретикулогипоталамические волокна – супрахиазмальные ядра (СХЯ) – паравентрикулярные ядра – клетки промежуточных боковых столбов серого вещества – верхние шейные ганглии (ВШГ) – *nervi conarii* – эпифиз [44] (схема Hatonen T. в переводе П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [45].

Figure 3. Saggital section of the human brain indicating the activation pathway of the epiphysis: retina – reticulohypothalamic fibers – suprachiasmatic nuclei (СХЯ) – paraventricular nuclei – cells of the intermediate lateral columns of the gray matter – upper cervical ganglia (ВШГ) – *nervi conarii* – epiphysis [44] (from Hatonen T.; translated by P. V. Moskaleva and N. A. Shnayder, 2019) [45].

развития; 2) применение экзогенного мелатонина при фармакорезистентной эпилепсии; 3) применение экзогенного мелатонина при различных формах эпилепсии.

Результаты / Results

Сон и эпилепсия тесно связаны между собой [79-81]. Как сами эпилептические приступы, так и прием ПЭП могут привести к различным нарушениям сна, и, наоборот, нарушения сна могут провоцировать эпилептические приступы [82] или вызывать дневную сонливость, когнитивные нарушения [83-86], провоцировать развитие депрессивных и тревожных состояний [87-88], что приводит к нерегулярному приему препаратов и влечет за собой потерю контроля над эпилептическими приступами (рис. 4). Тесная взаимосвязь эпилепсии и сна, влияние ПЭП на сон, а также синтез экзогенного мелатонина и все более широкое его использование в клинической практике приводят к тому, что многие исследователи не перестают

предпринимать попытки его изучения и применения в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии.

Применение экзогенного мелатонина при эпилепсии с нарушением психомоторного развития

Gupta M. с соавт. (2004) провели рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование влияния экзогенного мелатонина на качество сна у 31 ребенка с эпилепсией в возрасте от 3 до 12 лет, получавших в качестве базового ПЭП карбамазепин (КБЗ). У всех детей, включенных в исследование, была достигнута фармакоиндуцированная ремиссия эпилептических припадков в течение последних 6 мес. Из них 16 детей (средний возраст – 8,3 года) получали болезнь-модифицирующую терапию мелатонином (от 3 до 9 мг в зависимости от возраста и веса), а 15 (средний возраст – 8,1 года) – получали плацебо. В последующем два ребенка из группы плацебо и один ребенок из группы мелатонина выбыли из исследования. Тестирование качества сна детей проводилось с использованием вопросника для родителей (Sleep Behavior Questionnaire) до начала приема мелатонина/плацебо и через четыре недели от начала их приема. Процент снижения общего времени сна составил 8,3 (диапазон: 0,0-26,6) в группе КБЗ+мелатонин по сравнению с 15,3 (диапазон: 9,3-27,3) в группе КБЗ+плацебо ($p=0,01$). Не было значимой разницы между процентным снижением показателей дневной сонливости, показателей парасомнии и показателей фрагментации сна. Безопасность приема мелатонина была удовлетворительной, мелатонин-индуцированные НПР не были зарегистрированы. О случаях срыва ранее достигнутой фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии авторы не сообщили [2,89]. Кроме того, авторами исследовано взаимодействие экзогенного мелатонина с КБЗ и его активными метаболитами (карбамазепин-10,11-эпоксидами), а также влияние мелатонина на уровень антиоксидантных ферментов глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы. Показано повышение уровня активности фермента глутатион-редуктазы в группе детей, получающих дополнительно к КБЗ мелатонин, в то время как у детей, получающих КБЗ и плацебо, уровень глутатион-редуктазы снижался. Статистически значимых изменений активности глутатион-пероксидазы не найдено. Уровень КБЗ и его активных метаболитов в плазме крови статистически значимо не различался в обеих группах (мелатонин/плацебо). В результате проведения исследования авторы пришли к выводу, что мелатонин оказывает антиоксидантную активность у пациентов с эпилепсией, принимающих КБЗ, и не влияет на уровень КБЗ и его активных метаболитов в крови, в связи с чем комбинация этих лекарственных средств, по мнению авторов, безопасна и не приводит к срыву ремиссии эпилептических припадков, существенно не влияя на уровень КМЗ в крови [90].

Параллельно выше описанному исследованию Gupta M. с соавт. (2004) проведено рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование безопасности применения экзогенного мелатонина и его влияние на качество жизни у детей с эпилепсией



Рисунок 4. Взаимосвязь нарушений сна и развития припадков у пациентов с эпилепсией [81].

Figure 4. The relationship between sleep disorders and the development of seizures in patients with epilepsy [81].

в возрасте от 3 до 12 лет, получающих монотерапию вальпроатами (ВК). Дети, участвующие в этом исследовании также не имели эпилептических приступов в течение последних шести месяцев. Всего в исследование был включен 31 ребенок, из них 16 (средний возраст – 7,4 года) получали болезнь-модифицирующую терапию мелатонином, а 15 (средний возраст – 6,6 лет) – плацебо. В последующем один ребенок из группы плацебо выбыл из исследования. Тестирование качества жизни детей проводилось с использованием вопросника для родителей The Usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) до начала приема мелатонина/плацебо и спустя четыре недели от начала их приема. Разница между общими показателями по вопросу до и после лечения в группе ВК+мелатонин была статистически не значимой ($p=0,08$). Однако по субшкалам были достигнуты статистически значимые внутригрупповые улучшения после добавления к ПЭП мелатонина: шкала внимания ($p=0,001$), шкала памяти ($p=0,05$) и шкала речи ($p=0,004$), шкала «другие когнитивные процессы» ($p=0,05$). При сравнении группы плацебо с группой мелатонина по общему показателю вопросника до и после лечения получены следующие результаты: средний балл до назначения болезнь-модифицирующей терапии (мелатонин/плацебо) составил 3,7 (диапазон: 2,6-4,0) среди всех участников; после терапии – в группе ВК+мелатонин – 4,0 (диапазон: 3,0-4,0; $p=0,08$) и в группе ВК+плацебо – 3,0 (диапазон: 2,0-4,0; $p=0,16$). Так же как и в предыдущем исследовании, авторами не отмечено случаев срыва ранее достигнутой ремиссии эпилепсии и/или мелатонин-индуцированных НПР. В заключении было предложено использование экзогенного мелатонина как болезнь-модифицирующей терапии при эпилепсии, что объяснялось его разнообразным спектром действия (антиоксидант, нейропротектор и поглотитель свободных радикалов) и благотворным влиянием на сон, широким профилем безопасности и способностью преодолевать гемато-энцефалический барьер [2,91].

Кроме того, в 2005 г. Gupta M. с соавт. продемонстрировали положительное влияние мелатонина на сон, опубликовав результаты рандомизированного, двойного слепого, параллельного, плацебо-контролируемого исследования влияния экзогенного мелатонина на качество сна у 31 ребенка (от 3 до 12 лет), получающего монотерапию ВК, с использованием вопросника для родителей (Sleep Behavior Questionnaire). 16 детей получали мелатонин, 15 – плацебо. Процент снижения общего времени сна составил 24,4 (диапазон – 0,0-34,9) в группе ВК+мелатонин по сравнению с 14,0 (диапазон – 2,2-18,8) в группе ВК+плацебо ($p < 0,05$). Процент снижения среднего показателя по парасомнии составил 60 (диапазон – 0,0-70,8) в группе ВК+мелатонин по сравнению с 36,4 (диапазон – 0,0-63,2) в группе ВК+плацебо ($p < 0,05$). Не было существенной разницы между процентным снижением показателей дневной сонливости и показателей фрагментации сна [92]. Доказательства нейропротективного, антиоксидантного и антиэксайтотоксического эффекта экзогенного мелатонина авторы приводят в другом своем исследовании на примере измерения уровня ферментов глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в сыворотке крови после утреннего приема ВК до начала терапии мелатонином/плацебо и через 14 дней после старта исследования. Авторами показано повышение активности обоих антиоксидантных ферментов (как глутатион-пероксидазы, так и глутатион-редуктазы) в группе детей, получающих экзогенный мелатонин по сравнению с группой плацебо ($p = 0,05$ и $p = 0,005$ соответственно) [93].

