

## НЕВРОЛОГІЯ

[https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(5-6\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(5-6)-02)

UDC 615.035.1



**С. М. Дроговоз**, доктор медичних наук, професор,  
*ORCID ID: 0000-0002-9997-2197, Scopus, Publons, НБУВ ID: 1474527,*  
Заслужений працівник народної освіти України,  
Національний фармацевтичний університет, <https://nuph.edu.ua>,  
Кафедра фармакології та фармакотерапії, Харків, Україна,  
[drogovozsm@gmail.com](mailto:drogovozsm@gmail.com)

**А. Л. Штробля**, кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
*ORCID ID: 0000-0002-9499-4880,*  
Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>,  
Кафедра фармацевтичних дисциплін, Ужгород, Україна,  
[angelashtrobly@gmail.com](mailto:angelashtrobly@gmail.com)

**Л. Б. Іванцик**, кандидат фармацевтичних наук,  
*ORCID ID: 0000-0003-1257-7002,*  
Національний фармацевтичний університет, <https://nuph.edu.ua>, Харків, Україна

**К. Г. Щокіна**, доктор фармацевтичних наук, професор,  
*ORCID ID: 0000-0003-3297-5999,*  
Національний фармацевтичний університет, <https://nuph.edu.ua>,  
Кафедра фармакології та фармакотерапії, Харків, Україна

**Р. В. Луценко**, доктор медичних наук, доцент,  
*ORCID ID: 0000-0003-0277-0458,*  
Полтавський державний медичний університет, <https://www.pdmu.edu.ua>,  
Кафедра експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією,  
Полтава, Україна

**М. В. Штробля**,  
*ORCID ID: 0000-0003-0480-6207,*  
Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Україна

**О. А. Луценко**, викладач,  
Полтавський державний медичний університет, <https://www.pdmu.edu.ua>,  
Кафедра експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією,  
Полтава, Україна

**В. В. Штробля**,  
*ORCID ID: 0000-0003-3344-3580,*  
Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Україна

**Г. В. Белік**, кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
Національний фармацевтичний університет, <https://nuph.edu.ua>,  
Кафедра фармакології та фармакотерапії, Харків, Україна

**Е. М. Вашкеба-Бітлер**, кандидат медичних наук, доцент,  
*ORCID ID: 0000-0001-7743-7225,*  
Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>,  
Кафедра фармацевтичних дисциплін, Ужгород, Україна

## МОЖЛИВОСТІ ХРОНОТЕРАПІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НЕРОВОЇ СИСТЕМИ

**Анотація.** *Порушення фізіологічних ритмів нервової системи патологічно пов'язані з виникненням тривожного стану, депресії, obsесивно-компульсивного розладу, інсомнії і інших психопатологій. Знання ритмічної природи нервової діяльності і залежність її порушення від її десинхронозу потребує терапії хронофармакоректорами. Хронотерапія розширює можливості в здійсненні індивідуального лікування пацієнта, враховуючи фізіологічні ритми організму. Отримані в останній час докази хронофармакологічних особливостей дії нейротропних ліків і їх здатність обмежувати дизритмію в організмі створюють нові та адекватні перспективи лікування нервової системи завдяки відновленню і корекції біологічних ритмів нервових порушень, зумовлених ритмодестабілізуючим впливом. В статті описані хронофармакологічні властивості мелатоніну, його роль в регуляції біоритмів організму та особливості хронотерапії при дезорганізації нервової системи, враховуючи хронофармакологічні властивості нейротропних засобів. Проаналізовані дані літератури отримані в результаті пошуку на платформах PubMed і Google Scholar.*

**Ключові слова:** циркадіанні ритми; десинхроноз; мелатонін; хронофармакологія.

### ВСТУП

Життєдіяльність організму – складна фізіологічна система органів, ритмічна активність якої знаходиться під впливом коливань процесів часу (день – ніч, пори року). Біологічні ритми – це еволюційний процес, "фізіологічний годинник" живого організму [9]. Біологічна ритмічність обумовлена ендогенно генетично закодованим молекулярним годинником організму, компоненти якого взаємодіють, щоб адаптувати циклічні зміни власне організму та його фізіологічну активність з періодичністю дня та пори року [7]. По всьому тілу людини такий молекулярний годинник координує тимчасовий контроль функцій органів і тканин, регулюючи відповідні "програми" організму. Синхронність біоритмів між різними фізіологічними програмами організму (генераторами) значною мірою забезпечується нейронами, які безпосередньо реагують на певні сигнали навколишнього середовища. Такий годинник має здатність передавати внутрішні уявлення про час доби та пори року всьому тілу [22].

