

УДК 612.821

ЦИРКАДИАННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ЕЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА Часть 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, АЛЬФА-СИНУКЛЕИН И МЕЛАТОНИН

© 2016 г. Ю. В. Украинцева^{1, *}, В. М. Ковальзон^{2, **}

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

²Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

*E-mail: ukraintseva@yandex.ru

** E-mail: kovalzon@sevin.ru

Поступила в редакцию 13.11.2015 г.

Обобщены данные ряда исследований, посвященных циркадианным нарушениям, сопровождающим болезнь Паркинсона (БП), обсуждаются возможные патогенетические механизмы этих нарушений. Основное внимание уделено роли дегенерации дофаминергической системы в развитии циркадианной дисфункции. В качестве возможного патогенетического механизма, не связанного с дефицитом дофамина, обсуждается накопление α -синуклеина в супрахиазматическом ядре. Анализируются данные о дисбалансе в уровне дофамина и мелатонина при болезни Паркинсона и его роли в нарушении циркадианных ритмов физиологических процессов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, экспериментальные модели, циркадианная регуляция, бодрствование–сон, дофаминергическая система, мелатонин, α -синуклеин.

DOI: 10.7868/S0131164616050179

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БП ДЕМОНСТРИРУЮТ НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ

Вследствие большого числа факторов, участвующих в патогенезе БП (таких, как возраст, медикаментозная терапия, депрессия, тревога, когнитивные нарушения и т.д.), в рамках клинических исследований пока не представляется возможным вычленить среди них влияние на регуляцию цикла сон–бодрствование дофаминергической нейродегенерации. Подобные исследования проводятся на животных моделях, в частности, с помощью пронеуротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин гидрхлорида, МРТР), или нейротоксина 6-оксидофамина, которые приводят к селективному разрушению дофаминергической системы.

Появление МРТР-модели было обязано калифорнийским наркоманам с выраженными симптомами паркинсонизма, обнаруженными в 1983 году. Оказалось, что эти молодые люди практиковали внутривенные инъекции неочищенного мепередина — синтетического аналога героина, содержавшего большие концентрации побочного продукта синтеза — МФТП. Проведенные в последующие годы тщательные исследова-

ния показали, что МФТП в силу высокой липофильности легко проходит через барьер, проникает в астроциты и там под воздействием фермента моноаминоксидазы типа В (МАО-В) превращается в ион MPP^+ (1-метил-4-фенил-пиридин ион). Этот ион связывается с транспортером дофамина ДАТ и таким путем попадает внутрь митохондрий дофамин-содержащих нейронов. Проникнув туда, он ингибирует комплекс-1 (связанный с ферментом *NADH*-убихинон-оксидоредуктазой) митохондриальной цепи передачи электрона и, таким образом, разобщает окислительное фосфорилирование. Это, в свою очередь, приводит к нарушению продукции аденозинтрифосфата (АТФ), повышению уровня внеклеточного кальция, образованию свободных радикалов/активных форм кислорода, которые, взаимодействуя с клеточными белками, нуклеиновыми кислотами, липидами и другими молекулами, вызывают клеточные повреждения и, в конечном счете, гибель нейронов — т.е. проявления дофаминовой нейротоксичности [1].

Токсичность МФТП у разных видов млекопитающих значительно различается и зависит главным образом от уровня МАО-В в головном мозге. Уровень этот высок у хищных и приматов и низок у грызунов, причем у крыс этот фермент почти

полностью отсутствует (что обуславливают их высокую устойчивость к процедурам дератизации). Поэтому относительные дозы токсина, необходимые для формирования паркинсонического фенотипа у кошек и обезьян, раз в 15 ниже, чем у мышей. У крыс же вызвать признаки паркинсонизма в хронических опытах при системном введении МФТП практически невозможно [2].

Тем не менее, на черных мышках линии *C57BL/6* разработана модель паркинсонизма, которая в настоящее время является общепризнанной и валидированной Международным обществом психофармакологов. В соответствии с этой моделью черным мышам линии *C57BL/6* системно вводят нейротоксин МФТП, избирательно разрушающий дофаминергическую систему. Эффект этого токсина зависит от дозировки и режима введения. Поэтому в разных исследованиях влияния МФТП-разрушений на циркадианные ритмы у мышей получены противоречивые результаты. В одной из работ у мышей после введения МФТП не было отмечено нарушений циркадианных ритмов, хотя наблюдалась значительная гибель дофаминергических нейронов (около 50%) [3]. В работе других авторов [4] было показано, что МФТП влияет на циркадианную ритмику локомоторной активности, приводя к удлинению периода свободной двигательной активности (бег в колесе) по сравнению с контрольными мышками. При этом количество дофаминергических нейронов в черной субстанции (ЧС) сократилось на 43%. У мышей МФТП-разрушения вызывали также изменения архитектуры и эффективности сна (в частности, увеличение либо редукцию парадоксального сна) [5–9].

Моделирование патологии дофаминергической системы широко применяется также на других грызунах и хищниках. Так, у крыс инъекции токсина 6-оксидофамина приводят к потере большого количества дофаминергических нейронов и нарушают как поведенческие ритмы, так и ритмы экспрессии часовых генов [10]. У кошек инъекция МФТП вызывает редукцию быстрого сна [11].

В моделях БП на низших приматах, вызванных разрушениями дофаминергической системы с помощью МФТП, обнаружена повышенная дневная сонливость и фрагментация сна [12, 13]. Также под действием МФТП было выявлено значимое усиление тонической мышечной активности во время быстрого сна, что свидетельствует о феномене, сходном с *REM sleep behavior disorder (RBD)* [14]. Причем, как и у больных БП, нарушения регуляции быстрого сна и повышенная дневная сонливость возникают раньше, чем моторные симптомы [12, 14–16].

Повышенная дневная сонливость и фрагментации сна свидетельствуют, возможно, о цирка-

дианной дисфункции. И действительно, паркинсонизм, вызываемый с помощью МФТП у низших приматов, ассоциирован не только с расстройствами сна, но и с изменениями других циркадианных ритмов поведения и физиологических процессов: секреции мелатонина и пролактина [17], ритмов температуры и локомоторной активности [18]. Следовательно дефицит дофамина влечет за собой общее нарушение работы циркадианной системы. Недавнее исследование [19] показало, что МФТП-разрушение дофаминергической системы приводит к снижению амплитуды, увеличению фрагментации и уменьшению стабильности циркадианного ритма локомоторной активности у животных, которые содержатся при световом режиме свет/темнота. А в условиях постоянного освещения отмечаются тяжелые нарушения ритма активности, вплоть до его полной дезорганизации. При этом амплитуда и фаза секреции мелатонина и кортизола остаются неизменными. Авторы делают вывод, что после разрушения дофаминергической системы центральные “часы” в супрахиазматическом ядре (СХЯ) остаются сохраненными. Однако в отсутствие стимулирующих и ингибирующих влияний света и темноты они не способны обеспечивать нисходящие управляющие влияния на часовые гены стриатума и дофаминергические функции, которые контролируют локомоторное поведение.

Еще одним способом оценки роли дофаминергической системы в регуляции цикла сон–бодрствование является изучение сна и циркадианных ритмов у генетически модифицированных животных, у которых отсутствуют специфические дофаминовые рецепторы, либо транспортеры дофамина. В работе [20] у *D2*-нокаутных мышей было выявлено снижение времени бодрствования с соответствующим увеличением длительности и медленного, и быстрого сна, а также резкое снижение мощности δ -ритма (0.75–2 Гц) во время медленного сна. Кроме того, у них отмечено увеличение количества эпизодов бодрствования и уменьшение их длительности, что свидетельствует о нестабильности бодрствования. Авторы делают вывод о важной роли рецепторов 2-го типа (*D2*) в поддержании бодрствования.