Важность проведенных Gupta M. и соавт. (2004, 2005) исследований применения мелатонина как болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии при параллельном приеме КБЗ или ВК у детей и пациентов молодого возраста подтверждается ранее проведенными исследованиями. Так, Solowiej E. с соавт. (2003), изучая изменение механизмов антиоксидантной защиты, приводящих, в частности, к повышению перекисного окисления липидов, показали важную роль этих процессов в патогенезе эпилепсии. Авторы отметили, что уровень антиоксидантных ферментов (супероксиддесмутаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза) и малондиальдегида в сыворотке крови у детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 20 лет с впервые выявленной эпилепсией меняется на фоне монотерапии КБЗ или ВК или на фоне политерапии. Так, по результатам исследований, уровень активности супероксиддесмутаза снижается как на фоне монотерапии ВК или КБЗ ($p < 0,05$), так и на фоне политерапии ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля, которую составили здоровые дети. Уровень активности глутатион-пероксидазы повышался у всех пациентов, но статистически значимо выше был при политерапии ПЭП ($p < 0,05$). Что касается глутатион-редуктазы, то уровень ее активности был ниже у пациентов, получающих ВК и политерапию (ВК+КБЗ), но повышался при монотерапии КБЗ. Концентрация малондиальдегида повышалась у всех детей с эпилепсией на фоне монотерапии ВК или в случае политерапии (ВК+КБЗ). Результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей и подростков, страдающих эпилепсией,

баланс между оксидантами и антиоксидантами в ЦНС меняется в результате приема ПЭП [94].

Hancock E. и соавт. (2005) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное исследование эффективности и безопасности экзогенного мелатонина, применяемого в двух различных дозах (5 или 10 мг/сут.) у восьми пациентов в возрасте от 18 месяцев до 31 года с расстройствами сна, эпилепсией, умственными и поведенческими расстройствами, ассоциированными с туберозным склерозом. Все пациенты получали ПЭП. Первые две недели пациенты получали базовую противоэпилептическую терапию, но не получали мелатонин. Затем следовал двухнедельный период лечения мелатонином в дозе 5 или 10 мг. После этого вновь пациенты получали только ПЭП без мелатонина. Наконец, в течение еще двух недель пациенты вновь получали мелатонин, но в альтернативной дозе (то есть 5 мг вместо 10 мг или 10 мг вместо 5 мг). Анализировались латентность ко сну, общее время сна, число пробуждений во время сна, частота эпилептических приступов во время сна и дневник наблюдения за симптомами. Авторами не показано дозозависимого эффекта мелатонина (5 или 10 мг) на все вышеуказанные критерии оценки его эффективности. Частота эпилептических приступов во время исследования статистически значимо не отличалась от исходной. С другой стороны, авторами не отмечено мелатонин-индуцированной аггравации эпилептических приступов при приеме вышеуказанных доз экзогенного мелатонина в течение всего исследования, длящегося шесть недель, исключая первые две недели наблюдательного периода (период стратификации выборки). Авторами также не зарегистрировано других мелатонин-индуцированных НПР. Качество жизни пациентов существенно не изменялось [2,95].

Sorrola G. и соавт. (2004) провели рандомизированное, двойное слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов старше 12 месяцев, которые страдали умственной отсталостью с и без эпилептических приступов, и у которых были диагностированы расстройства сна-бодрствования. В исследование было включено 32 участника, однако в последующем семеро (28%) были исключены; таким образом исследование завершили 25 человек от 3,6 до 26 лет (средний возраст – 10,5 лет). Отмечено, что 18 из 25 участников исследования страдали эпилептическими приступами. Пациенты получали мелатонин в начальной дозе 3 мг перед ночным сном, в случае отсутствия эффективности доза мелатонина в последующем титровалась до 9 мг перед сном с шагом 3 мг в неделю при условии хорошей переносимости терапии. Применение экзогенного мелатонина хорошо переносилось всеми участниками, авторами не сообщено об НПР, однако не было показано статистически значимого влияния приема экзогенного мелатонина на контроль над эпилептическими приступами [2,96].

Jain S. и соавт. (2015) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование, в которое было включено 11 детей в возрасте от 6 до 11 лет, страдающих эпилепсией (семе-

ро – с фокальными формами, двое – с генерализованными формами, один – с неуточненной формой), но без задержки психомоторного развития. Участники были распределены в группы плацебо и группу приема 9 мг мелатонина, который они получали приблизительно за 30 мин. до укладывания в постель в течение четырех недель. После этого следовала неделя, в течение которой пациенты не получали мелатонин/плацебо. Затем следовало четыре недели приема мелатонина детьми, ранее получавшими плацебо, и наоборот, дети, которые ранее получали мелатонин, получали плацебо. Частота эпилептических приступов регистрировалась в дневнике наблюдения за симптомами родителями или опекунами наблюдаемых детей. Кроме того, пациентам проводилась полисомнография (ПСГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ). У четырех пациентов были зарегистрированы НПР (усиление интенсивности головной боли у ребенка с мигренью в анамнезе; бронхит, отит, ажитация и учащенное мочеиспускание). На фоне приема плацебо у двух пациентов зарегистрировано НПР (ажитация, учащенное мочеиспускание). У двух детей отмечено урежение частоты приступов на 50% на фоне приема мелатонина. У восьми пациентов не зарегистрировано приступов во время исследования. Не зарегистрировано нарастание частоты приступов как на фоне приема мелатонина, так и плацебо. Мелатонин снижал латентность ко сну в среднем на 11,4 мин. ($p=0,02$) по сравнению с плацебо, но не влиял на спайковую активность на ЭЭГ или частоту эпилептических приступов. Продолжительность медленно-волнового сна (non-REM-сна) и латентность сна с быстрыми движениями глаз (REM-сна) увеличивались у детей при приеме мелатонина, в то время как длительность REM-сна снижалась. Изменения структуры ночного сна были статистически значимы при приеме мелатонина по сравнению с приемом плацебо. Однако авторы признают, что выборка больных эпилепсией была небольшой, и исследование нуждается в продолжении, чтобы рекомендовать мелатонин к широкому применению в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии, назначаемой дополнительно к получаемым ПЭП [2,97].

Применение экзогенного мелатонина при фармакорезистентной эпилепсии

Шишковидная железа – это сложный нейроэндокринный орган, оказывающий выраженное влияние на функционирование ЦНС, в частности обсуждается противосудорожная активность его основного гормона – мелатонина. Molina-Carballo A. с соавт. (1994) в поисках подтверждений гипотезы о том, что мелатонин обладает ингибирующей функцией в отношении активности ЦНС, измеряли дневные и ночные уровни мелатонина в плазме крови у здоровых детей и детей с фебрильными или эпилептическими судорогами и обнаружили значительные изменения уровня мелатонина днем и ночью во время судорог [98]. В течение следующих нескольких лет авторы на основании данных о том, что мелатонин ингибирует рецепторы к глутамату в головном мозге, а также выработку оксида азота, предположили, что он может оказывать нейропротектив-

ное и антиэксцитотоксическое действие и в 1997 г. успешно применили экзогенный мелатонин в качестве болезнь-модифицирующей терапии у девочки с тяжелой фармакорезистентной инфантильной миоклонической эпилепсией и задержкой психомоторного развития, опубликовав клинический случай. Судорожные приступы у ребенка начались в возрасте 1,5 мес. и не купировались различными комбинациями противосудорожных препаратов, включая вальпроевую кислоту, фенobarбитал, клоназепам, вигабатрин, ламотриджин и клобазам. В возрасте 29 мес. пациентка находилась в прекоматозном состоянии и к лечению был добавлен мелатонин. После 1 мес. терапии мелатонином и фенobarбиталом и в течение года после этого был достигнут контроль над приступами. Однако после снижения дозы мелатонина (по истечении года болезнь-модифицирующей терапии) судороги возобновились, и состояние пациентки улучшилось только после возвращения к схеме терапии ПЭП в комбинации с мелатонином (в клинике оставались только легкая гипотония, расстройство внимания и раздражительность). Изменения в схемах лечения в течение второго года лечения мелатонином, включая отмену фенobarбитала, сразу не обеспечивали должного уровня контроля судорог, однако постепенно состояние ребенка улучшилось и достигнута редукция приступов. В заключении авторы отметили, что мелатонин может играть важную роль в механизмах нейропротекции, что указывает на возможность его использования в других случаях фармакорезистентной эпилепсии [71].