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Більш ніж 900 фізіологічних процесів в організмі (температура тіла, частота пульсу, концентрація гормонів, артеріальний тиск та активність роботи всіх органів) підлягають впливу добовим і сезонним коливанням. Цей характер ритмічності органів передається спадково як в окремих організмах, так і на рівні популяцій. Отже, біологічні ритми, як власний фізіологічний час окремого організму, є механізмом, через який здійснюється його контакт із зовнішнім середовищем і навпаки [8].

Якщо при патологічному процесі в організмі порушується ритм деякої функції, особливо гормональної або нервової, тоді лікування певної ланки патогенезу потрібно спрямовувати саме на відновлення цього ритму [10]. Тому хронофармакологія і хронотерапія в наш час не тільки виступають у якості звичних термінів наукових публікацій, але й відіграють важливу роль у практичній діяльності лікарів та фармацевтів, даючи змогу значно розширити можливості здій-

снення індивідуального лікування пацієнта, враховуючи фізіологічні ритми його організму та їх порушення з появою десинхронозу (патологічний стан біоритмів організму) [27].

У хронотерапії найбільш вивчені і знайшли своє практичне застосування циркадіанні ритми, які є відповіддю організму (органу) на добові коливання зовнішніх факторів та гомеостазу [9, 17]. Циркадіанні ритми – своєрідні "диригенти", які забезпечують правильність "законів циркадіанного ритму" органів і організму в цілому, тому є індикаторами їх функціонального стану [14]. Отже, відповідно до зміни дня і ночі організм адаптується до цих змін за рахунок ендогенних циркадіанних ритмів [21].

Таким чином, збій (патологія) біоритмів організму проявляється у виді десинхронозу, який виступає передвісником клінічних ознак захворювання та посилюється в міру їх ускладнень, порушення біоритму організму призводить до розвитку прихованої або виразної патології. Часто десинхроноз – це стан "передхвороби": ендогенна патологічна основа розвитку порушення динаміки нормальних біоритмів і особливо несумісна з життям при грубих порушеннях (зупинці) біоритмів. Якщо десинхроноз нетривалий, тоді зміни в організмі мають транзиторний характер, швидко минають без небезпечних наслідків. Але, якщо порушення біоритмів ускладнюють протікання хвороби, тоді це становиться несприятливою прогностичною ознакою. Ступінь десинхронозу корелює із важкістю захворювання і його стадіями. Тому знання стану біоритмів як у здоровому організмі, так і при десинхронозі є ключем для цілеспрямованої адекватної фармакокорекції дисрегуляторних порушень при захворюванні [13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи вищевикладене, завданням хронодіагностики являється виявлення ранньої стадії десинхронозу, коли він ще має функціональний характер та не проявляє виразних симптомів патології. Суфікс "оз" означає патологію і патологічний десинхроноз є руйнівним для організму на відміну від фізіологічного десинхронозу, який характеризує формування реакції пристосування організму на зміну ритму навколишнього середовища. Наприклад, при авіаперельоті (трансмеридіальні) з перетинанням декількох часових поясів, коли виникає різке порушення ритму сон ↔ неспання. Фактори дестабілізації ритму організму мають вплив на його функціональний стан і є причиною розвитку патологічних процесів в організмі – десинхронозу [5]. Десинхроноз може стати наслідком стресової реакції, зловживання спиртними напоями, нестабільного добового графіку роботи [23].

Дезорганізація фізіологічних ритмів нервової системи патологічно пов'язана з виникненням тривожного стану, невротичного розладу, при якому порушується, перш за все, циркадіанний ритм сон ↔ неспання, порушення фаз сну, а наявність такої дизритмії створює передумову до розвитку неврозу, а у важких випадках – до психозу. Хронобіологічний дефект може стати джерелом порушення емоційної і вегетативної сфер організму, а також підвищеної стресочутливості [14].

