

И.В.Литвиненко, И.В.Красаков

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЛАТОНИНА ПРИ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА: ОТ НОРМАЛИЗАЦИИ ЦИРКАДИАННЫХ РИТМОВ К
НЕЙРОПРОТЕКЦИИ.

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, 194044, Санкт-Петербург,
Лесной пр.2, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Классическими признаками болезни Паркинсона (БП) являются двигательные расстройства, такие как гипокинезия, ригидность, тремор, поструральные нарушения. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования БП внимание привлекают так называемые немоторные симптомы. К ним относятся когнитивные нарушения, нарушения сна, галлюцинации, депрессия, утомляемость, запоры и целый ряд других. По своему влиянию на качество жизни пациентов, эти симптомы могут оказываться порой ключевыми, причем не только для самих больных, но и для их родственников.

Нарушения сна являются хорошо известными немоторными проявлениями БП и обнаруживаются у 80 - 90% пациентов с БП. Нарушения сна могут быть вторичными и являться следствием ночной акинезии и ригидности, связанными с ночными «выключениями», депрессией, галлюцинациями. В этих случаях терапия должна быть направлена на устранение причин, приводящих к расстройствам сна. Первичные нарушения сна при болезни Паркинсона представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью (ПДС), нарушениями поведения в фазу быстрого сна (ФБС). Они могут задолго

предшествовать манифестации двигательной фазы болезни и нарастают по мере прогрессирования заболевания. Данные нарушения затрагивают весь цикл «сон-бодрствование» и значительно снижают качество жизни больных. Фрагментация сна при болезни Паркинсона встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хен/Яра.

На данный момент отсутствуют какие-либо четкие рекомендации по терапии первичных нарушений сна при болезни Паркинсона. Рассматриваются возможности назначения клоназепама, коротко действующих снотворных гипнотиков и, в некоторых случаях, центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Одним из препаратов, предложенным для лечения нарушения поведения в ФБС является клоназепам. Однако его следует с осторожностью назначать у пациентов с деменцией [24], нарушением ходьбы [21] и при синдроме обструктивного сонного апноэ [25]. Также при терапии клоназепамом отмечено развитие повышенной дневной сонливости, а она часто сопровождается нарушениями ночного сна у пациентов [12,21]. Подбор дозы клоназепама должен быть постепенным и осторожным. Эффективность терапии клоназепамом была отмечена у пациентов с синуклеинопатией в нескольких работах [12,21]. Механизм действия клоназепама при нарушении поведения в ФБС неизвестен. Клоназепам не влияет на патогенез развития нарушения поведения в ФБС, так как избирательно влияет на фазическую двигательную активность, регулируемую стволом головного мозга, при этом не затрагивает серотонин- и ацетилхолинергический механизмы развития атонии [16,26]. Клинический эффект клоназепама может быть представлен в порядке снижения влияния на симптомы нарушения поведения в ФБС: резкие движения, громкие вокализации > сложные неэнергичные движения > простые движения конечностью или телом > повышенная ЭМГ-активность во время ФБС.

В последнее время внимание уделяется группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) при терапии некоторых нарушений сна у больных с БП. Нарушение механизмов секреции ацетилхолина вносит вклад в регуляцию сна. Применение иАХЭ обосновано при гиперсомнии, так как их прием нормализует цикл сон-бодрствование. Существуют сообщения о положительном влиянии ингибиторов ацетилхолинэстеразы на снижение выраженности нарколепсии [20]. В данном исследовании получены данные о снижении дневной сонливости при терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом (оценка проводилась с помощью шкалы оценки дневной сонливости Эпворса). Бесспорным является и тот факт, что нарушение поведения в ФБС возникает при повреждении ФБС-регулирующей холинергической системы [23]. Существует большое количество работ, в которых показана эффективность иАХЭ при нарушении поведения в ФБС у больных с деменцией с тельцами Леви, болезнью Альцгеймера [12,18,19]. Терапия нарушений сна при БП ингибиторами ацетилхолинэстеразы предпочтительнее в связи с полученными положительными результатами по применению галантамина у больных БП, осложненной гиперсомнией и деменцией [1,2]. Однако применение этого класса препаратов обосновано лишь у больных с наличием когнитивных нарушений, в основном достигающих уровня деменции.

