

Изменения характеристик сна и суммарной двигательной активности в модели доклинической стадии болезни Паркинсона у старых крыс

В.В. СИМОНОВА, М.А. ГУЗЕЕВ, М.Н. КАРПЕНКО, Т.С. ШЕМЯКОВА, И.В. ЕКИМОВА, Ю.Ф. ПАСТУХОВ

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценка изменений временных характеристик цикла сон—бодрствование и суммарной двигательной активности у старых крыс в модели доклинической стадии болезни Паркинсона (БП). **Материал и методы.** У старых крыс (19—20 мес) популяции Вистар воспроизведена модель пролонгированной (до 21 сут) модели доклинической стадии БП на основе нарастающего угнетения протеасомной системы с помощью интраназального введения специфического ингибитора лактацистина дважды с недельным интервалом. Телеметрическую регистрацию показателей суточного цикла сон—бодрствование проводили одновременно с видеозаписью суммарной двигательной активности. Дофамин определяли в дорсальном стриатуме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты и заключение.** В разные сроки (13—21 сут) доклинической стадии впервые выявлены: увеличение дремоты в активной фазе суток, что можно сопоставить с повышением дневной сонливости у пациентов с БП; предположительно компенсаторное усиление на электроэнцефалограмме дельта-волновой активности, указывающее на увеличение глубокой фазы медленноволнового сна; уменьшение суммарной двигательной активности в состояниях медленноволнового сна и дремоты и сопряженное с этими изменениями падение содержания дофамина в дорсальном стриатуме до уровня, характерного для доклинической стадии. Возрастание дремоты и снижение суммарной двигательной активности в состояниях сна, отражающие дефицит дофамина в nigrostriatal системе, могут быть рекомендованы для апробации в клинических исследованиях как ранние незатратные маркеры доклинической стадии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, доклиническая стадия, протеасомная система, сон, суммарная двигательная активность, дофамин.

Changes in characteristics of sleep-wake cycle and motor activity at the preclinical stage of Parkinson's disease in old rats

V.V. SIMONOVA, M.A. GUZEEV, M.N. KARPENKO, T.S. SHEMYAKOVA, I.V. EKIMOVA, YU.F. PASTUKHOV

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Objective. To assess the changes in temporal characteristics and total motor activity (MA) during the sleep-wake cycle in old rats in the model of the preclinical stage of Parkinson's disease (PD). **Material and methods.** Progressing inhibition of proteasome system and prolonged (up to the 21st day) development of the preclinical stage of PD in 19—20-month Wistar rats was caused by the specific proteasomal inhibitor lactacystin administered twice with a week interval. Telemetric monitoring of sleep-wake cycle was performed along with the video recording of MA. Dopamine level in the dorsal striatum was measured by high-performance liquid chromatography. **Results.** During the 13—21st days, the preclinical stage of PD in old rats was characterized by the following features: 1) increased drowsiness in the active (dark) phase of day that can be compared with the excessive daytime sleepiness in patients with PD; 2) growth of delta-activity indicating presumably a compensatory increase in the deep slow-wave sleep (SWS) stage; 3) decreased MA during SWS and drowsiness, which was coupled with the lowered dopamine level in the dorsal striatum typical for the preclinical stage of PD. **Conclusion.** Both increased drowsiness and reduced MA during sleep, reflecting dopamine deficit in the nigrostriatal system, may be recommended for using in clinical research as inexpensive early markers of the preclinical stage of PD.

Keywords: Parkinson's disease, preclinical stage, proteasome system, sleep, total motor activity, dopamine.

Болезнь Паркинсона (БП), занимающая по частоте второе место в ряду нейродегенеративных заболеваний, по-прежнему остается неизлечимой. Разработка эффективной терапии осложняется вследствие того, что моторные нарушения (тремор покоя, бради- и олигокинезия, мышечная ригид-

ность), служащие обоснованием для постановки диагноза, проявляются только через десятилетия после начала заболевания, когда гибель дофаминергических нейронов черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме уже необратимы [1, 2]. Нейродегенеративный процесс при БП охваты-

вают несколько структур головного мозга и затрагивает периферическую нервную систему [3], приводя к появлению немоторных симптомов болезни [4, 5]. До 80—90% пациентов с БП имеют расстройства сна и поведения [6—10], которые могут быть представлены бессонницей, фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, парасомнией в виде парадоксального сна без мышечной атонии (rapid eye movement sleep behavioral disorder — RBD), а также кошмарными сновидениями, сногворением, ночными галлюцинациями. Тем не менее вопрос о том, какие нарушения сна могут рассматриваться в качестве ранних маркеров БП, к настоящему моменту остается дискуссионным [8].