На других моделях – у мышей с дефицитом экспрессии везикулярного транспортера моноаминов (*VMAT2*) [21, 22] и у мышей, нокаутных по транспортеру дофамина (*DAT-KO mice*) [23] также показано, что нарушение нормального функционирования дофаминергических клеток связано с появлением немоторных симптомов, включающих расстройства сна и циркадианной ритмики.

Таим образом, разные экспериментальные модели БП показывают, что разрушение дофаминергической системы и дефицит дофамина приводят к нарушению ритмов экспрессии часовых генов,

сна–бодрствования и произвольной локомоторной активности.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИРКАДИАНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БП, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ДОФАМИНА: НАКОПЛЕНИЕ α -СИНУКЛЕИНА

Хотя разрушение дофаминергической системы и может вызывать циркадианную дисфункцию, однако конкретные патогенетические механизмы, лежащие в основе циркадианной дисфункции при БП, остаются малоизученными.

При БП, помимо дегенерации нигростриарной дофаминергической системы, могут разрушаться также и нейроанатомические отделы собственно циркадианной системы: афферентные пути к СХЯ, само СХЯ, нисходящие периферические эфференты СХЯ. Например, хорошо известно нарушение зрительной функции, сопровождающее БП, которое происходит, прежде всего, из-за дегенерации дофаминергических сетей сетчатки и дефицита дофамина [24, 25]. Вследствие этого нарушается передача информации об изменениях освещенности, что может влиять на поддержание циркадианного ритма у больных БП.

Данные о вовлечении гипоталамуса в патологический процесс при БП неоднозначны [26, 27], и влияние БП на структуру и функции СХЯ до сих пор мало изучено. Однако дегенерация этого центрального пейсмекера рассматривается как еще один возможный механизм, объясняющий нарушения циркадианной ритмичности у больных БП [28]. И, наконец, нарушения эфферентных путей СХЯ могут быть ответственны за дезорганизацию биологических ритмов при БП, в частности, известные изменения циркадианного ритма секреции мелатонина при БП [29–32].

До конца неизвестны и механизмы, определяющие циркадианные флуктуации симптомов БП. Флуктуации в метаболизме дофамина, накопление дофамина за ночь или диуральная деактивация рецепторов могут в некоторой степени обуславливать эти флуктуации [33, 34].

Хотя БП есть, прежде всего, результат дегенерации нейронов в ЧС, что приводит к последующему сокращению дофаминергических входов в стриатум, при этом заболевании наблюдается также разрушение и ряда ядер ствола (голубое пятно, ядра шва, дорзальное моторное ядро вагуса), корковых нейронов (в частности, в поясной извилине и энторинальной коре), базального ядра Мейнерта и преганглионарных симпатических и парасимпатических нейронов. Патогенетические механизмы этих диффузных нарушений в разных отделах мозга до конца не изучены, воз-

можно, важную роль в них играет накопление α -синуклеина [28].

Возможные механизмы влияния α -синуклеина на циркадианную регуляцию можно рассмотреть на примере мышинной модели синуклеопатий. Одной из наиболее изученных моделей БП и других синуклеопатий является линия трансгенных мышей *Thy1- α Syn*, экспрессирующих человеческий α -синуклеин под контролем промотора гена *Thy-1* [35]. Генетические мутации в гене α -синуклеина или удвоение этого гена тесно связаны с семейными формами БП; полиморфизм этого гена определяет риск возникновения БП [36–40]. Трансгенные мыши *Thy1- α Syn* демонстрируют прогрессирующее нарушение моторных и немоторных функций, аналогичное таковому у пациентов с БП, в том числе ухудшение обоняния, когнитивных функций и расстройство функций вегетативной нервной системы [41–43]. Изучение особенностей циркадианной регуляции у этих мышей показало [44], что они характеризуются выраженными нарушениями суточного ритма локомоторной активности: фрагментированностью, снижением амплитуды ритма вследствие более низкого уровня активности в ночное время и менее четким началом периодов активности/покоя (рис. 1). И хотя длина периода активности, захват циркадианного ритма изменениями светового режима и паттерн экспрессии часового гена *Per2* не отличались от нормы, однако частота спонтанных потенциалов действия нейронов СХЯ оказалась значимо снижена в дневное время [28, 43].

Известно, что в основе осцилляторного часового механизма СХЯ лежит ритмическая экспрессия ключевых часовых генов, в частности, гена *Per2* [44], который, в свою очередь, управляет флуктуациями потенциала действия нейронов СХЯ, проецирующихся в другие регионы мозга. Если циркадианные часы в СХЯ функционируют нормально, то уровень экспрессии *Per2* будет в светлое время суток повышен, а в темное время – понижен, и в итоге импульсация нейронов СХЯ будет максимальна днем [45]. Поскольку у мышей *Thy1- α Syn* сохранялся четкий ритм колебаний экспрессии *Per2* в СХЯ, можно заключить, что их нарушения периодичности не являлись результатом дефицита в молекулярных осцилляциях в СХЯ или патологией его входов, а снижение в дневное время возбудимости нейронов СХЯ вызвано какими-то иными причинами.

Возможным механизмом, который опосредует снижение нейронной активности в СХЯ в условиях избыточной экспрессии α -синуклеина, могут быть изменения синаптической передачи. α -синуклеин является пресинаптическим белком, который регулирует выброс синаптических пузырьков, и его неправильная экспрессия нарушает синаптическую передачу [46, 47]. Нейроны,

