

УДК 612.821.7

РАННИЕ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ–СОН У ПАЦИЕНТОВ И У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2015 г. В. М. Ковальзон¹, М. В. Угрюмов², Т. С. Пронина²,
В. Б. Дорохов³, А. И. Манолов³, В. В. Долгих³, Ю. В. Украинцева³,
Л. С. Моисеенко⁴, М. Г. Полуэктов⁵, А. Л. Калинин⁶

¹Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН

²Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

⁴Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

⁵Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁶Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва

E-mail: sommolog43@gmail.com

Поступила в редакцию 25.02.2015 г.

Приводятся результаты изучения цикла сон–бодрствование на экспериментальных моделях доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона, и сопоставляются с примерами, взятыми из клиники. Сделан вывод, что увеличение поведенческой активности и уменьшение суммарной продолжительности медленного и быстрого сна у подопытных животных происходит в тот же суточный период выделения эпифизарного мелатонина, что и нарушения сна у больных.

Ключевые слова: бодрствование–сон, болезнь Паркинсона, экспериментальные модели.

DOI: 10.7868/S0131164615040104

Болезнь Паркинсона (БП) – одна из наиболее социально значимых, и изучение биологических основ ее патогенеза (наряду с болезнью Альцгеймера, депрессией и инсультом) является важнейшей задачей всего комплекса современных наук о мозге, что было специально отмечено Президентом РАН на научной сессии “Мозг”, состоявшейся в декабре 2009 г. [1]. При этом заболевании происходит, по неизвестным пока причинам, очень медленная (в течение десятков лет), но неуклонная дегенерация дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга (*SNpc*), проецирующих свои аксоны в стриатум. Многие годы процесс протекает бессимптомно в результате включения компенсаторных механизмов, и лишь на поздней стадии развития заболевания, когда остается меньше половины исходного количества дофамин-содержащих нейронов, а уровень дофамина в стриатуме, доставляемого этими нейронами, падает в 4 раза,

возникают двигательные, а в дальнейшем – и когнитивные нарушения¹. Однако начинать лечение в этот период уже слишком поздно, и в истории мировой медицины не было еще ни одного больного, которого удалось бы исцелить. Современная медицина может лишь облегчить симптомы заболевания и, в некоторых случаях, немного замедлить развитие болезни. Поэтому создание адекватных экспериментальных моделей и поиск ранних маркеров являются сейчас первостепенными задачами [3, 4].

БП, как никакое другое заболевание, сопровождается необычайно разнообразным спектром различных нарушений сна, которые присутствуют у 45–98% больных (по разным данным) и

¹ “Первым, описанным изначально, характерным для паркинсонизма свойством больного являются *суетливость* (семенящая походка) и *пропульсии* (толчки). Суетливость проявляется в ускорении (и одновременном укорочении) шагов, движений, произнесения слов и даже мыслей...” [2].

представлены инсомниями, парасомниями, гиперсомниями и другими нарушениями сна и бодрствования [5, 6]. Наиболее важными являются гиперсомнические симптомы (избыточная дневная сонливость, *excessive daytime sleepiness*, *EDS*, и так называемые “атаки сна”), а также нарушения поведения в фазе быстрого сна² (*REM behavior disorders*, *RBD*). *EDS* и *RBD* наряду с проявлениями аносмии (резкое ослабление обонятельных функций, см. [10]) являются ранними предикторами БП, возникающая порой за несколько лет, а иногда даже за десятки лет до появления двигательных нарушений. До половины больных с БП испытывают избыточную дневную сонливость; также примерно у трети больных выявляются нарушения поведения в фазе быстрого сна [11].