Доведено, що між дезорганізацією біоритмів і розвитком тривожного стану існує тісний зв'язок. На це вказує циклічна структура маніакально-депресивного психозу і залежність частоти і ступеню важкості його загострення від сезонних змін [18]. В динаміці цієї патології відслідковується чітка добова, місячна і сезонна ритмічність. У багатьох пацієнтів, які страждають на депресію, спостерігаються порушення циркадіанного ритму екскреції електролітів, температури тіла, а також тахікардія. Зміщення циркадіанних ритмів може впливати і на активність нейромедіаторів, участь яких в патогенезі депресії є безсумнівною [7, 11]. Патоло-

гічне порушення (пониження) ритму серотонінергічної нейротрансмісії відмічається при депресії, тривожному стані, обесивно-компульсивному розладі, інсомнії і іншій психопатології [15]. При шизофренії змінена активність трансмісії дофаміну, серотоніну і глутамату [20]. Введення трициклічних антидепресантів одноразово опівночі забезпечує більш швидкий і надійний терапевтичний результат трансмісії вказаних нейромедіаторів на відміну від їх прийому в інший час дня або розділенням прийомів протягом доби [7].

Великий клінічний досвід констатує більш частіше випадки виникнення інсульту зранку: у 60 % випадків пік інсульту відмічають між 3.00 і 6.00. Тому хронопрофілактика інсульту – це стабілізація артеріального тиску, особливо потрібно приділяти увагу його нормалізації зранку [19].

Епілепсія – яскравий прояв порушення біоритмів хворого. Так, нічні напади, головним чином, спостерігаються у першій та третій фазах сну. Клінічні прояви епілепсії мають сезонну ритмічність – в рази більше її нападів спостерігається в період з березня до серпня, а також з жовтня до лютого [25].

Таким чином, наявність ритмічної природи нервової діяльності і залежність її порушення від її дисинхронозу потребує застосування в їх фармакотерапії хронофармакокоректорів [7]. Виразним прикладом останніх є препарат мелатонін [1]. Роль мелатоніну в регуляції біоритмів організму являється основною, препарат має унікальні адаптаційні властивості [1, 7]. Порушення його продукції (кількість і ритмічність) виступає пусковим механізмом у виникненні дисинхронозів нервової системи, після яких проявляється патологія органів. У хворих із гострою церебральною ішемією спостерігається суттєве зниження секреторної активності епіфізу (мелатоніну), який сумісно з гіпоталамусом є однією із ключових структур, що беруть участь в ритмічній регуляції ЦНС і багатьох функціях організму. Мелатонін регулює ритми через мелатонінові рецептори (MT1 і MT2), які знаходяться в гіпофізі і гіпоталамусі [3, 4].

Встановлено, що екзогенний мелатонін (препарат) одночасно послаблює відчуття тривоги і відновлює фази сну. Снодійна активність препарату корелюється з рівнем добової секреції мелатоніну і температурою тіла [2, 6].

Мелатонін – потенційний антидепресант і ноотропний препарат [7]. Його тривале застосування покращує сон, а у пацієнтів з хворобою Альцгеймера зменшує когнітивні розлади [26]. Під впливом мелатоніну і пептидного препарату епіфіза епіталаміну показники депресії чітко знижуються. Припускають, що антидепресантна дія мелатоніну і класичних антидепресантів має аналогічний механізм дії – мобілізацію гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, а відновлення цієї системи, відповідно, призводить до лікувального ефекту.

Поряд з антидепресантною активністю мелатонін володіє і протитривожною дією. Між розвитком тривожного стану і дезорганізацією біоритмів існує тісний причинно-наслідковий зв'язок. Про ноотропний потенціал мелатоніну свідчить його здатність покращувати процеси пам'яті, особливо у пацієнтів, у яких в анамнезі є черепно-мозкова травма. В останньому випадку згаданий препарат не поступається екстракту гінґко білоби [14]. Прийом мелатоніну в малих дозах до і після трансмеридіального перельоту сприяє швидкій ресинхронізації ритмів, відновлює розумову і фізичну працездатність. Ритмореґулююча активність мелатоніну доказана при десинхронозі у працівників зі змінною працею [7].

Спостерігається чітко виражена синхронізуюча дія мелатоніну при стресі – препарат сприяє формуванню виразного циркадіанного ритму при його порушенні. Все це доказує, що мелатонін володіє хронотропною (ритмореґулюючою) активністю. Найбільш виразно відновлення циркадіанних ритмів під впливом мелатоніну у тварин відбувається відразу після вимикання світла, але цей його ефект відсутній о 12.00 та 14.00 [24].