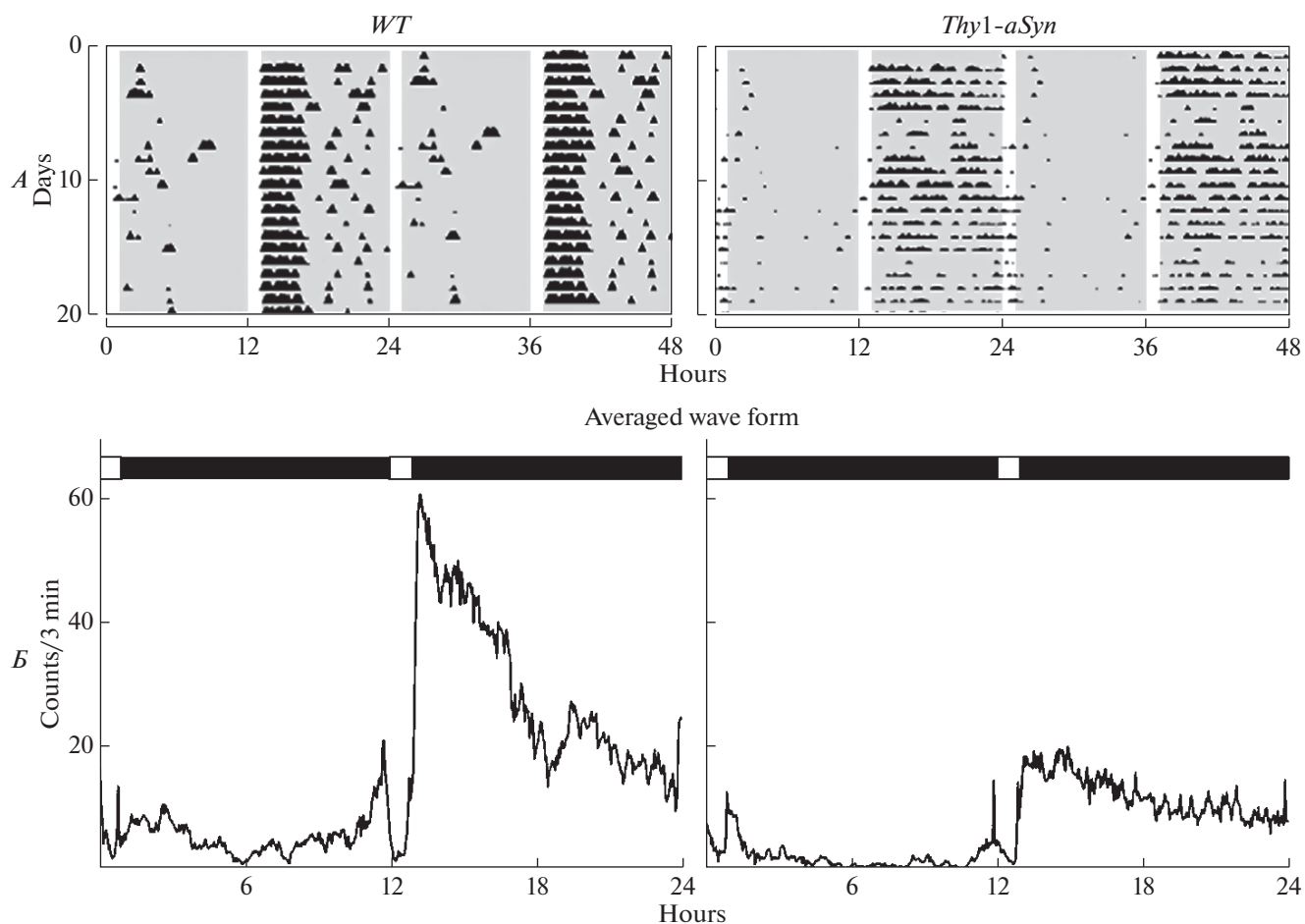


Рис. 1. Нарушение циркадианного ритма может быть ключевым компонентом развития немоторных симптомов болезни Паркинсона. Данные получены на экспериментальной модели трансгенных мышей с избыточной экспрессией α -синуклеина.

А – репрезентативный график интенсивности произвольного бега мышей в колесе контрольной (*WT*) и трансгенной (*Thy1- α Syn*). По оси абсцисс – часы, по оси ординат – дни. Животные, которые содержались при световом цикле 12 : 12 LD, перемещались в режим фрагментарной фотопериодичности 1 : 11 : 1 : 11 LD. Каждый горизонтальный ряд представляет собой продублированную круглосуточную запись двигательной активности, день за днем (сверху вниз). Затененные участки – темные периоды суток.

Б – усредненные репрезентативные кривые, иллюстрирующие динамику двигательной активности контрольных и мутантных мышей. По оси абсцисс – часы, по оси ординат – количество оборотов колеса за 3 мин.

Кроме резкого снижения уровня активности, трансгенные мыши демонстрируют нарушение приуроченности наступления периодов повышенной двигательной активности к моментам выключения света, а также повышение фрагментации этих периодов. Таким образом, трансгенные мыши с гиперэкспрессией α -синуклеина *Thy1- α Syn* демонстрируют сглаженный циркадианный ритм произвольной моторной активности [28, 43].

находящиеся в нервных сетях СХЯ, выделяют в качестве нейромедиатора гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), причем большинство нейронов получают постоянный приток ГАМК-сигналов [48–50]. Возможно, оверэкспрессия α -синуклеина, воздействуя на синаптическую передачу, может смещать баланс в сторону усиления ингибирования в сетях СХЯ, что в итоге приводит к циркадианным симптомам мышей *Thy1- α Syn*.

Альтернативное объяснение опирается на события, которые лежат в основе суточных ритмов спонтанной электрической активности нейронов СХЯ, деполяризация которых усиливается в днев-

ное время. Этот относительно деполяризованный потенциал покоя является результатом возбуждающих влияний, осуществляемых множественными катионными токами [51, 52]. Уменьшение амплитуды этих токов может приводить к снижению импульсации нейронов СХЯ в дневное время [45, 53, 54]. Показано также [55], что старение селективно нарушает калиевые токи в СХЯ, что приводит к снижению синхронности его клеточной популяции.

Хотя α -синуклеин прежде всего играет важную роль в синапсе в процессах выброса и переработки синаптических пузырьков, существуют дан-

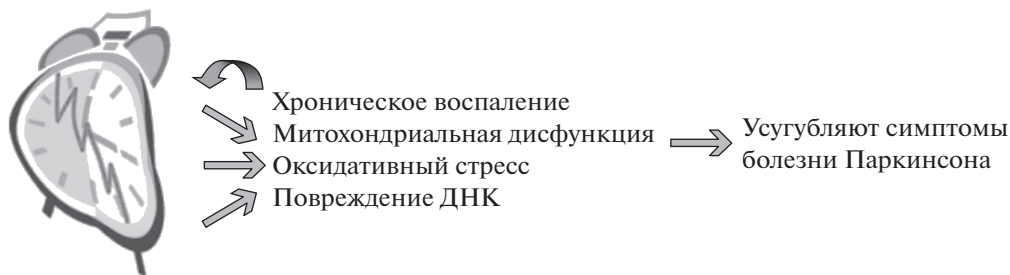


Рис. 2. Потенциальный механизм, с помощью которого циркадианная дисфункция может усугублять симптомы БП. Молекулярные часы организма регулируют функцию митохондрий, образование и распад активных форм кислорода, “ремонт” молекул ДНК и иммунные реакции. Нарушения в работе “биологических часов” играют свою роль в формировании хронических воспалительных процессов, нарушении митохондриальной функции и повреждении ДНК. Все эти процессы, как предполагается, участвуют в развитии симптоматики болезни Паркинсона и возрастных изменений в головном мозге. Циркадианная дисфункция, возникающая по генетическим причинам или из-за пертурбаций окружающей среды, может ускорять развитие нарушений при БП [28].

ные о его локализации в митохондриальной мембране [56, 57]. Митохондриальная функция может нарушаться вследствие неправильной экспрессии α -синуклеина [58], и наоборот, митохондриальный протейтоксин МФТП приводит к накоплению α -синуклеина [59].

С другой стороны, и патология циркадианной системы может нарушать работу митохондрий и вызывать окисидативный стресс. В частности, показано, что делеция в одном из важнейших часовых генов *BMAL1* приводит к митохондриальной дисфункции, включая увеличение содержания реактивных форм кислорода в периферических органах [60–62]. Накоплено большое количество данных, показывающих, что и образование реактивных форм кислорода, и продукция клеточных антиоксидантов контролируются циркадианной системой [60, 63, 64]. Сходным образом, многие параметры иммунной системы имеют циркадианные колебания (см., например: [65]).

Таким образом усиление оксидативного стресса и воспалительные процессы вследствие циркадианной дисфункции в комбинации с агрегацией α -синуклеина способны усугублять патологию БП. Поэтому дисфункцию циркадианной системы можно рассматривать как фактор риска для БП [28] (рис. 2).

Существует большое количество свидетельств того, что четкие циркадианные ритмы являются необходимым компонентом крепкого здоровья. Во многих работах было продемонстрировано, что нарушение циркадианной системы приводит к кластеру симптомов, включая когнитивный дефицит и проблемы с памятью [66, 67], метаболические расстройства [68, 69], кардиоваскулярные нарушения [70, 71], заболевания желудочно-кишечного тракта [72, 73] и повышенный риск возникновения некоторых видов рака [74]. Многие из этих симптомов описаны у больных БП. Можно заключить, что циркадианная дисфункция — это

не только симптом БП, но и глубинный, а может быть, даже патогенетический компонент болезни.

УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА И РАССТРОЙСТВА ЦИРКАДИАНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ БП

Важнейшим биологическим маркером циркадианной системы является мелатонин — гормон, который синтезируется в основном в эпифизе и играет важную роль, в частности, в регуляции сна и сезонных биоритмов [75]. Синтез мелатонина увеличивается в темное время суток и угнетается в дневные часы.