Имеющиеся на сегодняшний день способы лечения БП направлены главным образом на коррекцию возникающего в головном мозге нейрохимического дисбаланса и общее улучшение качества жизни пациентов [11], однако эффективность этого подхода достаточно ограничена [12]. Поскольку именно на начальной стадии БП нейропротективная терапия наиболее действенна, первостепенной задачей для неврологов и физиологов является поиск комплекса надежных маркеров для ранней диагностики заболевания [8, 13]. Следовательно, особое внимание должно быть уделено созданию адекватных моделей доклинической стадии БП у животных.

Ранее разработаны модели доклинической стадии БП у крыс среднего возраста (6—7 мес) [1, 14, 15], основанные на применении лактацистина — специфического ингибитора убиквитин-протеасомной системы (УПС). УПС в норме обеспечивает избирательную деградацию аномальных и поврежденных белков [16], в том числе олигомеров альфа-синуклеина, накопление которого в клетках сопровождается массовой гибелью нейронов при БП. Согласно современным представлениям о молекулярных механизмах патогенеза БП, нарушение работы УПС вносит значительный вклад в развитие заболевания [17—19]. Локальное введение лактацистина в черную субстанцию вызывает увеличение парадоксального сна как немоторного признака БП [14], а его интраназальное введение приводит к увеличению переходного состояния дремоты и спокойного бодрствования со сниженной сократительной активностью мышц у взрослых крыс [15, 20]. Моторные дисфункции при этом не обнаруживаются, что характерно для доклинической стадии БП [21].

Поиск ранних маркеров БП осложняется тем, что болезнь возникает, как правило, при старении организма, и ее развитие сопровождается утяжелением многих немоторных симптомов, характерных для стареющего мозга. В связи с этим цель настоящего исследования состояла в том, чтобы изучить изменения временных характеристик состояний су-

точного цикла сон—бодрствование и суммарной двигательной активности в каждом из этих состояний у старых крыс в модели доклинической стадии БП.

Материал и методы

Экспериментальная работа проведена на крысах-самцах популяции Вистар возрастом 19—20 мес и массой тела 400—450 г. Полисомнографическое исследование выполнено на 7 животных, биохимическое — на 14 животных. Животных содержали в свето- и звукоизолированной экспериментальной камере при температуре окружающей среды 22 ± 1 °С, фотопериоде 12/12 ч (5:00—17:00 — свет) и свободном доступе к воде и пище. До начала эксперимента крыс адаптировали к условиям камеры в течение 2 нед. Все экспериментальные процедуры с животными были проведены с соблюдением биоэтических правил, предъявляемых этической комиссией ИЭФБ РАН.

Моделирование доклинической стадии БП. Для приближения к длительным срокам развития БП у человека была выбрана пролонгированная модель доклинической стадии БП, основанная на двукратном интраназальном введении лактацистина («Enzo Life Sciences», США) [15]. Лактацистин в дозе 125 мкг, растворенный в 10 мкл апиrogenного фосфатного буфера (0,1 М, pH 7,4), вводили крысам в каждую ноздрю дважды с интервалом 7 сут. Таким образом, суммарная доза лактацистина составила 500 мкг для каждого животного.

