

УДК 612.821.7+512.822.3

НЕЙРОХИМИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ–СОН И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

© 2013 г. В. М. Ковальзон*, И. М. Завалко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова Российской академии наук, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из важнейших социальных заболеваний. Нарушения сна при БП многообразны, присутствуют у 45–98% больных (по разным данным) и представлены инсомниями, парасомниями, гиперсомниями и др. Многие из них возникают за несколько лет до появления двигательных нарушений и могут рассматриваться как ранние предикторы БП. В обзоре рассматривается возможная роль дофаминергических, орексинергических и меланинергических структур головного мозга в формировании таких нарушений сна при болезни Паркинсона, как избыточная дневная сонливость, движения в быстром сне (RBD) и синдром беспокойных ног.

Ключевые слова: нарушения сна, болезнь Паркинсона, дневная сонливость, двигательные нарушения в быстром сне (RBD), синдром беспокойных ног.

DOI: 10.7868/S1027813313030060

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – одна из наиболее социально значимых, и изучение ее биологических основ (наряду с болезнью Альцгеймера, депрессией и инсультом) – важнейшая задача всего современного комплекса фундаментальных наук о мозге. Это даже 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 (ДА) нейронов компактной части черного вещества среднего мозга (сокр. лат. SNpc), проецирующихся в ядра стриатума. Процесс протекает бессимптомно (вероятно, в силу соответствующей активации компенсаторных механизмов), и лишь на поздней стадии развития заболевания, когда остается меньше половины исходного количества ДА-нейронов, а уровень дофамина, доставляемого в стриатум этими нейронами, падает в 4 раза, возникают двигательные, а в дальнейшем и когнитивные нарушения. 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 [2, 3].

В последние годы изложенная выше традиционная точка зрения на БП как заболевание преимущественно двигательной системы, связанное главным образом с полным или по крайней мере весьма значительным избирательным разрушением ДА nigростриатной системы, подвергается пересмотру [4–6]. Показано, что некий неизвестный фактор (возможно, экзотоксической, бактериальной или вирусной природы) при попадании в организм начинает свою разрушительную деятельность в головном мозге с двух его концов – рострального и каудального. От обонятельного и продолговатого мозга разрушения постепенно продвигаются к его геометрическому центру, захватывая “по дороге” все немиелинизированные или слабо миелинизированные нервные клетки и их отростки (при этом клетки и отростки, защищенные толстой миелиновой оболочкой, остаются неповрежденными). На этом пути к SNpc и двум другим ростральным областям среднего мозга, где находятся ДА-нейроны – вентральной покрышке среднего мозга (сокр. лат. VTA) и вентральному околотоводопроводному серому веществу (сокр. лат. vPAG) – более или менее значительному разрушению подвергаются многие скопления нейронов не только обонятельного и продолговатого мозга, но и покрышки моста и ростральной части среднего мозга (SNpc, VTA и vPAG), а затем гипоталамуса и структур переднего

* Адресат для корреспонденции: 119071 Москва, Ленинский просп., 33, тел. (495) 954-15-11, e-mail: kovalzon@sevin.ru.

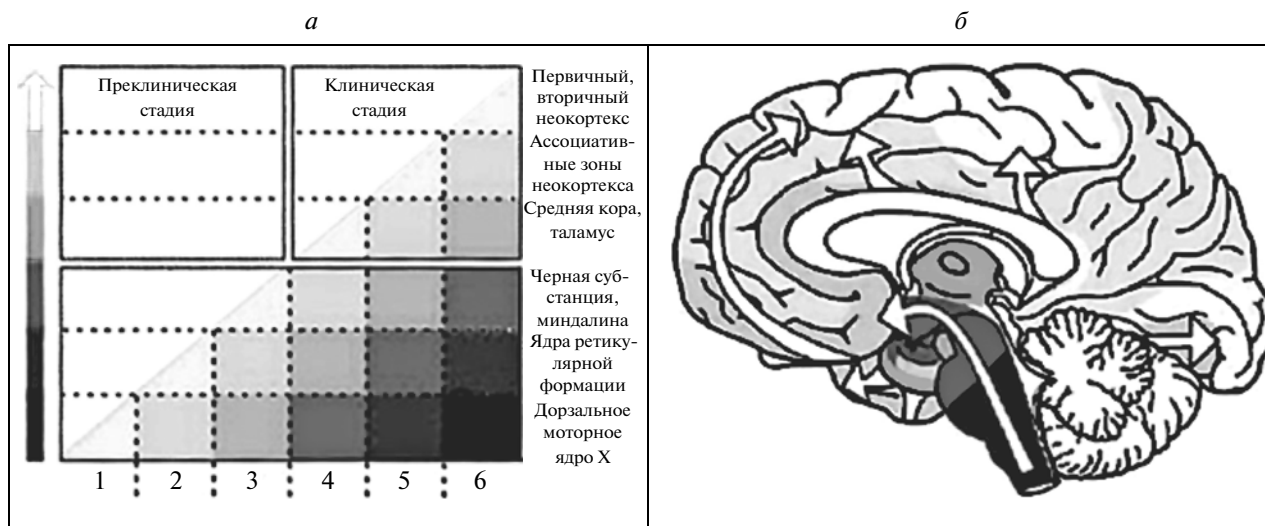


Рис. 1. Преκлинические и клинические стадии БП. *а* — преκлинические стадии характеризуются появлением телец/нейритов Леви в мозге. В клинических стадиях происходит дальнейшая прогрессия нейропатологических изменений. Интенсивность окрашивания (от светло-серого до черного) квадратов под диагональной линией показывает нарастание тяжести поражения в чувствительных областях мозга (справа). *б* — на рисунке стрелками изображено распространение патологического процесса. Оттенки серого соответствуют рисунку *а*. Печатается с разрешения [7, 9].

мозга (рис. 1). В ранний период развития заболевания уже отмечаются различные немоторные симптомы, в частности нарушение обоняния и цикла бодрствование—сон. Таким образом, с современной точки зрения, разрушение nigrostriатной системы и сопутствующие двигательные нарушения не единственные и, быть может, даже не главные признаки БП, а скорее финальная и наиболее драматичная часть многолетнего процесса нейродегенерации [7, 8].

Цель настоящей статьи — ответ на следующие вопросы: какие *нарушения сна* наиболее характерны для БП? Каковы их возможные механизмы? Могут ли некоторые из них служить ранними предикторами БП? Соответственно ее задача — это обзор работ, выполненных главным образом, в текущем столетии и касающихся нарушений в цикле бодрствование—сон, возникающих и прогрессирующих в ходе развития болезни Паркинсона, а также возможных нейрохимических и нейрофизиологических причин этих нарушений, выявленных на экспериментальных моделях. Некоторые аспекты этих нарушений, в частности роль орексинергической и меланинергической систем, почти не затрагивались в отечественной литературе.

СОН И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Интересной особенностью двигательных нарушений при БП является их динамика во время и после ночного сна и при его депривации. Тремор покоя исчезает перед началом сна, во многих случаях как раз перед исчезновением альфа-рит-

ма на ЭЭГ, и не возобновляется на протяжении всего сна. Тремор вновь возникает во время пробуждений, микропробуждений, крупных движений и при смене стадий сна [9, 10]. Также он может появляться в начале и конце парадоксального сна и при быстрых движениях глаз [10]. Вероятно, другие двигательные нарушения во время сна тоже меняются (брадикинезия, мышечная ригидность), но проверить это пока не представляется возможным. Имеются данные, что лишение сна может приводить к улучшению некоторых двигательных нарушений. После депривации сна в течение одной ночи Бертолуччи с соавторами отметили уменьшение ригидности, брадикинезии, нарушений походки в течение 2 недель [11]. Однако другие авторы почти у половины больных наблюдали улучшение двигательной симптоматики после нормального ночного сна [12].

Также при БП распространены и многообразны сами нарушения сна. Они присутствуют у 45–98% больных (по разным данным) и представлены инсомниями, парасомниями, гиперсомниями и другими нарушениями сна и бодрствования [13–17]. До 60% больных жалуются на бессонницу, 30% — на дневную сонливость, а от 15 до 59% демонстрируют нарушение поведения в фазе быстрого сна (RBD) [16].

Инсомнии. У больных с БП значительно снижены **общее время** и **эффективность** сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели). К снижению общего времени сна приводят трудности с засыпанием, ранние утренние пробуждения, но наиболее распространенным нару-

шением являются частые ночные пробуждения, приводящие к значительной фрагментации сна.