Изучение особенностей секреции этого гормона при БП показало, прежде всего, изменения циркадианного ритма колебаний концентрации мелатонина. В частности, для больных БП характерно снижение амплитуды ритма выделения мелатонина [29, 30]. Сравнение леченных (принимавших леводопу и/или агонисты дофамина) и нелеченных (с вновь диагностированной БП) пациентов свидетельствует о наличии тренда к опережению по фазе колебаний мелатонина у леченных больных [29, 31, 32]. В частности, согласно данным [32] привычное время отхода ко сну и время начала сумеречного выделения мелатонина значимо не различались у леченных и нелеченных больных. Но фазовый угол между ритмами, определяемый как разница между временем отхода ко сну и временем начала выделения мелатонина, был более чем в 2 раза больше у больных, получающих дофаминергическую терапию по сравнению с нелечеными пациентами. По мнению авторов рассогласование циркадианной регуляции и регуляции сна при БП вызывает не сам процесс болезни, а применение дофаминергических препаратов.

Изучалось также влияние БП на общий уровень секретируемого мелатонина. Больные с вновь диагностированной БП характеризовались снижением уровня циркулирующего мелатонина по сравнению со здоровыми сверстниками [76]; по данным другого исследования, и больные, принимавшие дофаминергические препараты, тоже характеризовались более низкой концентрацией мелатонина по сравнению с контрольной группой [30]. Кроме того, выявлено влияние дофаминергической терапии на уровень мелатонина: в частности, отмечено большее количество циркулирующего мелатонина у леченных больных по сравнению с нелеченными [32]. Также обнаружено повышенное дневное выделение мелатонина у больных БП с моторными побочными эффектами леводопы – по сравнению с пациентами без побочных эффектов и с нелечеными больными [31]. В исследовании [77] у больных БП, принимавших дофаминергические препараты, был выявлен повышенный уровень мелатонина в утренние часы, причем уровень мелатонина положительно коррелировал со стадией болезни и не зависел от дозы дофаминергических препаратов. Однако, следует отметить, что только в исследовании [32] контролировалась интенсивность освещения, которая, как известно, влияет на уровень мелатонина.

Повышенную секрецию мелатонина в ответ на дофаминергическую терапию можно объяснить, учитывая данные об участии дофамина в регуляции секреции эпифиза. В частности, у крыс в эпифизе был выявлен рецептор дофамина 4-го типа (D4), экспрессия которого зависит от интенсивности освещения и подчиняется циркадианным колебаниям [78]. Более того, выделение серотонина и мелатонина из эпифиза контролируется с помощью гетеромеризации адренергических и дофаминергических рецепторов, которая тоже подчиняется циркадианному ритму. С помощью α_1B -D4 и β_1 -D4 рецепторов-гетеромеров дофамин ингибирует адренергический рецептор и блокирует синтез мелатонина, индуцированный лигандами адренергического рецептора. Причем это ингибирование не обнаруживается днем, когда D4 – не экспрессируется. Выявленная гетеромеризация между адренергическими и дофаминергическими D4 рецепторами представляет собой нейрогуморальный механизм обратной связи, с помощью которого осуществляется дофаминергическая регуляция циркадианных входов [79].

В работе [32], несмотря на то, что у проходивших лечение больных выявлен значительно более длинный отрезок времени между началом выделения мелатонина и моментом отхода ко сну, у них не было выявлено отличий в выраженности инсомнии или каких-либо других отклонений в структуре сна. Некоторые авторы приписывают мелатонину сомногенные свойства [80]. С этой точки зрения обнаруженное разнесение во време-

ни этих двух событий в присутствии повышенной секреции мелатонина выглядит парадоксально. Соответственно были выдвинуты предположения о существовании некоторых форм резистентности к мелатонину среди пациентов с БП, которая якобы может объяснять весьма скромные успехи в терапии инсомнии у больных БП с помощью экзогенного мелатонина [81, 82]. Например, в одном из исследований [81] не было выявлено различий между эффектом 5 и 50 мг мелатонина на качество сна и дневную сонливость у таких больных. (Впрочем, обе примененные дозы были слишком велики для демонстрации возможного сомногенного эффекта, см. [75]). Косвенно на возникновение подобной устойчивости могут указывать данные о снижении экспрессии мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов в стриатуме и других областях мозга, поражающихся при БП [83].

Думается, в действительности основная причина не в этом. Мелатонин не является “гормоном сна”, так как выделяется в ночное время и у дневных, и у ночных, и у сумеречных млекопитающих. Для его образования необходимы два фактора: а) отсутствие яркого освещения, б) отсутствие активности нейронов СХЯ. У диурнальных (дневных) млекопитающих, к которым относится человек, выброс мелатонина эпифизом действительно совпадает с привычными часами сна, что делает “соблазнительной” гипотезу о наличии и причинно-следственной связи между этими двумя явлениями. Показано, что увеличение дневного уровня системного мелатонина, вызванное внутривенной инфузией триптофана, предшественника мелатонина, либо 5-метоксипсероле-на, тормозящего его распад, вызывало у здоровых испытуемых усиление субъективной сонливости и укорочение латентного периода сна. Наоборот, подавление продукции мелатонина введением β -блокаторов приводило к разрушению архитектуры сна. У трех видов диурнальных обезьян (*Macaca mulatta*, *M. nemestrina* и *M. fascicularis*) вечерний оральный прием небольших (“физиологических”) доз мелатонина вызывал снижение латентности и удлинение ночного периода покоя, что можно расценивать как мягкий сомногенный эффект [75].

У человека подъем уровня мелатонина не является императивным, обязательным сигналом к началу сна. У большинства здоровых испытуемых прием “физиологических” доз мелатонина вызывает лишь мягкий седативный эффект, способствуя некоторому общему расслаблению, снижению реактивности на обычные окружающие стимулы, что приводит к наступлению спокойного бодрствования и плавному засыпанию; мелатонин не вызывает у человека, подобно мощным “ночным” седатикам-гипнотикам бензодиазепинового ряда, ощущения невыносимой усталости

и непреодолимой тяги ко сну. Если данный субъект мотивирован, он может легко преодолеть “снотворные” свойства мелатонина. Как объективные (по полисомнограмме), так и субъективные (по отчетам здоровых испытуемых и больных с инсомнией) фармакологические характеристики “классических” бензодиазепиновых седатиков-гипнотиков и мелатонина — резко отличаются [75].

Исходя из корреляции между субъективно ощущаемым и объективно подтвержденным ежедневным нарастанием сонливости, с одной стороны, и началом роста уровня мелатонина в крови, с другой, предполагается, что роль мелатонина у человека состоит скорее в создании “предрасположенности ко сну”, в торможении механизмов бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Из-за высокой насыщенности СХЯ и прилежащих областей преоптической области высокоаффинными рецепторами мелатонина, этот гормон наряду с рядом других физических (яркий свет) и биохимических факторов (в числе последних — нейромедиаторы глутаминовая кислота и серотонин, а также нейропептиды *NPY* — “нейропептид-тирозин” и *SP* — “вещество П”) способен оказывать мощные модулирующие воздействия на активность главного осциллятора в организме млекопитающих, в том числе и человека. Так, если мелатонин вводится в утренние часы, то он вызывает задержку циркадианной фазы человека, а если в вечерние — то, наоборот, сдвиг фазы “вперед”. Эти фазовые сдвиги у человека не превышают 30–60 минут в сутки. Таким образом, путем ежедневного приема мелатонина можно добиться сдвига суточного цикла активности—покоя человека на несколько часов в ту или другую сторону [75].

В целом же данные о терапевтическом эффекте экзогенного мелатонина в отношении коррекции нарушений сна неоднозначны. В ряде работ было показано, что мелатонин уменьшает трудности инициации сна и ночную активность у людей пожилого возраста [84–86]; также неоднократно наблюдались терапевтические эффекты экзогенного мелатонина при *RBD* [87–89]. Однако не всегда удавалось подтвердить снотворный эффект мелатонина [90]. Кроме того, и эффект этот оказался ограниченным: показано, что он улучшает субъективные оценки сна у пациентов, но объективное улучшение качества сна при этом минимально [81, 82]. Хотя есть мнение, что эти неудачи, возможно, были связаны с коротким периодом полувыведения мелатонина при использовании его в неадекватно высоких дозах [91].