Регистрация и анализ состояний бодрствования и сна. Компьютерная регистрация полисомнограмм осуществлялась в условиях свободного поведения животных с помощью телеметрического оборудования Dataquest A.R.T. System (DSI, США). Под общим наркозом (золетил, 70 мг/кг, внутримышечно) крысе вживляли подкожно телеметрический модуль 4ЕТ (DSI, США) для регистрации электроэнцефлограммы (ЭЭГ), электроокулограммы глазных мышц (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ) мышц шеи, температуры тела. Регистрацию электрофизиологических показателей начинали через 10—14 сут после проведения операции; суточные записи проводили непрерывно в течение 24 ч, начиная с темной фазы суток (17:00—05:00). Контрольные записи выполняли через 1 нед после введения фосфатного буфера ($n=7$), экспериментальные записи у тех же животных регистрировали через 13—14 сут (2 нед) и 20—21 сут (3 нед) после первого введения лактацистина. Идентификацию состояний цикла сон—бодрствование и количественный анализ данных проводили с использованием программы Sleep_Pro (DSI, США). При обработке данных анализировали временные характеристики (общее время, длительность и число эпизодов) состояний бодрствования,

дремоты, медленноволнового и парадоксального сна. Амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ вычисляли с помощью быстрого преобразования Фурье. Эпоха анализа всех показателей составляла 10 с; для каждого из состояний рассчитывали среднее значение исследуемых показателей за 12 ч темной (активной) и светлой (неактивной) фаз суток и 24 ч.

Анализ двигательной активности в цикле сон—бодрствование. Параллельно с телеметрической записью полисомнограмм регистрировали двигательную активность животных с помощью видеокамеры с инфракрасной подсветкой. Для оценки этого параметра применялся разработанный в среде MATLAB алгоритм, автоматически детектирующий движения с временным разрешением 1 с. Движения разделялись на 4 типа в зависимости от площади двигающегося фрагмента относительно общей площади животного в кадре в соответствии со следующими порогом: I тип (движение 0,1—1% от общей площади тела животного) — мелкие, преимущественно фазические движения отдельных частей тела и головы, моргания глаз; II тип (1—10%) — выраженные движения отдельных конечностей или хвоста, вздрагивания головы; III тип (10—40%) — одновременное движение нескольких конечностей, значительные движения головы или всего тела животного; IV тип (40—100%) — движение всего тела животного, в основном связанное с перемещением по клетке. Далее с помощью программы Sleep_Pro данные видеорегистрации синхронизировались с полисомнограммой с точностью 1 с. Использование этой методики позволило впервые определить изменения суммарной двигательной активности (сумма всех 4 типов движений) в модели доклинической стадии БП у крыс во всех состояниях цикла сон—бодрствование.

Определение содержания дофамина выполнено в отдельной группе животных, которых декапитировали на 21-е сутки после первого введения лактацистина (опытная группа, $n=7$) или его растворителя — фосфатного буфера (контрольная группа, $n=7$). Головной мозг извлекали, из правой половины мозга выделяли дорсальный стриатум. Образцы ткани взвешивали, охлаждали в жидком азоте и хранили при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание дофамина в гомогенате клеток дорсального стриатума определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе LC-20 («Shimadzu», Япония) с использованием обращенно-фазовой колонки (длина алкильной цепи C18). Определение концентрации дофамина проводили с помощью метода внешнего стандарта при потенциале $+0,70\text{ В}$ и выражали в нг/мг белка. Состав подвижной фазы: 75 мМ фосфатный буфер, содержащий 2 мМ лимонной кислоты (рН 4,6), 0,1 мМ октансульфоновой кислоты и 15%

ацетонитрила (V/V). Скорость элюции подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин.

Статистическая обработка. С учетом характера распределения данных, изменения в характеристиках цикла сон—бодрствование оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни. Для анализа биохимического показателя применяли *t*-критерий Стьюдента для двух независимых выборок с неравными дисперсиями. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Анализ данных, полученных с помощью суточной телеметрической регистрации полисомнограмм, не выявил изменений в общем времени, числе и длительности эпизодов медленноволнового сна, парадоксального сна и бодрствования у старых крыс в модели доклинической стадии БП (рис. 1). Отмечалось небольшое повышение дремоты на 13—14-е сутки после введения лактацистина, на 20—21-е сутки общее время дремоты значимо возрастало по сравнению с контролем в темной фазе суток ($p<0,05$) и в среднем за сутки ($p<0,05$), что было обусловлено увеличением длительности эпизодов этого состояния с $45\pm 1,99$ до $49\pm 1,82$ с ($p<0,05$).