Встановлено, що психостимулятори особливо підвищують функцію мозку і подовжують період неспання при застосуванні їх зранку [27].

Сила дії адаптогенів також залежить від часу прийому – їх ефект краще проявляється при введенні в першій половині дня. Так, елеутерокок і женьшень найбільш ефективні до 12.00. Встановлені сезонні особливості дії адаптогенів: найбільш виразна дія в січні – березні, а в літні місяці їх адаптогенна і антигіпоксична дія знижуються [7].

Галоперидол при прийомі зранку та ввечері надає лікувальну дію в більш короткий період, ніж традиційно при трьохразовому застосуванні [7]. При введенні діазепаму в ранкові години концентрація його в крові значно вища, ніж у вечірній час, так як зранку діазепам швидше і сильніше всмоктується у травному каналі порівняно з вечірнім та нічним введенням [20].

У зв'язку з хронокінетичною нестабільністю транквілізатори потребують особливого хронорежиму при прийомі – більшу частину добової дози бензодіазепінів рекомендують застосовувати вдень та ввечері [8]. Такий режим їх введення пов'язаний з прагненням отримати максимальний седативний, снодійний і міорелаксуючий ефект у другій половині доби з ціллю поліпшення сну і обмеження розвитку побічних ефектів в години неспання.

Ефект токсичних доз фенобарбіталу в різні години доби змінюється від 0 до 100 %. Вночі (з 20.00 до 04.00) дозу снодійних препаратів (пропофолу, мідозоламу, тіопенталу натрію) необхідно зменшувати на 18–25 % для запобігання розвитку гіпоксії в органах [16].

Ноотропні препарати впливають на формування більш чіткого добового ритму в пізнавальній діяльності. Вони обмежують циркадіанну дизритмію і відновлюють ритм сон ↔ неспання [7, 22]. Дизритмія (специфічна патологія дії ноотропних засобів) і біохімічні порушення зменшуються після попереднього введення пірацетаму або мексідолу [12].

Недостатня хроноадаптація характерна у хворих на нейроциркуляторну дистонію (НЦД), особливо у віці 25–30 років, коли це захворювання загострюється (зустрічаються у 64,6 % пацієнтів), а загальна частота десинхронозу у хворих складає 58,3 %. Дотримання принципів хронотерапевтичного лікування (фітоадаптогени, седативні препарати, вітаміни групи В) підвищує ефективність лікування НЦД (циркадіанні показники нервової системи стають достовірними, синфазними) [14].

Сучасний досвід застосування принципів і адекватних умов хронотерапії захворювань нервової системи можна узагальнити у такий спосіб (Таблиця 1).

Таблиця 1. **Особливості хронотерапії при десинхронозі нервової системи**

Препарат, група	Ефективність (добова)
Адаптогени	Мах – ранок – перша половина дня
Бензодіазепіни	Мах – день – увечері
Галоперидол	Мах – ранок, увечері
Діазепам	Мах – ранок
Мелатонін	Мах – увечері (перед сном)
Кофеїн	Мах – увечері
Засоби для наркозу	Мах – ніч
Снодійні засоби	Мах – ніч
Седативні засоби	Мін – увечері – вночі

## ВИСНОВКИ

Отже, отримані в останній час докази хронофармакологічних особливостей ліків нейротропної дії і їх здатність обмежувати дизритмію в організмі створюють нові та адекватні перспективи лікування хронопатології нервової системи завдяки відновленню біологічних ритмів нервових порушень, зумовлених ритмодестабілізуючим впливом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ДЖЕРЕЛ

1. Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине. *РМЖ*. 2006. Т. 14. № 4. С. 269–273.
2. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1755–1760.
3. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушения познавательной деятельности головного мозга. *РМЖ*. 2006. Т. 14. № 9. С. 673–678.
4. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая топология. *РМЖ*. 2006. Т. 14, № 23. С. 1657–1663.
5. Дрогвоз С. М., Кононенко А. В. Преимущества хронофармакологической коррекции нарушений нервной системы. *Вестн. РУДН. Серия Медицина*. 2012. № 7. С. 129.
6. Дрогвоз С. М., Бухтіярова І. П., Бахтєєва Д. Т. Роль хронофармакологічного маркера мелатоніну в розвитку цукрового діабету. *Клін. фармація*. 2011. № 3. С. 10–12.
7. Дрогвоз С. М., Штрыголь С. Ю., Рапопорт С. И. Хронофармакология для врача, провизора и студента: Учебник-справочник. Харьков: Титул, 2016. 376 с.
8. Заморский И. И., Пишак В. П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга. *Успехи физиологических наук*. 2003. Т. 34. № 4. С. 37–53.
9. Карбовський Л. Л. Молекулярні функціонування циркадіанного годинника. *Укр. біохім. журн*. 2001. Т. 83. № 3. С. 5–21.
10. Полищук Н. А. К вопросу о сущности явления времени и эффективной хронотерапии хронических заболеваний. *Лікарська справа*. 2008. № 1-2. С. 113–118.
11. Cardinali D. P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G. M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 52. No. 4. P. 365–375. Epub 2011, 23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x>
12. Drogovoz S. M. Chronopathology of hepatoprotective and choleric medicines / S. M. Drogovoz, K. A. Kalko, O. N. Gubskaya. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, 2013. P. 158.
13. Drogovoz S. M., Dmytrenko S. V., Krasnoschek A. Chronopharmacological aspects of blood disease therapy. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, 2013. P. 154.
14. Drogovoz S. V., Lunova M. S., Gromova A. A., Kirilchuk A. A. The nervous system desynchronization and their chronopharmacological correction. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, 2013. P. 164
15. Everitt H., Baldwin D. S., Stuart B. et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 5. No. 5. P. CD010753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2>
16. Forcelli P. A., Soper C., Duckles A. et al. Melatonin potentiates the anticonvulsant action of

- phenobarbital in neonatal rats. *Epilepsy Res.* 2013. Vol. 107. No. 3. P. 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.09.013>
17. Griffett K., Burris T. P. The mammalian clock and chronopharmacology. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. No. 7. P. 1929–1934. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.015>
18. Leu-Semenescu S., Arnulf I., Decaix C. et al. Sleep and rhythm consequences of a genetically induced loss of serotonin. *Sleep.* 2010. Vol. 33. No. 3. P. 307–314. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.3.307>
19. Liu Z. J., Ran Y. Y., Qie S. Y. et al. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway. *CNS Neurosci. Ther.* 2019. Vol. 25. No. 12. P. 1353–1362. <https://doi.org/10.1111/cns.13261>
20. Maiti R., Mishra B R., Jena M. et al. Effect of Haloperidol and Risperidone on Serum Melatonin and GAP-43 in Patients with Schizophrenia: A Prospective Cohort Study. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021. Vol. 19. No. 1. P. 125–134. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.125>
21. MiR-206-mediated dynamik mechanism of the mammalian circadian clock. Zhou W., Li Y., Wang X. *BMC Systems Biology.* 2011. No. 5. P. 141.
22. Patke A., Young M. W., Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020. Vol. 21. No. 2. P. 67–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2>
23. Razavi P., Devore E. E., Bajaj A. et al. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019. Vol. 28. No. 7. P. 1177–1186. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1018>
24. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep. Res.* 2017. Vol. 26. No. 6. P. 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
25. Rufo-Campos M. Melatonina y epilepsia [Melatonin and epilepsy]. *Rev. Neurol.* 2002. No. 35 Suppl 1. P. S51–8. [Spanish]. PMID: 12373656
26. Wollen K. A. Alzheimer's disease: the pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. *Altern. Med. Rev.* 2010. Vol. 15. No. 3. P. 223–44. PMID: 21155625
27. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 175. No. 16. P. 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>