Проведенные исследования с оральным введением “физиологических” доз мелатонина (0.1–0.3 мг) в дневное время, вызывающих подъем плазменного мелатонина до 50–120 пг/мл, что

примерно соответствует его ночному уровню у взрослых здоровых испытуемых, выявили лишь очень небольшой, хотя и достоверный сомногенный эффект. Этот эффект выражался в усилении субъективной сонливости и укорочении латентного периода 1-й и 2-й стадий. Вечернее введение мелатонина улучшало характеристики ночного сна у больных с инсомнией, укорачивало латентность, но почти не изменяло структуры сна у здоровых испытуемых [75]. Есть данные, что действие мелатонина подчиняется колоколообразной кривой, подобно действию серотонина и дофамина, которые в высоких концентрациях вызывают “парадоксальные” эффекты.

Есть также данные о том, что мелатонин углубляет моторные симптомы у больных БП [92–94] и может усилить ночные кошмары и двигательную активность во время сна [92]. С тех пор, как замечена связь между повышенным уровнем мелатонина и более тяжелыми симптомами паркинсонизма у больных [29, 77, 95] и экспериментальных животных, выявлены негативные эффекты мелатонина на моторные функции [96, 97]. Так что требуются дальнейшие исследования эффекта экзогенного мелатонина у больных БП.

Интересно, что эпидемиологическое исследование, проведенное на основе данных 84794 медицинских сестер, показало, что сменная работа с дежурствами в ночную смену снижает (!) риск развития БП на 50% [98]. Поскольку было показано, что при сменном режиме работы наблюдается снижение концентрации циркулирующего мелатонина [99], вероятно, более низкий риск БП объясняется снижением уровня мелатонина за счет пролонгированного действия света во время ночных дежурств.

Свет, главный синхронизирующий фактор для человеческой циркадианной системы, все чаще применяется для коррекции разных сомнологических и нейропсихиатрических нарушений, включая расстройства циркадианного ритма, сезонные аффективные расстройства и деменцию [100]. Выявлен терапевтический эффект светотерапии и при БП [94, 101–103]. Дофамин является основным медиатором, опосредующим поступление сигналов об изменении освещенности к ретинальным циркадианным “часам”, которые посылают прямые проекции в СХЯ. Свет стимулирует синтез, круговорот и выброс дофамина в сетчатке [104, 105], так что воздействие яркого света, видимо, позволяет компенсировать дефицит дофамина. Помимо положительного влияния яркого света на настроение, выявлено также снижение выраженности брадикинезии, ригидности и дискинезий [101–103]. Хорошо известный терапевтический эффект депривации быстрого сна на моторные симптомы БП [106–108] также может

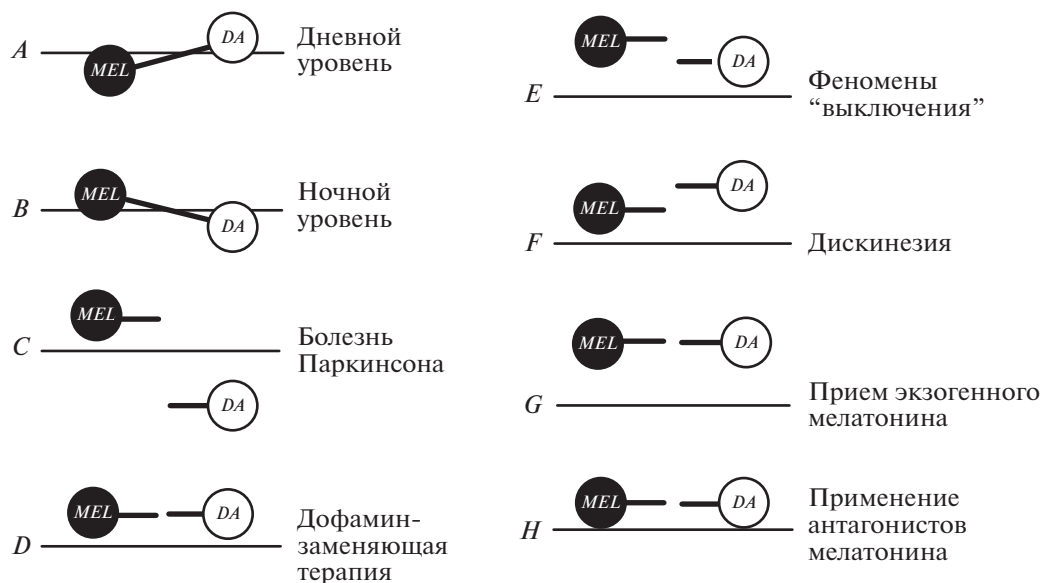


Рис. 3. Баланс дофамина (DA) и мелатонина (MEL) в норме и при БП [109]. (Пояснения в тексте).

обуславливаются не депривацией самой по себе, а активирующим действием света [109].

Известно, что в сетчатке мелатонин и дофамин находятся в реципрокных взаимоотношениях и играют противоположные регуляторные роли в ее адаптации к дневным/ночным условиям. Синтез мелатонина подавляется светом, и в отсутствие нормального количества света в окружающей среде синтез и секреция мелатонина усиливается, а уровень дофамина понижается [110, 111]. Сходный баланс между дофамином и мелатонином существует и в эпифизе: концентрация дофамина повышена днем, а концентрация мелатонина — ночью [112].

Хорошо известна также зависимость между ухудшением зрения и дофаминергической дегенерацией. В частности, такие нарушения зрительной функции при БП, как удлинение латентностей вызванных потенциалов, снижение контрастной чувствительности и изменения паттерна электроретинограмм — связаны с дефицитом ретинального дофамина [113, 114] и коррелируют с тяжестью клинических проявлений БП [115]. Возможно, что из-за зрительного дефицита, который имеет место при БП, уменьшается влияние света на сетчатку, что в свою очередь, приводит к повышению секреции мелатонина в дневное время и еще больше нарушает баланс между дофамином и мелатонином. Более того, возрастные изменения зрительной функции вследствие катаракты, дегенерации сетчатки и гибели ганглиозных клеток, смещая этот баланс, могут способствовать развитию БП.

Существует точка зрения, в соответствии с которой при БП различные функциональные нару-

шения вызываются не столько дефицитом дофамина, сколько дисбалансом между дофамином и мелатонином [109]. По данным рис. 3, в сетчатке и в эпифизе дофамин и мелатонин находятся в реципрокных отношениях. В дневное время уровень мелатонина снижается, а уровень дофамина повышается (A). И наоборот, ночью уровень мелатонина повышается, а дофамина снижается (B). Однако в норме эти две системы функционально сопряжены (соединены тонкой черной линией), и в естественных условиях их изменения остаются сбалансированными. При БП связь между дофамином и мелатонином нарушается (C), уровень дофамина снижается, и при выраженной симптоматике составляет 20% от нормального, а уровень мелатонина повышается. Продолжительная дофамин-замещающая терапия возвращает соотношение уровня дофамина и мелатонина к значениям, близким к нормальным (D). При длительном применении дофамин-замещающей терапии возникает внутренняя компенсирующая реакция, направленная на восстановление дофамин-мелатонинового баланса, которая постепенно поднимает уровень мелатонина выше дофамина и сводит на нет результат лечения (E). Дальнейший подъем уровня мелатонина из-за увеличения дозы дофамин-содержащих препаратов ввергает всю систему в хаос и уровень дофамина продолжает расти уже на фоне роста уровня мелатонина, вновь выводя систему из равновесия и вызывая дискинезию (F). Показано, что прием экзогенного мелатонина улучшает произвольные движения и уменьшает выраженность дискинезии, вызванной передозировкой дофаминергических препаратов (G). Это происходит, вероятно,

вследствие возвращения дофамина и мелатонина к реципрокной функциональной взаимосвязи, но на более высоком уровне, чем у здоровых индивидов. Такое предположение подтверждается сообщениями о том, что, хотя мелатонин улучшает протекание дискинезии, он не дает улучшения симптоматики заболевания в целом. Достижение функционального баланса между дофамином и мелатонином проще всего достичь с помощью антагонистов мелатонина (эпифизэктомия, яркий свет, блокада мелатониновых рецепторов) на фоне легкого или умеренного повышения дофамина (H). Сохранение такого подобия баланса между дофамином и мелатонином представляется даже более важным, чем само дофамин-замещение [109].

