

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ: РОЛЬ ИНДОЛАМИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Проф. Т. А. ЛИТОВЧЕНКО, Н. Г. МИХЕДЬКО, Т. В. МАРКОВА,
И. В. МАЛЫШЕВА, Н. В. ШУНИНА

NEUROMEDIATOR ASPECTS OF EPILEPSY: THE ROLE OF INDOLAMINE SYSTEM IN EPILEPTOGENESIS

T. A. LITOVCHENKO, N. G. MIKHEDKO, T. V. MARKOVA,
I. V. MALYSHEVA, N. V. SHUNINA

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», Харьков, Украина*

Рассмотрены проблемы формирования эпилептической активности и роль моноаминэргических систем. Допускается, что наличие первичного нейрохимического дефекта в системе метаболизма индоламинов — один из патогенетических механизмов развития эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, патогенез, индоламины, серотонин, мелатонин.

The problems of forming epileptic activity and the role of monoaminergic systems are discussed. The presence of primary neurochemical defect in indolamine metabolism system is supposed to be one of pathogenetic mechanisms of epilepsy development.

Key words: epilepsy, pathogenesis, indolamines, serotonin, melatonin.

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных тяжелых заболеваний нервной системы, которое встречается в 10 раз чаще, чем рассеянный склероз и в 100 раз чаще, чем двигательные заболевания. В мире проживает 40–50 миллионов больных эпилепсией, в Европе 3,2–6,5 млн, в Украине около 500 тысяч человек [1, 2]. Исследование механизмов формирования и регуляции эпилептической активности и разработка новых путей ее коррекции — одна из важнейших проблем современной эпилептологии [3].

Нейрохимические процессы составляют неотъемлемую часть эпилептогенеза. Это в первую очередь касается нарушений функционирования нейромедиаторных систем [4, 5]. Особого внимания в контексте проблемы формирования эпилептической активности заслуживают моноаминэргические системы. Предпосылкой к этому есть то, что моноаминэргические нейронные системы формируют пути к неокортикальным отделам лимбической системы, мозжечку, гипоталамусу; оказывают активизирующее или тормозное влияние на структуры промежуточного, переднего и неокортикального отделов головного мозга; имеют не только нейромедиаторные, но и нейромодуляторные свойства; принимают участие в регуляции гомеостаза мозга; определяются в структурах, которые имеют низкие судорожные пороги (в частности, лимбических); также в процессе обмена в мозгу эти системы образуют большое количество продуктов, характеризующихся нейротропной активностью [3, 6–8].

Многими исследователями изучались биогенные моноамины в различных аспектах экспериментальной и клинической эпилепсии. Существуют многочисленные нейрофизиологические [9], фармакологические [10], клинические [11, 12] доказательства участия моноаминов в эпилептогенезе. В работах [3, 7] выдвинуты положения, доказывающие, что серотонин-, дофамин- и норадренэргические системы устанавливают определенный уровень возбудимости лимбических структур и характер их нейродинамических взаимоотношений. Генетически детерминированные особенности метаболизма биогенных моноаминов могут быть предпосылкой повышенной судорожной готовности головного мозга.

Анализ данных литературы показал, что результаты исследования индоламинной системы, в частности серотонина, как при эпилепсии, так и на многочисленных экспериментальных моделях носят довольно неоднозначный характер.

Серотонин широко представлен в ЦНС, впервые в мозгу он был идентифицирован в 1953 г. В. Twarog and I. H. Page, позднее были идентифицированы основные серотонинэргические системы в головном и спинном мозге [3, 6].

Серотонин выполняет не только функцию синтаптического медиатора, но и принимает участие в регуляции обмена белков, нуклеиновых кислот, липидов, биоэнергетических процессов, трансмембранного транспорта ионов и др. В связи с этим серотонин служит модулятором эффектов других биологически активных веществ. Стойкой

современной тенденцией является понимание той уникальной роли, которую играют серотонинэргические нейрональные системы в поддержании нормального состояния всех трансмиссивных систем ЦНС [13]. Серотонин имеет свойство вызывать выраженную вазоконстрикцию церебральных сосудов, изменять проницаемость сосудистой стенки [14], а при эпилепсии доказаны изменения сосудистого тонуса и церебрального кровообращения.