В этой ситуации особый интерес для терапии нарушений сна при болезни Паркинсона может представлять мелатонин.

За последнее время выполнено много исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов регуляции циркадианных ритмов. Все внимание данных исследований было направлено на главный циркадианный пейсмейкер - супрахиазматическое ядро (СХЯ) переднего гипоталамуса [10]. Было идентифицировано несколько циркадианных генов, известных как «clockgenes» - часовые гены. Среди них гены *Per1* и *Bmal1* рассматриваются как основные маркеры биологических часов. Повреждение данных генов у мышей вызывает нарушение циркадианного

поведения [14]. Данные «часовые гены» были выявлены также в человеческих лейкоцитах [11]. Попытки определения данных генов были предприняты также и у больных с БП. В темное время суток у больных БП выявлено снижение экспрессии гена *Vmal1*, при этом экспрессия гена *Per1* была сохранена. Данная находка рассматривается как маркер повреждения молекулярного циркадианного механизма при паркинсонизме. Снижение экспрессии гена *Vmal1* при БП коррелирует со шкалой двигательных нарушений UPDRS [9].

Снижение экспрессии «часовых генов» может являться причиной многих циркадианных расстройств при БП. Однако обсуждение циркадианных аспектов БП является сложной проблемой в связи с влиянием на цикл сон-бодрствование моторных проявлений данного заболевания.

Также при болезни Паркинсона отмечается снижение мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов в черной субстанции и миндалине [3]. В данной работе проведен анализ экспрессии MT1 и MT2 рецепторов в миндалине и черном веществе аутоптата головного мозга больных БП с использованием полимеразно цепной реакции с обратной транскрипцией. Было выявлено статистически значимое снижение экспрессии MT1 как в черном веществе ($FC=5.11$; $p<0.05$), так и в миндалине ($FC=3.11$; $p<0.001$) по сравнению с контролем. Экспрессия MT2 рецепторов также была значительно снижена в черной субстанции ($FC=3.90$; $p<0.0001$) и в миндалине ($FC=1.91$; $p<0.001$).

Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии нарушения поведения в ФБС у пациентов с синуклеинопатией [8,15], нарушениями памяти и при синдроме обструктивного апноэ [4,5], причем количество побочных эффектов выгодно отличает его от клоназепама. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином отмечено снижение числа эпизодов ФБС без атонии и, в отличие от клоназепама, уменьшение фрагментации ночного сна [15,31].

Таким образом, существуют серьезные предпосылки того, что мелатонин способен нормализовать циркадные ритмы и улучшать сон при болезни Паркинсона.

В последнее время в экспериментальной и клинической неврологии активно изучаются возможности нейропротекции при нейродегенеративных заболеваниях. Поиск таких средств ведется до сих пор, и его эволюция проходила этапы - как больших надежд, так и горьких разочарований. Основные направления, по которым развивалась нейропротекция при БП, отражают развитие наших представлений о механизмах этого нейродегенеративного заболевания [27]. Одними из первых направлений нейропротекции являлись влияние на механизмы свободнорадикального повреждения клеток с помощью антиоксидантов, применение препаратов, компенсирующих митохондриальный энергетический дефект, блокаторов нейрональной иксайтотоксичности и кальциевых каналов, введение различных нейротрофических факторов.

В начале 90-х годов были опубликованы результаты исследования DATATOR, в котором оценивалось влияние терапии ингибитором MAO-B селегилином и антиоксидантом витамином E (альфа-токоферолом) на прогрессирование БП [17,35]. Результаты первоначально показали замедление прогрессирования заболевания, однако при последующем анализе было установлено, что это связано с симптоматическим эффектом селегилина. Антиоксидант витамин E не показал никакого влияния на течение БП.

Влияние на свободнорадикальные механизмы повреждения клеток при помощи другого антиоксиданта глутатиона, несмотря на убедительные доказательства в экспериментах [36], также не нашло клинического подтверждения своей эффективности в одном коротком исследовании [13]. Необходимы более длительные наблюдения для оценки возможного нейропротективного эффекта глутатиона.