Дофамин-замещающая терапия тоже не всегда позволяет восстановить тонкое динамическое равновесие между содержанием дофамина и мелатонина, о чем свидетельствуют феномены “включения—выключения”, которые появляются у пациентов, длительно принимающих дофаминергические препараты, и сопровождаются повышенным уровнем мелатонина [29]. Учитывая тот факт, что мелатонин может ингибировать выброс дофамина в разных областях мозга, например, таких, как вентральный гиппокамп, варолиев мост, продолговатый мозг, стриатум и гипоталамус [116], нарушение баланса между дофамином и мелатонином может усугублять течение болезни.

С этой точки зрения терапевтический эффект яркого света на больших БП может объясняться восстановлением циркадианной ритмичности и нормализацией баланса между мелатонином и дофамином [109, 117]. Подтверждением тому может служить исследование влияния мелатонина на симптомы экспериментальной БП, в котором было показано, что медленное введение мелатонина в желудочки мозга усиливает симптомы паркинсонизма, а удаление эпифиза либо содержание животных в условиях постоянного освещения вызывали ремиссию [96]. Таким образом, снижение биодоступности эндогенного мелатонина может смягчать симптомы БП. Поэтому мелатонин (который во многих исследованиях обнаружил свойства нейропротектора, см., например [118]) должен с осторожностью применяться при БП.

Таким образом, циркадианная дисфункция сопровождается БП и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Среди ее возможных причин можно назвать дефицит дофамина, агрегацию α -синуклеина, дисбаланс между секрецией дофамина и мелатонина, а также нейродегенеративный процесс в СХЯ и его афферентах. Можно заключить, что дезорганизация суточных ритмов, наблюдаемая у больных БП, патогенетически связана с БП. С другой стороны, нарушение цир-

кадианной регуляции само по себе неблагоприятно сказывается на всех функциях организма и может усугублять нейродегенеративные процессы.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ (грант № 16-04-01403а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yokoyama H., Kuroiwa H., Kasahara J., Araki T. Neuropharmacological approach against MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)-induced mouse model of Parkinson's disease // *Acta Neurobiol. Exp.* 2011. V. 71. P. 269.
2. Giovanni A., Sieber B.A., Heikkila R.E., Sonsalla P.K. Studies on species sensitivity to the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Part 1: Systemic administration // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. V. 270. № 3. P. 1000.
3. Laloux C., Derambure P., Kreisler A. et al. MPTP-treated mice: long-lasting loss of nigral TH-ir neurons but not paradoxical sleep alterations // *Exp. Brain Res.* 2008. V. 186. № 4. P. 635.
4. Tanaka M., Yamaguchi E., Takahashi M. et al. Effects of age-related dopaminergic neuron loss in the substantia nigra on the circadian rhythms of locomotor activity in mice // *Neurosci. Res.* 2012. V. 74. № 3–4. P. 210.
5. Ковальзон В.М., Узрюмов М.В., Пронина Т.С. и др. Ранние стадии болезни Паркинсона: сравнительная характеристика цикла бодрствование-сон у пациентов и у модельных животных // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 6. С. 114.
6. Laloux C., Derambure P., Houdayer E. et al. Effect of dopaminergic substances on sleep/wakefulness in saline- and MPTP-treated mice // *J. Sleep Res.* 2008. V. 17. P. 101.
7. Lima M.M.S., Andersen M.L., Reksidler A.B. et al. The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats // *PLoS ONE.* 2007. V. 2. № 6. P. e513.
8. Monaco C., Laloux C., Jacquesson J.M. et al. Vigilance states in a parkinsonian model, the MPTP mouse // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 20. P. 2474.
9. Манолов А.И., Долгих В.В., Украинцева Ю.В. и др. Изменение двигательной активности и цикла бодрствование-сон на МФТП-модели болезни Паркинсона у мышей // *Рос. физиол. журн.* 2014. Т. 100. № 11. С. 1252.
10. Gravotta L., Gavrila A.M., Hood S., Amir S. Global depletion of dopamine using intracerebroventricular 6-hydroxydopamine injection disrupts normal circadian wheel-running patterns and PERIOD2 expression in the rat forebrain // *J. Mol. Neurosci.* 2011. V. 45. P. 162.
11. Pungor K., Papp M., Kekesi K., Juhasz G. A novel effect of MPTP: the selective suppression of paradoxical sleep in cats // *Brain Res.* 1990. V. 525. P. 310.
12. Barraud Q., Lambrecq V., Forni C. et al. Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model // *Exp. Neurol.* 2009. V. 219. P. 574.

