

УДК 612.821.7

ЦИРКАДИАННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ЕЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА. ЧАСТЬ 1. РОЛЬ ДОФАМИНА В ЦИРКАДИАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

© 2016 г. Ю. В. Украинцева^{1*}, В. М. Ковальзон²

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

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

*E-mail: ukraintseva@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.11.2015 г.

Обобщены данные ряда исследований, посвященных циркадианным нарушениям, сопровождающим болезнь Паркинсона, 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, рассматривается процесс накопления 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/S0131164616040135

Классическая триада прогрессирующих клинических проявлений (симптомов) болезни Паркинсона (БП) состоит из тремора покоя, ригидности и брадикинезии. Для больших БП характерна прогрессирующая утрата дофаминергических нейронов и образование телец Леви в компактной части черной субстанции (ЧС). Основные моторные симптомы БП впервые возникают, когда около 60% нейронов ЧС утрачены и содержание дофамина в стриатуме падает на 80%. Ранее БП рассматривалась, прежде всего, как моторное расстройство, однако сейчас уже ясно, что это мультисистемное заболевание, затрагивающее многие структуры мозга [1–5]. Наряду с ЧС, при БП поражаются и другие регионы мозга, а именно: синее пятно, дорзальное моторное ядро вагуса, педункулопонтинное ядро [6]. Дегенерация этих регионов, вероятно, начинается до дегенерации ЧС [7] и отвечает за многие немоторные симптомы БП. Некоторые исследователи показывают, что немоторные симптомы БП вносят больший вклад в ухудшение качества жизни, чем моторные [4, 5, 8–10]. Например, хорошо известны когнитивные нарушения, сопровождающие БП и перерастающие в деменцию у 30–40% пациентов, депрессия, наблюдаемая у более 40% больных, а также тревожность, апатия и изменения личности [4, 5, 11, 12]. Кроме того, наблюдаются другие распространенные немоторные симптомы БП: метаболические расстройства, наруше-

ния обоняния, кардиоваскулярные и желудочно-кишечные дисфункции, нарушения сна и бодрствования [4, 5, 10, 13–19].

Многие из симптомов БП свидетельствуют о лежащей в их основе циркадианной дисфункции

Ряд известных немоторных симптомов БП имеют внутрисуточный (диуральный, *diurnal*) временной компонент, что свидетельствует о лежащей в их основе циркадианной дисфункции. Клинические флуктуации симптомов БП включают суточные изменения в уровне моторной активности [5, 20–22], автономных функций [23–26], цикла сон–бодрствование [16, 17, 19, 27–30], зрительных функций [31], а также эффективности дофаминергической терапии [20, 32]. Данные наблюдения свидетельствуют о нарушениях циркадианной ритмичности при БП. Наиболее показательны различные типы нарушений сна и бодрствования при БП.

Большинство (от 60 до 98%, по данным разных авторов) пациентов, страдающих БП, имеют нарушения сна, причем, как показывают некоторые исследования, эти симптомы обычно возникают в самом начале, или даже до болезни [33–37]. Нарушения сна при БП многообразны и представлены инсомниями, парасомниями, а также дневной сонливостью [16, 17]. Одним из самых распространенных расстройств сна, сопровождающих

БП, является парасомния *REM sleep behavior disorder (RBD)*, или нарушение поведения во время быстрого сна¹. Она присутствует у 40–50% пациентов с БП, характеризуется яркими сновидениями, сопровождающимися активным, а иногда даже буйным поведением, связанным с переживаемыми в данный момент сновидениями. У больных БП также распространена повышенная дневная сонливость. Расстройства сна могут на много лет опережать появление первых моторных симптомов болезни, прежде всего это характерно для парасомнии *RBD* и гиперсомнии, которые, как правило, предшествуют моторным симптомам БП, и вследствие этого служат ранними маркерами премоторной фазы БП [16, 17].

Расстройства сна у пациентов с БП вызываются самыми разными причинами, включая моторные и немоторные симптомы БП, феномены “выключения” при ослаблении эффекта доз препаратов, используемых для лечения моторных симптомов, нарушения функций центров в стволе мозга, которые контролируют сон [34, 38, 39]. И дофаминергические препараты – основные терапевтические средства при БП – сами по себе могут нарушать цикл сон–бодрствование [40, 41].

Однако не последнюю роль в нарушениях цикла сон–бодрствование может играть и собственно циркадианная дисфункция, сопровождающая БП [42]. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что трудности засыпания, уменьшение продолжительности сна, фрагментация сна и высокая дневная сонливость могут являться следствием нарушения временного структурирования сна и бодрствования, которое часто происходит из-за циркадианной дисфункции [43–45]. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что циркадианные нарушения способствуют развитию инсомнии и гиперсомнии [18].

Патогенетическая связь с расстройством циркадианной системы другого распространенного при БП нарушения сна – *RBD* – менее очевидна. И, тем не менее, на эту связь указывают данные о том, что супрахиазматическое ядро (СХЯ) контролирует включение и временные параметры парадоксального сна [46]; положительная корреляция между нарушениями циркадианного ритма температуры тела – и выраженностью симптомов

RBD у больных БП [47]; а также неоднократно наблюдавшиеся терапевтические эффекты экзогенного мелатонина при *RBD* [48–50].

У больных БП часто выявляются нарушения периодичности и других физиологических процессов, что также указывает на циркадианную дисфункцию.

