

**ИЗМЕНЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИКЛА
БОДРСТВОВАНИЕ—СОН НА МФТП-МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА У МЫШЕЙ**

© А. И. Манолов,¹ В. В. Долгих,¹ Ю. В. Украинцева,¹ И. М. Завалко,²
А. В. Ревещин,³ Г. В. Павлова,³ Т. С. Пронина,⁴ М. В. Угрюмов,⁴
В. Б. Дорохов,¹ В. М. Ковальзон⁵

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

² Федеральный медико-биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального
медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

⁴ Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, Москва, Россия

⁵ Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва, Россия
E-mail: kovalzon@sevin.ru

У мышей с предварительно живленными электродами для регистрации кортикальной электроэнцефалограммы и электромиограммы проводили круглосуточную фоновую видеополисомнографию при световом цикле 12/12, после чего подкожно вводили 24 или 48 мг/кг предшественника нейротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1.2.3.7-тетрагидропиридин), либо физиологический раствор (контроль) и продолжали регистрацию в течение 14 суток. По завершении опытов выполняли морфоконтроль степени разрушения дофаминергической системы. Обнаружено увеличение двигательной активности и суммарной продолжительности бодрствования в темный период суток после введения МФТП по сравнению с контролем. Соответственно происходило снижение продолжительности быстрого и (тенденция) медленного сна. Эти изменения возникали уже на 7-е сутки регистрации и достигали достоверного уровня на 14-е; они были более выражены после введения 48 мг/кг по сравнению с меньшей дозой. В светлый период суток никаких изменений не было выявлено. Морфоконтроль показал 70%-ное снижение количества дофаминсодержащих нейронов в компактной части черной субстанции после введения 48 мг/кг МФТП и 35 % — после введения 24 мг/кг.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, экспериментальные модели, двигательная активность, цикл бодрствование—сон.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 100. № 10. С. 00—00. 2014

A. I. Manolov,¹ V. V. Dolgikh,¹ Yu. V. Ukraintseva,¹ I. M. Zavalko,² A. V. Revishchin,³
G. V. Pavlova,³ T. S. Pronina,⁴ M. V. Ugrumov,⁴ V. B. Dorokhov,¹ V. M. Kovalzon.⁵ MOVING
ACTIVITY AND WAKEFULNESS-SLEEP CYCLE CHANGES IN A MOUSE MPTP MO-
DEL OF PARKINSON'S DISEASE. ¹ Institute Higher Nervous Activity/Neurophysiology RAS,
Moscow; ² Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow; ³ Institute Gene Bi-

ology RAS, Moscow; ⁴ Koltzov Institute Biology Development RAS, Moscow; ⁵ Severtsov Institute Ecology/Evolution RAS, Moscow, Russia, e-mail: kovalzon@sevin.ru/

A group of mice with preliminary implanted (under general anesthesia) electrodes for cortical EEG and nuchal EMG was subjected to continuous baseline 24-hr video and digital polysomnographic recording with the 12/12 light/dark schedule, and then injected subcutaneously with 24 or 48 mg/kg of MPTP toxin or (the control group) saline. The recordings were continued for 2 weeks more. A significant increase in activity and the waking percentage as well as decrease in REM sleep and NREM sleep (tendency) during the dark period as compared to the baseline and control recordings was found. The effect was seen just on the 7th day following MPTP administration and became significant by the 14th day. The effect was more pronounced after 48 mg/kg injection than after 24. There were no changes during the light period. Morphological control revealed a 70 % and 35 % decreases in the amount of tyrosine hydroxylase positive neurons in substantia nigra/pars compacta after 48 and 24 mg/kg of MPTP, respectively, as compared to the saline group.

Key words: Parkinson's disease, experimental models, moving activity, wakefulness-sleep cycle.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 100. N 11. P. 00—00. 2014