13. *Hyacinthe C., Barraud Q., Tison F. et al.* D1 receptor agonist improves sleep-wake parameters in experimental parkinsonism // *Neurobiol. Dis.* 2014. V. 63. P. 20.
14. *Verhave P.S., Jongsma M.J., Van den Berg R.M. et al.* REM sleep behavior disorder in the marmoset MPTP model of early Parkinson disease // *Sleep.* 2011. V. 34. № 8. P. 1119.
15. *Vezoli J., Fifel K., Leviel V. et al.* Early presymptomatic and long-term changes of rest activity cycles and cognitive behavior in a MPTP-monkey model of Parkinson's disease // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 8. e23952.
16. *Almirall H., Pigarev I., de la Calzada M.D. et al.* Nocturnal sleep structure and temperature slope in MPTP treated monkeys // *J. Neural. Transm.* 1999. V. 106. № 11–12. P. 1125.
17. *Barcia C., Bautista V., Sanchez-Bahillo A. et al.* Circadian determinations of cortisol, prolactin and melatonin in chronic methyl-phenyl-tetrahydropyridine treated monkeys // *Neuroendocrinology.* 2003. V. 78. P. 118.
18. *Almirall H., Bautista V., Sanchez-Bahillo A., Trinidad-Herrero M.* Ultradian and circadian body temperature and activity rhythms in chronic MPTP treated monkeys // *Neurophysiol. Clin.* 2001. V. 31. P. 161.
19. *Fifel K., Vezoli J., Dzahini K. et al.* Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates // *PLoS ONE* 2014. V. 9. № 1. P. e86240.
20. *Qu W.M., Xu X.H., Yan M.M. et al.* Essential role of dopamine D2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 4382.
21. *Taylor T.N., Caudle W.M., Shepherd K.R. et al.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease revealed in an animal model with reduced monoamine storage capacity // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 25. P. 8103.
22. *Taylor T.N., Caudle W.M., Miller G.W.* VMAT2-deficient mice display nigral and extranigral pathology and motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease // *Park. Dis.* 2011. Article ID 124165.
23. *Dzirasa K., Ribeiro S., Costa R. et al.* Dopaminergic control of sleep-wake states // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 10577.
24. *Harnois C., Di Paolo T.* Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990. V. 31. P. 2473.
25. *Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J.* The retina in Parkinson's disease // *Brain.* 2009. V. 132. P. 1128.
26. *Matzuk M.M., Saper C.B.* Preservation of hypothalamic dopaminergic neurons in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1985. V. 18. P. 552.
27. *Politis M., Piccini P., Pavese N. et al.* Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study // *Exp. Neurol.* 2008. V. 214. № 1. P. 112.
28. *Willison L.D., Kudo T., Loh D.H. et al.* Circadian dysfunction may be a key component of the non-motor symptoms of Parkinson's disease: Insights from a transgenic mouse model // *Experimental Neurology.* 2013. V. 243. P. 57.
29. *Bordet R., Devos D., Brique S. et al.* Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. V. 26. P. 65.
30. *Videnovic A., Noble C., Reid K.J. et al.* Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease // *JAMA Neurol.* 2014. V. 71. № 4. P. 463.
31. *Fertl E., Auff E., Doppelbauer A., Waldhauser F.* Circadian secretion pattern of melatonin in *de novo* parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of L-dopa // *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1993. V. 5. P. 227.
32. *Bolitho S.J., Naismith S.L., Rajaratnam S.M. et al.* Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease // *Sleep Medicine.* 2014. V. 15. P. 342.
33. *Khaldy H., Leon J., Escames G. et al.* Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment // *Neuroendocrinology.* 2002. V. 75. P. 201.
34. *Weber M., Lauterburg T., Tobler I., Burgunder J.M.* Circadian patterns of neurotransmitter related gene expression in motor regions of the rat brain // *Neurosci. Lett.* 2004. V. 358. P. 17.
35. *Rockenstein E., Mallory M., Hashimoto M. et al.* Differential neuropathological alterations in transgenic mice expressing alpha-synuclein from the platelet-derived growth factor and Thy-1 promoters // *J. Neurosci. Res.* 2002. V. 68. P. 568.
36. *Cookson M.R.* Alpha-synuclein and neuronal cell death // *Mol. Neurodegener.* 2009. V. 4. P. 9.
37. *Pankratz N., Wilk J.B., Latourelle J.C. et al.* Genome-wide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease // *Hum. Genet.* 2009. V. 124. P. 593.
38. *Ritz B., Rhodes S.L., Bordelon Y., Bronstein J.* α -Synuclein genetic variants predict faster motor symptom progression in idiopathic Parkinson disease // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e36199.
39. *Simon-Sanchez J., Schulte C., Bras J.M. et al.* Genome wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. P. 1308.
40. *Vekrellis K., Xilouri M., Emmanouilidou E. et al.* Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2011. V. 10. P. 1015.
41. *Fleming S.M., Salcedo J., Hutson C.B. et al.* Behavioral effects of dopaminergic agonists in transgenic mice overexpressing human wildtype alpha-synuclein // *Neuroscience.* 2006. V. 142. P. 1245.
42. *Fleming S.M., Chesselet M.F.* Modeling non-motor symptoms of Parkinson's disease in genetic mouse models / Eds. H.J. Groenewegen, P. Voorn, H.W. Berendse. et al. I.X. Basal Ganglia. N.Y.: Springer, 2009. P. 483.

43. *Kudo T., Loh D.H., Truong D. et al.* Circadian dysfunction in mouse model of Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2011. V. 232. P. 66.
44. *Hastings M., Reddy A., Maywood E.* A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 649.
45. *Colwell C.S.* Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. P. 553.
46. *Burre J., Sharma M., Tssetsenis T. et al.* Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro* // *Science* 2010. V. 329. P. 1663.
47. *Cabin D.E., Shimazu K., Murphy D. et al.* Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 8797.
48. *Jiang Z.G., Yang Y., Liu Z.P., Allen C.N.* Membrane properties and synaptic inputs of suprachiasmatic nucleus neurons in rat brain slices // *J. Physiol.* 1997. V. 499. P. 141.
49. *Strecker G.J., Wuarin J.P., Dudek F.E.* GABA-mediated local synaptic pathways connect neurons in the rat suprachiasmatic nucleus // *J. Neurophysiol.* 1997. V. 78. P. 2217.
50. *Itri J., Michel S., Waschek J.A., Colwell C.S.* Circadian rhythm in inhibitory synaptic transmission in the mouse suprachiasmatic nucleus // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 311.
51. *Jackson A.C., Yao G.L., Bean B.P.* Mechanism of spontaneous firing in dorsomedial suprachiasmatic nucleus neurons // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 7985.
52. *Kononenko N.I., Medina I., Dudek F.E.* Persistent sub-threshold voltage dependent cation single channels in suprachiasmatic nucleus neurons // *Neuroscience.* 2004. V. 129. P. 85.
53. *Kudo T., Loh D.H., Kuljis D. et al.* Fast delayed rectifier potassium current: critical for input and output of the circadian system // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 8. P. 2746.
54. *Montgomery J.R., Meredith A.L.* Genetic activation of BK currents *in vivo* generates bidirectional effects on neuronal excitability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012. V. 109. № 46. P. 18997.
55. *Farajnia S., Michel S., Deboer T. et al.* Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 5891.
56. *Li W.W., Yang R., Guo J.C. et al.* Localization of alpha-synuclein to mitochondria within midbrain of mice // *Neuroreport.* 2007. V. 18. P. 1543.
57. *Nakamura K., Nemani V.M., Wallender E.K. et al.* Optical reporters for the conformation of alpha-synuclein reveal a specific interaction with mitochondria // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 12305.
58. *Martin L.J., Pan Y., Price A.C. et al.* Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 41.
59. *Purisai M.G., McCormack A.L., Langston W.J. et al.* Alpha-synuclein expression in the substantia nigra of MPTP-lesioned non-human primates // *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 20. P. 898.
60. *Khapre R.V., Kondratova A.A., Susova O., Kondratov R.V.* Circadian clock protein BMAL1 regulates cellular senescence *in vivo* // *Cell Cycle.* 2011. V. 10. № 23. P. 4162.
61. *Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y. et al.* Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 1868.
62. *Lee J., Kim M.S., Li R. et al.* Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in B-cells // *Islets.* 2011. V. 3. № 6. P. 381.
63. *Antoch M.P., Kondratov R.V.* Circadian proteins and genotoxic stress response // *Circ. Res.* 2010. V. 106. P. 68.
64. *Kondratova A.A., Kondratov R.V.* The circadian clock and pathology of the ageing brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. № 5. P. 325.
65. *Logan R.W., Sarkar D.K.* Circadian nature of immune function // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. V. 349. № 1. P. 82.
66. *Gerstner J.R., Yin J.C.* Circadian rhythms and memory formation // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. V. 11. P. 577.
67. *Loh D., Navarro J., Hagopian A. et al.* Rapid changes in the light/dark cycle disrupt memory of conditioned fear in mice // *PLoS One.* 2010. V. 5. e12546.
68. *Gale J.E., Cox H.I., Qian J. et al.* Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction // *J. Biol. Rhythms.* 2011. V. 26. P. 423.
69. *Marcheva B., Ramsey K., Buhr E. et al.* Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypo insulinaemia and diabetes // *Nature.* 2010. V. 466. P. 627.
70. *Bray M., Shaw C., Moore M. et al.* Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 294. P. 1036.
71. *Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A.* Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 4453.
72. *Jain S.* Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011. V. 17. № 2. P. 77.
73. *Gimble J.M., Floyd Z.E.* Metabolism: what causes the gut's circadian instincts? // *Curr. Biol.* 2011. V. 21. P. 24.
74. *Monsees G.M., Kraft P., Hankinson S.E. et al.* Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shiftworkers // *Int. J. Cancer.* 2012. V. 131. № 11. P. 2547.
75. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование—сон. М.: Бинном — лаборатория знаний, 2011.
76. *Breen D.P., Vuono R., Nawarathna U. et al.* Sleep and circadian rhythm in early Parkinson disease // *JAMA Neurol.* 2014. V. 71. № 5. P. 589.
77. *Lin L., Du Y., Yuan S. et al.* Serum melatonin is an alternative index of Parkinson's disease severity // *Brain Res.* 2014. V. 1547. P. 43.
78. *Kim J.-S., Bailey M.J., Weller J.L. et al.* Thyroid hormone and adrenergic signaling interact to control pi-