Известно, что при БП нарушается вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы, которая связана с симпатической денервацией сердца из-за утраты постганглионарных симпатических волокон сердечных нервов [2, 51, 52]. Но при БП нарушается также и циркадианная регуляция вегетативной системы. В норме центральные циркадианные “часы” в СХЯ посылают свои проекции на дорзальное паравентрикулярное ядро гипоталамуса, аксоны которого нисходят в спинной мозг в составе интeрмедиолатеральной клеточной колонны и проецируются, в свою очередь, на симпатические преганглионарные нейроны в верхнем шейном отделе. Нейроны паравентрикулярного ядра обеспечивают изменения баланса между симпатическим и парасимпатическим тонусом вегетативной нервной системы в соответствии со временем суток. Например, эти влияния приводят к тому, что во время ночного сна преобладает парасимпатический тонус, что проявляется в снижении частоты сердечных сокращений и артериального давления [53]. У пациентов с БП циркадианная регуляция вегетативной нервной системы, как правило, нарушена, и это нарушение приводит к изменениям кровяного давления и частоты сердечных сокращений. В частности, круглосуточное мониторирование артериального давления у больных БП продемонстрировало инверсию циркадианного ритма кровяного давления, послеобеденную гипотензию и высокий уровень давления в ночное время [24, 52, 54, 55]. В работе других авторов холтеровский электрокардиографический мониторинг показал снижение симпатической активности в течение дня у этих больных, а также отсутствие циркадианной variability сердечного ритма и исчезновение утреннего пика симпатической активности [23].

Еще одним примером дисрегуляции вегетативной нервной системы у больных БП могут служить симптомы со стороны мочевыделительной системы. Например, никтурия, повышение частоты мочеиспускания и недержание, встречаются у 37–70% пациентов с БП [56–58]. Контроль над мочеиспусканием обеспечивается, прежде всего, дофаминергическими механизмами, и их дисфункция может приводить к гиперактивности мочевого пузыря [59–61]. Таким образом, по крайней мере на ранних стадиях БП нарушения мочеиспускания патогенетически связаны с нейродегенеративным процессом, лежащим в основе

¹ 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, синхронизированный–десинхронизированный 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, акад. РАМН А.М. Вейном (1928–2003).

этого заболевания (с гибелью клеток компактной части черной субстанции), что в итоге приводит к нарушению торможения мочеиспускания, опосредуемого рецепторами дофамина 1 типа (D1). Однако некоторые исследователи указывают, что дофаминергические препараты часто неоднородно влияют на функции мочевого пузыря у больных БП [62, 63], либо совсем не оказывают эффекта [64].

Известно также, что объем выделяемой мочи подчиняется циркадианным ритмам. СХЯ участвует в регуляции уровня антидиуретического гормона, секреция которого увеличивается ночью, что, в свою очередь, снижает объем мочи, выделяемой в ночное время [65, 66]. Выявлено нарушение суточного паттерна этого гормона у больных БП [67]. Поэтому ноктурия может быть вызвана и циркадианной дисфункцией, которая часто сопровождает БП.

При БП отмечено также изменение циркадианного ритма температуры тела: больные БП с сопутствующей депрессией характеризуются нарушенным ритмом температуры ядра тела и более низкой амплитудой ее колебаний [68]. Кроме того, показано, что нарушения циркадианного ритма температуры ядра тела у больных БП положительно коррелируют с выраженностью симптомов RBD [47]. Изменения циркадианной регуляции температуры тела при БП подтверждаются данными, полученными на экспериментальной модели паркинсонизма: у крыс после центральных инъекций 6-оксидофамина отмечалось значимое снижение мезора² и сдвиг в сторону опережения фазы колебаний температуры [69].

Актиграфические исследования выявили у больных БП снижение максимальных значений активности и более низкую амплитуду колебаний в цикле активность—покой по сравнению со здоровыми пожилыми испытуемыми [21, 22, 70]. Повышенный уровень двигательной активности и укороченный период неподвижности в ночное время приводят к уплощению диурнального паттерна моторной активности при БП [21, 22, 71]. Помимо этого, для больных БП характерен более фрагментированный паттерн активности с резкими переходами от периодов высокой активности к периодам низкой активности, что в итоге проявляется в малопредсказуемом ритме активности—покоя [70]. На циркадианную дисфункцию может указывать также то, что моторные симптомы при БП изменяются в послеобеденное и вечернее время, причем это ухудшение можно наблюдать как у стабильных пациентов, так и у больных с симптомами истощения эффекта дозы

[20, 32]. Более того, способность моторных симптомов БП отвечать на дофаминергическую терапию снижается в течение дня, несмотря на отсутствие значимых изменений в фармакокинетике леводопы [20].