Прогресс в изучении патогенеза нейродегенеративных заболеваний зависит в первую очередь от разработки адекватных экспериментальных моделей. Одной из общепризнанных является МФТП-модель паркинсонизма (МФТП, англ. сокр. *MPTP*: 1-метил-4-фенил-1,2,3,7-тетрагидропиридин). Появление этой модели было обязательно семи калифорнийским наркоманам с выраженными симптомами паркинсонизма, обнаруженным в 1983 году. Оказалось, что эти молодые люди практиковали внутривенные инъекции неочищенного мепредаина — синтетического аналога героина, содержавшего большую концентрацию побочного продукта синтеза — МФТП. Проведенные в последующие годы тщательные исследования показали, что молекула МФТП в силу высокой липофильности легко проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает в астроциты и там под воздействием фермента моноаминоксидазы типа Б (*MAO-B*) превращается в

² Фаза быстрого (парадоксального, *REM*) сна — особое состояние организма теплокровных животных, периодически возникающее во время сна (у взрослого человека — каждые полтора часа) и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью головного мозга, полным подавлением тонического мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подергиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания. Именно в этом состоянии снятся сны. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения [7–9]. При этом термины “медленный” и “быстрый” сон имеют около десятка пар синонимов (медленноволновый — быстроволновый; обычный, ортодоксальный — парадоксальный; сон без быстрых движений глаз — сон с быстрыми движениями глаз; теленцефалический — ромбэнцефалический; спокойный — активированный и т.д.). Единой общепринятой англоязычной терминологии пока не выработано. Здесь мы используем парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной “медицины сна” и физиологии сна человека, академиком РАМН А.М. Вейном (1928–2003).

ион *MPP+* (1-метил-4-фенил-пиридин ион). Этот ион связывается с высокоаффинным мембранным белком-переносчиком дофамина (*DAT*) и таким путем попадает в дофаминергические нейроны и, в конечном счете, в митохондрии. Проникнув туда, он ингибирует комплекс-1 (связанный с ферментом *NADH*-убихинон-оксидоредуктазой) митохондриальной цепочки передачи электрона и, таким образом, разобщает окислительное фосфорилирование. Это, в свою очередь, приводит к нарушению продукции 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 [12].

Токсичность МФТП по отношению к разным видам млекопитающих значительно различается и зависит, главным образом, от уровня *MAO-B* 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 дозы пронеуротоксина, 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 [13].

Тем не менее, на мышцах линии *C57BL/6* разработана модель паркинсонизма, которая в настоящее время является общепризнанной и валидированной Международным обществом психофармакологов. В соответствии с этой моделью, мышцам линии *C57BL/6* системно вводят пронеуротоксин МФТП, как уже говорилось, избирательно разрушающий дофаминергическую систему. Эффект МФТП зависит от дозировки и режима введения. Недавно было показано, что двукратное введение 12 мг/кг МФТП (с 2-часовым интервалом) имитирует доклиническую, а четырехкратное — раннюю клиническую стадии паркинсонизма [14, 15].

Мы провели изучение цикла сон–бодрствование на этих моделях [16]. У мышей с предварительно вживленными (под авертиновым наркозом) электродами для регистрации кортикальной электроэнцефалограммы проводили круглосуточную фоновую видеополисомнографию при световом цикле *12L/12D*, после чего подкожно вводили 12 × 2 или 12 × 4 мг/кг МФТП, либо физиологический раствор (контроль), и продолжали регистрацию на 7-е и 14-е сутки после введения.