Парасомнии. К нарушению структуры сна приводят встречающиеся чаще, чем в общей популяции, нарушения дыхания во сне, синдром беспокойных ног (см. далее) и периодические движения конечностей. Распространены нарушения фазы быстрого (парадоксального, REM) сна: наблюдаются укорочение и/или урежение его периодов; примерно треть больных жалуется на ночные кошмары и галлюцинации, также примерно у трети больных выявляются нарушения поведения в фазе быстрого сна (REM behavior disorders, RBD). При RBD происходит нарушение механизмов, ответственных за мышечную атонию во время быстрого сна, и больной, как “кошка Жуве” (см. далее), начинает демонстрировать свои сновидения. Часто наблюдается агрессивное поведение, пациент бьет руками и ногами, издает какие-то звуки или говорит. При этом нормальный двигательный контроль восстанавливается: движения перестают быть замедленными, не сопровождаются тремором, исчезает гипофония [18]. Хотя RBD могут встречаться и изолированно (идиопатические RBD), но среди больных с БП и рядом других нейродегенеративных заболеваний (синуклеопатиями) их частота значительно выше [19, 20]. Более того, было показано, что у пациентов с изолированными RBD в будущем развивается одно из этих нейродегенеративных заболеваний, т.е. RBD может являться предвестником БП [21]. Кроме того, у пациентов с БП и RBD двигательные нарушения прогрессируют быстрее (по сравнению с больными с БП без RBD), чаще развивается деменция [22].

Гиперсомнии. К гиперсомническим проявлениям при БП можно отнести избыточную дневную сонливость и “атаки” сна [23–25]. До половины больных с БП испытывают избыточную дневную сонливость. Помимо этого у пациентов наблюдается внезапные дневные засыпания, в том числе и во время активной деятельности, не сопровождающиеся предшествующей дневной сонливостью, так называемые “атаки сна”. Ведутся споры, являются ли “атаки сна” проявлениями дневной сонливости или отдельными феноменами. Большинство исследователей склоняются к тому, что из-за амнестического эффекта сна больной не помнит, что засыпание возникло на фоне предшествующей сонливости. В пользу этого говорит тот факт, что, несмотря на отрицание предшествующей сонливости, пациенты с возникающими “атаками сна” отличаются высоким баллом по эпвортской шкале сонливости [24]. *Считается, что гиперсомнические симптомы и RBD являются ранними предикторами БП*, возникая порой за несколько лет, а иногда даже за десятки лет до появления двигательных нарушений [25].

РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ

С чем же связаны нарушения сна при БП? Легко предположить, что они возникают из-за разрушения ДА-нигростриатной системы. Однако роль дофамина в нормальной регуляции бодрствования и сна неоднозначна и долгие десятилетия оставалась загадкой. Другие аминергические системы мозга – норадренергическая (сокр. лат. NA), клетки которой расположены в области синего пятна (сокр. лат. LC), серотонинергическая (сокр. лат. 5-HT), локализованная главным образом в дорзальных ядрах шва (сокр. лат. DR), и гистаминергическая (сокр. лат. HA), находящаяся в туберомамиллярных ядрах заднего гипоталамуса (сокр. лат. ТМН), оказывают мощные активизирующие (тонические деполаризующие) воздействия, как восходящие (на нейроны неокортекса и архипалеокортекса), так и нисходящие (на мотонейроны спинного мозга). Нервные клетки этих систем, весьма активные в бодрствовании, прогрессивно снижают свою импульсацию в медленном сне и полностью (или почти полностью) “замолкают” в быстром (табл. 1). Таким образом, эти три мозговые системы наряду с холинергической (сокр. лат. Ach), глутаматергической (сокр. лат. Glu) и сравнительно недавно открытой орексин/гипокретинергической (сокр. лат. Орх/Нср) участвуют в поддержании “тонуса неокортекса” и мышечного тонуса в бодрствовании [26–30].

Разрушение ДА нейронов vPAG у крыс приводит к увеличению продолжительности медленного и парадоксального сна за счет снижения суммарного времени бодрствования [31], что позволило также отнести их к системе поддержания бодрствования. Более того, у мышей, нокаутных по гену дофамина переносчика, с увеличенным содержанием внеклеточного дофамина наблюдается повышенная представленность бодрствования и пониженная – медленного сна (примерно на 1/5) в светлый (неактивный) период суток по сравнению с гетерозиготными и контрольными (немутантными, wild-type) животными [32].

Однако ранние исследования не выявили заметных изменений активности ДА нейронов, расположенных в SNpc/VTA, в цикле сон–бодрствование у крыс и кошек [33–36], поэтому долгое время считалось, что в отличие от перечисленных выше мозговых аминергических систем ДА нейроны нигростриатной системы не участвуют в регуляции бодрствования и сна. В дальнейшем, однако, было обнаружено, что концентрация внеклеточного дофамина в местах проекции нигростриатных нейронов колеблется в цикле бодрствования–сна, снижаясь в медленном сне по сравнению с бодрствованием и вновь повышаясь в быстром [37]. Оставалось непонятным, за счет чего же изменяется выброс дофамина в стриату-

Таблица 1. Упрощенная схема выделения основных медиаторов головного мозга в цикле бодрствование—сон

Нейро-передатчики	Бодрствование	Медленный сон	Быстрый сон
Ацетилхолин	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Глутамат	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Норадреналин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Серотонин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Гистамин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Дофамин	= (↑)	= (↓)	↑
ГАМК	↓↓	↑→↑↑	↓
Орексин/гипокретин*	↑↑	↓	↓↓
МКГ**	↓	↓	↑↑

*Орексин (гипокретин) — открытый в 1998 г. пептид—медиатор ЦНС.

**МКГ — меланинконцентрирующий гормон холоднокровных позвоночных, открытый в 1983 г.; в 1985 г. была обнаружена его роль пептида-медиатора в ЦНС млекопитающих.

Примечание. Стрелка вверх — повышение выделения; двойная стрелка вверх — значительное повышение выделения; стрелка вниз — снижение выделения; двойная стрелка вниз — значительное снижение выделения; горизонтальная стрелка вправо — постепенное понижение/повышение выделения; знак равенства — выделение без изменений; стрелка в скобках — данные сомнительны.

ме, если частота импульсации нейронов, его синтезирующих, не меняется? Однако более тщательное изучение характеристик ДА нейронов VTA выявило существенные различия в рисунке (паттерне) разрядов в быстром сне по сравнению со спокойным бодрствованием и медленным сном [38]. В быстром сне значительно возрастает представленность разрядов в виде “вспышек”, “пачек” (bursts), причем внутри каждой “вспышки” амплитуда разрядов прогрессивно снижается (рис. 2а, в). Аналогичные изменения рисунка разрядов ДА нейронов VTA (нарастание представленности “пачек”) отмечаются при переходе от спокойного бодрствования к эмоционально-мотивационному поведению с положительным подкреплением (например, поеданию крысой вкусной пищи, рис. 2б, г). Именно такие “вспышки” сопровождаются массивным выбросом дофамина в синаптические щели и межклеточное пространство [39].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии с-Fos белка ДА нейронами головного мозга крыс показало, что нейроны VTA, в отличие от SNpc, увеличивают свою активность при “отдаче” быстрого сна после его 2-суточной депривации методом “малых площадок” [40]. Недавнее исследование французских авторов, однако, не выявило изменений Fos-экспрессии в областях A9 и A10 (SNpc/VTA и vPAG) во время восстановительного сна (“отдачи”) после 3-суточной депривации быстрого сна или 3-часового пребывания в бодрствовании в сенсорно обогащенной среде. Было обнаружено лишь небольшое повышение активности группы ДА нейронов, расположенных в каудальном отделе гипоталамуса (A11). Кроме того, было отмечено повышение количества Fos-иммунореактивных дофаминсодержащих клеток,

локализованных в zona incerta (A13) [41]. Однако те же авторы отмечают, ссылаясь на работу [42], что с-Fos-метод не является надежным маркером активации нейронов [43].

Какова же роль повышенного уровня дофамина в быстром сне? Обобщая свои наблюдения за больными с различными неврологическими нарушениями, британский нейропсихолог Марк Солмс писал о том, что у многих больных с поражениями ствола объективно регистрируемое подавление быстрого сна *не сопровождается* исчезновением субъективно переживаемых сновидений. Наоборот, полное выпадение отчетов о сновидениях отмечается у тех больных, у которых поражения находятся в области, казалось бы, никакого отношения к регуляции быстрого сна не имеющей — вентромезиального лобного белого вещества [44]. Однако именно в этой области проходит проекционный ДА путь от VAT/SNpc к прилежащим ядрам перегородки (N Acc.) и далее — к лобной коре (FC, рис. 3). Эта же область оказывается разрушенной при фронтальной лейкотомии, после которой у больных исчезают галлюцинации, бред, а заодно и сновидения.