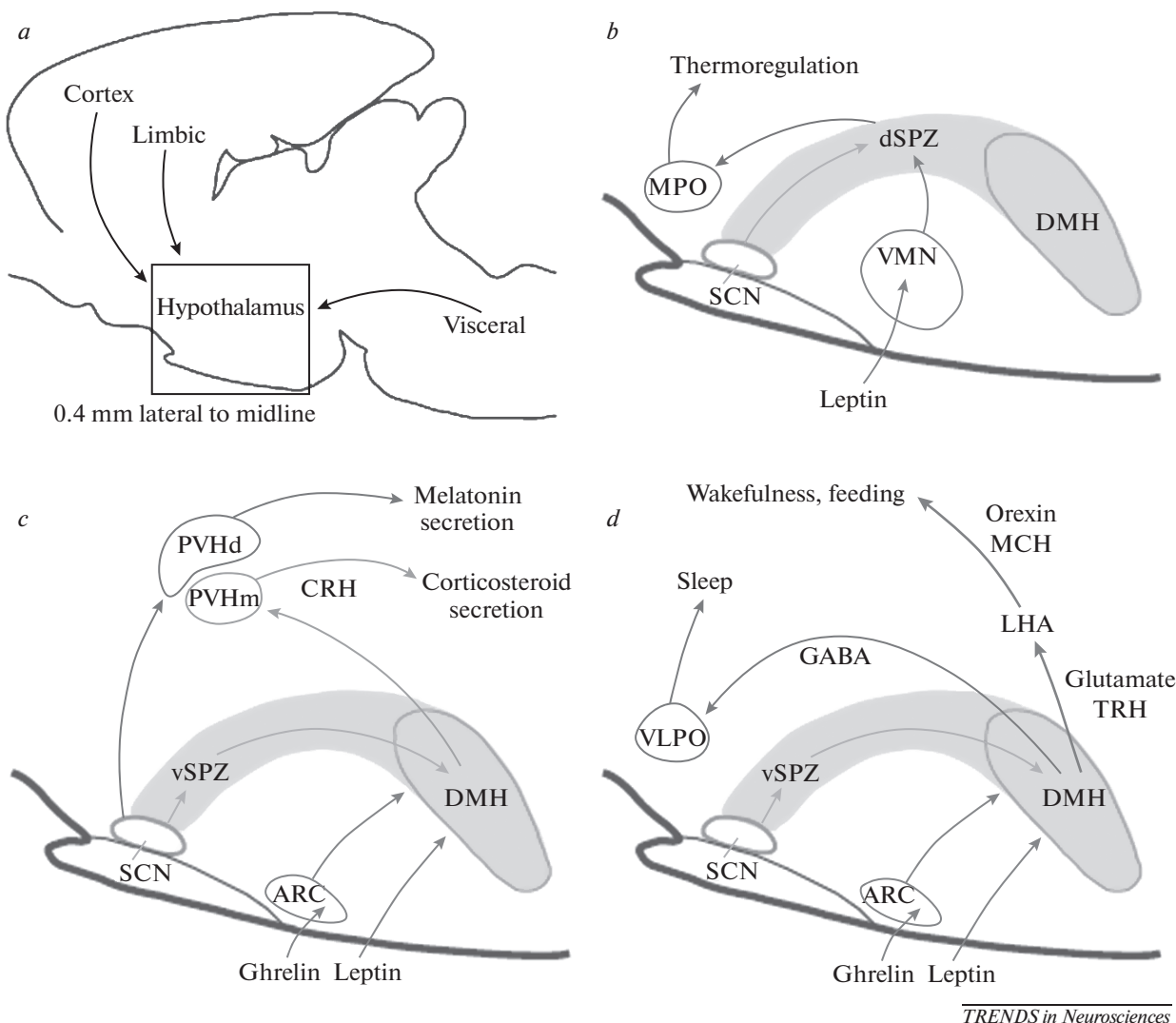
Подобно нарушениям моторных и вегетативных функций, при БП выявлены и циркадианные флуктуации зрительной функции, в частности, контрастной чувствительности [31], вероятно, связанной с истощением ретинального дофамина. У больных БП отмечено также нарушение ритма экспрессии часовых генов *Bmal1* и *Bmal2* [72, 73] в клетках крови.

Таким образом, существует большое количество данных, указывающих на нарушение при БП периодичности различных физиологических процессов: сна—бодрствования, активности—покоя, баланса симпатической и парасимпатической систем, зрительной контрастной чувствительности и других. В основе изменений временной структуры физиологических ритмов может лежать циркадианная дисфункция.

Циркадианная система

У человека и прочих млекопитающих циркадианная система состоит из сети осцилляторов, которые находятся в разных участках тела. Эти осцилляторы автономны в смысле их ритмических свойств и управляются центральными “часами”, расположенными в СХЯ [74]. На клеточном уровне циркадианные ритмы задаются ритмической экспрессией часовых генов *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry-1*, *Cry-2*, *Clock*, *Bmal1* и др. Их экспрессия управляется транскрипционно-трансляционной петлей обратной связи, состоящей из транскрипционных факторов *BMAL1* и *CLOCK*, которые образуют гетеродимер. Он регулирует транскрипцию многих генов, в том числе *Per* и *Cry* — генов, которые по принципу отрицательной обратной связи подавляют их собственную продукцию [75, 76]. Нейроны СХЯ получают информацию об уровне освещенности от меланопсин-экспрессирующих ганглиозных клеток сетчатки, интегрируют полученную информацию об освещенности с другими временными сигналами, и в итоге синхронизируют свои циркадианные осцилляции с изменениями внешней среды. Через гипоталамические релейные ядра СХЯ посылает проекции во все отделы нервной и эндокринной систем, сообщая о наступлении времени, когда внешние условия оптимальны для отдыха мозга и тела. Проходя через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и вегетативную нервную систему, сигналы от СХЯ регулируют независимые циркадианные осцилляторы, которые присутствуют в разных отделах организма [74, 76].

² Мезор — уровень среднего значения показателей изучаемого процесса (среднее значение полезного сигнала). Позволяет судить о среднесуточной величине показателя, так как позволяет игнорировать случайные отклонения.



TRENDS in Neurosciences

Гипоталамический “высший командный центр” головного мозга (пояснения – в тексте, [79]).

Некоторые проекции СХЯ особенно значимы для патогенеза БП: есть данные, что СХЯ регулирует уровень нейронной активности в основных подкорковых центрах поддержания бодрствования, включая синее пятно и ядра шва, в которых повышается частота импульсации во время активного периода животного [77, 78].

СХЯ является важной составной частью высшего гипоталамического “регуляторного центра”, преобразующего циркадианные сигналы в биологические ритмы: активности–покоя, сна–бодрствования, еды и питья, секреции мелатонина и кортикостероидов, температуры тела и пр. (рис.).