Поиск ранних маркеров болезни Паркинсона является одной из приоритетных задач диагностики нейродегенеративных заболеваний. Известно, что болезнь Паркинсона сопровождается широким спектром нарушений цикла бодрствование-сон, которыми страдают по разным данным до 98 % больных [4]. К этим нарушениям относятся симптомы бессонницы (инсомнии), избыточная дневная сонливость (гиперсомния), парасомнии, нарушения дыхания и двигательной активности во сне и др. К инсомническим нарушениям при болезни Паркинсона относится снижение общего времени и эффективности ночного сна, а также частые ночные пробуждения. Часто отмечаются изменения фазы быстрого сна:¹ ее подавление, кошмарные сновидения и нарушения поведения (REM sleep behavioral disorders, RBD). Считается, что гиперсомнические симптомы и RBD являются наиболее ранними предвестниками болезни Паркинсона, возникая за несколько лет, а иногда даже за десятки лет (описанный в литературе рекорд — 28 лет!), до появления двигательных нарушений [9, 15]. Однако механизмы развития нарушений цикла бодрствование—сон при болезни Паркинсона остаются, по сути, неизвестными [4, 5, 15].

Прогресс в изучении патогенеза нейродегенеративных заболеваний зависит в первую очередь от разработки адекватных экспериментальных моделей. Одной из общепризнанных является введение 1-метил-4-фенил-1.2.3.7-тетрагидропиридина (МФТП) — модель паркинсонизма на мышах. Черным мышам линии C57BL/7 системно вводят нейротоксин МФТП, избирательно разрушающий дофаминергическую систему. Эффект этого токсина зависит от дозировки и режима введения. Так, недавно было показано, что двукратное введение 12 мг/кг МФТП (с 2-часовым интервалом) имитирует доклиническую, а четырехкратное — раннюю клиническую стадии паркинсонизма [17]. Однако изменения цикла бодрствование—сон на этих моделях по сравнению с контролем ранее не изучались. Это и явилось целью настоящей работы.

¹ Фаза быстрого (парадоксального, REM) сна — особое состояние организма теплокровных животных, периодически возникающее во время сна (у взрослого человека — каждые полтора часа) и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью головного мозга, полным подавлением тонического мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подергиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания. Именно в этом состоянии снятся сны. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения [1, 3].

МЕТОДИКА

Протокол экспериментов был одобрен этическими комитетами участвующих в исследовании институтов. Мышам линии C57BL/7 в возрасте 2.5—3 месяцев и массой 25—30 г под авертиновым наркозом вживляли субдуральные электроды для хронической регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) лобно-теменного неокортекса, а также электромиограммы (ЭМГ) заднешейных мышц. Животных помещали в небольшие индивидуальные звукоизолированные боксы, снабженные высокочувствительными модульными видеокамерами, подключенными к видеорегистратору, выход которого в свою очередь был подсоединен к USB-порту компьютера. Животные находились при световом режиме 12/12 (09—21 ч — яркий белый свет, 21—09 ч — слабый красный), температуре 24—27 °С и неограниченном доступе к воде и пище. Для непрерывной регистрации ЭЭГ и ЭМГ в условиях свободного передвижения каждое животное было постоянно подсоединено посредством гибкого кабеля и вращающегося токосъемника к входу цифрового электроэнцефалографа, выход которого в свою очередь был подключен к USB-порту компьютера. Регистрацию, просмотр и анализ записей ЭЭГ, ЭМГ, видеомониторинг и видеотрекинг, дающий количественную оценку уровня двигательной активности в условных единицах за каждый час записи, выполняли с помощью пакета специальных программ.

По истечении недельного периода проводили фоновую 24-часовую запись ЭЭГ, ЭМГ, двигательной активности и видеорегистрацию поведения, после чего проводили двух- или четырехкратные введения МФТП — предшественника нейротоксина, разрушающего дофаминергическую систему, в дозе 12 мг/кг и объеме 0.3 мл подкожно. Контрольным животным производили аналогичные инъекции 0.3 мл физиологического раствора. Интервал между введениями составлял 2 ч. Затем в течение двух недель проводили круглосуточную непрерывную запись ЭЭГ, ЭМГ, регистрацию поведения (видеомониторинг) и двигательной активности (видеотрекинг).

Проводили визуальный анализ полученных полисомнограмм (ЭЭГ, ЭМГ) по 20-секундным эпохам. По общепринятым критериям выделяли состояния бодрствования, медленного и быстрого сна [14]. Статистический анализ проводили с помощью непараметрических методов из пакета GraphPad/Prism-4.02 (дисперсионный анализ Фридмана и Крускал—Уоллиса, *post hoc* критерий Данна, критерии Вилкоксона и Манна—Уитни).