Изменения относительной спектральной плотности ЭЭГ в дельта-диапазоне в эпизодах медленноволнового сна у старых крыс в модели доклинической стадии БП оказались разнонаправленными. У 2 животных с исходно выраженным преобладанием волн дельта-диапазона в медленноволновом сне отмечено незначительное снижение этого показателя. Однако у большинства (70%) старых крыс, характеризующихся изначально пониженным уровнем дельта-волновой активности, относительная спектральная плотность в дельта-диапазоне в медленноволновом сне увеличивалась в период с 13 по 21 сут после введения лактацистина (на 10% относительно контрольного уровня, $p<0,05$). В те же сроки после первого введения лактацистина изменений в значениях тонуса шейных мышц в состояниях сна и бодрствования и в суточных ритмах температуры тела у старых крыс не выявлено.

При оценке с помощью методики видеорегистрации изменения в уровне суммарной двигательной активности у старых крыс (рис. 2) в темное (активное) время суток во время медленноволнового сна ($p<0,05$) выявлялись в более ранние сроки по сравнению с другими состояниями, начиная со 2-й недели после введения лактацистина (13—14-е сут). На 20—21-е сут общая двигательная активность животных снижалась во время бодрствования в светлой (неактивной) фазе ($p<0,05$) и в среднем за сутки ($p<0,05$); наибольший вклад вносили крупные движения III и IV типов, которые составили около 75%