Наряду с нейрохирургическими были получены и психофармакологические доказательства важной роли ДА-системы в возникновении сновидений. Хорошо известно, что шизофреническая симптоматика связана с избыточной продукцией мозгового дофамина (наряду со снижением глутамата, норадреналина и серотонина) и лечится подавлением ДА-передачи с помощью галоперидола и других антипсихотиков, подавляющих сновидения. Наоборот, недостаточность ДА-передачи, характерная для БП и вызывающая

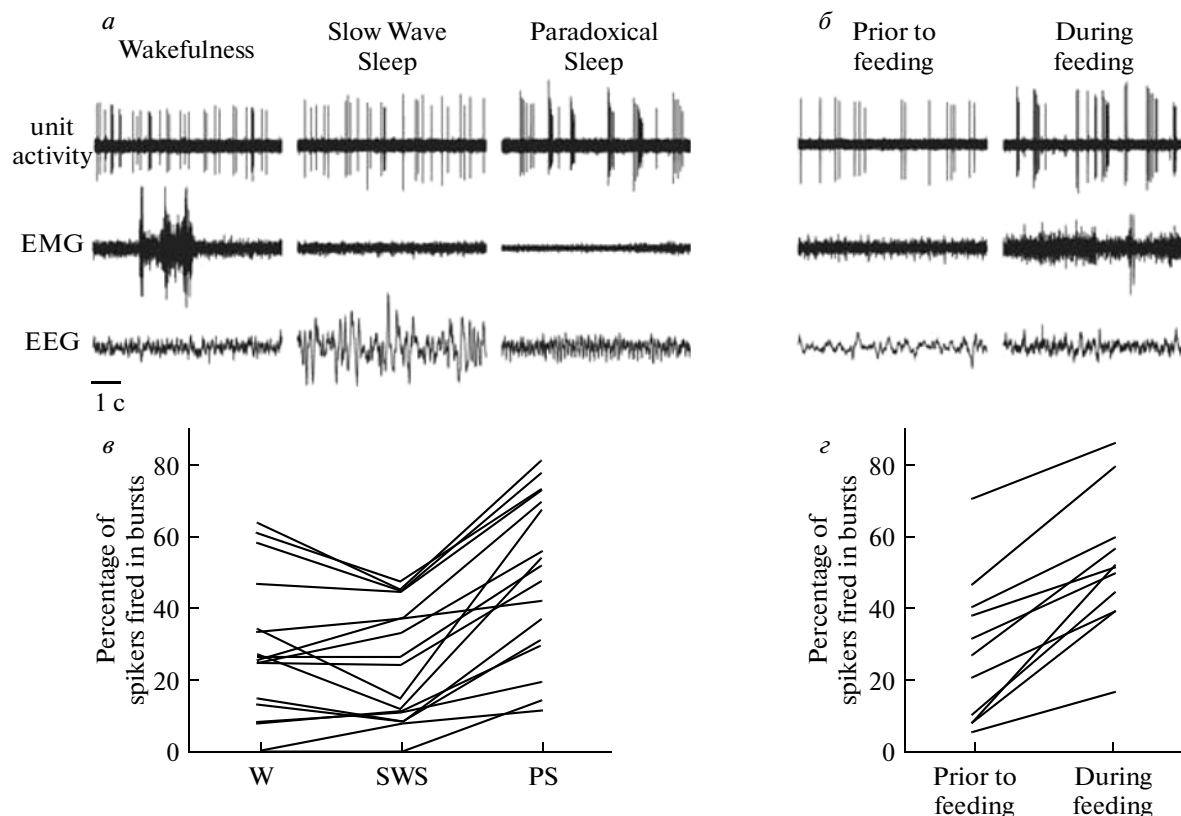


Рис. 2. ДА-нейроны вентральной покрышки переходят в “пачечный” режим разрядов в быстром сне (*a, c*) и при потреблении крысой вкусной пищи (*b, d*). Вверху: разряды одиночных нейронов (unit activity), одного – в цикле бодрствование–сон (wakefulness, W – бодрствование, Б; slow wave sleep, SWS – медленноволновый сон, МС; paradoxical sleep, PS – парадоксальный сон, ПС), а другого – до (prior to feeding) и во время (during feeding) поедания вкусной пищи. EMG – электромиограмма (ЭМГ); EEG – электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Б характеризуется выраженной активностью на ЭМГ и низкоамплитудной, десинхронизированной ЭЭГ; МС – пониженной активностью на ЭМГ и высовольтными медленными волнами на ЭЭГ; ПС – исчезновением мышечного тонуса на ЭМГ и выраженным тета-ритмом на ЭЭГ. Отметка времени – 1 с. ДА-нейроны переключаются от нерегулярных разрядов с редкими дуплетами в спокойном бодрствовании и МС – к “пачечному” рисунку в ПС и при еде, причем каждая пачка состоит из нескольких спайков с прогрессивно снижающейся амплитудой. Также видно, что фазическая активация ЭМГ в Б не влияет на импульсацию. Внизу: представленность пачечной активности в процентах от всех зарегистрированных спайков (percentage of spikes fired in bursts) у 17 нейронов, зарегистрированных в цикле бодрствование–сон, и 11 нейронов, записанных до и во время поедания вкусной пищи. Видно, что представленность пачек нарастает во время ПС и еды у всей популяции ДА нейронов. Между нейронной активностью в Б и МС достоверных различий не выявляется. Печатается с разрешения [38].

двигательные нарушения, приводит к полному прекращению отчетов больных о сновидениях [45]. Лечится же БП дофаминергическими препаратами (леводопой и другими), прием которых, судя по отчетам больных, резко активизирует переживание ими сновидений [46].

Таким образом, согласно точке зрения Солмса, быстрый сон и сновидения – явления связанные, в норме протекающие одновременно, но отнюдь не тождественные. Это коренным образом расходится с классической гипотезой М. Жуве, разработанной еще в 1960-е годы и представленной им не только в научной и научно-популярной, но и в художественной литературе [47, 48]. Если быстрый сон связан с активацией ромбэнцефалических и

гипоталамических структур, использующих в качестве нейротрансмиттеров глутамат, ацетилхолин, ГАМК и МКГ, то материальная основа такого сложного психологического явления, каким является переживание эмоционально насыщенных сновидений, состоит, по Солмсу, в активации ДА структур среднего и переднего мозга [44].

Резюмируя, можно сказать, что ДА нейроны связаны с регуляцией цикла сон–бодрствование главным образом, видимо, тем, что участвуют в поддержании эмоциональных проявлений бодрствования и быстрого сна. Соответственно ДА-недостаточность, постепенно развивающаяся в ходе нейродегенерации при БП, должна, видимо, проявляться в первую очередь как нарастание

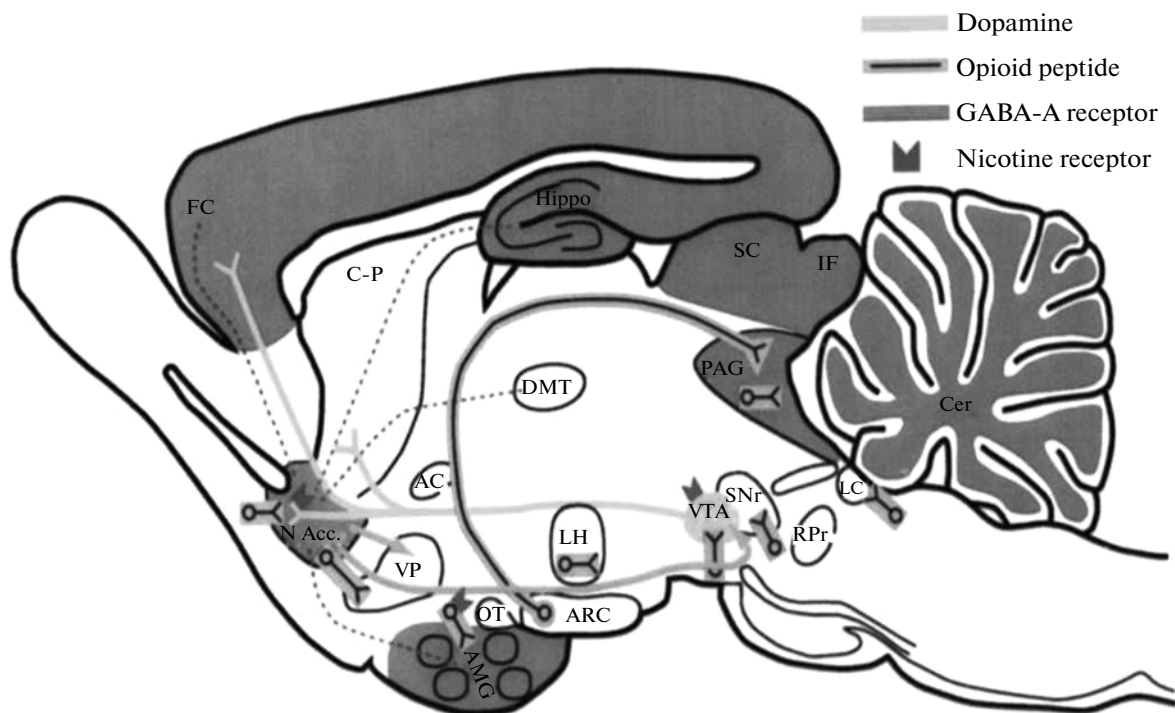


Рис. 3. Дофаминергическая система вентральной покрышки и ее проекции на парасагиттальном срезе головного мозга крысы (SNr=SNpc). Рисунок Dr. Timothy Roehrs, 2007. Печатается с разрешения автора.