Действие серотонина на нейроны ЦНС, главным образом, тормозное: он угнетает активность гипоталамуса, коры, лимбических структур и др. [15]. Сегодня можно утверждать, что гиподисфункция индоламинаковой медиации при ряде патологических состояний ЦНС, связанных с повышенной возбудимостью, является общепризнанным фактом. Низкое содержание 5-оксииндолуксусной кислоты в ликворе и крови, результаты тестовых испытаний серотонинэргических препаратов и электроэнцефалографических исследований, сниженная скорость захвата серотонина тромбоцитами, уменьшенная плотность рецепторов в тромбоцитах и в мозгу — все эти феномены подтверждают гипотезу о низкой активности серотониновой системы [16]. Тем не менее, существуют и противоположные точки зрения о характере функционально-значимых отклонений в функционировании индоламинаковой передачи [17]. Пока что вопрос о функциональной значимости этих отклонений остается открытым.

Многочисленные экспериментальные данные указывают на то, что повышение активности серотонинэргической системы может давать антиэпилептический эффект, а снижение ее функции находится в реципрокных взаимоотношениях с холинреактивной системой и играет значительную роль в развитии судорожной готовности [3]. Исследование животных с генетически детерминированным высоким уровнем судорожной готовности и опыты на киндлинговых моделях эпилепсии показали заметное снижение серотонина в структурах головного мозга и снижение экскреции метаболитов серотонина [18]. На экспериментальных моделях доказано, что при эпилептических приступах усиливается кинурениновый путь обмена триптофана [19] и угнетаются серотонинэргические процессы. Кинуренин достаточно легко проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, при этом может вызвать угнетение синтеза серотонина вследствие конкурентных взаимоотношений, что повышает возбудимость нейронов мозга [20].

Большинство авторов едины во мнении, что ухудшение течения эпилепсии с увеличением количества приступов и дисфорий, эпилептический статус и психические расстройства при эпилепсии, даже фебрильные судороги сопровождаются снижением уровня серотонина [16, 21 и др.]. Вопрос о роли дефицита серотонина в развитии эпилепсии окончательно не решен. Эпилепсия представляет собой достаточно гетерогенную группу заболева-

ний с мультифакторной этиологией, и изменения обмена индоламинов могут быть не характерными для ряда этиологических факторов или быть вторичными лишь в отдельных случаях. Кроме того, хотя механизмы, ответственные за дисфункцию серотонинэргических структур при эпилепсии, могут быть подобны тем, что действуют в экспериментальных моделях, их характер, реализация, специфика нейрональных повреждений (нейроны, терминали и др.) остаются невыясненными [3, 6, 21].

Признано, что в основе формирования патологической возбудимости головного мозга лежат нарушения метаболизма нейромедиаторов, среди которых особое место принадлежит серотонину. Но учитывая многочисленное количество функций серотонина, а также способность в процессе обмена образовывать ряд биологически активных веществ, фоновый уровень серотонина не может давать однозначной информации о его роли в патогенезе эпилепсии [16, 19].

Предшественником серотонина в организме является триптофан, из которого он синтезируется. Вместе с тем известно, что триптофан активно захватывается из циркуляции клетками пинеальной железы. В пинеалоцитах триптофан проходит ряд биохимических преобразований, в результате которых образуется группа близких по структуре, но разных по функциям окси- и метоксииндол, среди которых особое место занимает мелатонин [22–24]. Процесс образования мелатонина многоэтапный; промежуточным продуктом является серотонин. Почти весь мелатонин производится эпифизом, его функция контролируется главным образом путем высвобождения норадреналина из терминальных нервов, возможно участие в регуляции мелатонина глутаминовой кислоты и других биологически-активных веществ [24]. Функция целого каскада пинеальных рецепторов (бензодиазепиновых, мускариновых, пептидергических и др.) остается малоизученной. Признаков депонирования большого количества мелатонина в эпифизе не найдено. Изменение синтеза мелатонина довольно быстро (минуты) отражается на его уровне в периферической крови. В отличие от серотонина мелатонин имеет высокую проницаемость через гематоэнцефалический барьер [22–24].