По окончании опытов животных под уретановым наркозом (>1 г/кг, внутривенно) перфузировали транскардиально 0.2 М фосфатным буфером (рН 7.4) с физиологическим раствором (0.9%-ный NaCl) (фосфатно-солевым буфером), а затем 4%-ным параформальдегидом на 0.2 М фосфатном буфере. Фиксированный мозг извлекали и постфиксировали 4%-ным раствором параформальдегида на 0.2 М фосфатном буфере, а затем инкубировали в 30%-ном растворе сахарозы на фосфатно-солевом буфере. Мозг замораживали в изопентане при –40 °С. Затем готовили фронтальные срезы толщиной 40 мкм. Каждый 4-й срез мозга толщиной 40 мкм, содержащий черную субстанцию (SNpc), последовательно инкубировали в фосфатно-солевом буфере, содержащем: 1) моноклональные антитела мыши к тирозингидроксилазе (1 : 200) (ТГ, Sigma США) с 2%-ным раствором нормальной сыворотки лошади и 0.3 % Triton X100 (Sigma, США) при 4—8 °С в течение 12 ч; 2) биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши (1 : 200) (Vector Laboratories, США) при 20 °С в течение 2 ч; 3) авидин-биотин-комплекс, связанный с пероксидазой хрена (Vector Laboratories) при 20 °С в течение 1 ч. Затем выявляли пероксидазу с помощью 0.03%-ного раствора диаминобензидинтетра-

гидрохлорида с 0.05 % H_2O_2 (Sigma, США). Окрашенные срезы монтировали на стекла и заключали в 50%-ный глицерин. Подсчет ТГ-иммунопозитивных тел нейронов проводили с помощью микроскопа Olympus IX81 (Япония), снабженного моторизованным предметным столиком Märzhäuser motorised stage (ФРГ), управляемого с компьютера, и цифровой фотокамерой Olympus DP72. Подсчет клеток осуществляли с монитора компьютера с использованием программы «Cell*» (Olympus Soft Imaging Solution GmbH). Клетки подсчитывали в компактной части черной субстанции (substantia nigra/pars compacta, SNpc) и вентральной области покрывки (ventral tegmental area, VTA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно результатам видеотрекинга (рис. 1), выявлен закономерный рост общей двигательной активности мышей после введения токсина в темный период суток. Животные, которым вводили токсин (4×12 мг/кг; $n = 7$), демонстрировали прогрессивное увеличение двигательной активности в темный (активный) период суток, так что к концу опыта ее уровень становится достоверно выше (+40 %; $p < 0.05$) по сравнению с фоном. Мыши, которым вводили меньшую дозу нейротоксина (2×12 мг/кг; $n = 7$), достоверного изменения двигательной активности не демонстрировали (не представлено). У контрольных животных ($n = 8$) происходило недостоверное колебание этого уровня около фонового значения. В светлый период суток (не представлено) никаких изменений уровня активности по сравнению с фоновыми значениями ни у животных, получивших инъекции нейротоксина, ни у контрольных животных не отмечалось.

Анализ результатов полисомнографии показал, что суммарная продолжительность (представленность) бодрствования в темное время суток после введения МФТП в обеих дозах (2×12 и 4×12 мг/кг, подкожно) претерпевала постепенный сдвиг в сторону увеличения, достигавший достоверности к 14-м суткам ($p < 0.05$), в то время как тот же показатель у контрольных жи-

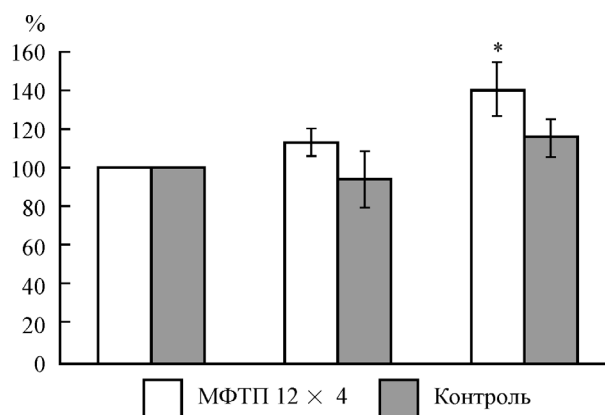


Рис. 1. Двигательная активность мышей в темный (активный) период суток по показателям видеотрекинга.