сонливости и ослабление выраженности сновидений. Кроме того, она может косвенно (через усиление ГАМК-ергического торможения холинергического PPT/LDT “центра быстрого сна” за счет активации ретикулярной части черной субстанции) вызывать и некоторое снижение представленности быстрого сна (урежение и/или укорочение его эпизодов), которое снимается ДА препаратами [49, 50].

Завершая раздел о роли дофамина в нарушениях сна при БП, хотелось бы отметить, что разработка экспериментальных моделей паркинсонизма путем разрушения ДА нейронов SNpc/VTA дала весьма противоречивые результаты в отношении сходства с симптомами нарушений цикла бодрствование–сон, характерными для больных БП. Так, частичное разрушение всех ДА-ергических систем организма черных *мышей* линии C57, вызванное 5-дневной ежесуточной однократной системной инъекцией относительно невысокой дозы (25 мг/кг) нейротоксина МФТП, приводило лишь к умеренному увеличению представленности быстрого сна в определенные часы регистрации [51]. Эффект возникал через 20 дней после интоксикации и исчезал через 40 дней, несмотря на необратимое 30% разрушение ДА нейронов SNpc [52]. Интересно, что избирательное фармакологическое повышение синаптического содержания дофамина (путем системного введения ингибитора его обратного захвата) в этой модели

приводило к подавлению быстрого сна, значительно более выраженному, чем у контрольных *мышей*. Аналогичный эффект вызывало и введение ингибитора обратного захвата норадреналина – антидепрессанта дезипрамина. В то же время другой антидепрессант – ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам – подавлял быстрый сон и у подопытных, и у контрольных *мышей* в одинаковой степени. А агонист мускариновых рецепторов ареколин вызывал повышение представленности быстрого сна у подопытных, но не у контрольных *мышей*. В целом *мыши* с разрушением ДА системы оказались гораздо более чувствительными к введению фармакологических препаратов, модулирующих аминергические и холинергические системы мозга, чем контрольные животные [53].

Локальная инъекция *крысам* Вистар 0.2 мг того же нейротоксина МФТП в область SNpc, вызывающая 50% разрушение ДА нейронов, приводила к изменению нескольких параметров цикла бодрствование–сон, в частности к почти двукратному увеличению представленности медленного сна в темный (активный) период на 2-е и 3-и сутки после интоксикации и к двухфазному колебанию представленности быстрого сна. В 1-е и 2-е сутки после введения токсина наблюдалось значительное снижение представленности быстрого сна как в темный, так и в светлый период суток; на 3-и сутки – только в светлый (неактивный) пери-

од; на 4-е – значительное повышение представленности быстрого сна и в светлый, и в темный периоды по типу “отдачи”; на 5-е, последние сутки регистрации, представленность быстрого сна возвращалась к норме. Интересно, что была обнаружена высокая корреляция между представленностью быстрого сна у данного животного в 1-е сутки после интоксикации и процентом потерянных ДА нейронов SNpc, выявленных по результатам гистохимического анализа ткани мозга через 5 суток после введения токсина [45].

Эффект увеличения быстрого сна вызывало весьма значительное избирательное разрушение nigrostriатной системы, вызванное локальным введением в черную субстанцию *крысам* Вистар другого нейротоксина – лактацистина [54].

Подобно мышам и в отличие от крыс [55] *кошки* также весьма чувствительны к системным введением МФТП [56]. Пятидневная ежедневная однократная внутривентрикулярная инъекция 5 мг/кг этого нейротоксина приводила к избирательному подавлению быстрого сна после первого же введения. Эффект сохранялся на протяжении 6–9 суток после завершения инъекций, при этом представленность медленного сна не только не снижалась, но даже несколько возрастала. Это подавление было обратимым и восстанавливалось вместе с восстановлением моторики. Морфоконтроль показал разрушение нейронов главным образом в области черной субстанции [57].

В опытах на *обезьянах* (длиннохвостые макаки) системные токсические дозы МФТП вызывали необратимое подавление глубокого медленного и быстрого сна и разрушение цикличности [58]. Недавно проведенное тщательное изучение эффекта системного введения МФТП макакам-резус в целом подтвердило эти данные. Было показано необратимое разрушение структуры сна, подавление глубокого медленного сна и полное исчезновение быстрого сна (с последующим частичным восстановлением) с частыми ночными пробуждениями и преходящей дневной сонливостью. Гистологический анализ подтвердил значительное разрушение нейронов в области SNpc [59].

А у мармозеток системные дозы МФТП, вызывающие небольшие двигательные нарушения, вообще не влияли на структуру цикла бодрствования–сон, за исключением появления мышечного тонуса в быстром сне – предвестника RBD [60].

НАРКОЛЕПТОПОДОБНАЯ ТЕОРИЯ НАРУШЕНИЯ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ ПРИ БП

Возникает впечатление, что в комплексе нарушений сна при БП участвуют и какие-то другие системы, кроме ДА. Как указывалось выше, одним из характерных немоторных симптомов и ве-

роятным ранним маркером БП является дневная сонливость [24, 25, 61]. Кажется очевидным, что дневная сонливость должна быть обусловлена предшествующим нарушением ночного сна, однако далеко не все работы по изучению связи этих двух феноменов при БП приводят к подобному выводу. Не было обнаружено корреляции степени сонливости (у предварительно отобранных пациентов с избыточной дневной сонливостью) с качеством предшествующего ночного сна и выраженностью его нарушений (продолжительностью сна, эффективностью сна, индексами активаций, апноэ-гипопноэ и периодических движений конечностей) [62]. Более того, был обнаружен парадоксальный факт: по данным множественного теста латенции ко сну, большая сонливость днем была ассоциирована с более высокой продолжительностью и эффективностью сна предшествующей ночью, а также с меньшей представленностью 1 стадии и меньшим латентным периодом ночного сна [63], т.е. те пациенты, которые лучше спали ночью, имели большую сонливость (быстрее засыпали) на следующий день.

Если дневная сонливость при БП обусловлена не нарушениями сна предшествующей ночью, то тогда чем? Напрашивается предположение о “первичном” характере дневной сонливости при БП. В этой связи внимание исследователей привлекло заболевание нарколепсией, поскольку в целом нарушения сна при БП весьма напоминают таковые при нарколепсии, особенно так называемой “нарколепсии без катаплексии” (табл. 2), что позволило выдвинуть гипотезу о нарколептоподобном (т.е. орексинергическом) механизме сонливости при паркинсонизме [13, 16, 23]. Нарколепсия – значительно более редкое, чем БП, аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, механизмы которого были полностью раскрыты в 1998–2001 годах, после описания орексин/гипокретиновой системы мозга [26, 64–66]. Именно эта медиаторная система оказывается разрушенной полностью у больных с типичной формой нарколепсии (т.е. с катаплексией), у которых уровень орексина в ликворе падает ниже уровня чувствительности метода его определения, и частично – у больных с нарколепсией без катаплексии, у которых уровень орексина определяется, но оказывается значительно ниже нормы.

Сразу же после открытия орексиновой системы возникло предположение о ее разрушении и при БП [67]. Эту гипотезу удалось подтвердить лишь в 2007 г., когда две независимые группы – европейская и американская – обнаружили значительную дегенерацию орексиновых нейронов в мозге пациентов с БП при посмертном исследовании [68–71]. Более того, как было показано группой Джерома Сигела [70], БП сопровождается разрушением также и МКГ-системы головного мозга, “реципрокной” по отношению к орек-

Таблица 2. Сравнение некоторых характеристик БП и нарколепсии

Характеристики	Болезнь Паркинсона	Нарколепсия
Природа	Нейродегенеративная	Аутоиммунная
Повреждающий фактор	Неизвестен, предположительно-экзотоксической, бактериальной или вирусной природы	Неизвестен; предположительно – предшествующая стрептококковая или вирусная инфекция
Распространенность	Довольно частая (150–200 случаев на 100 тыс. населения)	Редкая (в Европе 20–40 случаев на 100 тыс. населения)
Локализация разрушений в головном мозге	В начале заболевания моторное ядро продолговатого мозга и обонятельные ядра переднего мозга, в дальнейшем – ДА SNpc/VTA система, ядра гипоталамуса (включая орексин/гипокретиную и МКГ системы) и РФ ствола различной нейрохимической природы и в завершение болезни – ассоциативные зоны неокортекса	Исключительно орексин-гипокретиновая система головного мозга
Степень поражений	Для ДА системы – тотальная или субтотальная, для прочих, включая орексин/гипокретиную и МКГ системы – значительная	Тотальная или субтотальная для орексин/гипокретиновой системы
Ограниченность поражений	Цитоморфологическая (наличие/отсутствие толстой миелиновой оболочки)	Нейрохимическая (синтез/выделение орексин/гипокретина)
Возраст, когда обычно появляются первые симптомы	После 40 лет	Обычно – после 20 лет, но бывает и в детском возрасте
Течение заболевания	Непрерывно прогрессирующее вплоть до полной инвалидизации	Возможно прогрессирование в течение первых 20–30 лет. Несмотря на некоторые ограничения и трудности, больной сохраняет возможность себя обслуживать и участвовать в социальной жизни
Летальность	Фатальная	Нефатальная
Лечение	Специфическое отсутствует. Применяется симптоматическое. Разрабатывается нейропротекторное	Специфическое разрабатывается (стадия клинических испытаний). Пока применяется симптоматическое
Нарушения цикла бодрствование–сон		
Катаплексия	Не встречается	Часто встречающаяся резкая утрата мышечного тонуса, обычно в ответ на положительные или отрицательные эмоции. По ее наличию или отсутствию нарколепсию делят на нарколепсию с катаплексией и без катаплексии
Катаплексия пробуждения и засыпания (“сонный паралич”)	Не встречается, может быть спутана с гипо/акинезией “off”-периода.	Невозможность пошевелиться при пробуждении или засыпании
Дневная сонливость	Часто сильная. “Атаки” сна, больной может заснуть даже во время активной деятельности (за рулем, при приготовлении пищи)	Сильная, приводящая к императивным засыпаниям (возникновению которых больной не может сопротивляться) даже в условиях активной деятельности (на работе, за рулем)