Sarac J. и соавт. (2004) опубликовали пилотное исследование, посвященное эффектам приема мелатонина у двух детей с фармакорезистентной эпилепсией, дебютировавшей в раннем детском возрасте и не поддающейся коррекции различными ПЭП в течение многих лет. Авторы показали, что в ответ на прием 3 мг мелатонина (за 30 мин. до ночного сна) в сочетании с приемом ПЭП на ЭЭГ у обоих детей подавлялась эпилептиформная активность, а также уменьшалось количество эпилептических приступов в клинической картине заболевания. Интересно, что после прекращения приема мелатонина эпилептические приступы появлялись вновь [99].

Ubers J. с соавт. (2011) провели рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали влияние применения мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии у 10 детей в возрасте от 4 до 10 лет с различными формами фармакорезистентной эпилепсии: 3 – с синдромом Веста; 2 – с синдромом Леннокса-Гасто; 2 – с прогрессирующей миоклонической эпилепсией; 2 – с вторичной эпилепсией на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии; 1 – с эпилепсией на фоне цитомегаловирусной инфекции. В течение одной недели они получали дозу 3 мг плацебо на ночь (перед сном); в течение следующих 3 мес. – плацебо заменялось приемом мелатонина в дозе 3 мг на ночь (перед сном). В конце каждого периода лечения регистрировались следующие показатели: экскреция с мочой метаболита мелатонина – 6-сульфатокси-мелатонина (с интервалами с 09:00 до 21:00 или с 21:00 до 09:00),

а также уровень мелатонина в плазме крови в течение 24 ч (в 01:00, 05:00, 09:00, 13:00, 17:00 и 21:00); актиграфия. Эффективность сна у пациентов, получавших мелатонин, была значительно выше, чем у тех, кто получал плацебо, что проявлялось меньшим количеством ночных пробуждений. Авторы отметили, что при восстановлении периодичности и цикличности появления мелатонина в плазме улучшался контроль над судорожными приступами, а количество приступов в целом уменьшалось. Авторы пришли к выводу, что мелатонин является хорошим регулятором цикла сна-бодрствования для педиатрических пациентов, страдающих труднокурабельной эпилепсией, более того, он улучшает контроль над судорогами [100].

Elkhayat H. с соавт. (2010) в рамках комплексного рандомизированного, двойного-слепого, параллельного исследования проблем, связанного со сном у детей с фармакорезистентной эпилепсией, также изучали влияние экзогенного мелатонина на течение заболевания. Было обследовано 37 детей: 23 ребенка (основная группа) – с фармакорезистентной эпилепсией, 14 детей (группа сравнения) – с контролируемыми припадками. До начала болезнь-модифицирующей терапии мелатонином у детей с фармакорезистентной эпилепсией были более высокие оценки в нескольких категориях (ходьба во время сна, бруксизм и апноэ во сне) по сравнению с группой сравнения. В течение следующих 3 мес. детям из основной группы давали по 3 мг мелатонина за 30 мин. до ночного сна (трем детям доза была снижена до 1,5 мг в связи с учащением приступов). Важно, однако, отметить, что у остальных 20 пациентов (87%) было отмечено снижение частоты и/или тяжести эпилептических приступов. После окончания курса приема мелатонина у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией наблюдалось значительное улучшение по следующим параметрам: устойчивость ко сну, продолжительность сна, латентность сна, частота ночных пробуждений, ходьба во время сна, чрезмерная дневная сонливость, ночной энурез, бруксизм, апноэ во сне; а также по ряду показателей Эпвортовской шкалы дневной сонливости. Таким образом, авторы пришли к заключению, что использование мелатонина у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией не только улучшает многие показатели, связанные со сном, у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, но и влияет на тяжесть и частоту эпилептических приступов [101].

Goldberg-Stern H. и соавт. (2012) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование влияния применения мелатонина у пациентов старше четырех лет с фармакорезистентной эпилепсией, которую они определяли как отсутствие эффекта на частоту эпилептических приступов при приеме трех и более ПЭП. Критериями включения пациентов в исследование были: отсутствие изменения дозы принимаемых ПЭП (терапевтическая стабильность) в течение двух месяцев до включения в исследование; наличие четырех и более эпилептических приступов в течение последних трех недель до включения пациентов в исследование. Всего было рандомизировано 12 пациентов в возрасте от 9 до 32 лет, двое пациентов в дальнейшем

выбыли из исследования, соответственно, пятеро пациентов были в возрасте до 18 лет (дети) и пятеро – в возрасте старше 18 лет (взрослые). Все взрослые, включенные в исследование, имели эпилепсию, дебютировавшую в детстве. Пациенты получали мелатонин в дозе 10 мг/сут. или плацебо на ночь в течение трех недель (1-я стадия исследования). Затем следовал период длительностью одна неделя, когда пациенты не получали мелатонин/плацебо, последующие три недели схема лечения менялась: пациенты, ранее получавшие плацебо, получали мелатонин; а пациенты, ранее получавшие мелатонин, – плацебо (вторая стадия исследования). Общая продолжительность исследования – семь недель. Среднее число эпилептических приступов в день составило 7,75 во время периода приема плацебо и 4,6 во время периода приема мелатонина ($p=0,034$). У трех пациентов показано снижение частоты приступов на 50% от исходной при приеме мелатонина относительно плацебо. Авторами не описаны мелатонин-индуцированные НПР [102].

Применение экзогенного мелатонина при различных формах эпилепсии

McArthur A. с соавт. (1998) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование терапии мелатонином (от 2,5 до 7,5 мг в зависимости от массы тела) нарушений сна при синдроме Ретта. Девяти девочкам от 4 до 17 лет в течение 10 недель проводился 24-часовой мониторинг с использованием актиграфии запястья. В течение первой недели были оценены исходные паттерны сна и бодрствования: по сравнению с контрольной группой отмечено низкое качество сна, длительное засыпание, короткое общее время сна и его фрагментация (около 15 пробуждений за ночь). В течение последующих четырех недель получали лечение мелатонином/плацебо, затем шла неделя «вымывания» препарата из крови, и те, кто получали плацебо, начинали получать мелатонин, и наоборот. По результатам было показано, что мелатонин значительно уменьшал латентность сна (на $19,1 \pm 5,3$ мин., $p < 0,05$). Также важно отметить, что несмотря на то, что вариабельность индивидуальной реакции была высокой, мелатонин, по-видимому, улучшал общее время сна и эффективность сна у пациентов с худшим исходным качеством сна. Авторы пришли к выводу, что 4-недельное введение мелатонина является безопасным и может рассматриваться в качестве терапии нарушений сна при синдроме Ретта, так как не было обнаружено никаких НПР, включая аггравацию эпилептических приступов, однако, долгосрочные эффекты длительного применения мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии в педиатрической практике остаются не достаточно изученными [103].

Myers K. с соавт. (2018) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование, в котором проанализировали изменение характеристик сна при приеме 6 мг мелатонина у 13 детей с синдромом Драве, который в 75% случаев сочетался с нарушениями сна. Авторами не было обнару-

Таблица 1. Применение экзогенного мелатонина в терапии эпилепсии (международный опыт).

Table 1. The use of exogenous melatonin in the treatment of epilepsy (international experience).