Известно, что гомеостаз организма зависит от стабильности биологических ритмов нейрофизиологических процессов. Эпифиз является своеобразными биологическими часами организма [25]. Именно уровень секреции мелатонина предопределяет фотопериодичность и сезонные циркадные ритмы у экспериментальных животных и у человека, он является эндогенным синхронизатором биологических ритмов. Мелатонин — многофункциональный гормон, что определяется широкой представленностью его рецепторов в разных структурах головного мозга [22].

Интерес исследователей к функции эпифиза обусловлен, прежде всего, широким спектром

биологической активности мелатонина, который принимает участие в регуляции ЦНС и вегетативной нервной системы, эндокринных органов и иммунной системы [26]. Учитывая системность нарушений при эпилепсии, что проявляется дисфункцией не только нервной, а и иммунной, эндокринной систем, и тот факт, что мелатонин выступает интегратором взаимодействий этих систем, исследование этого гормона является особенно актуальным. Но среди значительного массива информации об участии разных структур головного мозга в формировании судорожной готовности менее всего данных о роли эпифиза в эпилептогенезе. Имеются преимущественно экспериментальные исследования [22, 27, 28], а отдельные клинические работы последних лет представляют разнонаправленные результаты [29]. Так, выявлено значительное снижение мелатонина у женщин с катамениальной эпилепсией от 32 до 62% [30]. И наоборот в других исследованиях сделан вывод об отсутствии связи между ночными эпилептическими приступами и уровнем мелатонина [28].

Доказано, что мелатонин регулирует биоэлектрическую активность головного мозга, оказывает тонкое специфическое тормозное влияние, ускоряет засыпание, введение мелатонина вызывает дозозависимое снижение активности нейронов, особенно выраженное в миндалине, гипоталамусе, ретикулярной формации [25, 31]. Общеизвестна связь эпилептических приступов с циклом сна, а также психические расстройства при эпилепсии, но исследования мелатонина в этом аспекте единичны: опубликованы данные о снижении содержания мелатонина при эпилепсии и отсутствии значительных колебаний этого моноамина [29].

У людей в разные возрастные периоды выявлены характерные изменения активности эпифиза, обратные активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Уровень мелатонина низкий у грудных детей, затем он повышается к 5-летнему возрасту и снижается в пубертатный период почти на 75%, во взрослом периоде концентрация близка к стабильной и потом снижается в старости. Накоплены данные об изменении продукции мелатонина у женщин в зависимости от фазы менструального цикла [24, 32]. Известно, что заболеваемость эпилепсией имеет в популяции ряд «возрастзависимых пиков», которые почти совпадают с периодами снижения секреторной функции эпифиза.

При исследовании физиологического действия мелатонина на кортикальную возбудимость получены данные о том, что он действует как ингибитор у нормальных животных. Этот факт дал возможность высказать предположение о противосудорожном действии гормона. Было установлено, что удаление пинеальной железы провоцирует эпилептические приступы. Мелатонин влияет на проницаемость биологических мембран, изменяя тем самым проведение нервных импульсов [23], ингибирует глутаматные рецепторы головного моз-

га, образование окиси азота [33]. В экспериментальных исследованиях установлено, что введение антисыворотки к мелатонину в желудочки мозга приводит к развитию эпилептических судорог, подтвержденных ЭЭГ исследованиями, а введение экспериментальным крысам мелатонина угнетает эпилептическую активность [22].

Таким образом, несмотря на большой массив исследований роли нейромедиаторных систем в механизмах эпилептогенеза, остается целый ряд разногласий и невыясненных вопросов. В частности, это касается роли индоламинов, которые, несомненно, имеют значительное влияние на формирование судорожной активности. И если исследования серотонина при эпилепсии не всегда однозначны, но довольно многочисленны, то значение мелатонина как полифункционального гормона, адаптогена и антиоксиданта нуждается в дальнейшем исследовании.