Гипоталамус получает три типа импульсов, влияющих на формирование циркадианной ритмики: 1) так называемый когнитивный приток от инфралимбической, прелимбической и инсулярной коры, связанный с общей регуляцией поведе-

ния; 2) эмоциональный – от лимбической системы, включая гиппокамп и миндалину; 3) висцеральный – от ядра одиночного пучка и парабрахияльного ядра (рис. a).

Имея относительно слабые непосредственные проекции в центры регуляции бодрствования и сна, основной поток своих импульсов СХЯ направляют в рядом расположенный гипоталамический отдел, называемый субпаравентрикулярной зоной. Нейроны этой зоны, подразделяемой на дорзальную и вентральную части, выполняют своеобразную роль “усилителей” сигналов СХЯ. При этом нейроны дорзальной субпаравентрикулярной зоны через вентромедиальное ядро, содержащее рецепторы лептина, получают также информацию об уровне в крови этого полипептида – “фактора насыщения”, выделяемого жировой тканью. Интегрированные сигналы поступают в медиальное преоптическое ядро, содержащее

термочувствительные нейроны и управляющее ритмом температуры тела (рис. *b*). Вентральная же часть субпаравентрикулярной зоны передает усиленные циркадианные сигналы от СХЯ к главному элементу “регуляторного центра” — дорзомедиальному ядру гипоталамуса. Дорзомедиальное ядро также обладает рецепторами лептина и, кроме того, через полукружное ядро получает информацию о содержании в крови полипептида грелина — “фактора голода”, выделяемого слизистой желудка.

Вырабатывая управляющие активирующие и тормозные импульсы, дорзомедиальное ядро направляет их по трем направлениям: 1) активирующие воздействия в медиальное паравентрикулярное паравентрикулярное ядро, управляющее нейронами, содержащими кортиколиберин и, соответственно, выбросом гормонов стресса — кортикотропина и кортикостероидов (рис. *c*); 2) с помощью тормозного нейротрансмиттера ГАМК — в “центр сна” — ГАМК-ергическое вентролатеральное преоптическое ядро (рис. *d*); 3) с помощью активирующих нейротрансмиттеров тиролиберина и глутамата — в латеральный гипоталамус, к орексинергической и меланинергической системам, регулируя ритмы бодрствования, быстрого сна и, возможно, потребления еды (рис. *d*) [79].

Эта сложная, трехступенчатая система интеграции циркадианных ритмов нужна для достижения высокой степени гибкости, лабильности в реализации этой ритмики. У человека и многих других млекопитающих нет необходимости в жестком подчинении своего поведения врожденным циркадианным ритмам. Наоборот, они способны в определенных пределах перестраивать свои биоритмы, подчинять их поведению, оптимизировать в соответствии с изменяющимися условиями внешней среды. Циркадианные часы контролируют временное структурирование молекулярных, клеточных и физиологических процессов во всем теле и потенциальное нарушение этой системы “тайминга” при БП способно вызывать множество патологических симптомов [75].

Роль дофамина в циркадианной регуляции

Дофаминергическая нейротрансмиссия присутствует на разных уровнях циркадианной системы. В сетчатке позвоночных концентрация дофамина повышается днем и снижается ночью, подчиняясь циркадианному регулирующим влияниям [80] и действию света, который стимулирует синтез, круговорот и выброс ретинального дофамина [81, 82].

Ретинальный дофамин играет центральную роль в регуляции многочисленных процессов, осуществляющих световую адаптацию зритель-

ной функции [81]. В частности, дофамин, действуя через рецепторы дофамина 4-го типа (D4), модулирует в сетчатке ритмы вторичного посредника — циклического аденозилмонофосфата (цАМФ) — и играет важную роль в циркадианной модуляции проводимости щелевых контактов между колбочками и палочками, тем самым опосредуя суточные колебания контрастной чувствительности сетчатки. Дофаминергическая передача, осуществляемая через рецепторы D1, модулирует щелевые контакты между горизонтальными клетками. Этот сигнальный путь необходим для поддержания высокого пространственного разрешения сетчатки. При этом нарушение передачи через D1-рецепторы не влияет на циркадианную регуляцию световой адаптации электроретинограммы — действие дофамина, осуществляемое через D1-рецепторы, требует выброса дофамина, индуцированного светом; тогда как регуляция контактов между фоторецепторами, которая осуществляется через D4-рецепторы, является циркадианно-регулируемой [83, 84].

Дофамин является одним из медиаторов невидимых реакций на свет, в частности, изменений ритма экспрессии часовых генов. Как и в СХЯ, в клетках сетчатки молекулярный осциллятор представляет собой взаимосвязанные циклы трансляции—транскрипции часовых генов и их белковых продуктов [85]. Ритмы экспрессии этих генов способны смещаться под действием света, что позволяет подстраивать циркадианные часы под изменения освещенности внешней среды и адаптировать ткани сетчатки для оптимального ответа на свет [86]. Захват этого базового часового механизма сетчатки колебаниями освещенности осуществляется, прежде всего, через дофаминергическую передачу. Исследования, проведенные на мышах, показали, что стимуляция D1-рецепторов сетчатки агонистами дофамина действует подобно свету, усиливая экспрессию часового гена *Per2* и тем самым влияя на фазу циркадианных часов. При этом влияние света на фазу *Per2* ослабляют антагонисты D1-рецепторов [87]. Дофамин, действуя через рецепторы 2-го типа (D2), усиливает экспрессию *Per1* в сетчатке мыши [88], а также регулирует ритмическую экспрессию меланопсина, фотопигмента светочувствительных ганглиозных клеток, которые играют важную роль в световой подстройке циркадианных часов [89].