По оси ординат — уровень общей двигательной активности (фоновое значение = 100 %); по оси абсцисс — активность в фоне, на 7-е и 14-е сутки после введения токсина. Светлые столбики — животные, которым вводили токсин (4×12 мг/кг); темные столбики — контроль; * $p < 0.05$ от фона, $n = 6$ (Dunn's test).

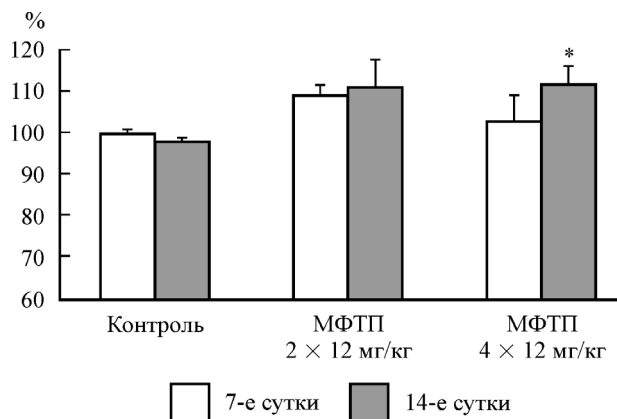


Рис. 2. Представленность бодрствования в темный период суток по показателям ЭЭГ и ЭМГ.

Графики показывают, на сколько процентов изменилась суммарная продолжительность бодрствования за 12-часовой темный период относительно фонового уровня, принятого за 100 %, в контроле, на 7-е и 14-е сутки после введения токсина МФТП (2 × 12 и 4 × 12 мг/кг). Светлые столбики — 7-е сутки, темные — 14-е сутки, * $p < 0.05$ от фона, $n = 6$.

вотных демонстрировал недостоверные колебания около фонового уровня (рис. 2). Представленность медленного сна в темное время суток после введения МФТП в обеих дозах претерпевала постепенный сдвиг в сторону уменьшения, хотя и не достигавший достоверности в силу большого разброса данных ($p = 0.57$; $n = 7$); в то же время тот же показатель у контрольных животных демонстрировал колебания около фонового уровня (рис. 3). Представленность быстрого сна в темное время суток после введения МФТП в большей дозе также снижалась; это снижение достигало достоверного уровня к 14-м суткам ($p < 0.05$), в то время как тот же показатель у контрольных животных демонстрировал недостоверные колебания около фонового уровня (рис. 4). В светлый период суток (не представлено) никаких изменений цикла бодрствование—сон по сравнению с контрольными мышами не наблюдалось.

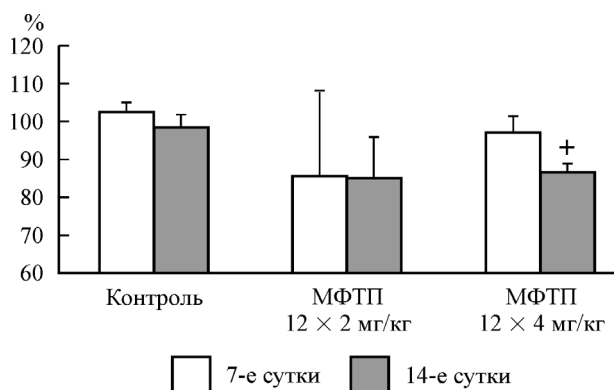


Рис. 3. Представленность медленного сна у контрольных животных и у мышей, которым вводили МФТП.

Обозначения те же, что и на рис. 2; + $p = 0.056$ от фона, $n = 6$.

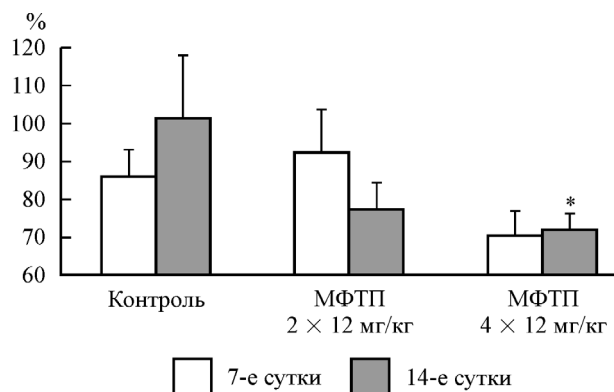


Рис. 4. Представленность быстрого сна в темный период суток.