Год	Автор	Вид исследования	Заболевание	Выборка	Доза	Эффект	НПР
2004	Gupta M. [89]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Клобазам-контролируемая)	28 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество сна)	-
2004	Gupta M. [91]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Вальпроат-контролируемая)	30 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество жизни)	-
2005	Gupta M. [92]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Вальпроат-контролируемая)	30 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество сна)	-
2005	Hancock E. [95]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное	Эпилепсия, ассоциированная с туберозным склерозом	8 пациентов от 18 месяцев до 31 года	5/10 мг	- (качество сна) - (качество жизни)	-
2004	Coppola G. [96]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Умственная отсталость с (18 из 25 пациентов) / без эпилептических припадков	25 (32) пациентов от 12 месяцев до 26 лет	3-9 мг	- (контроль над припадками)	-
2015	Jain C. [97]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия	11 детей от 6 до 11 лет	9 мг	+ (качество сна)	+
1997	Molina-Carballo A. [71]	Клинический случай	Фармакорезистентная инфантильная миоклоническая эпилепсия и задержка психомоторного развития	Один ребенок с 1,5 месяцев (в течение двух лет)	3-30 мг	+ (контроль над припадками)	-
2004	Saracz J. [99]	Клинический случай	Фармакорезистентная эпилепсия	2 ребенка	3 мг	+ (улучшение ЭЭГ картины)	-
2011	Uberos J. [100]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Фармакорезистентная эпилепсия	10 пациентов от 4 до 10 лет	3 мг	+ (качество сна) + (контроль над припадками)	Нет данных
2010	Elkhayat H. [101]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное	Фармакорезистентная эпилепсия	37 детей	3 мг (1,5 мг)	+ (качество сна) + (контроль над припадками)	+
2012	Goldberg-Stern H. [102]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Фармакорезистентная эпилепсия	10 пациентов от 9 до 32 лет	10 мг	+ (контроль над припадками)	-
1998	McArthur A. [103]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Синдром Ретта	9 девочек от 4 до 17 лет	2,5-7,5 мг	+ (качество сна)	-
2018	Myers K. [104]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Синдром Драве	13 детей	6 мг	+ (качество сна)	Нет данных

жено статистически значимых различий между показателями ночного сна, включая вторичные пробуждения после засыпания, по данным актиграфии до и после применения мелатонина. Однако, согласно опросу лиц, обеспечивающих уход за пациентами, из 11 детей, у которых были отмечены статистически значимые клинические различия по сравнению с исходным состоянием (до начала исследования), у восьми пациентов были явные улучшения при приеме мелатонина. Также интересно, что по сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с синдромом Драве значительно увеличился общий сон ($p=0,002$) [104].

Нами также было проанализировано два мета-анализа Brigo F. и соавт. (2016) [2] и Jain S. и соавт. (2013) [105]; часть исследований, описанных выше, вошли в данные мета-анализы. Основным выводом этих мета-анализов является невозможность сравнить результаты исследований между собой ввиду малочисленности и разрозненности выборок по возрасту и числу пациентов, форме эпилепсии, дизайну исследований и дозе экзогенного мелатонина.

В **таблице 1** мы систематизировали и обобщили результаты доступных исследований. Противоречивость результатов ранее проведенных исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии и различный подход к дизайну эксперимента, включая подход к формированию выборки пациентов, а также выбор анализируемых параметров, не позволяют в полной мере сравнить результаты исследований между собой. До сегодняшнего дня отсутствуют крупные, спланированные по единому дизайну мультицентровые рандомизированные исследования, позволяющие достоверно установить роль экзогенного мелатонина в патогенезе эпилепсии и возможность его применения в качестве болезнь-модифицирующей терапии различных форм заболевания у детей и взрослых.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на противоречивость проанализированных нами исследований, следует отметить сохраняющийся интерес ученых и клиницистов к вопросу о влиянии экзогенного мелатонина на порог судорожной готовности. Антikonвульсантный эффект мелатонина был показан на многих животных моделях, что подробно освещено в обзорах Vanach M. с соавт. (2011) [106], а также Tshekalarova J. с соавт. (2015) [107]. Проконвульсантные эффекты мелатонина на животных моделях описаны в единичных случаях. При этом сами авторы объясняют такой эффект либо отличным от остальных подобного рода исследований дизайном своего эксперимента (так, например, в 2005 г. Stewart L. S. и Leung L. S. при введении не мелатонина, а антагонистов его рецепторов пришли к выводу, что частота судорог увеличилась не за счет увеличения концентрации мелатонина, а за счет ослабляющего влияния Mel1b рецепторов на ГАМКергическую нейротрансмиссию) [108]), либо различными видами применяемых животных моделей и временем суток

при приготовлении среза [109]. Проецирование полученных на животных моделях данных на человека заставляет задуматься о целесообразности применения экзогенного мелатонина в зависимости от формы эпилепсии у пациента, то есть наличия непосредственной связи возникновения эпилептических приступов с изменениями циркадианного ритма, с депривацией сна и другими нарушениями, или с возникновением приступов непосредственно во время сна.

Еще один кластер исследований, которые важно осветить, обсуждая данную тему, – это про- и противоконвульсантные эффекты эндогенного мелатонина у человека. Так, Schapel G. J. и соавт. (1995) продемонстрировали проконвульсантный эффект эндогенного мелатонина, доказав, что флюктуация его уровня в цикле «сон-бодрствование» коррелирует с эпилептической активностью у пациентов с комплексными фокальными эпилептическими приступами [110]. Также Sandyk R. и соавт. (1992) отметили, что повышение уровня мелатонина в плазме в ночное время суток ассоциировано с большим риском развития ночных эпилептических приступов [111]. Однако Yal'yn O. и соавт. (2006) получили противоположные результаты, показав, что уровень мелатонина и его циркадианный ритм не различаются у пациентов с ночными и дневными комплексными фокальными приступами, тем самым объяснив, что выработка эндогенного мелатонина сама по себе не может приводить к развитию приступов [112]. Антikonвульсантный эффект эндогенного мелатонина был впервые описан Fauteck и соавт. (1995, 1999), которые предположили, что он может подавлять нейронную эпилептическую активность через специфические неокортикальные мелатонинергические рецепторы, а также что мелатонин увеличивает высвобождение пролактина, который усиливает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [72,113]. Так как метаболиты многих ПЭП могут быть прооксидантными агентами с токсическим эффектом на ЦНС, то повышение оксидативного стресса и нарушение эндогенной антиоксидантной системы, в т.ч. у пациентов с низким уровнем эндогенного мелатонина, может агgravировать судорожную активность [114]. С патогенетической точки зрения, при приеме ПЭП эндогенный мелатонин за счет своих антиоксидантных свойств [107] не только сам может играть роль антikonвульсанта, но и быть нейропротектором.

Возвращаясь к вопросу о целесообразности применения экзогенного мелатонина в зависимости от формы эпилепсии, обратим внимание на исследование Manni R. и соавт. (2016), посвященное определению хронотипа у пациентов с эпилепсией в зависимости от формы эпилепсии и выработки эндогенного мелатонина. Секреция эндогенного мелатонина была ниже у пациентов с фокальной эпилепсией и в группе контроля по сравнению с пациентами с идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией. Авторы высказали гипотезу, что особенности паттерна секреции эндогенного мелатонина играют роль в формировании поведенческого хронотипа пациента, страдающего эпилепсией [115].

Заключение / Conclusion

Проведенные рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых немногочисленны и выполнены на небольших группах пациентов. Дизайн исследований значительно отличается по форме эпилепсии, возрасту пациентов, продолжительности терапии и дозе экзогенного мелатонина (от 0,5 мг до 12 мг/сут.), что не позволяет в настоящее время рекомендовать мелатонин к широкому применению в повседневной клинической практике эпилептолога. В то же время получение новых знаний, включая экспериментальные исследования на животных моделях и новые клинические исследования, может расширить перспективу применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии.

Важно отметить, что исходя из уже имеющихся на сегодняшний день данных, определить оптимальную для пациентов, страдающих эпилепсией, суточную дозу эк-

зогенного мелатонина и рекомендовать ее для применения в клинической практике достаточно сложно, поскольку такая болезнь-модифицирующая терапия заболевания будет требовать индивидуального подхода к каждому пациенту. Возможно, применение экзогенного мелатонина становится новым интересным направлением бурно развивающейся новой отрасли медицинской науки – персонализированной медицины, однако ключ к разгадке, как достичь баланса между проконвульсантным и антиконвульсантным эффектами экзогенного мелатонина, еще только предстоит найти.