## REFERENCES

- Anysymov, V. N. (2006). Melatonyn y ego mesto v sovremennoi medytseyne [Melatonin and its place in modern medicine]. *RMJ*, 14(4), 269–273. [Russian].
- Arushanyan, E. B. (2005). Gormon epifiza melatonin i ego lechebnye vozmozhnosti [Pineal hormone melatonin and its therapeutic possibilities]. *RMJ*, 13(26), 1755–1760. [Russian].
- Arushanyan, E. B. (2006). Epifizarnyj gormon melatonin i narusheniya poznavatelnoj deyatel'nosti golovnogo mozga [Epiphyseal hormone melatonin and disorders of cognitive activity of the brain]. *RMJ*, 14(9), 673–678. [Russian].
- Arushanyan, E. B. (2006). Epifizarnyj gormon melatonin i nevrologicheskaya topologiya [Epiphyseal hormone melatonin and neurological topology]. *RMJ*, 14(23), 1657–1663. [Russian].
- Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Brzezinski, A., & Brown, G. M. (2012). Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J. Pineal Res.*, 52(4), 365–75. Epub 2011, (23). <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x>
- Drogovoz, S. M., & Kononenko, A. V. (2012). Preimushestva hronofarmakologicheskoy korektsii narushenij nervnoj sistemy [Benefits of chronopharmacological correction of nervous system disorders]. *RUDN Journal of Medicine*, (7), 129. [Russian].



- Drogovoz, S. M., Buhtiyarova, I. P., & Bahtyeyeva, D. T. (2011). Rol khronofarmakologichnoho markera melatoninu v rozvytku tsukrovoho diabetu [The role of the chronopharmacological marker of melatonin in the development of diabetes]. *Clinical Pharmacy*, (3), 10–12. [Ukrainian].
- Drogovoz, S. M., Shtrygol, S. Yu., & Rapoport, S. I. (2016). Hronofarmakologiya dlya vracha, provizora i studenta: Uchebnik-spravochnik [Chronopharmacology for a doctor, pharmacist and student: Textbook-reference book]. Kharkiv: Titul, 376 p. [Russian].
- Drogovoz, S. M. (2013). Chronophatology of hepatoprotective and choleric medicines / S. M. Drogovoz, K. A. Kalko, O. N. Gubskaya. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, P. 158.
- Drogovoz, S. M., Dmytrenko, S. V., & Krasnoschek, A. (2013). Chronopharmacological aspects of blood disease therapy. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, P. 154.
- Drogovoz, S. V., Lunova, M. S., Gromova, A. A., & Kirilchuk, A. A. (2013). The nervous system desynchronization and their chronopharmacological correction. Abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students "Actual questions of development of new drugs" (April 25-26, 2013). Kharkiv: NUPh, P. 164
- Everitt, H., Baldwin, D. S., Stuart, B., et al. (2018). Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5(5), CD010753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2>
- Forcelli, P. A., Soper, C., Duckles A., et al. (2013). Melatonin potentiates the anticonvulsant action of phenobarbital in neonatal rats. *Epilepsy Res.*, 107(3), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.09.013>
- Griffett, K., & Burris, T. P. (2013). The mammalian clock and chronopharmacology. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(7), 1929–1934. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.015>
- Karbovskiy, L. L. (2001). Molekuliarni funktsionuvannia tsyrkadiannoho hodynnnyka [Molecular functioning of the circadian clock]. *Ukrainian Biochemical Journal*, 83(3), 5–21. [Ukrainian].
- Leu-Semenescu, S., Arnulf, I., Decaix, C., et al. (2010). Sleep and rhythm consequences of a genetically induced loss of serotonin. *Sleep*, 33(3), 307–314. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.3.307>
- Liu, Z. J., Ran, Y. Y., Qie, S. Y., et al. (2019). Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway. *CNS Neurosci. Ther.*, 25(12), 1353–1362. <https://doi.org/10.1111/cns.13261>
- Maiti, R., Mishra, B. R., Jena, M., et al. (2021). Effect of Haloperidol and Risperidone on Serum Melatonin and GAP-43 in Patients with Schizophrenia: A Prospective Cohort Study. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 19(1), 125–134. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.125>
- MiR-206-mediated dynamic mechanism of the mammalian circadian clock. Zhou, W., Li, Y., & Wang X. *BMC Systems Biology*, 2011, (5), 141.
- Polishuk, N. A. (2008). K voprosu o sushnosti yavleniya vremeni i effektivnoy hronoterapii hronicheskikh zabozevanij [To the question of the essence of the phenomenon of time and effective chronotherapy of chronic diseases]. *Likarska Sprava*, (1-2), 113–118. [Russian].
- Patke, A., Young, M. W., & Axelrod, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 21(2), 67–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2>
- Razavi, P., Devore, E. E., Bajaj, A., et al. (2019). Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 28(7), 1177–1186. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1018>
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., et al. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep. Res.*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>