Пристальное внимание исследователей привлекают препараты, компенсирующие энергетический дефицит, связанный с патологией митохондрий. В патогенезе БП придается ведущее значение нарушению дыхательной функции митохондрий за счет блокирования митохондриального комплекса I. Основанием к этому послужило открытие того, что 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), являясь селективным токсическим агентом нигростриарной системы, после окисления его до активного метаболита 1-метил-4-фенилпиридина (МФП+) приводит к повреждению митохондриального аппарата клетки и генерации оксидантного стресса.

Нарушение деятельности митохондрий само по себе может приводить к образованию реактивных форм кислорода. Последние вызывают повреждение ДНК митохондрий. Количество таких повреждений ДНК увеличивается с возрастом в экспоненциальной прогрессии. Дефектные белки, кодированные поврежденными митохондриальными ДНК встраиваются в митохондрии, тем самым число активных компонентов электронной транспортной цепи, предшествовавшее повреждению ДНК уменьшается. Это способствует более активной генерации супероксидного анион-радикала, усилению оксидативного стресса, истощению клеточных антиоксидантов, в первую очередь, восстановленного глутатиона, увеличению повреждений митохондриальной ДНК и таким образом порочный круг замыкается. Процессы, связанные с иксайтотоксическими механизмами, метаболизмом нейротрансмиттеров и нарушением функций митохондрий, как правило, не происходят изолированно и более того могут усиливать влияние друг друга. Эти сведения послужили основанием проведения клинического исследования с использованием коэнзима Q10 – акцептора электронов дыхательной цепи митохондрий I и II комплекса, а также мощного антиоксиданта. Препарат назначали больным с ранней стадией заболевания в различных дозах. Было показано достоверное улучшение повседневной активности больных на дозе 1200 мг в сутки,

однако не получено существенного влияния на потребность в назначении дофаминергической терапии по сравнению с плацебо [28].

Другими препаратами митохондриального направления нейропротекции являются креатин и никотинамид. В экспериментальных исследованиях показан их нейропротективный эффект на моделях паркинсонизма, хореи Гентингтона, бокового амиотрофического склероза. В настоящее время проводится III фаза клинического исследования, однако пока убедительных данных о способности этих средств оказывать нейропротективный эффект при БП не получено.

В исследованиях, использующих МФТП-модель развития БП, назначение мелатонина снижало МФТП-индуцированное перекисное окисление липидов в стриатуме, гиппокампе и среднем мозге [6]. Используя эту же модель, была показана возможность мелатонина препятствовать клеточной гибели в нигростриатном пути [33]. МФТП оказывает свое нейротоксическое действие увеличивая содержание NO за счет индуцированной синтазы NO (iNOS) [32]. Мелатонин способен осуществлять регуляцию iNOS и предотвращать выделение NO. Нейропротективный эффект мелатонина был отмечен и при 6-OHDA-индуцированной [33] и ротенон-индуцированной [29] моделях БП.

Окислительный стресс является основным механизмом развития манеб- и паракват- индуцированного паркинсонизма. В недавнем исследовании была показана способность мелатонина в протекции черной субстанции при данной модели. Назначение мелатонина в дозе 30 мг/кг в течение 9 недель тормозило дегенеративный процесс, что проявлялось как увеличение дофамина в стриатуме, снижение количества поврежденных нейронов, уменьшением перекисного окисления липидов и содержания нитритов [30]. Данные результаты демонстрируют, что мелатонин обладает нигростриатной дофаминергической нейропротекцией при манеб- и паракват- индуцированном паркинсонизме за счет модуляции окислительного стресса и апоптоза.

Более того, полученные последние данные могут иметь принципиальное значение для реализации нейропротективного эффекта мелатонина при болезни Паркинсона. Так в экспериментальной модели было показано, что мелатонин ингибирует альфа-синуклеин индуцированную цитотоксичность, препятствует олигомеризации и образованию агрегатов синуклеина в нейронах – ключевого патологического молекулярного процесса при этом заболевании [22].

Таким образом, в настоящее время накоплены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у мелатонина существенного нейропротективного потенциала при возрастной нейродегенеративной патологии на примере болезни Паркинсона, а также имеющиеся результаты клинических исследований позволяют рекомендовать это средство для терапии первичных расстройств сна (фрагментации и нарушений поведения в фазу быстрого сна) у пациентов с болезнью Паркинсона уже на ранних стадиях заболевания.

Литература.