Таблица 2. Окончание

Характеристики	Болезнь Паркинсона	Нарколепсия
Нарушение ночного сна	Фрагментация сна. Снижение общего времени сна	Фрагментация сна
RBD	Встречается часто	Встречается изредка
Галлюцинации	Встречаются в 1/3 случаев, возникновение связывают с приемом агонистов дофаминовых рецепторов, являются прогностическим признаком развития психозов	Гипнагогические (при засыпании) и гипноампические (при пробуждении). Отличны по сюжету от галлюцинаций при психозах. При нарколепсии не бывает психозов
При ночном полисомнографическом исследовании	Фрагментация сна, иногда трудности с засыпанием	Фрагментация сна, быстрое засыпание, сниженная латенция к парадоксальному сну
При дневном проведении множественного теста латенции ко сну (MSLT)	Встречаются пациенты с развитием быстрого сна в первые 15 минут в двух и более случаях и сниженной латенцией ко сну	Из 4 дневных укладываний в постель минимум 2 начинаются с фаз быстрого сна, среднее время засыпания менее 8 минут

син/гипокретиновой [72], которая остается неза-
тронутой у больных нарколепсией. При этом ста-
дия заболевания оказалась связанной со степе-
нью разрушения именно орексиновых и МКГ-
нейронов, а не ДА-нейронов (рис. 4). По мнению
некоторых авторов, ДА-нейроны лишь опосредуют
моторные нарушения, вызванные разрушени-
ем орексиновой системы [73]. Эти данные, рево-
люционные для понимания природы БП, были
вначале встречены “в штыки” группой крупных
европейских неврологов [74], но в настоящее вре-
мя являются общепризнанными [75, 76].

**ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
И ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ**

Хотя прием подобранных доз дофаминергиче-
ских препаратов у пациентов с БП приводит к нор-
мализации ночного сна за счет подавления ночной
двигательной симптоматики (невозможности по-
вернуться в кровати, ночной ригидности, ночного
тремора), клинические исследования показывают,
что все дофаминергические препараты вызывают
повышенную дневную сонливость.

Как известно, существуют два подсемейства
ДА рецепторов. К первому относятся рецепторы

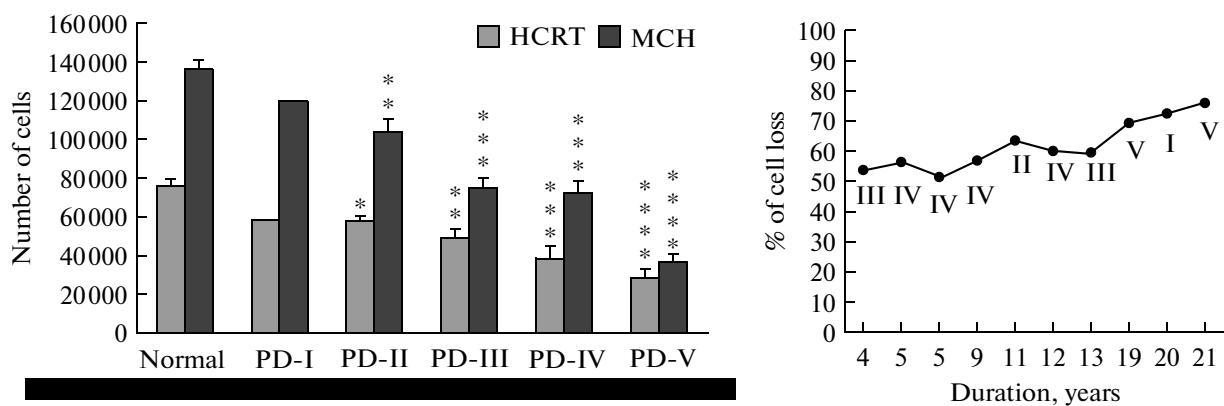


Рис. 4. Слева: количество орексин/гипокретиновых (HCRT, светлые столбики) и МКГ (MCH, темные столбики) нейронов (по оси ординат – number of cells) в гипоталамусе здорового человека (Normal) и пациентов с болезнью Паркинсона (PD) I-V стадий (по оси абсцисс); **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001 по сравнению с нормой (критерий Стьюдента). Видно, что представленность нервных клеток прогрессивно снижается по мере нарастания тяжести заболевания. Справа: процент потери нейронов (по оси ординат – % of cell loss), пигментированных нейромеланином (предположительно, дофаминергических), в гипоталамусе пациентов с БП. По оси абсцисс: длительность заболевания в годах [Duration (years)]. Римские цифры – стадия заболевания. Видно, что степень потери связана с длительностью заболевания, но не с его тяжестью. Печатается с разрешения [70].

D1 и D5, а ко второму – D2, D3 и D4. Показано, что стимуляция рецепторов D1 усиливает бодрствование и подавляет сон, а стимуляция рецепторов D2 вызывает двойной эффект: малые дозы вызывают подавление бодрствования и увеличение представленности медленного и быстрого сна за счет преимущественной активации ДА пресинаптических ауторецепторов. Большие же дозы вызывают обратный эффект, аналогичный действию D1-агонистов, за счет преимущественной активации постсинаптических D2-рецепторов. Антагонисты обоих типов рецепторов увеличивают представленность медленного сна и подавляют бодрствование. По некоторым данным, агонисты D3-рецепторов оказывают “снотворный” эффект на людей и лабораторных животных [77].

При создании повышенного уровня внеклеточного дофамина (путем нокаутирования мышей по гену транспортера обратного захвата дофамина) в гиппокампе возникают разряды, похожие на возникающие во время так называемого “парадоксального сна без атонии” (см. далее). Эти разряды исчезают при введении антагониста D2-рецепторов – галоперидола. При значительном снижении содержания дофамина (нокаутирование того же гена + введение ингибитора синтеза дофамина) у мыши полностью исчезает фаза быстрого сна, а в гиппокампе возникают медленные волны; этот эффект устраняется D2-агонистами, а D1-агонисты на него не влияют [78].

Вероятно, терапевтические дозы ДА препаратов соответствуют малым дозам при физиологических экспериментах, в результате они все вызывают дневную сонливость, и наиболее выражен этот эффект у агониста D3-рецепторов прамипексола. Прием агонистов ДА рецепторов приводит также и к возникновению внезапных дневных засыпаний (“атак” сна). Внезапные дневные засыпания развиваются, как правило, на пике концентрации этих препаратов в крови [25].

Возникло подозрение, что некоторые нарушения сна, традиционно связываемые с БП, могут оказаться последствиями не только и не столько самого заболевания, сколько его фармакологического лечения! Действительно, селективные агонисты ДА рецепторов 1 типа увеличивают время бодрствования и снижают время сна.

Теоретические выкладки показывают, что снижение дозы ДА препаратов в сочетании с приемом антагонистов рецепторов аденозина A1 и A2 (например, кофеина) должно приводить к снижению дневной сонливости без усиления двигательных нарушений [23]. Механизм общеизвестного активирующего действия пищевых метилксантинов (кофеина из кофе, теофиллина из чая и теобромидина из какао) связан с блокадой рецепторов аденозина. Это, в свою очередь, снимает тормозящий эффект эндогенного аденозина, поступаю-

щего в межклеточную жидкость в результате обычной метаболической деятельности нейронов и глии, на гистаминергический и орексинергический “центры бодрствования”. Кроме того, антагонисты аденозина обладают и дофаминомиметической активностью на кортикостриатные входы, ослабляя двигательные нарушения, вызванные ДА недостаточностью при БП [23].

НАРУШЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ В ФАЗУ БЫСТРОГО СНА (RBD) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ РАННИЙ МАРКЕР БП

Другим ранним парасомническим нарушением при БП, как указано выше, являются RBD [13, 79] – явление, в определенной степени зеркальное по отношению к нарколептической катаплексии. Последняя характеризуется неадекватными *выключениями* мышечного тонуса (прямо из бодрствования, а не ближе к концу каждого цикла сна, при переходе от медленного сна к фазе быстрого сна). RBD же, наоборот, характеризуются неадекватными *включениями* мышечного тонуса и произвольных движений во время быстрого сна, когда они должны быть подавлены [43].