Кроме того, дофамин является важным эфферентом циркадианных часов, регулирующим многие функциональные изменения в ретинальных нейронах и их сетях, которые определяют “дневное” либо “ночное” состояние ретинальной функции, например, амплитуду электроретинограммы, выделение фоторецепторами мелатонина, доминирование в зрительной системе информации от колбочек, либо от палочек [85, 90, 91].

Помимо световой подстройки циркадианных часов, глаз опосредует еще такой незрительный ответ на свет, как острая супрессия эпифизарного мелатонина и супрессия локомоторной активности — так называемая световая маскировка циркадианных ритмов [92] у ночных животных, которая необходима для ограничения их периода активности рамками темного времени суток. Нервная передача, опосредуемая D2-рецепторами, является существенным компонентом механизма световой маскировки [93].

Участие дофамина в циркадианной регуляции не ограничивается периферическими отделами зрительной системы. В СХЯ присутствуют D1-рецепторы [94, 95]; на ритмичность экспрессии часового гена *mPer1* в СХЯ мышей влияет галоперидол, неселективный антагонист дофаминергических рецепторов [96].

Дофамин через D1- и D2-рецепторы участвует в регуляции экспрессии часовых генов в дорзальном стриатуме [97, 98]. Ритм экспрессии *Per2* в дорзальном стриатуме крыс зависит от ежедневной активации D2-рецепторов. Продемонстрирована прямая связь между экстраклеточным уровнем дофамина и ритмом экспрессии *Per2*, причем дневной пик ритма экстраклеточного дофамина в дорзальном стриатуме опережает пик *Per2* на 6 часов. Истощение стриатного дофамина (с помощью токсина дофаминергических нейронов или блокатора D2-рецепторов) сглаживает ритм стриатного *Per2*. А ежедневная своевременная активация именно D2-рецепторов позволяет восстановить ритм *Per2* в стриатуме даже на фоне дефицита дофамина [97]. В другой работе авторы отмечают, что агонисты и D1-, и D2-рецепторов влияют на экспрессию часовых генов *mPer1*, *mClock*, *mNPAS2* и *mBmal1* в нейронах стриатума, как в культуре клеток, так и *in vivo* у мышей [98]. Дополнительные данные о роли дофамина в поддержании циркадианного ритма получены в экспериментах с нейрохимическими разрушениями посредством инъекций 6-оксидофамина, которые приводят к нарушению нормального циркадианного паттерна поведения и экспрессии *Per2* [99]; прием леводопы может частично устранить эти нарушения [100].

Ряд данных свидетельствует о том, что часовые гены играют роль в метаболизме дофамина. Например, повышенная дофаминергическая функция у мышей с мутантным *clock*-геном может лежать в основе нарушений поведения, связанного с наградой и с пристрастием к кокаину [101]. На этой же экспериментальной модели показано, что часовой ген *Clock* (ключевой элемент молекулярного циркадианного осциллятора) регулирует дофаминергическую активность в вентральной области покрышки (*VTA*) и связанное с ней маниакально-подобное локомоторное поведение (ги-

перактивность, редукция сна, сниженная тревожность и повышенное влечение к кокаину) [102].

Ритмические изменения дофаминергической нейротрансмиссии описаны в разных регионах мозга, включая мезолимбические структуры. Например, уже давно известно, что уровень дофамина, его метаболитов и рецепторов в разных регионах мозга демонстрирует ежедневные флуктуации [103]. В том числе и в стриатуме, где метаболизм дофамина демонстрирует суточный ритм, связанный с циклическими вариациями в концентрации транспортера дофамина (КТД) и тирозингидроксилазы (ТГ) [104]. Исследовали циркадианные флуктуации экстраклеточного уровня дофамина в стриатуме и прилежащем ядре [105]. Разрушения СХЯ показали, что эта структура, по крайней мере частично, ответственна за различия в экспрессии КТД и ТГ в ночное и дневное время суток, которые наблюдаются в прилежащем ядре, медиальной префронтальной коре и в хвостатом ядре [106], а также за суточные вариации у крыс поведения поиска кокаина [107]. Показано прямое влияние циркадианных часовых генов на экспрессию моноаминоксидазы типа А (*MAO-A*) — фермента, расщепляющего катехоламины, и на активность мезолимбической дофаминергической системы подкрепления, включая *VTA* и вентральный стриатум/прилежащее ядро. Обнаружили, что транскрипция промотора *MAO-A* регулируется часовыми компонентами *BMAL1*, *NPAS2* и *PER2*. Мутация в часовом гене *Per2* у мышей приводит к сниженной экспрессии и активности *MAO-A* в мезолимбической дофаминергической системе. У этих мышей наблюдается также повышенный уровень дофамина, нарушенная нейрональная активность в вентральном стриатуме и изменения поведения в тестах, моделирующих расстройство настроения у человека [108, 109].

Среди ритмов и часовых механизмов к дофамину имеют отношение прежде всего те, которые связаны с системой подкрепления. В исследовании [110] показано, что даже в случае неограниченного доступа к корму, но при условии получения один раз в день особенно вкусной пищи, изменения мотивационного состояния способны влиять на циркадианные часы СХЯ. Получение лакомства вызывало увеличение содержания дофамина и усиление экспрессии гена *Period* в переднем мозге мыши, сопровождавшееся активацией c-FOS в дофаминергических и орексинергических нейронах, что свидетельствует о том, что влияние ритма пищевого поведения на СХЯ опосредуется системами награды и активации (*arousal*). Ритм получения лакомства не только захватывал поведенческие ритмы, он влиял также на синхронизацию СХЯ с ритмом освещенности, уменьшая эффект смещения фазы экспрессии *Period* под действием света. Прослеживаются так-

же взаимовлияния между ограниченным доступом к пище и поведением, связанным с наградой, с одной стороны, и суточными ритмами дофамина — с другой [111]. Поэтому возможно, что важная циркадианная роль дофамина заключается в регуляции периодических процессов, участвующих в поведении, связанном с наградой.