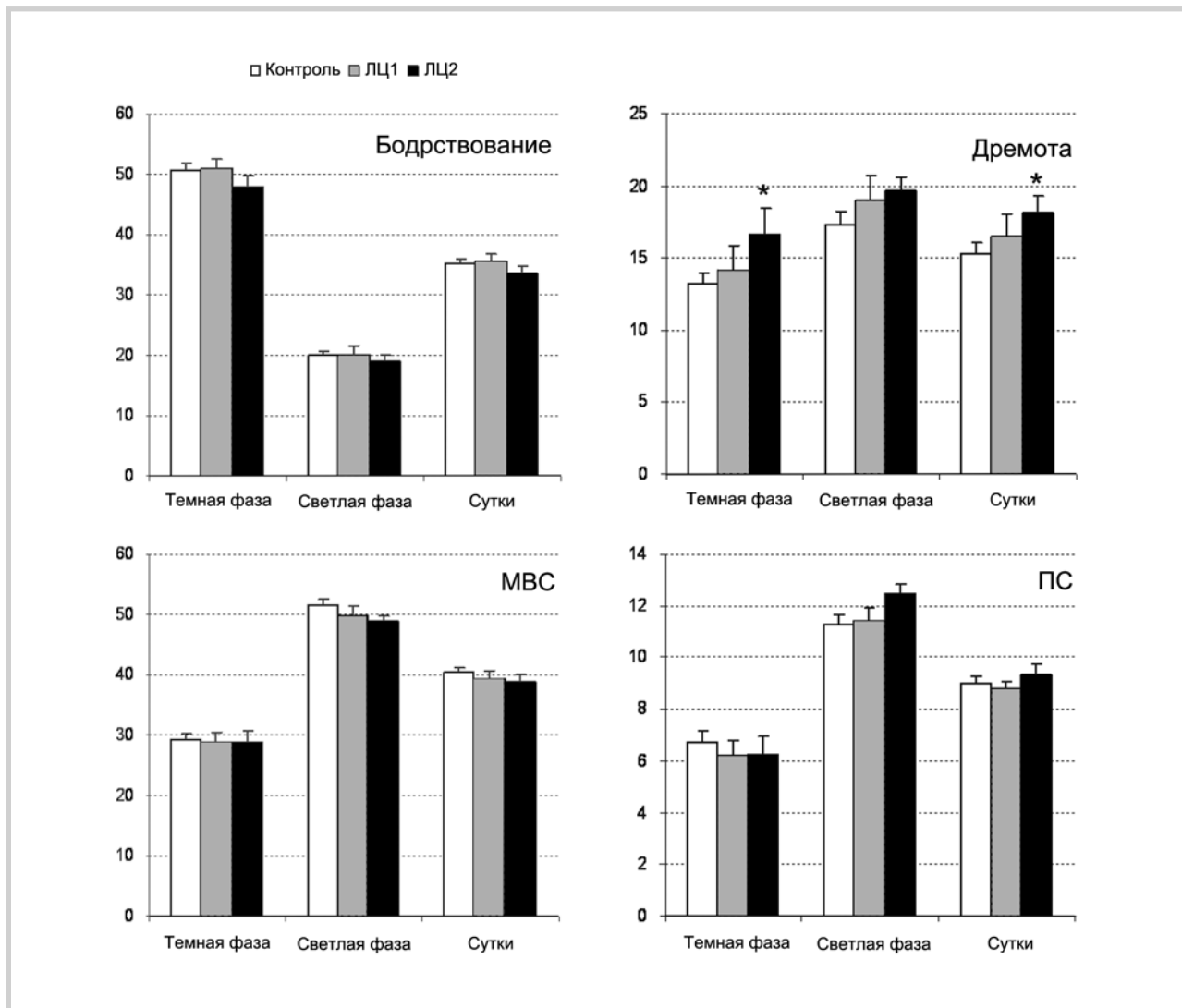


Рис. 1. Изменение общего времени состояний цикла сон—бодрствование у старых крыс через 13—14 сут (ЛЦ1) и 20—21 сут (ЛЦ2) после первого введения лактацистина.

МВС — медленноволновый сон; ПС — парадоксальный сон.

По оси ординат — общее время регистрации (%). Здесь и на рис. 2 значения указаны как среднее арифметическое ± стандартная ошибка; * — различия с контролем достоверны при $p < 0,05$.

общего количества движений в бодрствовании. В состояниях дремоты и медленноволнового сна двигательная активность уменьшалась в темной фазе ($p < 0,01$) и в среднем за сутки ($p < 0,01$) преимущественно за счет движений I и II типов, занимающих 65% (в дремоте) и 75% (в медленноволновом сне) от общего количества движений. Изменения физических движений, характерных для парадоксального сна, в модели доклинической стадии БП у старых крыс не найдены.

Изменения суммарной двигательной активности через 21 сут после первого введения лактацистина оказались сопряженными с развитием дефицита дофамина в дорсальном стриатуме. Согласно полученным данным, содержание дофамина в стриатуме

снижается на 48% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем: от $129 \pm 8,3$ нг/мг белка в контроле до $67 \pm 2,1$ — в эксперименте.

Обсуждение

Согласно современным представлениям о молекулярных механизмах патогенеза БП, большой вклад в нейродегенеративный процесс вносят дисфункция УПС и, как следствие, накопление аномальных белковых молекул и нейротоксических агрегатов белка α -синуклеина [1, 8, 17—19]. В настоящей работе для моделирования доклинической стадии БП у старых животных впервые применен разработанный ранее протокол интраназальной до-