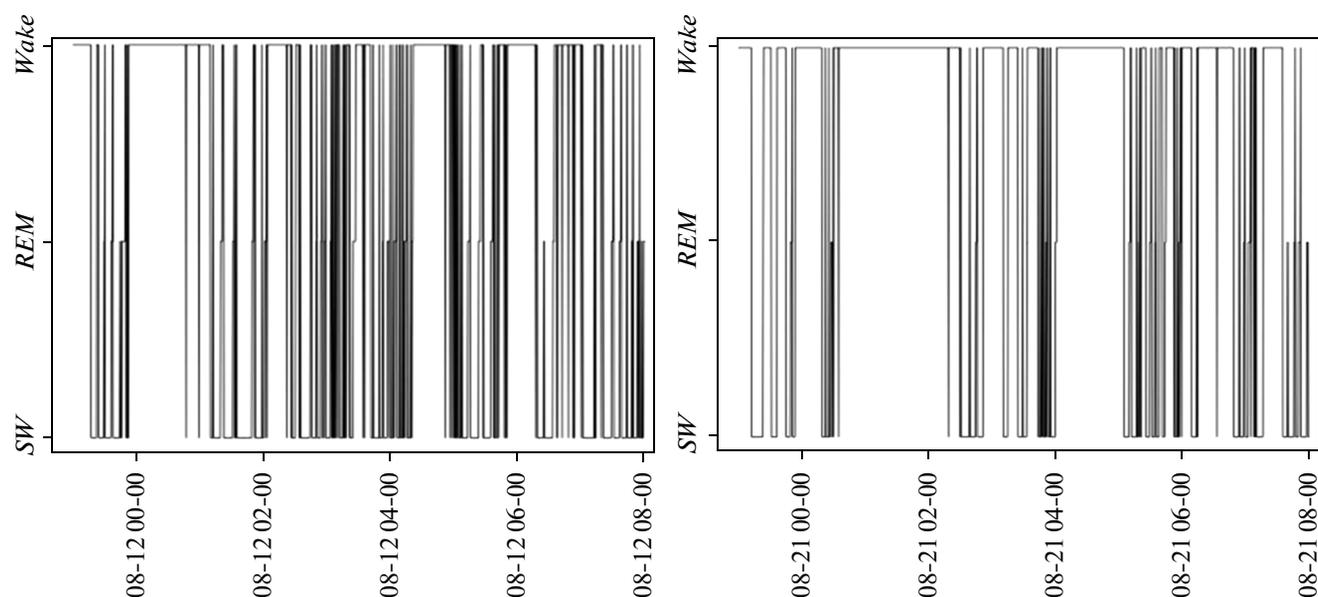


Рис. 1. Репрезентативные гипнограммы мыши в 12-часовой “темный” период в камере (слабый красный свет). Слева – в фоне. Справа – через 2 недели после подкожного введения 48 мг/кг (4×12 мг/кг) дофаминергического пронеуротоксина МФТП. По оси абсцисс – время суток. По оси ординат, сверху вниз: *Wake* – бодрствование, *REM* – фаза быстрого сна, *SW* – фаза медленного сна. Заметно расширение “светлых” участков на правой части рисунка по сравнению с левой, что соответствует удлинению периодов бодрствования.

По завершении опытов выполняли морфоконтроль степени разрушения nigростриатной дофаминергической системы. Обнаружено увеличение двигательной активности и суммарной продолжительности бодрствования в темный период суток через 1–2 недели после введения МФТП по сравнению с контролем. Соответственно, происходило снижение продолжительности быстрого и медленного сна. Эти изменения возникали уже на 7-е сутки регистрации и достигали достоверного уровня на 14-е сутки; они были более выражены после суммарного введения 48 мг/кг (4×12 мг/кг) по сравнению с меньшей дозой. В светлый период суток никаких изменений не было выявлено. Морфоконтроль показал 70% снижение количества дофамин-содержащих нейронов в компактной части черной субстанции после введения 48 мг/кг МФТП и 35% – после суммарного введения 24 мг/кг (2×12 мг/кг).

В качестве примера показаны гипнограммы одной и той же мыши до и через 14 суток после введения МФТП. Как видно (рис. 1, левая часть), в фоне бодрствование занимало 59% времени ночной записи, медленный сон – 35.5%, а быстрый – 5.5%. Через 2 недели после введения МФТП (рис. 1, правая часть) процент бодрствования возрос до 69 за счет удлинения периодов активности, медленного – снизился до 27, а быстрого – до 4.

На рис. 2 (левая часть) показана гипнограмма (по AASM-2007, 3 стадии медленного сна³) больной 64 лет без симптомов БП. Несмотря на увеличенное количество пробуждений в ходе сна (9, из них 4 длительностью более 3 мин), суммарное время бодрствования от засыпания до момента пробуждения было чуть больше 20 мин, а представленность глубокого медленного сна (стадия 3, 18% времени всего сна) и быстрого сна (22%) сохранялась в пределах нормы. Для сравнения справа представлена гипнограмма больного 65 лет с диагнозом БП в 1 стадии по Хен-Яру (1967) [10]. Видно увеличение числа пробуждений (24, из них 6 длительностью более 3 мин) и времени бодрствования в период сна (до двух часов), за счет чего происходило снижение общей продолжительности ночного сна. Уменьшалась как стадия 3 медленного сна (до 11% при норме 15–20%, или почти в полтора раза), так и быстрая фаза (также до 11% при норме 20–25%, то есть в 2 раза по сравнению с нормой). При этом у данного больного не отмечалось выраженных нарушений дыхания во сне (апноэ/гипноэ), но ранний симптом – периодические движения конечности

³ В соответствии с классификацией Американской академии медицины сна (AASM) от 2007 г., фаза медленного (*NREM*) сна подразделяется на 3 стадии [17]. При этом 3-я стадия представляет собой сумму 3-й и 4-й стадий по общепринятой классификации Рекшаффена и Кэйлса (1967).