Обозначения те же, что и на рис. 2. * $p < 0.05$ от фона, $n = 6$.

Морфоконтроль показал снижение количества ТГ-иммунопозитивных нейронов в SNpc после двух инъекций нейротоксина на 35 %, после четырех — на 70 % без заметного изменения количества окрашенных клеток в вентральной области покрышки среднего мозга (VTA) (рис. 5).

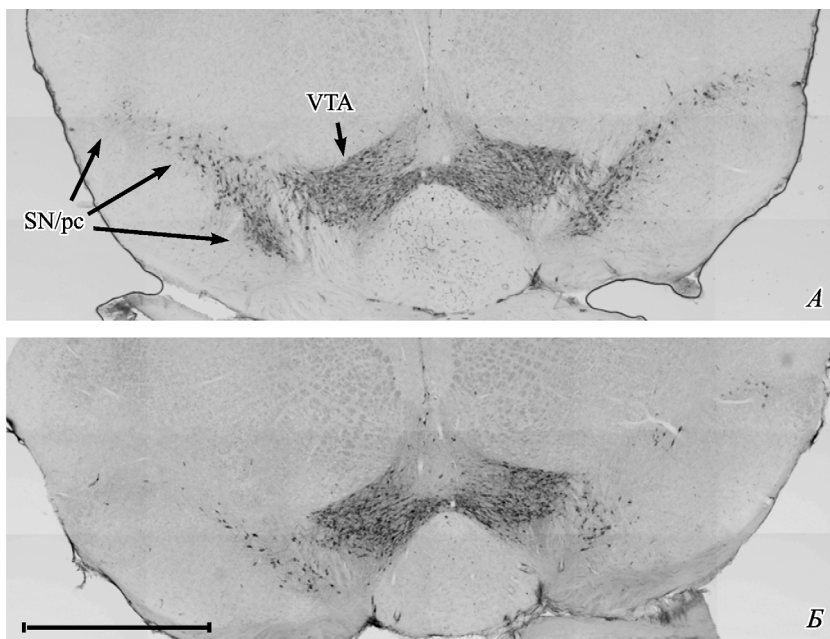


Рис. 5. Фронтальные срезы головного мозга мышей, иммуногистохимически окрашенные на маркерный белок дофаминергических нейронов ТГ в контроле (А) и через 2 недели после системного введения 4×12 мг/кг токсина МФТП (Б).

Заметно уменьшения количества ТГ-иммунопозитивных нейронов в компактной части черной субстанции (SNpc) после введения токсина. В вентральной области покрышки среднего мозга (VTA) эффект выражен слабее. Масштаб справа внизу — 1 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование подтвердило данные [17] о снижении количества ТГ-позитивных нейронов в области SNpc через 2 недели после введения 2×12 и 4×12 мг/кг нейротоксина МФТП. Меньшая доза вызывала снижение количества клеточных тел на 35 % (в работе [17] — на 27 %), а большая — на 70 % (в работе [17] — на 43 %). Различие полученных нами эффектов от таковых, приведенных в цитируемом исследовании [17], объясняется, вероятно, большим количеством животных, использованных для гистологического анализа в указанной работе ($n = 20$ против $n = 4$ в наших опытах), так что в нашей работе индивидуальные вариации играли значительную роль. Не исключено также и влияние отдаленных последствий операции и наркоза, повышающих чувствительность животных к токсину.

Выявленные в настоящем исследовании изменения двигательной активности и цикла бодрствование—сон на МФТП-моделях доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона у мышей позволяют прийти к выводу, что двух- и четырехкратные подкожные введения 12 мг/кг токсина, несмотря на умеренное (в первом случае) и значительное (во втором) снижение количества ТГ-позитивных нейронов в области SNpc, не вызывают выраженных нарушений цикла бодрствование—сон. В светлый, преимущественно неактивный период суток животные, получившие токсин, спали так же, как и контрольные особи. В активный период суток животные, получившие токсин, испытывали, видимо, моторный дискомфорт, из-за чего становились более «суетливыми» (что характерно и для больных с болезнью Паркинсона²); что подтверждается при просмотре видеозаписей. Это также отражалось в увеличении суммарной продолжительности бодрствования за счет уменьшения доли обеих фаз сна в темный период суток.