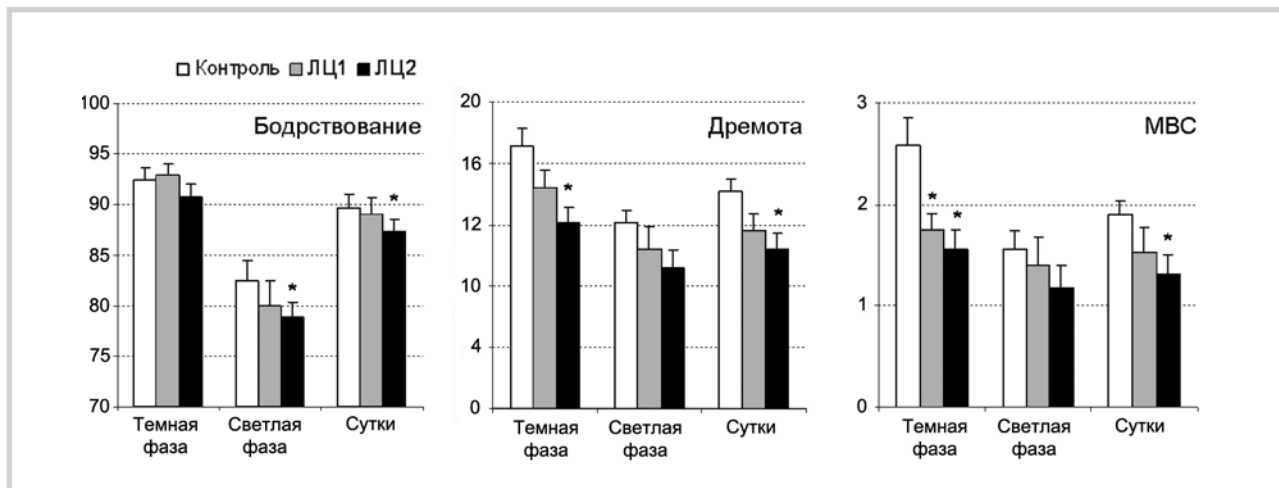


Рис. 2. Изменение суммарной двигательной активности в бодрствовании, дремоте и медленноволновом сне (МВС) у старых крыс через 13—14 сут (ЛЦ1) и 20—21 сут (ЛЦ2) после первого введения лактацистина.

По оси ординат — общее время регистрации двигательной активности в данном состоянии (%).

ставки в мозг природного ингибитора протеасомной системы лактацистина [15]. Двукратное введение лактацистина и увеличение периода наблюдения за животными до 3 нед после первого введения позволило исключить острые эффекты препарата и приблизить сроки развития доклинической стадии БП в модели на животных к длительным срокам развития заболевания у человека [14, 15]. Ранее при моделировании БП у взрослых (6—7 мес) крыс по такой схеме показано, что морфологические и функциональные изменения в нигростриатной системе соответствуют доклинической стадии и не сопровождаются появлением моторных феноменов, характерных для клинической стадии БП [21]. Помимо основных патоморфологических признаков, данная модель воспроизводит у взрослых крыс симптомы нарушений сна, тревожноподобного поведения и когнитивных функций на начальном этапе нейродегенерации в модели БП [15, 20, 22].

При анализе данных полисомнографии у старых крыс в модели доклинической стадии БП впервые выявлено повышение представленности дремоты, особенно выраженное в темное время суток, которое для крыс является активной фазой. Сходные изменения найдены и у взрослых животных [15, 20] и могут рассматриваться как ранний немоторный признак, который соответствует повышенной дневной сонливости у пациентов с БП, встречающейся с частотой от 12—15 [23, 24] до 50 [25, 26] и 85% [27] в зависимости от возраста и стадии заболевания.

В отличие от взрослых крыс [15, 20], у старых животных после введения лактацистина не происходило достоверного снижения общего времени медленноволнового сна и увеличения числа его более коротких эпизодов, которое свидетельствовало

бы об усилении фрагментации сна. Различия между взрослыми и старыми крысами в модели доклинической стадии БП отражались также на спектральных характеристиках медленноволнового сна. У взрослых крыс после введения лактацистина дельта-волновая активность в медленноволновом сне и представленность глубокого медленноволнового сна отчетливо снижались по сравнению с контролем [20], а у 70% старых крыс наблюдалось предположительно компенсаторное усиление дельта-волновой активности, указывающее на увеличение глубокой фазы медленноволнового сна. Наличие возрастных особенностей при моделировании БП показывает важность разработки адекватных моделей для исследования механизмов патогенеза и поиска ранних признаков заболеваний, ассоциированных со старением.

С помощью новой методики видеорегистрации определены изменения суммарной двигательной активности у старых крыс в течение каждого состояния в суточном цикле сон—бодрствование. Впервые выявлено ее выраженное уменьшение в эпизодах дремоты и медленноволнового сна и менее выраженное — в бодрствовании. Изменения в эпизодах медленноволнового сна были обнаружены раньше остальных — уже на 13—14-е сутки после введения лактацистина. Увеличение дремоты и уменьшение суммарной двигательной активности оказались сопряжены с падением содержания дофамина в дорсальном стриатуме на 48%, что соответствует его уровню в доклинической стадии БП по сравнению с уровнем падения дофамина на 60—70% в клинической стадии [28, 29]. Дисфункция дофаминергической нигростриатной системы при моделировании доклинической стадии БП у крыс при старении может являться причиной снижения суммарной двига-

тельной активности в состояниях сна и бодрствования.