Двигательная и поведенческая активность в фазе парадоксального (быстрого) сна была обнаружена в середине шестидесятых годов прошлого века в экспериментах на кошках с электролитическими разрушениями в области синего пятна (LC) крупнейшим сомнологом Мишелем Жуве и его сотрудниками [80] и названа ими “онейрическим поведением”. Затем это открытое Жуве с сотрудниками явление – появление двигательной и поведенческой активности в парадоксальном сне – было тщательно изучено Эдрианом Моррисоном и его сотрудниками [81–83] на кошках и крысах и названо “парадоксальным сном без атонии”. Значительный вклад в изучение этой проблемы был внесен также работами лаборатории Джерома Сигела [84]. В течение двух десятилетий “парадоксальный сон без атонии” не привлекал внимания клиницистов, считаясь чисто лабораторным феноменом. Однако в 1986 г. Карлос Шенк с соавторами впервые описал подобную патологию у пяти пожилых мужчин с серьезными неврологическими нарушениями, назвав ее “REM Behavioral (или Behavior) Disorders” (RBD) [13, 85]. После этого было опубликовано множество сообщений о различных вариантах RBD при поражениях ствола, возникающих по самым разным причинам: развитию нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, инсультах, травмах и опухолях. Наконец, в 2007 г. двадцать ведущих специалистов – неврологов и нейрофизиологов США и Германии, объединившись, опубликовали фундаментальный обзор, исчерпывающий (на тот момент) все имеющиеся знания по этому вопросу [86]. Проанализировав всё, что известно о

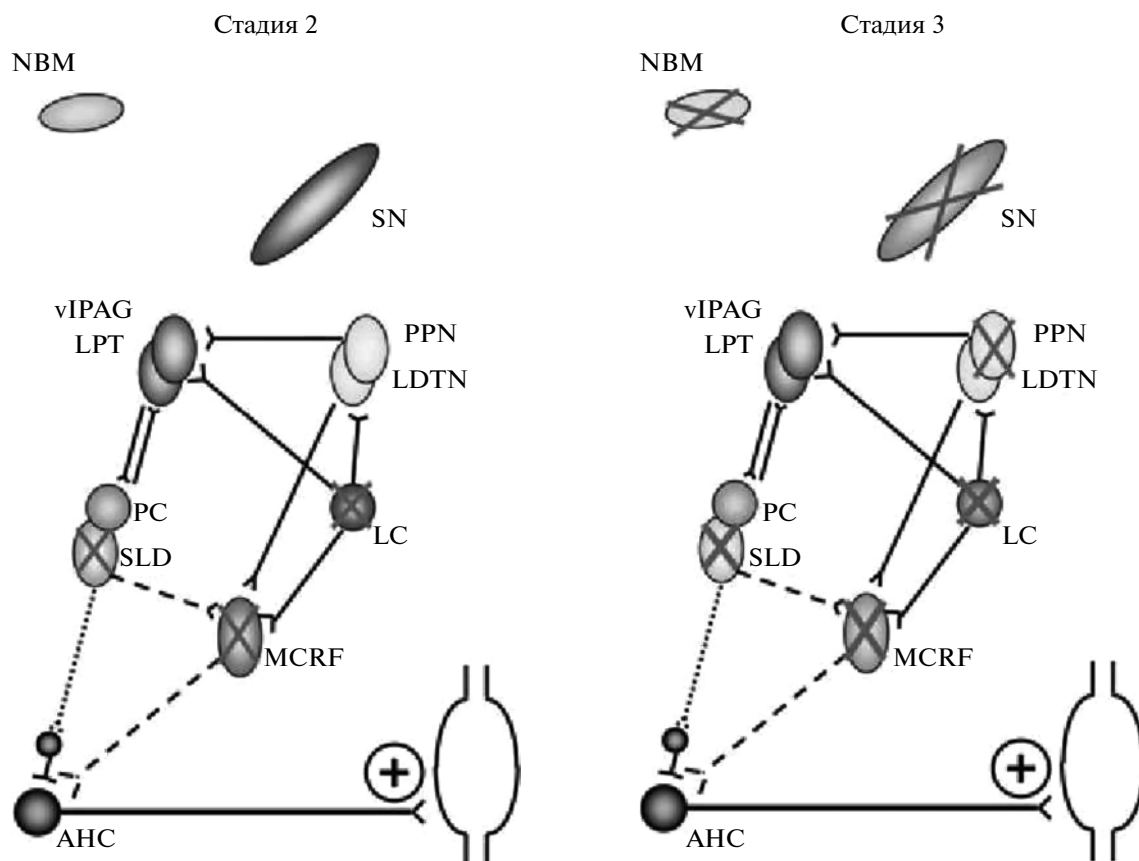


Рис. 5. Схематическое изображение стволовых ядер и связей, имеющих отношения к быстрому сну, движениям и когнитивной деятельности. В соответствии с шестью стадиями Браака (рис. 1), последовательное развитие альфа-синуклеиновой патологии и нейродегенерации начинается с продолговатого и обонятельного мозга и заканчивается новой корой. В 1-й стадии (не представлено) поражением затрагиваются двигательные ядра IX/X нервов, промежуточная ретикулярная зона и обонятельная луковица. В стадии 2 (слева) представленность телес Леви в структурах, уже вовлеченных в процесс в стадии 1, увеличивается и, кроме того, вовлекаются каудальные ядра шва, крупноклеточное ядро ретикулярной формации (MCRF), структуры, непосредственно прилежащие к синему пятну (regi-LC) и, возможно, сублатеродорзальное ядро (SLD). Предполагается, что RBD возникают тогда, когда достигается достаточная степень разрушения в этих трех последних ядрах. В стадии 3 (справа) нарастает патология в структурах, вовлеченных в процесс в стадии 2, а также захватываются педункулопонтинные ядра покрышки (PPN), черная субстанция (SN) и базальные ядра Мейнерта (NBM). При достижении определенной степени разрушения SN появляются признаки паркинсонизма, а дегенерации NBM – и когнитивные нарушения. В стадиях 4–6 (не представлено) в альфа-синуклеиновую патологию и нейродегенерацию вовлекаются лимбические и неокортикальные структуры. Такая временная последовательность развития патологии объясняет, почему у многих больных с тельцами Леви RBD предшествуют паркинсонизму и деменции.

Сокращения: АНС, anterior horn cells, клетки передних рогов; LC, locus coeruleus, синее пятно; LDTN, laterodorsal tegmental nucleus, латеродорзальное ядро покрышки; LPT, lateral pontine tegmentum, латеральная покрышка моста; MCRF, magnocellular reticular formation, крупноклеточная ретикулярная формация; NBM, nucleus basalis of Meynert, базальное ядро Мейнерта; PC, presoceruleus, прецереулеус; PPN, pedunculopontine nucleus, педункулопонтинное ядро; SLD, sublateralodorsal nucleus, сублатеродорзальное ядро; SN, substantia nigra, черная субстанция; vIPAG, ventrolateral part of the periaqueductal gray matter, вентролатеральная часть околоводопроводного серого вещества. Печатается с разрешения [87].

механизмах генерации быстрого сна на классической модели мозга кошки и значительно более детально изученной модели мозга крысы, авторы попытались экстраполировать эти данные на мозг человека, в котором эти механизмы, по понятным причинам, изучены гораздо хуже (рис. 5) [87].

Один из авторов “крысиной” модели регуляции быстрого сна, ученик и преемник Мишеля Жуве, Пьер-Эрве Люппи в недавнем обширном

обзоре, написанном им совместно с группой его сотрудников, пришел к сходному выводу о том, что развитие RBD в этой модели может быть обусловлено двумя причинами. Во-первых, специфическим разрушением небольшой группы глутаматергических “PS-on” нейронов, расположенных в SLD и ответственных за мышечную атонию в парадоксальном (быстром) сне. Во-вторых, специфическим разрушением ГАМК/глицинергиче-

ских премотонейронов, локализованных в вентральном гигантоклеточном ядре продолговатого мозга (примерно соответствует MCRF) [43].

СИНДРОМ “БЕСПОКОЙНЫХ” НОГ – ЗАБОЛЕВАНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С БП И ИМЕЮЩЕЕ, ВЕРОЯТНО, СХОДНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Еще одним интересным ассоциированным БП заболеванием, сопровождающимся нарушением засыпания и фрагментацией ночного сна, является синдром “беспокойных” ног (СБН). Эта патология является сенсомоторным нарушением. Пациенты жалуются на неприятные (жжение, покалывание, “бегание мушек”), а иногда и болезненные ощущения, чаще развивающиеся в ногах, но могут быть также вовлечены руки и туловище. Эти ощущения чаще возникают вечером и ночью во время расслабленного бодрствования, отхода ко сну и уменьшаются или практически исчезают при движении [88].