У пациентов в клинической стадии болезни Паркинсона, когда дегенерирует более половины нейронов SNpc, также обнаружено уменьшение времени всего сна (на 18 %) и времени быстрого сна (в 2 раза) по сравнению со здоровыми испытуемыми [16]. Однако эти эффекты возникают в ночной, неактивный для человека, период суток; в дневное время у этих больных отмечалась избыточная сонливость. Таким образом, несмотря на внешнюю схожесть, нарушения ночного сна у больных болезнью Паркинсона вряд ли могут быть прямо сопоставлены с результатами, полученными нами на моделях ранних стадий «мышинного» паркинсонизма.

Полученные нами результаты представляются довольно неожиданным, если учесть важную роль восходящей дофаминергической системы в регуляции цикла бодрствование—сон [1, 4, 13]. Исходя из этой роли можно было ожидать, что частичное разрушение нейронов SNpc приведет к снижению, а не повышению доли бодрствования в активный период суток (прямой эффект разрушения), а также к снижению доли быстрого сна — не в темный, а в светлый, неактивный, период (косвенный эффект) [4]. Показано, что МФТП в дозе 4×12 мг/кг вызывает значительные специфические моторные нарушения (снижение пробега и количества стоек в открытом поле, укорочение шага) [17].

Таким образом, выраженные морфологические и специфические двигательные нарушения на этой модели болезни Паркинсона *не сопровождаются* столь же выраженными изменениями цикла бодрствование—сон. Следует предположить, что нисходящая дофаминергическая система функционально

² «Первым, описанным изначально, характерным для паркинсонизма свойством больного являются *суетливость* (семенящая походка) и *пропульсии* (толчки). Суетливость проявляется в ускорении (и одновременном укорочении) шагов, движений, произнесения слов и даже мыслей...» [6].

гораздо более уязвима по отношению к разрушительному действию нейротоксина МФТП, чем восходящая. Высокая функциональная устойчивость восходящих активирующих систем лиссэнцефалического мозга грызунов к нейротоксинам отмечена и в других работах [1, 2]. Так, в работе [7] было показано, что локальные внутримозговые инъекции крысам сапоринсодержащих нейротоксинов, позволяющие «прицельно» разрушать химически специфичные нейронные тела, *не приводят* к значительным нарушениям цикла бодрствование—сон. Производимые этими авторами разрушения поражали до 75 % гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса, а также до 90 % норадренергических клеток синего пятна и холинергических базальных ядер переднего мозга, почти не затрагивая окружающих клеток. При этом оказалось, что одновременное разрушение одной, двух и даже трех активирующих систем у одних и тех же животных приводит через 20 дней лишь к минимальным изменениям цикла сон—бодрствование. Главным из этих изменений является двукратное снижение представленности бодрствования при переходе от светлого к темному периоду суток и быстрого сна — в светлое время суток [7]. Предполагается, что другие восходящие активирующие системы (а их насчитывается уже десяток [3]) принимают на себя выпадающие функции и компенсируют потерю разрушенных токсином клеток. Однако возможны и альтернативные точки зрения; так что, по сути, эти эффекты остаются пока неизученными [1, 2].

В целом разработка экспериментальных моделей паркинсонизма путем разрушения дофаминергических нейронов SNpc и VTA дала весьма противоречивые результаты в отношении сходства с симптомами нарушений цикла бодрствование—сон, характерными для больных болезнью Паркинсона. Так, частичное разрушение всех дофаминергических систем мозга мышей C57BL/7, вызванное 5-дневной ежесуточной однократной системной инъекцией 25 мг/кг МФТП, приводило лишь к умеренному увеличению представленности быстрого сна в определенные часы регистрации [14]. Эффект возникал через 20 дней после интоксикации и исчезал через 40 дней, несмотря на необратимое 30%-ное разрушение дофаминергических нейронов SNpc [1]. 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 дофаминергической системы оказались гораздо более чувствительными к введению фармакологических препаратов, модулирующих аминергические и холинергические системы мозга, чем контрольные животные [10].