На основе полученных данных сделан вывод, что возрастание дремоты и снижение суммарной двигательной активности в состояниях суточного цикла сон—бодрствование, отражающие доклинический дефицит дофамина в nigrostriатной системе, являются ранними предвестниками развития моторных дисфункций, характерных для клинической стадии БП. Эти показатели могут быть реко-

мендованы для апробации в клинических исследованиях как ранние незатратные маркеры доклинической стадии БП.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект №16-15-00278). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Чеснокова А.В. *Молекулярные механизмы патогенеза болезни Паркинсона и перспективы превентивной терапии. Нейродегенеративные заболевания — от генома до целостного организма. Часть I. Моторная функция и ее регуляция в норме и при патологии.* Под ред. Угрюмова М.В. М.: Научный мир; 2014. [Pastukhov YuF, Ekimova IV, Chesnokova AV. *Molekulyarnye mekhanizmy patogeneza BP i perspektivy preventivnoi terapii. Neurodegenerativnye zabol-evaniya — ot genoma do tselostnogo organizma. Chast' I. Motornaya funktsiya i ee regulyatsiya v norme i pri patologii.* Pod red. Ugryumova M.V. M.: Nauchnyi mir; 2014. (In Russ.).]
2. Ugrumov MV, Khaindrava VG, Kozina EA, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Kryzhanovsky GN, Kudrin VS, Narkevich VB, Klodt PM, Rayevsky KS, Pronina TS. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience*. 2011;5(181):175-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.007>
3. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
4. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*. 2007;22(11):1623-1629. <https://doi.org/10.1002/mds.21586>
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Попов Г.Р., Волкова Н.А., Пастухов Ю.Ф., Пронина Т.С., Чеснокова А.Ю., Екимова И.В. *Болезнь Паркинсона. Клиника, диагностика и лечение. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты.* Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука; 2010. [Gusev EI, Gekht AB, Popov GR, Volkova NA, Pastukhov YuF, Pronina TS, Chesnokova AY, Ekimova IV. *Bolezn' Parkinsona. Klinika, diagnostika i lechenie. Neurodegenerativnye zabol-evaniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty.* Pod red. Ugryumova M.V. M.: Nauka; 2010. (In Russ.).]
6. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Перстнев С.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона и способы их коррекции. *Доктор.Ру*. 2012;5:29-34. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV, Perstnev SV. Narusheniya sna pri BP i sposoby ikh korrektsii. *Doktor.Ru*. 2012(5):29-34. (In Russ.).]
7. Swick TJ, Ondo WG. Parkinson's Disease and Sleep/Wake Disturbances. In: Monti J., Pandi-Perumal S., Chokroverty S., eds. *Dopamine and Sleep*. Springer, Cham; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46437-4_7
8. Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик парадоксального сна — ранний признак БП. *Журнал ВЖД*. 2013;63(1):75-85. [Pastukhov YuF. Izmeneniya kharakteristik paradoksal'nogo sna — rannii priznak BP. *Zhurnal VND*. 2013;63(1):75-85. (In Russ.).] <https://doi.org/10.7868/s0044467713010103>
9. Friedman JH, Millman RP. Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *CNS Spectrums*. 2008;13(4):12-17. <https://doi.org/10.1017/S1092852900017272>
10. French JT, Muthusamy KA. A review of sleep and its disorders in patients with parkinson's disease in relation to various brain structures. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:114. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00114>
11. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кула Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. [Levin OS, Artem'ev DV, Bril' EV, Kulua TK. Bolezn' Parkinsona: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;1(102):45-51. (In Russ.).]
12. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? *Annals of neurology*. 2008;64(S2):56-64. <https://doi.org/10.1002/ana.21453>
13. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders*. 2006;21(7):916-923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>
14. Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю., Якимчук А.А., Екимова И.В., Романова И.В., Худик К.А. Изменения сна при дегенерации черной субстанции, вызванной ингибитором протеасомы лактацистиним. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010;96(12):1190-1202. [Pastukhov YF, Chesnokova AY, Yakimchuk AA, Ekimova IV, Romanova IV, Khudik KA. Changes in Sleep during Degeneration of Neurons in the Substantia Nigra Induced by the Proteasome Inhibitor Lactacystin. *Neurosci Behav Physiol*. 2012;42(4):392-400. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1007/s11055-012-9578-y>
15. Екимова И.В., Симонова В.В., Гузеев М.А., Лапшина К.В., Чернышев М.В., Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик сна в модели доклинической стадии БП у крыс, созданной на основе ослабления активности убиквитин-протеасомной системы головного мозга. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2016;52(6):413-422. [Ekimova IV, Simonova VV, Guzeev MA, Lapshina KV, Chernyshev MV, Pastukhov YuF. Changes in sleep characteristics of rat preclinical model of Parkinson's disease based on attenuation of the ubiquitin—proteasome system activity in the brain. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016;52(6):463-474. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/s1234567816060057>
16. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin—proteasome system. *Trends Cell Biol*. 2014;24(6):352-359. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.12.003>
17. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean P. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathol*. 2012;124(2):153-172. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1004-6>
18. Zheng Q, Huang T, Zhang L, Zhou Y, Luo H, Xu H, Wang X. Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:1-10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00303>
19. McNaught K, Perl D, Brownell A, Olanow C. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(1):149-162. <https://doi.org/10.1002/ana.20186>
20. Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Чернышев М.В., Гузеев М.А., Шемьякова Т.С., Екимова И.В. Признаки нарушений сна и поведения, сигнализирующие о начальном этапе нейродегенерации в модели БП. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017;53(5):383-386. [Pastukhov YF, Simonova VV, Chernyshev MA, Guzeev MA, Shemyakova TS, Ekimova IV. Signs of sleep and behavior disorders indicating the initial stage of neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017;53(5):431-434. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/s0022093017050106>
21. Плаксина Д.В., Екимова И.В., Карпенко М.Н., Пастухов Ю.Ф. Оценка функционального состояния nigrostriатной системы мозга в экспериментальной модели доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*.