Мезокортиколимбическая дофаминергическая система играет важную роль в регуляции сна и бодрствования, и при БП дефицит дофамина может быть источником расстройств цикла сон—бодрствование [16, 17, 112].

Существует четкое взаимодействие между дофамином и мелатонином, хорошо известным продуктом циркадианной системы, который действует как маркер и для суточных, и для сезонных вариаций физиологических параметров и поведения [113]. Интересно также, что сезонные колебания дофамина описаны и у человека, хотя значение и последствия их еще предстоит выяснить [114].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Braak H., Bohl J.R., Muller C.M. et al. The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 12. P. 2042.
2. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011. V. 17. № 2. P. 77.
3. Jellinger K.A. Critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2010. V. 67. № 4. P. 550.
4. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. М.В. Угрюмова. М.: Наука, 2010.
5. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма / Под ред. М.В. Угрюмова. М.: Научный мир, 2014. Т. 1, 2.
6. Jellinger K.A. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution—a pilot study // *Acta Neuropathol.* 2003. V. 106. № 3. P. 191.
7. Braak H., Del Tredici K., Rub et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2003. V. 24. № 2. P. 197.
8. Aarsland D., Alves G., Larsen J.P. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease // *Adv. Neurol.* 2005. V. 96. P. 56.
9. Shulman L.M., Taback R.L., Bean J., Weiner W.J. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 507.
10. Chaudhuri K.R., Odin P. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog. Brain Res* // 2010. V. 184. P. 325.
11. Blonder L.X., Slevin J.T. Emotional dysfunction in Parkinson's disease // *Behav. Neurol.* 2011. V. 24. P. 201.
12. Cummings J.L., Mega M.S. *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience.* Oxford: University Press, 2003.
13. Menza M., Dobkin R.D., Marin H., Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. (Suppl. 1) P. 117.
14. Park A., Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2009. V. 256. (Suppl. 3). P. 293.
15. Ziemssen T., Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2010. V. 289. № 1–2. P. 74.
16. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование—сон и болезнь Паркинсона // *Нейрохимия.* 2013. Т. 30. № 3. С. 193.
17. 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.
18. Ковальзон В.М., Угрюмов 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.
19. Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик парадоксального сна — ранний признак болезни Паркинсона // *Ж. высш. нервн. деят.* 2013. Т. 63. № 1. С. 75.
20. Bonuccelli U., Del Dotto P., Lucetti C. et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 2000. V. 23. P. 28.
21. van Hilten J.J., Hoogland G., van der Velde E.A. et al. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993. V. 56. P. 874.
22. van Hilten J.J., Kabel J.F., Middelkoop H.A. et al. Assessment of response fluctuations in Parkinson's disease by ambulatory wrist activity monitoring // *Acta Neurol. Scand.* 1993. V. 87. P. 171.
23. Devos D., Kroumova M., Bordet R. et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity // *J. Neural. Transm.* 2003. V. 110. P. 997.
24. Ejaz A.A., Sekhon I.S., Munjal S. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease // *Eur. J. Intern. Med.* 2006. V. 17. P. 417.
25. Mihci E., Kardelen F., Dora B., Balkan S. Orthostatic heart rate variability analysis in idiopathic Parkinson's disease // *Acta Neurol. Scand.* 2006. V. 113. P. 288.
26. Pursiainen V., Haapaniemi T.H., Korpelainen J.T. et al. Circadian heart rate variability in Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2002. V. 249. P. 1535.
27. Comella C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 367.
28. Porter B., Macfarlane R., Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2008. V. 15. P. 50.
29. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M. et al. Night-time sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. P. 35.