- neal expression of the dopamine receptor D4 gene (Drd4) // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. V. 314. P. 128.
79. *Gonzalez S., Moreno-Delgado D., Moreno E. et al.* Circadian-related heterodimerization of adrenergic and dopamine D4 receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland // *Plos Biology.* 2012. V. 10. P. e1001347.
 80. *Jan J.E., Reiter R.J., Wong P.K. et al.* Melatonin has membrane receptor-independent hypnotic action on neurons: a hypothesis // *J. Pineal. Res.* 2011. V. 50. P. 233.
 81. *Dowling G.A., Mastick J., Colling E. et al.* Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease // *Sleep Med.* 2005. V. 6. P. 459.
 82. *Medeiros C.A., Carvalhede Bruin P.F., Lopes L.A. et al.* Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study // *J. Neurol.* 2007. V. 254. P. 459.
 83. *Adi N., Mash D.C., Ali Y. et al.* Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease // *Med. Sci. Monit.* 2010. V. 16. № 2. BR 61. <http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=878353>.
 84. *Garfinkel D., Laudon M., Zisapel N.* Improvement of sleep quality by controlled release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1997. V. 24. P. 223.
 85. *MacFarlane J.G., Cleghorn J.M., Brown G.M., Streiner D.L.* The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study // *Biol. Psychiatry.* 1991. V. 30. P. 371.
 86. *Нодель М.П.* Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона // *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2013. № 2. С. 30.
 87. *Kunz D., Mahlberg R.* A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder // *J. Sleep Res.* 2010. V. 19. P. 591.
 88. *Kunz D., Bes F.* Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation // *Mov. Disord.* 1999. V. 14. № 3. P. 507.
 89. *Boeve B.F.* Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder: response in 8 patients // *Sleep.* 2001. V. 24. (Suppl). P. A35.
 90. *Mendelson W.B.* A critical evaluation of the hypnotic efficacy of melatonin // *Sleep.* 1997. V. 20. P. 916.
 91. *Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G.M.* Melatonin and its analogs in insomnia and depression // *J. Pineal. Res.* 2012. V. 52. P. 365.
 92. *Guardiola-Lemaître B.* Toxicology of melatonin // *J. Biol. Rhythms.* 1997. V. 12. № 6. P. 697.
 93. *Willis G.L.* The role of ML-23 and other melatonin analogues in the treatment and management of Parkinson's disease // *Drug News Perspect.* 2005. V. 18. № 7. P. 437.
 94. *Willis G.L., Moore C., Armstrong S.M.* A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease // *Rev. Neurosci.* 2012. V. 23. № 2. P. 199.
 95. *Catala M.D., Canete-Nicolas C., Iradi A. et al.* Melatonin levels in Parkinson's disease: drug therapy versus electrical stimulation of the internal globus pallidus // *Exp. Gerontol. vol. Psychiatry.* 1997. V. 32. № 4–5. P. 553.
 96. *Willis G.L., Armstrong S.M.* A therapeutic role for melatonin antagonism in experimental models of Parkinson's disease // *Physiol. Behav.* 1999. V. 66. № 5. P. 785.
 97. *Tapias V., Cannon J.R., Greenamyre J.T. et al.* Melatonin treatment potentiates neurodegeneration in a rat rotenone Parkinson's disease model // *J. Neurosci. Res.* 2010. V. 88. № 2. P. 420.
 98. *Chen H., Schernhammer E., Schwarzschild M.A., Ascherio A.* A prospective study of night shift work, sleep duration, and risk of Parkinson's disease // *Am. J. Epidemiol.* 2006. V. 163. № 8. P. 726.
 99. *Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C. et al.* Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. V. 13. № 6. P. 936.
 100. *Shirani A., St Louis E.K.* Illuminating rationale and uses for light therapy // *J. Clin. Sleep Med.* 2009. V. 5. P. 155.
 101. *Артеменко А.Р., Левин Я.И.* Фототерапия больных паркинсонизмом // *Ж. Неврол. Психиатр.* 1996. Т. 96. № 3. С. 63.
 102. *Paus S., Schmitz-Hubsch T., Wullner U. et al.* Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 1495.
 103. *Willis G.L., Turner E.J.* Primary and secondary features of Parkinson's disease improve with strategic exposure to bright light: a case series study // *Chronobiol. Int.* 2007. V. 24. P. 521.
 104. *Witkovsky P.* Dopamine and retinal function // *Doc. Ophthalmol.* 2004. V. 108. P. 17.
 105. *Nir I., Haque R., Iuvone P.M.* Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina // *Brain Res.* 2000. V. 870. P. 118.
 106. *Andrade L.A., Lima J.G., Tufik S. et al.* REM sleep deprivation in an experimental model of Parkinson's disease // *Arq. Neuropsiquiatr.* 1987. V. 45. № 3. P. 217.
 107. *Demet E.M., Chicz-Demet A., Fallon J.H., Sokolski K.N.* Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1999. V. 23. № 5. P. 753.
 108. *Reist C., Sokolski K.N., Chen C.C. et al.* The effect of sleep deprivation on motor impairment and retinal adaptation in Parkinson's disease // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1995. V. 19. № 3. P. 445.
 109. *Willis G.L.* Parkinson's disease as a neuroendocrine disorder of circadian function: dopamine-melatonin imbalance and the visual system in the genesis and progression of the degenerative process // *Rev. Neurosci.* 2008. V. 19. № 4–5. P. 245.
 110. *McMahon D.G., Iuvone P.M., Tosini G.* Circadian organization of the mammalian retina: from gene regulation to physiology and diseases // *Prog. Retin. Eye Res.* 2014. V. 39. P. 58.

111. *Tosini G., Menaker M.* Circadian rhythms in cultured mammalian retina // *Science*. 1996. V. 272. № 5260. P. 419.
112. *Vanecek J.* Cellular mechanisms of melatonin action // *Physiol. Rev.* 1998. V. 78. № 3. P. 687.
113. *Rodnitzky R.L.* Visual dysfunction in Parkinson's disease // *Clin. Neurosci.* 1998. V. 5. № 2. P. 102.
114. *Sartucci F., Orlandi G., Lucetti C. et al.* Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease // *J. Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 20. № 5. P. 375.
115. *Altıntaş O., Işeri P., Ozkan B., Çağlar Y.* Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease // *Doc. Ophthalmol.* 2008. V. 116. № 2. P. 137.
116. *Zisapel N.* Melatonin–dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2001. V. 21. P. 605.
117. *Rutten S., Vriend C., van den Heuvel O.A. et al.* Bright light therapy in Parkinson's disease: an overview of the background and evidence // *Park. Dis.* 2012. Article ID 767105.
118. *Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U.S. et al.* Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. V. 4. № 5. P. 297.

Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 2. Experimental Models, Alpha-Synuclein and Melatonin

Yu. V. Ukraintseva, V. M. Kovalzon

E-mail: ukraintseva@yandex.ru

Circadian disturbances related to Parkinson's disease are reviewed and possible pathogenetic mechanisms are discussed. The role of dopaminergic system degeneration in development of circadian dysfunction is stressed. As to possible mechanism of circadian dysfunction not related to dopamine deficiency, the accumulation of alpha-synuclein in the suprachiasmatic nucleus is regarded. The data on dopamine and melatonin levels disbalance in Parkinson's disease patients and its role in disturbances of circadian rhythms of physiological processes are analyzed.

Keywords: Parkinson's disease, experimental models, circadian regulation, sleep-wakefulness, dopaminergic system, alpha-synuclein, melatonin.