- Rufo-Campos, M. (2002). Melatonina y epilepsia [Melatonin and epilepsy]. *Rev. Neurol.* 35, Suppl 1, S51-58. [Spanish]. PMID: 12373656
- Wollen, K. A. (2010). Alzheimer's disease: the pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. *Altern. Med. Rev.*, 15(3), 223-244. PMID: 21155625
- Zamorskij, I. I., & Pishak, V. P. (2003). Funkcionalnaya organizaciya fotoperiodicheskoj sistemy golovnogo mozga [Functional organization of the photoperiodic system of the brain]. *Uspehi fiziologičeskijh nauk*, 34(4), 37-53. [Russian].
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.*, 175(16), 3190-3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>

Отримано/Received 02.08.2022

## ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**С. М. Дроговоз**, доктор медицинских наук, профессор,

ORCID ID: 0000-0002-9997-2197, Scopus, Publons, НБУВ ID: 1474527,

Национальный фармацевтический университет, <https://nuph.edu.ua>,

Кафедра фармакологии и фармакотерапии, <https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua>, Харьков, Украина, [drogovozsm@gmail.com](mailto:drogovozsm@gmail.com)

**А. Л. Штробля**, кандидат фармацевтических наук, доцент,

ORCID ID: 0000-0002-9499-4880,

Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>,

Кафедра фармацевтических дисциплин, Ужгород, Украина, [angelashtrobly@gmail.com](mailto:angelashtrobly@gmail.com)

**Л. Б. Иванчик**, кандидат фармацевтических наук,

ORCID ID: 0000-0003-1257-7002,

Национальный фармацевтический университет, <https://nuph.edu.ua>, Харьков, Украина

**Е. Г. Щёкина**, доктор фармацевтических наук, профессор,

ORCID ID: 0000-0003-3297-5999,

Национальный фармацевтический университет, <https://nuph.edu.ua>,

Кафедра фармакологии и фармакотерапии, Харьков, Украина

**Р. В. Луценко**, доктор медицинских наук, доцент,

ORCID ID: 0000-0003-0277-0458,

Полтавский государственный медицинский университет, <https://www.pdmu.edu.ua>,

Кафедра экспериментальной и клинической фармакологии с клинической иммунологией и аллергологией, Полтава, Украина

**М. В. Штробля**,

ORCID ID: 0000-0003-0480-6207,

Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Украина

**О. А. Луценко**, преподаватель,

Полтавский государственный медицинский университет, <https://www.pdmu.edu.ua>,

Кафедра экспериментальной и клинической фармакологии с клинической иммунологией и аллергологией, Полтава, Украина

**В. В. Штробля**,

ORCID ID: 0000-0003-3344-3580,

Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Украина

**Г. В. Белик**, кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
Национальный фармацевтический университет, <https://nuph.edu.ua>,  
Кафедра фармакологии и фармакотерапии, Харьков, Украина

**Э. М. Вашкеба-Битлер**, кандидат медицинских наук, доцент,  
[ORCID ID: 0000-0001-7743-7225](https://orcid.org/0000-0001-7743-7225),  
Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>,  
Кафедра фармацевтических дисциплин, Ужгород, Украина

**Анотация.** Нарушения физиологических ритмов нервной системы патологически связаны с возникновением тревожного состояния, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, инсомнии и другой психопатологии. Знание ритмической природы нервной деятельности и зависимость её возбуждения от её десинхроноза требует терапии хронофармакорректорами. Хронотерапия расширяет возможности в индивидуальном лечении пациента, учитывая физиологические ритмы организма. Полученные в последнее время доказательства хронофармакологических особенностей действия нейротропных средств и способность их ограничивать дизритмию в организме создают новые и адекватные перспективы лечения нервной системы благодаря восстановлению и коррекции биологических ритмов нервных нарушений, обусловленных ритмодестабилизирующим влиянием. В статье описаны хронофармакологические свойства мелатонина, его роль в регуляции биоритмов организма и особенности хронотерапии при дезорганизации нервной системы с учётом хронофармакологических свойств нейротропных средств. Проанализированы данные литературы, полученные в результате поиска на платформах PubMed и Google Scholar.