30. *Нодель М.П., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В.* Гиперсомния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2014. Т. 19. № 6. С. 9.
31. *Struck L.K., Rodnitzky R.L., Dobson J.K.* Circadian fluctuations of contrast sensitivity in Parkinson's disease // *Neurology*. 1990. V. 40. P. 467.
32. *Piccini P., Del Dotto P., Pardini C. et al.* Diurnal worsening in Parkinson patients treated with levodopa // *Riv. Neurol.* 1991. V. 61. P. 219.
33. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Понов 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.
34. *Mehta S.H., Morgan J.C., Sethi K.D.* Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment // *CNS Spectr.* 2008. V. 13. № 3. Suppl. 4. P. 6.
35. *Trenkwalder C., Arnulf I.* Parkinsonism // *Principles and Practice in Sleep Medicine*, 5th ed. / Eds. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Elsevier: St. Louis, Missouri, 2011. P. 980.
36. *Zoccollella S., Savarese M., Lamberti P. et al.* Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: The contribution of epidemiological studies // *Sleep Medicine Reviews*. 2011. V. 15. P. 41.
37. *Нодель М.П., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б.* Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов // Неврол. журн. 2014. Т. 19. № 4. С. 19.
38. *Diederich N.J., McIntyre D.J.* Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options // *J. Neurol. Sci.* 2012. V. 314. P. 12.
39. *Yong M.H., Fook-Chong S., Pavanni R. et al.* Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. P. e22511.
40. *Rye D.B.* The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep // *Neurology*. 2004. V. 63. № 8 (Suppl. 3). P. 2.
41. *Santiago P.L., Rossi M., Cardinali D.P., Merello M.* Activity-rest rhythm abnormalities in Parkinson's disease patients are related to dopaminergic therapy // *Int. J. Neurosci.* 2010. V. 120. P. 11.
42. *Videnovic A., Golombek D.* Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2013. V. 243. P. 45.
43. *Reid K., Zee P.* Circadian rhythm disorders // *Semin. Neurol.* 2009. V. 29. P. 393.
44. *Silva E.J., Wang W., Ronda J.M. et al.* Circadian and wake dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults // *Sleep*. 2010. V. 33. P. 481.
45. *Waterhouse J.* Circadian rhythms and cognition // *Prog. Brain Res.* 2010. V. 185. P. 131.
46. *Wurts S.W., Edgar D.M.* Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 4300.
47. *Zhong G., Bolitho S., Grunstein R. et al.* The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease // *PLoS ONE*. 2013. V. 8. № 8. P. e72661.
48. *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.
49. *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.
50. *Boeve B.F.* Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder: response in 8 patients // *Sleep*. 2001. V. 24. (Suppl). P. A35.
51. *Jain S., Goldstein D.S.* Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis // *Neurobiol. Dis.* 2012. V. 46. P. 572.
52. *Kallio M., Haapaniemi T., Turkka J. et al.* Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2000. V. 7. P. 667.
53. *Buijs R.M., La Fleur S.E., Wortel J. et al.* The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 464. P. 36.
54. *Plaschke M., Trenkwalder P., Dahlheim H. et al.* Twenty four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy // *J. Hypertens.* 1998. V. 16. P. 1433.
55. *Senard J.M., Chamontin B., Rascol A., Montastruc J.L.* Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension // *Clin. Auton. Res.* 1992. V. 2. № 2. P. 99.
56. *Anderson J.* Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease // *Internat. Urol. Nephrol.* 1985. V. 17. P. 35.
57. *Berger Y., Blaivas J., De La Rocha E.* Urodynamic findings in Parkinson's disease // *J. Urol.* 1987. V. 138. P. 836.
58. *Yeo L., Singh R., Gundeti M. et al.* Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review // *Int. Urol. Nephrol.* 2012. V. 44. P. 415.
59. *Yoshimura N., Sasa M., Yoshida O., Takaori S.* Dopamine D1 receptor-mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra // *NeuroUrol. Urodynam.* 1992. V. 11. P. 535.
60. *Yoshimura N., Mizuta E., Yoshida O., Kuno S.* Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in MPTP-lesioned parkinsonian cynomolgous monkeys // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1998. V. 286. № 1. P. 228.
61. *Sakakibara R., Nakazawa K., Uchiyama T. et al.* Micturition-related electrophysiological properties in the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area in cats // *Autonom. Neurosci.* 2002. V. 101. P. 30.
62. *Brusa L., Petta F., Pisani A. et al.* Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease // *J. Urol.* 2006. V. 175. № 1. P. 202.
63. *Uchiyama T., Sakakibara R., Hattori T., Yamanishi T.* Short-term effect of a single levodopa dose on mictu-