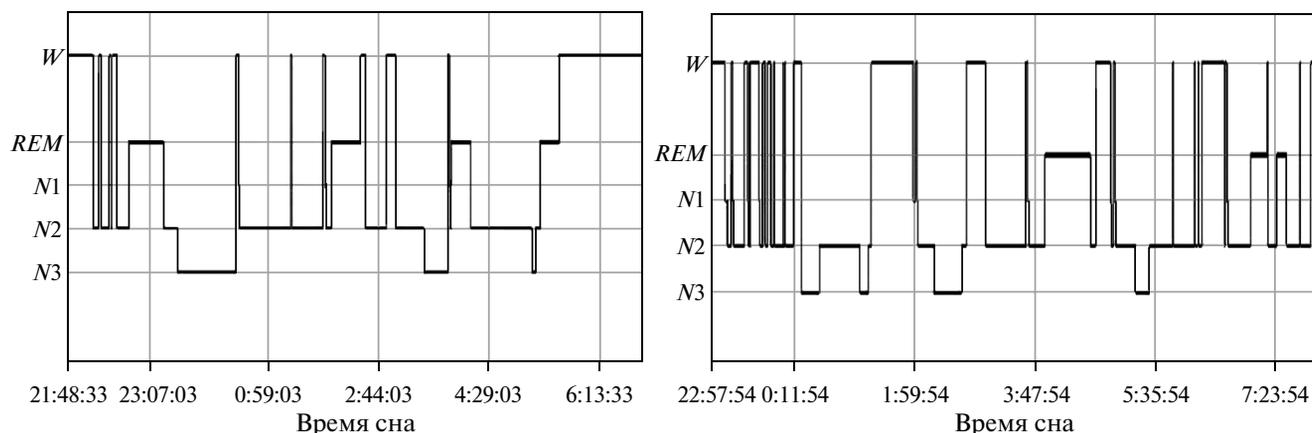


Рис. 2. Репрезентативные гипнограммы двух больных (материал Е.А. Ляшенко и М.Г. Полуэктова). Слева — больная 64 лет без симптомов болезни Паркинсона. Справа — больной 65 лет, 1-я стадия болезни Паркинсона. Обозначения см. рис. 1. Заметно, что справа длительных пробуждений больше и они гораздо продолжительнее, чем слева.

стей в медленном и быстром сне — был ярко выражен.

У другого больного 58 лет с диагнозом “нарушение поведения в REM фазу сна, ассоциированное с α -синуклеинопатией, и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна тяжелой степени” (рис. 3) также отмечалось значительное увеличение продолжительности периодов бодрствования во время ночного сна, в сумме составлявшее более 1 часа, связанное в данном случае с нарушением дыхания и периодическими движениями конечностей. У этого больного представленность стадии 3 медленного сна и фазы быстрого сна снижалась менее значительно (до 14 и 18%, соответственно).

По данным, представленным в литературе, у пациентов в клинических стадиях БП, подвергающихся лечению с помощью леводопы и других препаратов, обнаружено еще более выраженное увеличение суммарного времени бодрствования во время пребывания в постели. Соответственно, сокращается продолжительность всего ночного сна (на 20%) и, в особенности, быстрого сна (в

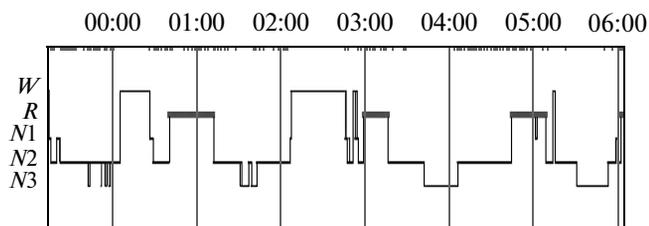


Рис. 3. Гипнограмма больного в возрасте 58 лет с диагнозом “ α -синуклеопатия, осложненная RBD и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ (СОАГ) сна тяжелой степени” (материал А.Л. Калинкина). Обозначения см. рис. 1. Видны 2 длительных периода пробуждения во время сна.