Учитывая роль серотонина и мелатонина в поддержании деятельности антиэпилептических систем и ряд разногласий в предыдущих исследованиях, нами было проведено изучение уровня мелатонина и серотонина у больных эпилепсией в зависимости от тяжести заболевания, типа и частоты эпилептических приступов.

Анализ клинического материала проведен на базе обследования 256 больных эпилепсией (52,3% — мужчины, 47,7% — женщины), средний возраст которых $34,64 \pm 0,86$ года. Эти больные имели историю эпилептических приступов не менее одного года (в среднем $8,69 \pm 0,59$ года). Учитывая возраст обследованных, закономерным было преобладание симптоматических эпилепсий — 75,68%, которые развивались на основе перенесенных органических повреждений головного мозга. К локально-обусловленным (фокальным, парциальным) эпилепсиям отнесены 58,4% случаев, к генерализованным — 30,7%, и 10,9% составили случаи, которые не могли быть отнесены к локально-обусловленным или генерализованным эпилепсиям.

На основе мультифакторного анализа клинических данных было выделено три группы больных, которые различались по тяжести симптоматики и течению эпилепсии и не имели существенных отличий по этиологии заболевания, половому и возрастному составу: 1-я группа — больные с неблагоприятным, прогрессирующим течением заболевания; 2-я группа — больные с благоприятным, стабильным течением заболевания; 3-я группа — больные с дебютом эпилепсии. Тяжелое, неблагоприятное течение болезни подтверждалось наличием выраженных перманентных и пароксизмальных ЭЭГ изменений. Контрольную группу составили 25 практически здоровых пациентов.

Уровень серотонина в общей группе больных был снижен в среднем на 13,1% ($p < 0,05$), но на разных этапах заболевания изменения имели разнонаправленный характер. В группе клинического дебюта эпилепсии этот моноамин варьи-

ровал в довольно широких границах и в целом был повышенным. Учитывая преимущественно тормозное влияние серотонина на нейроны, его повышение при эпилепсии можно считать адекватной компенсаторной реакцией антиэпилептической системы на судорожную активность, а снижение, даже незначительное, на начальных стадиях заболевания — предиктором неблагоприятного хода и прогрессирования болезни. При благоприятном и стабильном течении эпилепсии наблюдается умеренное снижение серотонина, которое становится значительным при декомпенсации заболевания и тяжелом течении (на 23,1%, $p < 0,05$). Это свидетельствует о недостаточности эндогенных механизмов защиты нервной системы, которая проявляется снижением уровня тормозных нейромедиаторов.

Можно предположить, что доминирующей причиной уменьшения серотонина у больных эпилепсией является конкурентная активация кинуренинового пути метаболизма триптофана [7, 19, 33], а это в свою очередь приводит к увеличению уровня его метаболитов-конвульсантов. Такое положение находит подтверждение при исследовании содержания мелатонина.

У всех обследованных больных выявлено достоверное снижение утренней секреции мелатонина в среднем на 25,6% от показателей в контрольной группе ($p < 0,001$). Установлено, что уровень мелатонина существенно отличается у больных разных групп: наиболее низкие значения отмечены в 1-й группе больных (снижение на 35,5%, $p < 0,001$), во 2-й группе дефицит мелатонина выражен меньше (снижение на 22%, $p < 0,001$), а в 3-й не выявлено статистически достоверного отличия средних показателей от контроля.