- rition disturbance in Parkinson's disease with the wearing off phenomenon // *Mov. Disord.* 2003. V. 18. № 5. P. 573.
64. *Ragab M.M., Mohammed E.S.* Idiopathic Parkinson's disease patients at the urologic clinic // *Neurourol. Urodyn.* 2011. V. 30. P. 1258.
 65. *Colwell C.S.* Preventing dehydration during sleep // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 403.
 66. *Trudel E., Bourque C.W.* Central clock excites vasopressin neurons by waking osmosensory afferents during late sleep // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 467.
 67. *Kujubu D.A., Aboseif S.R.* An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly // *Nature. Clin. Prac. Nephrol.* 2008. V. 4. P. 426.
 68. *Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M. et al.* Circadian variation of core body temperature in Parkinson disease patients with depression: a potential biological marker for depression in Parkinson disease // *Neuropsychobiol.* 2007. V. 56. P. 172.
 69. *Ben V., Blin O., Bruguerolle B.* Time-dependent striatal dopamine depletion after injection of 6-hydroxydopamine in the rat. Comparison of single bilateral and double bilateral lesions // *J. Pharm. Pharmacol.* 1999. V. 51. P. 1405.
 70. *Whitehead D.L., Davies A.D., Playfer J.R., Turnbull C.J.* Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. P. 1137.
 71. *van Hilten B., Hoff J.I., Middelkoop H.A. et al.* Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring // *Arch. Neurol.* 1994. V. 51. P. 922.
 72. *Ding H., Liu S., Yuan Y. et al.* Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 499. P. 186.
 73. *Cai Y., Liu S., Sothorn R.B. et al.* Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2010. V. 17. P. 550.
 74. *Dibner C., Schibler U., Albrecht U.* The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. V. 72. P. 517.
 75. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. М.: Бином – лаборатория знаний, 2011.
 76. *Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S.* Central and peripheral circadian clocks in mammals // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 445.
 77. *Aston-Jones G., Chen S., Zhu Y., Oshinsky M.L.* A neural circuit for circadian regulation of arousal // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 7. P. 732.
 78. *Deurveilher S., Semba K.* Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state // *Neuroscience.* 2005. V. 130. № 1. P. 165.
 79. *Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E.* The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness // *Trends Neurosci.* 2001. V. 24. № 12. P. 726.
 80. *Doyle S.E., McIvor W.E., Menaker M.* Circadian rhythmicity in dopamine content of mammalian retina: role of the photoreceptors // *J. Neurochem.* 2002. V. 83. № 1. P. 211.
 81. *Witkovsky P.* Dopamine and retinal function // *Doc. Ophthalmol.* 2004. V. 108. P. 17.
 82. *Nir I., Haque R., Iuvone P.M.* Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina // *Brain Res.* 2000. V. 870. P. 118.
 83. *Jackson C.R., Chaurasia S.S., Hwang C.K., Iuvone P.M.* Dopamine D(4) receptor activation controls circadian timing of the adenylyl cyclase 1/cyclic AMP signaling system in mouse retina // *Eur. J. Neurosci.* 2011. V. 34. P. 57.
 84. *Jackson C.R., Ruan G.X., Aseem F. et al.* Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 9359.
 85. *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.
 86. *Dorenbos R., Contini M., Hirasawa H. et al.* Expression of circadian clock genes in retinal dopaminergic cells // *Vis. Neurosci.* 2007. V. 24. P. 573.
 87. *Ruan G.X., Allen G.C., Yamazaki S., McMahon D.G.* An autonomous circadian clock in the inner mouse retina regulated by dopamine and GABA // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. № 10. P. e249.
 88. *Yujnovsky I., Hirayama J., Doi M. et al.* Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK BMAL1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. № 16. P. 6386.
 89. *Sakamoto K., Liu C., Kasamatsu M. et al.* Dopamine regulates melanopsin mRNA expression in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 22. P. 3129.
 90. *Storch K.F., Paz C., Signorovitch J. et al.* Intrinsic circadian clock of the mammalian retina: importance for retinal processing of visual information // *Cell.* 2007. V. 130. P. 730.
 91. *Manglapus M.K., Iuvone P.M., Underwood H. et al.* Dopamine mediates circadian rhythms of rod-cone dominance in the Japanese quail retina // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 4132.
 92. *Mrosovsky N.* Masking: history, definitions, and measurement // *Chronobiol. Int.* 1999. V. 16. № 4. P. 415.
 93. *Doi M., Yujnovsky I., Hirayama J. et al.* Impaired light masking in dopamine D2 receptor-null mice // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. P. 732.
 94. *Ishida Y., Yokoyama C., Inatomi T. et al.* Circadian rhythm of aromatic L-amino acid decarboxylase in the rat suprachiasmatic nucleus: gene expression and decarboxylating activity in clock oscillating cells // *Genes Cells.* 2002. V. 7. P. 447.
 95. *Weaver D.R., Rivkees S.A., Reppert S.M.* D1-dopamine receptors activate c-fos expression in the fetal suprachiasmatic nuclei // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. V. 89. P. 9201.
 96. *Viyoch J., Matsunaga N., Yoshida M. et al.* Effect of haloperidol on mPer1 gene expression in mouse suprachiasmatic nuclei // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 6309.

97. Hood S., Cassidy P., Cossette M.P. et al. Endogenous dopamine regulates the rhythm of expression of the clock protein PER2 in the rat dorsal striatum via daily activation of D2 dopamine receptors // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 14046.
98. Imbesi M., Yildiz S., Dirim Arslan A. et al. Dopamine receptor-mediated regulation of neuronal "clock" gene expression // *Neuroscience.* 2009. V. 158. P. 537.
99. Gravotta L., Gavril 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.
100. Boulamery A., Simon N., Vidal J., Bruguerolle B. Effects of L-Dopa on circadian rhythms of 6-OHDA striatal lesioned rats: a radiotelemetric study // *Chronobiol. Int.* 2010. V. 27. P. 251.
101. McClung C.A., Sidiropoulou K., Vitaterna M. et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005. V. 102. P. 9377.
102. Roybal K., Theobald D., Graham A. et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 6406.
103. Kafka M.S., Benedito M.A., Roth R.H. et al. Circadian rhythms in catecholamine metabolites and cyclic nucleotide production // *Chronobiol. Int.* 1986. V. 3. P. 101.
104. McClung C.A. Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction // *Scientif. World J.* 2007. V. 7. P. 194.
105. Castaneda T.R., de Prado B.M., Prieto D., Mora F. Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light // *J. Pineal Res.* 2004. V. 36. P. 177.
106. Sleipness E.P., Sorg B.A., Jansen H.T. Diurnal differences in dopamine transporter and tyrosine hydroxylase levels in rat brain: dependence on the suprachiasmatic nucleus // *Brain Res.* 2007. V. 1129. P. 34.
107. Sleipness E.P., Sorg B.A., Jansen H.T. Contribution of the suprachiasmatic nucleus to day/night variation in cocaine-seeking behavior // *Physiol. Behav.* 2007. V. 91. P. 523.
108. Hampp G., Albrecht U. The circadian clock and mood-related behavior // *Commun. Integr. Biol.* 2008. V. 1. P. 1.
109. Hampp G., Ripperger J.A., Houben T. et al. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood // *Curr. Biol.* 2008. V. 18. P. 678.
110. Mendoza J., Clesse D., Pevet P., Challet E. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock // *J. Neurochem.* 2010. V. 112. P. 1489.
111. Webb I.C., Baltazar R.M., Lehman M.N., Coolen L.M. Bidirectional interactions between the circadian and reward systems: is restricted food access a unique zeitgeber? // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 30. P. 1739.
112. Lima M.M. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation // *Sleep Med. Rev.* 2012. V. 17. № 5. P. 367.
113. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2001. V. 21. P. 605.
114. Eisenberg D.P., Kohn P.D., Baller E.B. et al. Seasonal effects on human striatal presynaptic dopamine synthesis // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 14691.

Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 1. The Role of Dopamine in Circadian Dysfunction

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.