Дополнительная информация

Зарегистрированные на территории РФ лекарственные средства с активным действующим веществом мелатонин в показаниях к медицинскому применению имеют десинхронизацию и нарушения сна у взрослых с 18 лет. Применение с иными целями, а также у детей является применением по параметрам, не утвержденным государственными регулирующими органами (off label).

Литература:

1. Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамян А.Г. Стигматизация пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1S): 78-83. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-78-83.
2. Brigo F., Igwe S.C., Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11 (8): CD006967. DOI: 10.1002/14651858.CD006967.pub4.
3. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (4): 46-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021
4. Авакян Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (5): 3-5.
5. Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (1): 23-28.
6. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2006. 1: 3-7.
7. Shnyder N.A., Dmitrenko D.V., Sadykova A.V., Sharavii L.K., Shulmin A.V., Shapovalova E.A., Pilyugina M.S., Darsavelidze O.K. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical Health and Science Journal*. 2011; 6: 35-42. DOI: 10.15208/mhsj.2011.105.
8. Петрухин А.С. и соавт. Эпилептология детского возраста. *Руководство для врачей*. 2000; 624 с. 2000; 624 с.
9. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные состояния у детей. *Руководство для врачей*. 1999; 656 с.
10. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991; 32: 429-45. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
11. McDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of Neurology*. 2000; 48 (6): 833-841. DOI: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<833::AID-ANA3>3.0.CO;2-U.
12. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75: 1376-1381. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
13. Власов П.Н. Перспективы применения новых противозипилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (4): 40-49. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
14. Сокова Е.А., Архипов В.В., Чилова Р.А., Демидова О.А., Проклова Г.Ф., Пикуза Т.В. Эффективность и безопасность противозипилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского назначения*. 2018; 8 (2): 72-76. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76.
15. Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Шаловалова Е.А., Веселова О.Ф., Шилкина О.С., Журавлев Д.А. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противозипилептических препаратов. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 1-6. DOI: https://elibrary.ru/item.asp?id=25869777.
16. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах: Брошюра для специалистов здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf>. Дата обращения: 16.11.2018.
17. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
18. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. 17 (3): 207-216. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216.
19. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.P., Dujsols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1230-1238. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
20. Laxer K.D., Trinka E., Hirsch L.J., Cendes F., Langfitt J., Delanty N., Resnick T., Benbadis S.R. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014; 37: 59-70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
21. Прусаков В.Ф., Белоусова М.В. Особенности социально-психологической адаптации детей и подростков, больных эпилепсией. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (3): 347-349.
22. Григорьева И.В., Докукина Т.В., Махров М.М., Хлебоказов Ф.П. Основные психотерапевтические задачи в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(4): 10-12.

23. Соснина В.Г., Сарайкин Д.М., Липатова Л.В. Гендерные различия «Я»-функционирования сексуальности у больных эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 25-30. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-25-30.
24. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 3: 15-20. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20.
25. Barker-Haliski M.L., Friedman D., French J.A., White H.S. Disease modification in epilepsy: from animal models to clinical applications. *Drugs*. 2015; 75 (7): 749-767. DOI: 10.1007/s40265-015-0395-9.
26. Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Artyukhov I.P. The Role of Non-Drug Treatment Methods in the Management of Epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article8(1)_BR.
27. Jones N.C. Disease-Modification in Epilepsy by Nonpharmacological Methods. *Epilepsy Curr*. 2018; 18 (1): 45-46. DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.45.
28. Loscher W., Gernert M., Heinemann U. Cell and gene therapies in epilepsy – promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci*. 2008; 31 (2): 62-73.
29. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23 (3): 113-118.
30. Данилова Т.В., Хасанова Т.В., Камалов И.П. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4 (1): 82-87. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-367.
31. Липатова Л.В., Серебряная Н.Б., Сивакова Н.А. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 38-45. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
32. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (2): 24-30.
33. Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е., Орлова Е.М., Корнеев Д.Ю., Выхристюк О.Ф. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 66-74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74.
34. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Иммуный ответ, воспаление и иммуномодулирующая терапия при эпилепсии. *Медицинский совет*. 2009; 2: 19-23.
35. Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Звонкова Н.Г., Шелковский В.И., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 13: 10-15.
36. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336 (3): 186-195. DOI: 10.1056/NEJM199701163360306.
37. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Саркисян К.В., Делгер Л.Б. Состояние циркадного эпифизарного хроногормона при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (4): 39-40.
38. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA. *DNA Cell Biol*. 1993; 12: 715-727. DOI: 10.1089/dna.1993.12.715.
39. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégay V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*. 1997; 52: 307-358. PubMed PMID: 9238858.
40. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci*. 2001; 107 (1-2): 77-85. PubMed PMID: 11328683.
41. Baxendale S., O'Sullivan J., Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 24 (3): 359-364. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.04.123.
42. Наумов А.В., Коных Е.А. Мелатонин: медико-биологические функции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011; 3 (29): 132-136.
43. The CLIC Consortium Electronic Journal Project. [Electronic resource]. URL: http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/intro.html. Accessed: 12.01.2019.
44. Klein D.C. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. *Ciba found Symp*. 1985; 117: 38-56. DOI: 10.1002/978047029081.ch4.
45. Hatonen T. The impact of light on the secretion of melatonin in humans. *Academic dissertation*. 2000; 79 p.
46. Everipedia (page about melatonin). [Electronic resource]. URL: https://everipedia.org/wiki/lang_en/Melatonin/#history. Accessed: 20.01.2019.
47. «Hormone Pills Aid Sleep». The Associated Press via The New York Times. 1994. March. P: C00008.
48. Beardsley T. Melatonin Mania: Separating the facts from the hype. *Scientific American*. April 1996; 1.
49. Cortesi F., Giannotti F., Ivanenko A., Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 659-664. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.01.010.
50. Weiss M.D., Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010; 24 (10): 811-828. DOI: 10.2165/11538990-000000000-00000.
51. Escames G., Acuña-Castroviejo D. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2009; 48 (5): 245-254. PubMed PMID: 19263393.
52. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J.D. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1121-1124. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92787-3.
53. Claustrat B., Brun J., David M., Sassolas G., Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 1992; 32 (8): 705-711. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90300-0.
54. Herxheimer A., Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*. 2003; 326 (7384): 296-297. PubMed PMID: 12574022.
55. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014; 29: 2303. PubMed PMID: 24780537.
56. Слизкова Ю.Б., Брюзгин В.А. Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС: результаты применения мелатонина пролонгированного действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1): 67-70. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-67-70.
57. Eolkard S., Arendt J., Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? *Some preliminary findings*. *Chronobiol Int* 1993; 10: 315-320. PubMed PMID: 8261530.
58. Sharkey K.M., Eogg L.E., Eastman C.I. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001; 10: 181-192. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2001.00256.x.
59. Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev*. 2005; 10 (4): 326-336. PubMed PMID: 16366741.
60. Котова О.В. Роль мелатонина в лечении депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 85-88. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153.
61. Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (3): 46-50. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-46-50.
62. Claustrat B., Brun J., Geoffriau M., Zaidan R., Mallo C., Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia*. 1997; 17 (4): 511-517. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704511.x.
63. Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer Y.G. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998; 38 (4): 303-307. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804303.x.
64. Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004; 63 (4): 757. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
65. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M., Melis G.B., Facchinetti F., Malmusi S., Volpe A. Effect of exogenous melatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 2001; 54 (2): 261-266. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01204.x.
66. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas*. 2001; 38: 171-177. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00221-8.