**Ключевые слова:** циркадианные ритмы; десинхроноз; мелатонин; хронофармакология.

## POSSIBILITIES OF CHRONOTHERAPY OF DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

**S. M. Drohovor**, Doctor of Medical Science, Professor,  
[ORCID ID: 0000-0002-9997-2197](https://orcid.org/0000-0002-9997-2197), *Scopus*, *Publons*, *NBUV ID: 1474527*,  
National University of Pharmacy, <https://nuph.edu.ua>,  
Department of pharmacology and pharmacotherapy, Kharkiv, Ukraine,  
[drogovozsm@gmail.com](mailto:drogovozsm@gmail.com)

**A. L. Shtroblia**, PhD in Pharmaceutical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0002-9499-4880](https://orcid.org/0000-0002-9499-4880),  
Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>,  
Department of pharmaceutical disciplines, Uzhhorod, Ukraine,  
[angelashtrobly@gmail.com](mailto:angelashtrobly@gmail.com)

**L. B. Ivantsyk**, PhD in Pharmaceutical Science,  
[ORCID ID: 0000-0003-1257-7002](https://orcid.org/0000-0003-1257-7002),  
National University of Pharmacy, <https://nuph.edu.ua>, Kharkiv, Ukraine

**K. G. Shchokina**, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor,  
[ORCID ID: 0000-0003-3297-5999](https://orcid.org/0000-0003-3297-5999),  
National University of Pharmacy, <https://nuph.edu.ua>,  
Department of pharmacology and pharmacotherapy, Kharkiv, Ukraine

**R. V. Lutsenko**, Doctor of Medical Science, Associate Professor,  
[ORCID ID: 0000-0003-0277-0458](https://orcid.org/0000-0003-0277-0458),  
Poltava State Medical University, <https://www.pdmu.edu.ua>,  
Department of experimental and clinical pharmacology with clinical immunology and allergology,  
Poltava, Ukraine

**M. V. Shtroblia,**

ORCID ID: 0000-0003-0480-6207,

Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Uzhhorod, Ukraine**O. A. Lutsenko, teacher,**Poltava State Medical University, <https://www.pdmu.edu.ua>,

Department of experimental and clinical pharmacology with clinical immunology and allergology,

Poltava, Ukraine

**V. V. Shtroblia,**

ORCID ID: 0000-0003-3344-3580,

Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Uzhhorod, Ukraine**G. V. Belik, PhD in Pharmaceutical Science, Associate Professor,**National University of Pharmacy, <https://nuph.edu.ua>,

Department of pharmacology and pharmacotherapy, Kharkiv, Ukraine

**E. M. Vashkeba-Bitler, PhD in Medical Science, Associate Professor,**

ORCID ID: 0000-0001-7743-7225,

Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>,

Department of pharmaceutical disciplines, Uzhhorod, Ukraine

**Annotation.** Violations of the physiological rhythms of the nervous system are pathologically associated with the emergence of anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder, insomnia, and other psychopathologies. Knowledge of the rhythmic nature of the nervous activity and the dependence of its disturbance on its desynchronization requires therapy with chronopharmacorrectors. Chronotherapy expands the possibilities of carrying out individual treatment of the patient, taking into account the physiological rhythms of the body. Recently obtained evidence of the chronopharmacological features of the action of neurotropic drugs and their ability to limit dysrhythmias in the body create new and adequate prospects for the treatment of the nervous system thanks to the restoration and correction of biological rhythms of nervous disorders caused by rhythm destabilizing effects. The article describes the chronopharmacological properties of melatonin, its role in regulating the body's biorhythms, and the features of chronotherapy for the disorganization of the nervous system, taking into account the chronopharmacological properties of neurotropic agents. Literature data obtained from the search on PubMed and Google Scholar platforms were analyzed.

**Keywords:** circadian rhythms; desynchronization; melatonin; chronopharmacology.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

**Цитування (ДСТУ):**

Дроговоз С. М., Штробля А. Л., Іванцик Л. Б., Щокіна К. Г., Луценко Р. В. та ін. Можливості хронотерапії при захворюваннях нервової системи. *Лікарська справа*. 2022. (5-6), 14–24. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(5-6\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(5-6)-02)

**Citation (APA):**

Drohovoz, S. M., Shtroblia, A. L., Ivantsyk, L. B., Shchokina, K. G., Lutsenko, R. V., et al. (2022). Possibilities of chronotherapy of diseases of the nervous system. *Likars'ka Sprava*, (5-6), 14–24. [Ukrainian]. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(5-6\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(5-6)-02)