2 раза) по сравнению с контрольными значениями [18].

Таким образом, судя по полисомнографическим данным, изменения в структуре сна у пациентов с БП в целом сходны с теми, которые были получены в опытах на мышинных МФТП-моделях доклинической и ранней клинической стадий паркинсонизма в ночное время. Поскольку мыши — ночные животные, то, если связывать изменения параметров сна у пациентов с БП, с одной стороны, и подопытных мышей, с другой стороны, с циркадианной ритмикой, то между ними просматривается мало сходства. Однако если связывать их с ритмом выделения эпифизарного мелатонина, который и у человека, и у животных секретируется в темное время суток, то явное сходство очевидно. Нарушение секреции эпифизарного мелатонина играет определенную роль как в развитии самой БП, так и в процессе ее лечения препаратами леводопы [19, 20]. Это дает основание для дальнейшего использования данных моделей при изучении ранних предикторов БП и разработке методов ее лечения.

Работа поддержана грантами РФФИ (№ 13-04-00327а) и ФЦП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.” Минобрнауки РФ (соглашение № 14.604.21.0073, уникальный идентификатор соглашения RFMEFI60414X0073).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Осипов Ю.С.* Предисловие // Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы. М.: Наука, 2010. С. 3.
2. *Сакс О.* Пробуждения. М.: “Астрель”, 2013.
3. *Угрюмов М.В.* Регуляторные функции мозга: от генома до поведения // Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы. М.: “Наука”, 2010. С. 29.

4. Угрюмов М.В. Традиционные и новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2010. С. 8.
5. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Цикл бодрствования-сон и болезнь Паркинсона // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 3. С. 193.
6. Ковальзон В.М., Завалко И.М., Дорохов В.Б. Болезнь Паркинсона, дофаминергическая система мозга и регуляция сна // Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2014. Т. 1. С. 136.
7. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон млекопитающих. М.: "Бином. Лаборатория знаний", 2011.
8. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 4. С. 124.
9. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 7. С. 13.
10. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Попов Г.Р. и др. Болезнь Паркинсона: клиника, диагностика и лечение // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2010. С. 52.
11. Iranzo A. Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 283.
12. 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.
13. 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 I: Systemic administration // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994. V. 270. № 3. P. 1000.
14. Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кучеряну В.Г. и др. Моделирование преклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии. 2010. Т. 110. № 7. С. 41.
15. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A. et al. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice // Neuroscience. 2011. V. 181. P. 175.
16. 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.
17. Carskadon M.A., Dement W.C. Normal human sleep: an overview // Principles and practice of sleep medicine / 5th ed. Eds. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders, 2011. P. 16.
18. Shpirer I., Miniovitz A., Klein C. et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: A polysomnography study // Mov. Disord. 2006. V. 21. № 9. P. 1432.
19. 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. № 2. P. 65.
20. Bolitho S.J., Naismith S.L., Rajaratnam S.M.W. et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease // Sleep Med. 2014. V. 15. P. 342.

Early Stages of Parkinson's Disease: Comparative Characteristics of Sleep-Wakefulness Cycle in Patients and Model Animals

V. M. Kovalzon, M. V. Ugrumov, T. S. Pronina, V. B. Dorokhov, A. I. Manolov, V. V. Dolgikh, Y. V. Ukraintseva, L. S. Moiseenko, M. G. Poluektov, A. L. Kalinkin

E-mail: somnolog43@gmail.com

The results of study of sleep-wakefulness cycle in experimental models of pre-clinical and early clinical stages of Parkinson's disease present and compared to some clinical examples. The conclusion is, the increase in activity level and decrease in total amount of slow wave and paradoxical sleep in model animals are taking place at the same circadian period of the secretion of pineal melatonin as sleep disorders in patients.

Keywords: sleep-wakefulness, Parkinson's disease, experimental models.