67. Wirz-Justice A. Melatonin: a new wonder drug? Praxis (Bern 1994) (in German). 1996; 85 (42): 1332-1336. PubMed PMID: 8966432.
68. No authors listed. Melatonin: interesting, but not miraculous. *Prescrire Int.* 1998; 7 (38): 180-187. PMID: 10848053.
69. Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Advances in Biochemical Psychopharmacology.* 1974; 11: 315-324. PubMed PMID: 4367648.
70. Jan J.E., O'Donnell M.E. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *Journal of Pineal Research.* 1996; 21 (4): 193-199. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1996.tb00286.x.
71. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter R.J., Sánchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Rufo-Campos M., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *Journal of Pineal Research.* 1997; 23 (2): 97-105. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00341.x.
72. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlmann G., Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept.* 1999; 8 (1-2): 105-110. DOI: 10.1159/000014577.
73. Niles L.P., Pickering D.S., Arciszewski M.A. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *Journal of Neural Transmission.* 1987; 70 (1-2): 117-124. PubMed PMID: 3668517.
74. Acuna-Castroviejo D., Lowenstein P.R., Rosenstein R., Cardinali D.P. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *Journal of Pineal Research.* 1986; 3 (2): 101-109. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00732.x.
75. Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martin-Medina E., Reiter R.J., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *Journal of Child Neurology.* 1998; 13 (10): 501-509. DOI: 10.1177/088307389801301007.
76. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits ironinduced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia.* 1998; 39 (3): 237-243. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01367.x.
77. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1254. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79321-1.
78. Rufo-Campos M. Melatonin and epilepsy. *Rev Neurol.* (in Spanish). 2002; 35 (1): 51-58. PubMed PMID: 12373656.
79. Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Авакян Г.Н. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2011; 3 (4): 22-27. <https://www.epilepsia.su/jour/article/view/234/262>.
80. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А. Изучение основного регулятора циркадианной системы при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (4): 67-71.
81. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A., Artyukhov I.P., Dmitrenko D.V., Yuryeva E.A. Advances in the management of sleep disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2018; 8 (2): 108-114. DOI: 10.21103/Article8(2)_RA3.
82. Авакян Г.Н., Денисова С.В., Олейникова О.М., Курбанова С.А. Роль циркадных факторов и мелатонина в возникновении эпилептических пароксизмов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007; 107 (9): 85-92. PubMed PMID: 18686374.
83. Котов А.С. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (1S): 45-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2489.
84. Белоусова Е.Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе – перампанел. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (3): 6-10. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010.
85. Shilkina O., Artyukhov I., Moskaleva P., Strotskaya I., Shnayder N. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2017; 7 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article7(1)_RA1.
86. Malow B.A., Vaughn V.V. Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (5S): 35-37. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00507-3.
87. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Strotskaya I.G., Dmitrenko D.V., Shnayder N.A. Nonpsychotic psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2017; 7 (2): 85-90. DOI: 10.21103/Article7(2)_RA1.
88. Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврущик М.В. Клинико-психопатологические особенности органического расстройства личности в связи с эпилепсией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018; 1: 49-55.
89. Gupta M., Gupta Y.K., Aneja A.S., Kohli K. Effects of add-on melatonin on sleep in epileptic children on carbamazepine monotherapy: a randomized placebo controlled trial. *Sleep and Biological Rhythms.* 2004; 2: 215-9. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2004.00146.x.
90. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal 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. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
91. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (3): 316-321. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.01.012.
92. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2005; 20 (2): 112-115. DOI: 10.1177/08830738050200020501.
93. 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): 542-547. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02210.x.
94. Solowiej E., Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. *Neural Neurochir Pol.* (in Polish). 2003; 37 (5): 991-1003. PubMed PMID: 15174247.
95. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne J.P. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology.* 2005; 20 (1): 78-80. DOI: 10.1177/08830738050200011302.
96. Coppola G., Iervolino G., Mastro Simone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev.* 2004; 26 (6): 373-376. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00197-9.
97. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., Glauser T.A. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med.* 2015; 16 (5): 637-644. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
98. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Rodríguez-Cabezas T., Acuña-Castroviejo D. Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry Res.* 1994; 52 (3): 273-283. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90073-6.
99. Saracz J., Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv Hetil.* (in Hungarian). 2004; 145 (51): 2583-2587. PubMed PMID: 15715292.
100. Uberos J., Augustin-Morales M.C., Molina Carballo A., Florido J., Narbona E., Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res.* 2011; 50 (2): 192-196. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00828.
101. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y., Abd-Elhamid I.A., Asaad T., Elwakkad A.S. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2010; 42 (4): 249-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.002
102. Goldberg-Stern H., Oren H., Peled N., Garty B.Z. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol.* 2012; 27 (12): 1524-1528. DOI: 10.1177/0883073811435916.
103. McArthur A.J., Budden S.S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40 (3): 186-192. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15445.x.
104. Myers K.A., Davey M.J., Ching M., Ellis C., Grinton B.E., Roten A., Lightfoot P.A., Scheffer I.E. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14 (10): 1697-1704. DOI: 10.5664/jcsm.7376.

105. Jain S., Besag F.M. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf.* 2013; 36 (4): 207-215. DOI: 10.1007/s40264-013-0033-y.
106. Banach M., Gurdziel E., Jędrzych M., Borowicz K.K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2011; 63 (1): 1-11. PubMed PMID: 21441606.
107. Tchekalarova J., Moyanova S., Fusco A.D., Ngomba R.T. The role of the melatonergic system in epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Brain Res Bull.* 2015; 119 (Pt A): 80-92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.08.006.
108. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia.* 2005; 46 (4): 473-480. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.30204.x.
109. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci.* 2003; 73 (20): 2603-2610. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00614-3.
110. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L., McLoughney J., Matthews C.D. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36 (1): 75-78. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01669.x.
111. Sandky R., Tsagas N., Anninos P.A. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci.* 1992; 63 (1-2): 125-135. PubMed PMID: 1342024.
112. Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2006; 8 (3): 542-546. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.12.015.
113. Fauteck J.D., Bockmann J., Böcker T.M., Wittkowski W., Köhling R., Lücke A., Straub H., Speckmann E.J., Tuxhorn I., Wolf P., et al. Melatonin reduces low-Mg²⁺ epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res.* 1995; 107 (2): 321-5. PubMed PMID: 8773250.
114. Yüksel A., Cengiz M., Seven M., Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2000; 11 (1): 73-81. PubMed PMID: 10851665.
115. Manni R., De Icco R., Cremascoli R., Ferrera G., Furia F., Zambrelli E., Canevini M.P., Terzaghi M. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dimlight melatonin onset and patterns of melatonin secretion-Semicurve findings in adult patients. *Epilepsy Behav.* 2016; 61: 132-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.019.

References:

1. Parfenova E.V., Rider F.K., Gersamia A.G. Stigmatization of patients with epilepsy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2017; 9 (1S): 78-83. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-78-83.
2. Brigo F., Igwe S.C., Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11 (8): CD006967. DOI: 10.1002/14651858.CD006967.pub4.
3. Avakyan G.N. Modern epileptology. Problems and Solutions. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (4): 46-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021.
4. Avakyan G.N. Epidemiology of epilepsy and optimization of drug therapy for focal epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (5): 3-5.
5. Kritskaya Yu.A., Shnayder N.A., Shirshov Yu.A. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in Transbaikalia. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2012; 4 (1): 23-28.
6. Guecht A.B., Milchakova L.E., Churilin Yu.Y. Epidemiology of epilepsy in Russia. *J Nevrologiya i psihiatriya* (in Russ.). 2006. 1: 3-7.
7. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Sadykova A.V., Sharavii L.K., Shulmin A.V., Shapovalova E.A., Pilyugina M.S., Darsavelidze O.K. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical Health and Science Journal.* 2011; 6: 35-42. DOI: 10.15208/mhsj.2011.105.
8. Petruhin A.S. et al. Childhood Epilepsy. *A guide for doctors.* (in Russ.). 2000; 624 c.
9. Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Epilepsy and convulsions in children. *A guide for doctors.* (in Russ.). 1999; 656 c.
10. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia.* 1991; 32: 429-45. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
11. McDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of Neurology.* 2000; 48 (6): 833-841. DOI: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<833::AID-ANA3>3.0.CO;2-U.
12. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2004; 75: 1376-1381. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
13. Vlasov P.N. Prospects for the use of new antiepileptic drugs. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2015; 7 (4): 40-49. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
14. Sokova E.A., Arkhipov V.V., Chilova R.A., Demidova O.A., Proklova G.F., Pikuza T.V. Efficacy and safety of antiepileptic drugs in pregnant women: pharmacogenetic aspects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo naznacheniya* (in Russ.). 2018; 8 (2): 72-76. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76.
15. Shnayder N.A., Bochanova E.N., Zyryanov S.K., Dmitrenko D.V., Shapovalova E.A., Veselova O.F., Shilkina O.S., Zhuravlev D.A. Using a register of patients with epilepsy and epileptic syndromes to analyze the side effects of antiepileptic drugs. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* (in Russ.). 2016; 2: 1-6. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25869777>.
16. Monitoring of drug safety in questions and answers: Brochure for health care professionals [Electronic resource]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf>. Accessed: 16.11.2018.
17. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51 (6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
18. Narodova E.A., Shnayder N.A., Prokopenko S.V., Narodova V.V., Dmitrenko D.V. Epidemiology of pharmacoresistant epilepsy in adults. *Byulleten sibirskoy meditsiny / Bulletin of Siberian Medicine* (in Russ.). 2018. 17 (3): 207-216. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216.
19. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1230-1238. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
20. Laxer K.D., Trinka E., Hirsch L.J., Cendes F., Langfitt J., Delanty N., Resnick T., Benbadis S.R. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 59-70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
21. Prusakov V.F., Belousova M.V. Features of the socio-psychological adaptation of children and adolescents with epilepsy. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* (in Russ.). 2008; 89 (3): 347-349.
22. Grigoryeva I.V., Dokukina T.V., Makhrov M.M., Khlebokazov F.P. The main psychotherapeutic tasks in the process of destigmatization of patients with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5(4): 10-12.
23. Sosnina V.G., Saraykin D.M., Lipatova L.V. Gender differences in sexuality Ego-functioning in patients with epilepsy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 25-30. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-25-30.
24. Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Govorina Yu.B., Murav'eva A.V. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2015; 3: 15-20. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20.
25. Barker-Haliski M.L., Friedman D., French J.A., White H.S. Disease modification in epilepsy: from animal models to clinical applications. *Drugs.* 2015; 75 (7): 749-767. DOI: 10.1007/s40265-015-0395-9.

26. Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Artyukhov I.P. The Role of Non-Drug Treatment Methods in the Management of Epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article8(1)_BR.
27. Jones N.C. Disease-Modification in Epilepsy by Nonpharmacological Methods. *Epilepsy Curr*. 2018; 18 (1): 45-46. DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.45.
28. Loscher W., Gernert M., Heinemann U. Cell and gene therapies in epilepsy – promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci*. 2008; 31 (2): 62-73.
29. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23 (3): 113-118.
30. Danilova T.V., Khasanova T.V., Kamalov I.R. Post-stroke epilepsy: predictors, risk factors, clinical options, treatment. *Nevrologiya, nejrpsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2012; 4 (1): 82-87. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-367.
31. Lipatova L.V., Serebryanaya N.B., Sivakova N.A. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, nejrpsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 38-45. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
32. Badalyan O.L., Savenkov A.A., Avakyan G.N., Yutskova E.V. The possibility of using nootropic drugs in the complex treatment of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5 (2): 24-30.
33. Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E., Orlova E.M., Korneyev D.Yu., Vykhristyuk O.F. Difficulties of differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic convulsions in children and adolescents. *Nevrologiya, nejrpsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 66-74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74.
34. Boldyreva S.R., Ermakov A.Yu. Immune response, inflammation and immunomodulatory therapy for epilepsy. *Meditsinskiy sovet* (in Russ.). 2009; 2: 19-23.
35. Studenikin V.M., Tursunkhuzhayeva S.Sh., Zvonkova N.G., Shelkovskiy V.I., Kuzenkova L.M., Pak L.A. Alternative and additional methods of pharmacotherapy for epilepsy. *Effektivnaya farmakoterapiya* (in Russ.). 2012; 13: 10-15.
36. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336 (3): 186-195. DOI: 10.1056/NEJM199701163360306.
37. Avakyan G.N., Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan G.G., Lagutin Yu.V., Sarkisyan K.V., Delger L.B. State of the circadian epiphyseal chronogormone with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5 (4): 39-40.
38. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA. *DNA Cell Biol*. 1993; 12: 715-727. DOI: 10.1089/dna.1993.12.715.
39. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégay V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*. 1997; 52: 307-358. PubMed PMID: 9238858.
40. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci*. 2001; 107 (1-2): 77-85. PubMed PMID: 11328683.
41. Baxendale S., O'Sullivan J., Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 24 (3): 359-364. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.04.123.
42. Naumov A.V., Konyukh E.A. Melatonin: biomedical function. *Problemy zdorovia i ekologii* (in Russ.). 2011; 3 (29): 132-136.
43. The CLIC Consortium Electronic Journal Project. [Electronic resource]. URL: http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/intro.html. Accessed: 12.01.2019.
44. Klein D.C. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. *Ciba found Symp*. 1985; 117: 38-56. DOI: 10.1002/978047020981.ch4.
45. Hatonen T. The impact of light on the secretion of melatonin in humans. *Academic dissertation*. 2000; 79 p.
46. Everipedia (page about melatonin). [Electronic resource]. URL: https://everipedia.org/wiki/lang_en/Melatonin/#history. Accessed: 20.01.2019.
47. «Hormone Pills Aid Sleep». *The Associated Press via The New York Times*. 1994. March. P: C00008.
48. Beardsley T. Melatonin Mania: Separating the facts from the hype. *Scientific American*. April 1996; 1.
49. Cortesi F., Giannotti F., Ivanenko A., Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 659-664. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.01.010.
50. Weiss M.D., Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010; 24 (10): 811-828. DOI: 10.2165/11538990-000000000-00000.
51. Escames G., Acuña-Castroviejo D. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2009; 48 (5): 245-254. PubMed PMID: 19263393.
52. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J.D. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1121-1124. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92787-3.
53. Claustrat B., Brun J., David M., Sassolas G., Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 1992; 32 (8): 705-711. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90300-0.
54. Herxheimer A., Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*. 2003; 326 (7384): 296-297. PubMed PMID: 12574022.
55. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014; 29: 2303. PubMed PMID: 24780537.
56. Slizkova Yu.B., Bryuzgin V.A. *Nevrologiya, nejrpsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2017; 9 (1): 67-70. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-67-70.
57. Folkard S., Arendt J., Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int* 1993; 10: 315-320. PubMed PMID: 8261530.
58. Sharkey K.M., Eogg L.E., Eastman C.I. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001; 10: 181-192. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2001.00256.x.
59. Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev*. 2005; 10 (4): 326-336. PubMed PMID: 16366741.
60. Kotova O.V. The role of melatonin in the treatment of depression. *Nevrologiya, nejrpsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2011; 3 (2): 85-88. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153.
61. Prokhorova S.V., Maksimova T.N. Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7 (3): 46-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-46-50>.
62. Claustrat B., Brun J., Geoffriau M., Zaidan R., Mallo C., Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia*. 1997; 17 (4): 511-517. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704511.x.
63. Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer Y.G. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998; 38 (4): 303-307. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804303.x.
64. Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004; 63 (4): 757. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
65. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M., Melis G.B., Facchinetti F., Malmusi S., Volpe A. Effect of exogenous metatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 2001; 54 (2): 261-266. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01204.x.
66. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas*. 2001; 38: 171-177. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00221-8.
67. Wirz-Justice A. Melatonin: a new wonder drug? *Praxis (Bern 1994)* (in German). 1996; 85 (42): 1332-1336. PubMed PMID: 8966432.
68. No authors listed. Melatonin: interesting, but not miraculous. *Prescrire Int*. 1998; 7 (38): 180-187. PMID: 10848053.
69. Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1974; 11: 315-324. PubMed PMID: 4367648.
70. Jan J.E., O'Donnell M.E. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *Journal of Pineal Research*. 1996; 21 (4): 193-199. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1996.tb00286.x.
71. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter R.J., Sánchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Rufo-Campos M., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant

- therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *Journal of Pineal Research*. 1997; 23 (2): 97-105. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00341.x.
72. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlemann G., Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*. 1999; 8 (1-2): 105-110. DOI: 10.1159/000014577.
 73. Niles L.P., Pickering D.S., Arciszewski M.A. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *Journal of Neural Transmission*. 1987; 70 (1-2): 117-124. PubMed PMID: 3668517.
 74. Acuna-Castroviejo D., Lowenstein P.R., Rosenstein R., Cardinali D.P. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *Journal of Pineal Research*. 1986; 3 (2): 101-109. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00732.x.
 75. Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martin-Medina E., Reiter R.J., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *Journal of Child Neurology*. 1998; 13 (10): 501-509. DOI: 10.1177/088307389801301007.
 76. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits ironinduced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 237-243. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01367.x.
 77. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*. 1998; 351 (9111): 1254. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79321-1.
 78. Rufo-Campos M. Melatonin and epilepsy. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2002; 35 (1): 51-58. PubMed PMID: 12373656.
 79. Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan G.N., Lagutin Yu.V. Epilepsy and the hormone of the pineal gland: the current state of the problem. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2011; 3 (4): 22-27. <https://www.epilepsia.ru/jour/article/view/234/262>.
 80. Avakyan G.N., Oleinikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A. Study of the main regulator of the circadian system in epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (4): 67-71.
 81. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnyder N.A., Artyukhov I.P., Dmitrenko D.V., Yuryeva E.A. Advances in the management of sleep disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (2): 108-114. DOI: 10.21103/Article8(2)_RA3.
 82. Avakian G.N., Denisova S.V., Oleinikova O.M., Kurbanova S.A. The role of circadian factors and melatonin in the occurrence of epileptic paroxysms. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. (in Russ.). 2007; 107 (9): 85-92. PubMed PMID: 18686374.
 83. Kotov A.S. The effect of antiepileptic drugs on cognitive function. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika* (in Russ.). 2013; 5 (1S): 45-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2489.
 84. Belousova E.D. Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8(3): 6-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>.
 85. Shilkina O., Artyukhov I., Moskaleva P., Strotskaya I., Shnyder N. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article7(1)_RA1.
 86. Malow B.A., Vaughn B.V. Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (5S): 35-37. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00507-3.
 87. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Strotskaya I.G., Dmitrenko D.V., Shnyder N.A. Nonpsychotic psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7 (2): 85-90. DOI: 10.21103/Article7(2)_RA1.
 88. Usyukina M.V., Kornilova S.V., Lavruschik M.V. Clinical and psychopathological features of organic personality disorder due to epilepsy. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behтерева*. (in Russ). 2018; 1: 49-55.
 89. Gupta M., Gupta Y.K., Aneja A.S., Kohli K. Effects of add-on melatonin on sleep in epileptic children on carbamazepine monotherapy: a randomized placebo controlled trial. *Sleep and Biological Rhythms*. 2004; 2: 215-9. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2004.00146.x.
 90. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal 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. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
 91. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (3): 316-321. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.01.012.
 92. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2005; 20 (2): 112-115. DOI: 10.1177/08830738050200020501.
 93. 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): 542-547. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02210.x.
 94. Solowiej E., Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. (in Polish). 2003; 37 (5): 991-1003. PubMed PMID: 15174247.
 95. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne J.P. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20 (1): 78-80. DOI: 10.1177/08830738050200011302.
 96. Coppola G., Iervolino G., Mastro Simone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev*. 2004; 26 (6): 373-376. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00197-9.
 97. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., Glauser T.A. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med*. 2015; 16 (5): 637-644. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
 98. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Rodríguez-Cabezas T., Acuña-Castroviejo D. Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry Res*. 1994; 52 (3): 273-283. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90073-6.
 99. Saracz J., Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv Hetil*. (in Hungarian). 2004; 145 (51): 2583-2587. PubMed PMID: 15715292.
 100. Uberos J., Augustin-Morales M.C., Molina Carballo A., Florido J., Narbona E., Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res*. 2011; 50 (2): 192-196. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00828.
 101. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y., Abd-Elhamid I.A., Asaad T., Elwakkad A.S. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010; 42 (4): 249-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.002.
 102. Goldberg-Stern H., Oren H., Peled N., Garty B.Z. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012; 27 (12): 1524-1528. DOI: 10.1177/0883073811435916.
 103. McArthur A.J., Budden S.S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40 (3): 186-192. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15445.x.
 104. Myers K.A., Davey M.J., Ching M., Ellis C., Grinton B.E., Roten A., Lightfoot P.A., Scheffer I.E. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14 (10): 1697-1704. DOI: 10.5664/jcsm.7376.
 105. Jain S., Besag F.M. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf*. 2013; 36 (4): 207-215. DOI: 10.1007/s40264-013-0033-y.
 106. Banach M., Gurdziel E., Jędrych M., Borowicz K.K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (1): 1-11. PubMed PMID: 21441606.
 107. Tchekalarova J., Moyanova S., Fusco A.D., Ngomba R.T. The role of the melatoninergic system in epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Brain Res Bull*. 2015; 119 (Pt A): 80-92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.08.006.
 108. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 473-480. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.30204.x.
 109. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci*. 2003; 73 (20): 2603-2610. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00614-3.

110. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L., McLoughney J., Matthews C.D. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 75-78. DOI: 0.1111/j.1528-1157.1995.tb01669.x.
111. Sandyk R., Tzagas N., Anninos P.A. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci*. 1992; 63 (1-2): 125-135. PubMed PMID: 1342024.
112. Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2006; 8 (3): 542-546. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.12.015.
113. Fauteck J.D., Bockmann J., Böckers T.M., Wittkowski W., Köhling R., Lücke A., Straub H., Speckmann E.J., Tuxhorn I., Wolf P., et al. Melatonin reduces low-Mg²⁺ epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res*. 1995; 107 (2): 321-5. PubMed PMID: 8773250.
114. Yüksel A., Cengiz M., Seven M., Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000; 11 (1): 73-81. PubMed PMID: 10851665.
115. Manni R., De Icco R., Cremascoli R., Ferrera G., Furia F., Zambrelli E., Canevini M.P., Terzaghi M. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dimlight melatonin onset and patterns of melatonin secretion-Semicurve findings in adult patients. *Epilepsy Behav*. 2016; 61: 132-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.019.

Сведения об авторах:

Москалева Полина Викторовна – невролог, ординатор отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 996170; SPIN-код: 9097-3068; Researcher ID: U-7810-2018; Scopus ID: 57201523579; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Незнанов Николай Григорьевич – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, руководитель отделения гериатрической психиатрии. Elibrary ID: 108604; SPIN-код: 9772-0024; Researcher ID: U-1562-2017; Scopus ID: 35593613200; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Голоков Владислав Алексеевич – к.м.н., невролог женской консультации Перинатального центра Якутской государственной клинической больницы. Elibrary ID: 838987; SPIN-код: 8468-4325.

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

About the authors:

Polina V. Moskaleva – MD, Neurologist, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 996170; SPIN-код: 9097-3068; Researcher ID: U-7810-2018; Scopus ID: 57201523579; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>.

Natalia A. Shnyder – MD, PhD, D. Med. Sci., Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Nikolai G. Neznanov – MD, PhD, D. Med. Sci., Director of the Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Head of the Department of Geriatric Psychiatry. Elibrary ID: 108604; SPIN-код: 9772-0024; Researcher ID: U-1562-2017; Scopus ID: 35593613200; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>.

Diana V. Dmitrenko – MD, PhD, D. Med. Sci., Head, Center for Neurology, Epileptology and Neurogenetics, University Hospital; Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, IPO, Voino-Yasenyetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Vladislav A. Golokov – MD, PhD, Neurologist, Women's Health Clinic, Yakut City Clinical Hospital. Elibrary ID: 838987; SPIN-код: 8468-4325.

Regina F. Nasyrova – MD, PhD, D. Med. Sci., Chief Researcher, Head of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.