Резюмируя, можно отметить, что мышьяная МФТП-модель паркинсонизма, по-видимому, вполне адекватная для изучения специфических моторных симптомов болезни Паркинсона, может быть лишь с осторожностью применена для исследования нарушений цикла бодрствование—сон на ранних стадиях заболевания. К такому выводу в последнее время приходят и другие авторы [5, 8, 12, 13], так как до сих пор не получено ни одной нейротоксической модели досимптомной стадии болезни Паркинсона с нарушением сна. Необходимо разработка и изучение новых моделей болезни Паркинсона. Так, учитывая важнейшую роль RBD как фактора, предшествующего развитию си-

нуклеопатий у 80 % больных, разработаны модели этого нарушения путем разрушения сублатеродорзального ядра моста или гигантоклеточного ретикулярного ядра продолговатого мозга у взрослых кошек, крыс и мышей, а также у ювенильных крыс. А у обезьян-мармозеток системные дозы МФТП, вызывающие небольшие двигательные нарушения в бодрствовании, приводили к появлению мышечного тонуса в быстром сне — предвестнику RBD [15].

Исследование поддержано грантами РФФИ (проекты № 13-04-00327а, 13-00-40200К), программы «Молекулярная и клеточная биология» и программы президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Ковальзон В. М. Мозг и сон: от нейронов — к молекулам. Журн. высш. нерв. деятельности. 73 (1) : 48—70. 2013.
- [2] Ковальзон В. М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование—сон. Физиология человека. 39 (7) : 13—23. 2013.
- [3] Ковальзон В. М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование—сон. Физиология человека. 37 (4) : 124—134. 2011.
- [4] Ковальзон В. М., Завалко И. М. Цикл бодрствование—сон и болезнь Паркинсона. Нейрохимия. 30 (3) : 193—207. 2013.
- [5] Пастухов Ю. Ф. Изменения характеристик парадоксального сна — ранний признак болезни Паркинсона. Журн. высш. нерв. деятельности. 73 (1) : 75—85. 2013.
- [6] Сакс О. Пробуждения. М. Астрель. 2013.
- [7] Blanco-Centurion C., Gerashchenko D., Shiromani P. J. Effects of saporin-induced lesions of three arousal populations on daily levels of sleep and wake. J. Neurosci. 27 (51) : 14041—14048. 2007.
- [8] Fifel K., Dkhissi-Benyahya O., Cooper H. M. Lack of long-term changes in circadian, locomotor, and cognitive functions in acute and chronic MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,7-tetrahydropyridine) mouse models of Parkinson's disease. Chronobiol. Intern. 30 (7) : 741—755. 2013.
- [9] Iranzo A. Sleep — wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. J. Neurol. Sci. 310 : 283—285. 2011.
- [10] Laloux C., Derambure P., Jacquesson J.-M., Bordet R., Destée A., Monaca C. The effects of serotonergic, noradrenergic, cholinergic and dopaminergic drugs on vigilance states in MPTP-treated mice. Brain Res. 1171 : 79—87. 2007.
- [11] Laloux C., Derambure P., Kreisler A., Houdayer E., Brueziere S., Bordet R., Destée A., Monaca C. MPTP-treated mice: long-lasting loss of nigral TH-ir neurons but not paradoxical sleep alterations. Exp. Brain Res. 187 : 735—742. 2008.
- [12] Le W., Sayana P., Jankovic J. Animal models of Parkinson's disease: A gateway to therapeutics? Neurotherapeutics. 11 : 92—110. 2014.
- [13] Lima M. M. S. Sleep disturbances in Parkinson's disease: The contribution of dopamine in REM sleep regulation. Sleep Med. Rev. 17 (5) : 377—375. 2012.
- [14] Monaca C., Laloux C., Jacquesson J.-M., Gelé P., Maréchal X., Bordet R., Destée A., Derambure P. Vigilance states in a parkinsonian model, the MPTP mouse. Eur. J. Neurosci. 20 (9) : 2474—2478. 2004.
- [15] Peever J., Luppi P.-H., Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. Trends Neurosci. 37 (5) : 279—288. 2014.
- [16] Shpirer I., Miniovitz A., Klein C., Goldstein R., Prokhorov T., Theitler J., Pollak L., Rabey J. M. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: A polysomnography study. Movement Disorders. 21 (9) : 1432—1438. 2007.
- [17] Ugrumov M. V., Khaindrava V. G., Kozina E. A., Kucheryanu V. G., Bocharov E. V., Kryzhanovskiy G. N., Kudrin V. S., Narkevich V. B., Klodt P. M., Rayevskiy K. S., Pronina T. S. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. Neuroscience. 181 : 175—188. 2011.

Поступила 7 V 2014
После доработки 16 VII 2014