При СБН пациент испытывает трудности при засыпании, связанные с возникновением неприятных ощущений при отходе ко сну и необходимостью двигать ногами или даже вставать, чтобы пройти. И даже когда удается заснуть – сон неполноценен, так как синдрому беспокойных ног всегда сопутствуют периодические движения конечностей. Периодические движения конечностей – это произвольные движения, как правило, ног, варьирующие от движения большого пальца до движения всей ногой, приводящие к частым ЭЭГ-активациям и пробуждениям.

Почему же СБН связывают с патологией ДА-систем? Конкретная патология дофаминергической системы при СБН не обнаружена, есть только косвенные данные. Была показана гиперсенсбилизация пациентов к леводопе, которая в большей степени, чем в контрольной группе, снижала уровень пролактина и увеличивала уровень гормона роста (что является одним из действий дофамина) [89]. При СБН ниже концентрация метаболитов ДА, чем в контроле; кроме того, уровень метаболитов ниже вечером, чем утром [88]. Из пяти генов, участвующих в наследовании СБН, минимум один связан с ДА-передачей.

СБН чаще возникает при недостатке железа (в том числе у беременных) и при ряде неврологических патологий (в том числе БП) [90]. Доказано, что снижение уровня железа приводит к СБН, а недостаток железа может приводить к нарушению обмена дофамина. В пользу этого говорят следующие факты: железо распространено в головном мозге неравномерно, больше всего его в ДА-областях, в частности в стриатуме и черной субстанции; железо является ко-фактором тирозин-гидроксилазы (фермента, необходимого для синтеза дофамина) и входит в состав D2-рецепторов [88]. О важной роли дофамина в развитии

СБН неопровержимо свидетельствует то, что эта проблема полностью уходит при приеме малых доз агонистов ДА-рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БП, как, быть может, никакое другое заболевание Ц.Н.С., характеризуется необычайно обширным спектром нарушений сна, среди которых есть как неспецифические, свойственные и многим другим заболеваниям (избыточная дневная сонливость, частые ночные пробуждения, апноэ во сне), так и специфические, присущие главным образом именно этой патологии (RBD), поэтому БП, будучи трагедией для больных, получающих это неизлечимое заболевание по неизвестной науке причине, представляет в то же время исключительный интерес для науки. БП – уникальный эксперимент, поставленный самой природой, раскрывающий роль различных нейрохимических систем головного мозга в регуляции фундаментальных механизмов жизнеобеспечения, таких, как цикл бодрствование–сон. Накопление α-синуклеина, потеря ДА-содержащих, орексин-содержащих и МКГ-содержащих нейронов промежуточного и среднего мозга приводит к снижению общего уровня восходящей активации, нарушению контроля внутренней цикличности работы мозга, подавлению быстрого сна и снижению его качества [91]. Особенно важно, что некоторые из нарушений цикла бодрствование–сон наступают задолго до появления моторных симптомов БП и, таким образом, могут служить довольно надежным ранним предиктором этого заболевания.

Однако, несмотря на значительное количество экспериментальных моделей, лишь в нескольких работах описаны нарушения сна, сходные с БП и паркинсонизмом вообще – в первую очередь, подавление быстрого сна и нарушение его регуляции. Это и неудивительно, если принять во внимание, что до настоящего времени используются исключительно модели с нейротоксическими, нейрохирургическими и нейрогенетическими разрушениями лишь ДА системы мозга, в то время как в формировании патологии сна при БП вовлечен и ряд других нейрохимических систем, в первую очередь – орексинергическая и меланинергическая, а также, возможно, и глутаматергическая.

Таким образом, представленные обширные клинические и экспериментальные данные относительно нарушений цикла бодрствование–сон при БП и предположительно вовлеченных в эти процессы физиологических и биохимических механизмов указывают на необходимость более детального их изучения и разработки для этого новых экспериментальных моделей. Весьма перспективными, в частности, представляются недавно предложенные такие модели паркинсонизма у мышей, как, например, полученные

путем системных введений нарастающих доз токсина МФТП [92] или создания трансгенной линии с избыточной экспрессией человеческого α -синуклеина [93].

Исследование поддержано грантом РФФИ № 13-04-00327.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Осипов Ю.С.* // Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы. М.: Наука, 2010. С. 3–5.
2. *Угрюмов М.В.* // Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы. М.: Наука, 2010. С. 29–49.
3. *Угрюмов М.В.* // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Наука, 2010. С. 8–35.
4. *Bhidayasiri R., Truong D.D.* // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. V. 18. Suppl. 1. P. S110–S113.
5. *Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P.* // Parkinsonism Relat. Dis. 2011. V. 17. № 10. P. 717–723.
6. *Fernandez H.H.* // CNS Spectr. 2008. V. 13. № 3. Suppl. 4. P. 6–11.
7. *Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю.* // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Наука, 2010. С. 189–211.
8. *McDowell K., Chesselet M.-F.* // Neurobiol. Dis. 2012. V. 46. P. 597–606.
9. *Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K.* // Cell. Tissue Res. 2004. V. 318. P. 121–134.
10. *Stern M., Roffwarg H., Duvoisin R.* // J. Nerv. Ment. Dis. 1968. V. 147. № 2. P. 202–210.
11. *Bertolucci P.H., Andrade L.A., Lima J.G., Carlini E.A.* // Arq. Neuropsiquiatr. 1987. V. 45. № 3. P. 224–230.
12. *Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J.* // Mov. Dis. 1990. V. 5. № 4. P. 280–285.
13. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Попов Г.Р., Волкова Н.А., Пастухов Ю.Ф., Проница Т.С., Чеснокова А.Ю., Екимова И.В.* // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Наука, 2010. С. 52–86.
14. *Mehta S.H., Morgan J.C., Sethi K.D.* // CNS Spectr. 2008. V. 13. № 3. Suppl. 4. P. 6–11.
15. *Trenkwalder C., Arnulf I.* // Principles and Practice in Sleep Medicine, 5th ed. / Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Elsevier: St. Louis, Missouri, 2011. P. 980–992.
16. *Zoccollella S., Savarese M., Lamberti P., Manni R., Pacchetti C., Logroscino G.* // Sleep Med. Rev. 2011. V. 15. P. 41–50.
17. *De Cock V.C., Vidailhet M., Arnulf I.* // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. V. 4. № 5. P. 254–266.
18. *De Cock V.C., Vidailhet M., Leu S., Texeira A., Apartis E., Elbaz A., Roze E., Willer J.C., Derenne J.P., Agid Y., Arnulf I.* // Brain. 2007. V. 130. № 2. P. 450–456.
19. *Postuma R.B., Gagnon J.-F., Vendette M., Montplaisir J.Y.* // Mov. Dis. 2009. V. 24. № 15. P. 2225–2232.
20. *Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Montplaisir J.Y.* // Brain. 2009. V. 132. № 12. P. 3298–3307.
21. *Schulte E.C., Winkelman J.* // J. Neurol. 2011. V. 258. Suppl. 2. P. S328–S335.
22. *Vendette M., Gagnon J.F., Soucy J.P., Gosselin N., Postuma R.B., Tuineag M., Godin I., Montplaisir J.* // Mov. Disord. 2011. V. 26. № 9. P. 1717–1724.
23. *Силькис И.Г.* // Нейрохимия. 2009. Т. 26. № 3. С. 253–264.
24. *Paus S., Brecht H.M., Köster J., Seeger G., Klockgether T., Wüllner U.* // Mov Disord. 2003. V. 18. № 6. P. 659–667.
25. *Iranzo A.* // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 283–285.
26. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование–сон. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2011. 240 с.
27. *Ковальзон В.М.* // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 4. С. 124–134.
28. *Datta S., MacLean R.R.* // Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. V. 31. P. 775–824.
29. *Datta S.* // Sleep Med. 2010. V. 11. P. 431–440.
30. *Pace-Schott E.F., Hobson J.A.* // Nat. Rev. Neurosci. 2002. V. 3. P. 591–605.
31. *Monti J.M., Jantos H.* // Prog. Brain Res. 2008. V. 172. P. 625–646.
32. *Wisor J.P., Nishino S., Sora I., Uhl G.H., Mignot E., Edgar D.M.* // J. Neurosci. 2001. V. 21. № 5. P. 1787–1794.
33. *Trulsson M.E., Preussler D.W., Howell G.A.* // Neurosci. Lett. 1981. V. 26. № 2. P. 183–188.
34. *Steinfels G.F., Heym J., Strecker R.E., Jacobs B.L.* // Brain Res. 1983. V. 258. № 2. P. 217–228.
35. *Miller J.D., Farber J., Gatz P., Roffwarg H., German D.C.* // Brain Res. 1983. V. 273. P. 133–141.
36. *Trulsson M.E., Preussler D.W.* // Exp. Neurol. 1984. V. 83. P. 367–377.
37. *Lena I., Parrot S., Deschaux O., Muffat-Joly S., Sauvinet V., Renaud B., Suaud-Chagny M.-F., Gottesmann C.* // J. Neurosci. Res. 2005. V. 81. P. 891–899.
38. *Dahan L., Astier B., Vautrelle N., Urbain N., Kocsis B., Chauvet G.* // Neuropsychopharm. 2007. V. 32. P. 1232–1241.
39. *Wightman R.M., Robinson D.L.* // J. Neurochem. 2002. V. 82. P. 721–735.
40. *Maloney K.J., Mainville L., Jones B.E.* // Eur. J. Neurosci. 2002. V. 15. P. 774–778.
41. *Léger L., Sapin E., Goutagny R., Peyron C., Salvert D., Fort P., Luppi P.-H.* // J. Chem. Neuroanat. 2010. V. 39. № 4. P. 262–271.
42. *Kovacs K.J.* // Neurochem. Int. 1998. V. 33. P. 287–297.
43. *Luppi P.-H., Clément O., Sapin E., Gervasoni D., Peyron C., Léger L., Salvert D., Fort P.* // Sleep Med. Rev. 2011. V. 15. № 3. P. 153–163.
44. *Solms M.* // Front. Neurosci. 2009. V. 3. № 3. P. 453.
45. *Lima M.M.S., Andersen M.L., Reksidler A.B., Vital M.A.B.F., Tufik S.* // PLoS ONE. 2007. V. 2. № 6. P. e513.
46. *Lena I., Deschaux O., Muffat S., Parrot S., Sauvinet V., Suaud-Chagny M.-F., Renaud B., Gottesmann C.* // J. Sleep Res. 2004. V. 13. Suppl. 1. P. 141.
47. *Жуве М.* Замок снов. Фрязино: Век-2, 2006. 317 с.
48. *Жуве М.* Похититель снов. М.: Время, 2008. 314 с.
49. *Силькис И.Г.* // Нейрохимия. 2006. Т. 23. № 4. С. 283–293.
50. *Takakusaki K., Saitoh K., Harada H., Okumura T., Sakamoto T.* // Neuroscience. 2004. V. 124. P. 207–220.