- 2017;53(5):386-388. [Plaksina DV, Ekimova IV, Karpenko MA, Pastukhov YF. Functional assessment of the nigrostriatal system in a rat preclinical model of Parkinson's disease. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017;53(5):435-438. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s0022093017050118>
22. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Мацулевич А.В., Газизова А.Р., Клименко В.М., Пастухов Ю.Ф. Нарушение неассоциативного обучения у крыс в условиях экспериментальной модели доклинической стадии БП. *Доклады Академии Наук*. 2017;476(3):353-356. [Abdurasulova IN, Ekimova IV, Matsulevich AV, Gazizova AR, Klimenko VM, Pastukhov YF. Impairment of non-associative learning in a rat experimental model of preclinical stage of Parkinson's disease. *Doklady Biological Sciences*. 2017;476(1):188-190. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0012496617050039>
23. Tandberg E, Larsen J, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Movement Disorders*. 1999;14(6):922-927. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199911\)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7)
24. Tholfen L, Larsen J, Schulz J, Tysnes O, Gjerstad M. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(2):162-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001737>
25. Breen D, Williams-Gray C, Mason S, Foltynie T, Barker R. Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;84(2):233-234. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304097>
26. Shpirer I, Miniowitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Polak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Movement Disorders*. 2006;21(9):1432-1438. <https://doi.org/10.1002/mds.21002>
27. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. *Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции. Болезнь Паркинсона и расстройств движений*. Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: НЦН РАМН; 2011. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. *Narusheniya sna pri bolezni Parkinsona: patofiziologicheskie mekhanizmy, klinicheskie varianty i napravleniya korrektsii. Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii*. Rukovodstvo dlya vrachei. Po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizheniya. Pod red. Illarioshkina S.N., Levina O.S. M.: NTsN RAMN; 2011. (In Russ.)].
28. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci*. 1973;20(4):415-455. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(73\)90175-5](https://doi.org/10.1016/0022-510x(73)90175-5)
29. Meissner W, Prunier C, Guilloteau D, Chalon S, Gross C, Bezard E. Time-Course of Nigrostriatal Degeneration in a Progressive MPTP-Lesioned Macaque Model of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2003;28(3):209-218. <https://doi.org/10.1385/mn:28:3:209>