При сравнении уровня серотонина и мелатонина в разных группах больных видно наличие однонаправленных изменений этих веществ: при утяжелении, прогрессировании эпилепсии снижается уровень и серотонина, и мелатонина. Исходя из того, что серотонин является предшественником мелатонина, можно было бы ждать параллельного снижения этих веществ, но такая функциональная зависимость сохраняется только во 2-й группе больных (с благоприятным ходом эпилепсии) с довольно высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,8$). В 3-й группе уровень серотонина незначительно повышен при почти нормальных значениях мелатонина, а в 1-й умеренное снижение серотонина сопровождается значительным падением уровня мелатонина. Такое несоответствие изменений содержания этих веществ может быть свидетельством наличия метаболического дефекта на этапах преобразования «серотонин — мелатонин» у больных с прогрессивным ходом заболевания.

Анализ клинических характеристик эпилепсии и их связь с изменениями уровня мелатонина в интериктальном периоде позволил выявить ряд характерных особенностей: достаточно

тесную функциональную связь типа приступов, частоты приступов, наличия «эпилептиформных» электроэнцефалографических изменений и динамики уровня мелатонина у больных 1-й и 2-й групп. Достоверные зависимости установлены между снижением серотонина и мелатонина и выраженностью психических расстройств в 1-й группе — при имеющейся психопатологической симптоматике уровень серотонина был снижен до $2,541 \pm 0,149$ мкМ/л ($p < 0,01$), а мелатонина $0,476 \pm 0,009$ мкМ/л ($p < 0,05$). Это подтверждает мысль, что неблагоприятное, прогрессивное течение заболевания с выраженной инвалидизацией больных даже при условии медикаментозного уменьшения частоты приступов сопровождается прогрессирующей недостаточностью серотонинэргической системы. Также у больных с эпилептическими приступами, связанными с циклом сна, уровень мелатонина был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в среднем по группам, наблюдалась дезорганизация суточного ритма секреции.

Дефицит мелатонина приводит к целому ряду метаболических нарушений, изменению проницаемости синаптических мембран, повышению эпилептической активности нейронов [35]. Поскольку мелатонин имеет тормозное действие, то его снижение вызывает повышение активности возбуждающих систем [22, 35]. Наши исследования показывают наличие корреляции между снижением уровня мелатонина, утяжелением клинических проявлений эпилепсии и наличием эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга.

С другой стороны, снижение уровня мелатонина приводит к активации свободнорадикальных процессов. По данным литературы [23, 35], именно мелатонин способен эффективно уменьшать инактивацию Na^+ , K^+ -АТФазы и предотвращать нарушение структуры плазматических мембран нейронов, защищая ферменты мембран от действия свободных радикалов. Проведенный нами корреляционный анализ между изменениями уровня мелатонина и интенсивностью биофлюоресценции как интегрального показателя свободнорадикальных процессов подтвердил наличие функциональной связи.

По нашему мнению, хотя дефицит мелатонина у больных эпилепсией может иметь как первичный, так и вторичный характер, но значительная вариабельность показателей, отсутствие четкой связи с продолжительностью заболевания и этиологическими факторами, наличие изменений ритма суточной секреции, а также отсутствие четкого параллелизма его снижения с биохимическим предшественником — серотонином, дает возможность считать наличие первичного нейрохимического дефекта в системе метаболизма индоламинов одним из патогенетических механизмов развития эпилепсии. Такое положение подтверждают литературные данные о том, что физиологические критические снижения уровня мелатонина при-

ходятся на ранний детский возраст и пубертат, что совпадает с «пиками» манифестации эпилепсии [37, 38]. Проведенные исследования показывают связь между возрастом манифестации эпилепсии и снижением концентрации гормона. Поскольку мелатонин, в отличие от серотонина, имеет высокую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, по нашему мнению, именно уровень мелатонина есть клинически значимым.

Доказано, что мелатонин является эндогенным регулятором ритмов в организме [23–25, 35]. Эпилептические приступы с нейробиологической точки зрения можно рассматривать также как нарушение физиологической биоэлектрической активности нейронов, их ритмики. Именно ритмическая нейронная активность регистрируется

в форме ЭЭГ и ее нарушение является главным диагностическим критерием эпилепсии. Кроме того, эпилептические приступы преимущественно имеют суточную, сезонную, возрастную ритмику, ряд форм тесно связан с фоточувствительностью. По нашему мнению, снижение секреции мелатонина вызывает не только дисфункцию целого ряда связанных с ним метаболических процессов, но и угнетение тормозной антиэпилептической системы и нарушение физиологической ритмики нейрональной активности. В пользу этого свидетельствует также связь дефицита мелатонина с психическими расстройствами при эпилепсии, выявленными нами, а также с целым рядом пароксизмальных психических нарушений, описанных в литературе [24, 39].