51. *Monaca C., Laloux C., Jacquesson J.-M., Gelé P., Maréchal X., Bordet R., Destée A., Derambure P.* // Eur. J. Neurosci. 2004. V. 20. № 9. P. 2474–2478.
52. *Laloux C., Derambure P., Kreisler A., Houdayer E., Bruzessere S., Bordet R., Destée A., Monaca C.* // Exp. Brain Res. 2008. V. 186. P. 635–642.
53. *Laloux C., Derambure P., Jacquesson J.-M., Bordet R., Destée A., Monaca C.* // Brain Res. 2007. V. 1161. P. 79–87.
54. *Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю., Якимчук А.А., Екимова И.В., Романова И.В., Худик К.А.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 12. С. 1190–1202.
55. *Giovanni A., Sieber B.A., Heikkila R.E., Sonsalla P.K.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994. V. 270. № 3. P. 1000–1007.
56. *Aznavour N., Cendres-Bozzi C., Lemoine L., Buda C., Sastre J.-P., Mincheva Z., Zimmer L., Lin J.-S.* // CNS Neurosci. Ther. 2012. V. 18. P. 934–941.
57. *Pungor K., Papp M., Kékesi K., Juhász G.* // Brain Res. 1990. V. 525. № 2. P. 310–314.
58. *Almirall H., Pigarev I.N., de la Calzada M.D., Pigareva M.L., Sagales T., Herrero M.T.* // J. Neural Transm. 1999. V. 106. P. 1125–1134.
59. *Barraud Q., Lambrecq V., Forni C., McGuire S., Hill M., Bioulac B., Balzamo E., Bezard E., Tison F., Ghorayeb I.* // Exp. Neur. 2009. V. 219. P. 574–582.
60. *Verhave P.S., Jongasma M.J., Van den Berg R.M., Vis J.C., Vanwersch R.A.P., Smit A.B., Van Someren E.J.W.*, Philip-pens I.H.C.H.M. // Sleep. 2011. V. 34. № 8. P. 1119–1125.
61. *Abbott R.D., Ross G.W., White L.R., Tanner C.M., Masaki K.H., Nelson J.S., Curb J.D., Petrovitch H.* // Neurology. 2005. V. 65. № 9. P. 1442–1446.
62. *Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M., Houeto J.L., Mesnage V., Welter M.L., Lacomblez L., Golmard J.L., Derenne J.P., Agid Y.* // Neurology. 2002. V. 58. № 7. P. 1019–1024.
63. *Rye D.B., Bliwise D.L., Dihenia B., Gurecki P.* // J. Sleep Res. 2000. V. 9. P. 63–69.
64. *Bonnayon P., de Lecea L.* // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010. V. 10. P. 174–179.
65. *De la Herrán-Arita A.K., Guerra-Crespo M., Drucker-Colín R.* // Front. Neurol. 2011. V. 2. Article 26.
66. *Mignot E.* // Front. Neurosci. 2009. V. 3. № 3. P. 426–427.
67. *Arnulf I., Bonnet A.-M., Damier P., Bejjani B.-P., Seilhean D., Derenne J.-P., Agid Y.* // Neurology. 2000. V. 55. P. 281–288.
68. *Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y.Y., Hegeman I.M., van Pelt J., van Duinen S.G., Lammers G.J., Svaab D.F.* // Brain. 2007. V. 130. P. 1577–1585.
69. *Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y.Y., Hegeman I.M., van Pelt J., van Duinen S.G., Lammers G.J., Svaab D.F.* // Brain. 2008. V. 131. P. e88.
70. *Thannickal T.C., Lai Y.-Y., Siegel J.M.* // Brain. 2007. V. 130. P. 1586–1595.
71. *Thannickal T.C., Lai Y.-Y., Siegel J.M.* // Brain. 2008. V. 131. P. e87.
72. *Tortorolo P., Lagos P., Monti J.M.* // Front. Neurol. 2011. V. 2. Art. 14.
73. *Nakamura T., Uramura K., Nambu T., Yada T., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T.* // Brain Res. 2000. V. 873. P. 181–187.
74. *Baumann C.R., Scammell T.E., Bassetti C.L.* // Brain. 2008. V. 131. P. e91.
75. *Bassetti C.L., Baumann C.R., Scammell T.E.* (Eds.) *Narcolepsy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment.* Springer: Berlin, 2011.
76. *Wienecke M., Werth E., Poryazova R., Baumann-Vogel H., Bassetti C.L., Weller M., Waldvogel D., Storch A., Baumann C.R.* // J. Sleep Res. 2012. V. 21. № 6. P. 710–717.
77. *Monti J.M., Monti D.* // Sleep Med. Rev. 2007. V. 11. P. 113–133.
78. *Dzirasa K., Ribeiro S., Costa R., Santos L.M., Lin S.-C., Grosmark A., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G., Nicolelis M.A.L.* // J. Neurosci. 2006. V. 26. № 41. P. 10577–10589.
79. *Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В.* // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М.: НЦН РАМН, 2011. С. 92–98.
80. *Jouvet M., Delorme F.* // C. R. Soc. Biol. 1965. V. 159. P. 895–899.
81. *Моррисон Э.П.* // В мире науки. 1983. № 6. С. 62–71.
82. *Morrison A.R.* // Arch. Ital. Biol. 1988. V. 126. P. 275–289.
83. *Sanford L.D., Cheng C.S., Silvestri A.J., Tang X., Mann G.L., Ross R.J., Morrison A.R.* // Sleep Res. Online. 2001. V. 4. № 1. P. 1–5.
84. *Lai Y.-Y., Kodama T., Schenkel E., Siegel J.M.* // J. Neurophysiol. 2010. V. 104. P. 2024–2033.
85. *Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G., Mahowald M.W.* // Sleep. 1986. V. 9. № 2. P. 293–308.
86. *Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B., Ferman T.J., Dickson D.W., Parisi J.E., Benarroch E.E., Ahlskog J.E., Smith G.E., Caselli R.C., Tippman-Peikert M., Olson E.J., Lin S.-C., Young T., Wszolek Z., Schenck C.H., Mahowald M.W., Castillo P.R., Del Tredici K., Braak H.* // Brain. 2007. V. 130. P. 2770–2788.
87. *Boeve B.F.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. V. 1184. № 1. P. 15–54.
88. *Montplaisir J., Allen R.P., Walters A., Ferini-Strambi L.* // Principles and Practice in Sleep Medicine, 5th ed. / Eds. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Elsevier: St. Louis, Missouri, 2011. P. 1026–1037.
89. *Garcia-Borreguero D., Larrosa O., Granizo J.J., de la Llave Y., Hening W.A.* // Sleep. 2004. V. 27. № 4. P. 669–673.
90. *Earley C.J., Barker B.P., Horska A., Allen R.P.* // Sleep Med. 2006. V. 7. № 5. P. 458–461.
91. *Rothman S.M., Mattson M.P.* // Neuromol. Med. 2012. V. 14. P. 194–204.
92. *Goldberg N.R., Haack A.K., Lim N.S., Janson O.K., Meshul C.K.* // Neuroscience. 2011. V. 180. P. 256–271.
93. *Kudo T., Loh D.H., Truong D., Wu Y., Colwell C.S.* Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease // Exp. Neurol. 2011. V. 232. P. 66–75.

Поступила в редакцию
24.01.2013 г.