Литература

- Музыкачук Л. Э. Современные аспекты эпилептологии и основные принципы лечения эпилепсии // Арх. эпилепт.— 1999.— Т. 1, № 1.— С. 1–2.
- Brodie M. J., De Boer H. M., Joannessen S. I. (editors). Epidemiology. Epilepsy: safety, excess mortality and sudden death / In: European White Paper on Epilepsy // Epilepsia.— 2003.— Vol. 44 (Suppl. 6).— P. 17–20.
- Диагностика и лечение резистентных височных эпилепсий / А. Л. Спиринов, А. Д. Аничков, С. В. Можаяев и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.— 2001.— Вып. 6, № 101.— С. 15–19.
- Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: Рук-во.— М.: Медицина, 1997.— 352.
- Sperk G. Neuropeptides: Their role in neurotransmission and as functional makers in epilepsy // Epilepsia.— 2004.— Vol. 44 (Suppl. 3).— P. 4.
- Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку / В. В. М'ясоєдов, В. І. Жуков, В. Г. Гопкалов та ін.— Харків: ХДМУ, 2000.— 222 с.
- Сергиенко Н. Г., Мясоєдов В. В., Гопкалов В. Г. Моноаминергические системы: медиаторно-рецепторные взаимодействия в генезе потенциальной судорожной готовности // Биол. активн. вещества и возбудимость гол. мозга.— Харьков, 1993.— С. 3–7.
- Deransart C., Vercuel L., Marescaux C., Depaulis A. The role basal ganglia in the control of generalized absence seizures // Epilepsy Res.— 1998.— Vol. 32, № 1–2.— P. 213–223.
- Regional neurotransmitter responses after acute and chronic alectroconvulsive shock / P. Glue, M. J. Costello, A. Pert et al. // Psychopharmacology.— 1990.— Vol. 100, № 1.— P. 60–65.
- Dichter M. A. Basic machanism of epilepsy: targets for therapeutic intervention // Epilepsia.— 1997.— Suppl. 38.— P. 2–6.
- Карлов В. А. Эпилепсия.— М.: Медицина, 1990.— 336 с.
- Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation / S. E. Krachl, K. B. Clark, D. C. Smith, R. A. Browning // Epilepsia.— 1998.— Vol. 39 (7).— P. 709–714.
- Симоненков А. П., Федоров В. Д., Галкин А. А. Серотониновая недостаточность нейтрофилов // Бюлл. эксперимент. биол. и мед.— 1996.— № 4.— С. 467–469
- Изменение содержания серотонина в крови и цереброспинальной жидкости у больных церебральным инсультом / Г. Н. Бельская, Ф. И. Василенко, Г. К. Попов и др. // Неврол. журн.— 1999.— № 6.— С. 22–24.
- Дмитриева Т. Б., Дроздов А. З., Коган Б. М. Периферические показатели метаболизма серотонина при психических расстройствах // Рос. психиатр. журн.— 2000.— № 4.— С. 52–56.
- Carbamazepilne-induced release of serotonin from rat hippocampus in vitro / J. W. Dailey, M. E. A. Reith, K. R. Steidley et al. // Epilepsia.— 1998.— Vol. 39 (10).— P. 1054–1063.
- Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Сердитов О. В. Диагностика и терапия серотонинового синдрома // Соц. и клин. психиатрия.— 2000.— Т. 10, вып. 2.— С. 93–99.
- Abnormalities of brain serotonin concentration, high-affinity uptake, and tryptophan hydroxylase activity in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats / M. A. Statnick, J. W. Dailey, Ph. C. Jobe, R. A. Browning // Epilepsia.— 1996.— Vol. 37 (4).— P. 311–321.
- Механізми реалізації нейротропних ефектів кінуренінів / Л. Д. Попова, В. І. Жуков, І. А. Григорова та ін.— Белгород: Политсинтез, 2003.— 180 с.
- Одинак М. М., Дыскин Д. Е. Эпилепсия: Этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение.— СПб.: Политехника, 1997.— 233 с.
- Abnormalities of brain serotonin concentration, high-affinity uptake, and tryptophan hydroxylase activity in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats / M. A. Statnick, J. W. Dailey, Ph. C. Jobe, R. A. Browning // Epilepsia.— 1996.— Vol. 37 (4).— P. 311–321.
- Бондаренко Л. А., Сергиенко Н. Г. Биохимические основы противосудорожной роли пинеальной железы // Вопр. мед. химии.— 1995.— Т. 41, № 1.— С. 21–24.
- Герман С. В. Мелатонин у человека // Клинич. медицина.— 1993.— Т. 71.— С. 22–30.

24. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская, В. Н. Анисимова.— М.: ИД Медпрактика-М, 2004.— 308 с.
25. *Wehr T. A.* A «clock for all seasons» in the human brain // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol. 73.— P. 1276–1280.
26. Молекулярная биология клетки / Ред. Дж. М. Фаллер, Д. Шилдс: пер. с англ.— М.: Бином, 2003.— 272 с.
27. Effects of melatonin on temporal lobe epilepsy: study through the experimental model induced by pilocarpine / T. Lima, J. M. Soares, Y. C. S. Garrido et al. // *Epilepsia.*— 2004.— Vol. 44 (Suppl. 3).— P. 55.
28. *Yalin O., Arman F., Kula M.* Association of epileptic seizures with circadian rhythm and melatonin // *Epilepsia.*— 2002.— Vol. 43, suppl. 8.— P. 68.
29. *Motta E., Kazibutowska Z., Rosciszewska D.* Serum melatonin concentration during the menstruation cycle in women with catamenial epilepsy // *Epilepsia.*— 2002.— Vol. 43, suppl. 8.— P. 77.
30. *Motta E., Ostrowska Z., Rosciszewska D.* Serum melatonin concentrations in epileptic men // *J. Neurol. Scienc.*— 2002.— Vol. 187, suppl. 1.— P. S 301.
31. *Mahe V.* Role of biological clock in human pathology // *Presse med.*— 1995.— Vol. 24.— P. 1041–1046.
32. *Parkers A. S.* Patterns of Sexuality and Reproduction.— Oxford, 1976.— 412 p.
33. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy / A. Molina Carballo, A. Munos-Heyes, R. G. Reiter et al. // *J. Pineal Res.*— 1997.— Vol. 2 (2).— P. 97–105.
34. *Громов С. А., Лапин И. П., Федотенкова Е. А.* К изучению эпилептогенной роли кинуренина в патогенезе эпилепсии // *Неврол. вест.*— 1997.— Т. 29, вып. 1–2.— С. 34–36.
35. *Słowinska-Klenska D., Lewinski A.* Role of melatonin in human physiology. Involvement of melatonin in pathogenesis of affective and chronobiological disorders // *Postery Hig. Med. Dosw.*— 1993.— Vol. 47.— P. 267–276.
36. *Жижина Г. П., Блюхтерова Н. В.* Антиоксиданты и прооксиданты: взаимосвязь эндогенных процессов окисления и неферментативного метилирования ДНК // *Клин. геронтология.*— 1999.— № 3.— С. 30–35.
37. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей / Под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. 2-е изд.— М.: Медицина, 1999.— 656 с.
38. *Зенков Л. П.* Непароксизмальные эпилептические расстройства.— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— 280 с.
39. *Мальшева О. А.* Клинико-патогенетическое значение гормона эпифиза — мелатонина в неврологии // *Неврол. журн.*— 1999.— № 2.— С. 52–56.

Поступила 06.12.2007