1. Литвиненко И.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журнал неврологии и психиат 2011;111:9:37-42
2. Литвиненко И.В. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И.В.Литвиненко [и др.] // Журнал неврологии и психиат 2010;107:12:21-29
3. Adi N. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. / N. Adi [et al.] // Med Sci Monit 2010 16: BR61-BR67.
4. Anderson K.N. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam / K.N.Anderson, J.M. Shneerson// J Clin Sleep Med 2009;5:235-9.
5. Anderson K.N. REM sleep behavior disorder treated with melatonin in a patient with Alzheimer's disease / K.N.Anderson [et al.] // Clin Neurol Neurosurg 2008;110:492-5.
6. Acuña-Castroviejo D. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions / D. Acuña-Castroviejo [et al.] // Life Sci. 1997;60(2):PL23-9.
7. Acuña- Antolín I. Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease / I. Acuña- Antolín [et al.] // Brain Res. 2002 Jul 12;943(2):163-73.
8. Boeve B.F. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. / B.F. Boeve, M.H. Silber, T.J. Ferman // Sleep Med 2003;4:281-4.
9. Cai Y. Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease./ Y. Cai [et al.] // Eur J Neurol 2010 17: 550-554.

10. Dibner C. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks / C. Dibner, U. Schibler, U. Albrecht // *Annu Rev Physiol* 72: 517-549.
11. Fukuya H. Circadian expression of clock genes in human peripheral leukocytes / H. Fukuya [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun* 2007 354: 924-928.
12. Grace J.B. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / J.B. Grace, M.P. Walker, I. McKeith // *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1028-33.
13. Hauser R.A. Randomized, double-blind, pilot evaluation of intravenous glutathione in Parkinson's disease / R.A. Hauser [et al.] // *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):979-83.
14. Kondratov R.V. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock / R.V. Kondratov [et al.] // *Genes Dev* 2006 20: 1868-1873.
15. Kunz D. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation / D. Kunz , F. Bes // *Mov Disord* 1999;14:507-11.
16. Lapierre O. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method / O. Lapierre, J.Montplaisir // *Neurology* 1992;42:1371-4.
17. LeWitt P.A. Clinical trials of neuroprotection in Parkinson's disease: long-term selegiline and alpha-tocopherol treatment // *J Neural Transm Suppl.* 1994;43:171-81.
18. Maclean L.E. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: Effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep / L.E. Maclean, C.C. Collins, E.J. Byrne // *Int Psychogeriatr* 2001;13:277-88.
19. Massironi G. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies / G. Massironi , S. Galluzzi, G.B. Frisoni // *Int Psychogeriatr* 2003;15:377-83.
20. Niederhofer H. Donepezil in the treatment of narcolepsy // *J Clin Sleep Med.* 2006 Jan 15;2(1):71-2.
21. Olson E.J. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases / E.J. Olson, B.F. Boeve, M.H.Silber // *Brain* 2000;123:331-9.
22. Ono K. Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity / K. Ono [et al.] // *Neurobiol Aging.* 2011 Nov 23.
23. Rye D.B. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep // *Sleep* 1997;20:757-88.
24. Schenck C.H. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults / C.H. Schenck, M.W. Mahowald // *Am J Med* 1996;100:333-7.
25. Schuld A. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder / A.Schuld [et al.] // *J Sleep Res.* 1999 Dec;8(4):321-2.
26. Schenck C.H. A polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients / C.H. Schenck, M.W. Mahowald // *Clev Clin J Med* 1990;57(Suppl):S9-S23.
27. Schapira A.H. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions / A.H. Schapira, C.W. Olanow // *JAMA.* 2004 Jan 21;291(3):358-64.
28. Shults C.W. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline / C.W. Shults [et al.] // *Arch Neurol.* 2002 Oct;59(10):1541-50
29. Saravanan K.S. Melatonin protects against rotenone-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model / K.S. Saravanan, K.M. Sindhu, K.P. Mohanakumar // *J Pineal Res.* 2007 Apr;42(3):247-53.

30. Singhal N.K. Melatonin as a neuroprotective agent in the rodent models of Parkinson's disease: is it all set to irrefutable clinical translation? / N.K. Singhal [et al.] // *Mol Neurobiol.* 2012 Feb;45(1):186-99.
31. Takeuchi N. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder / N. Takeuchi [et al.] // *Psychiatr Clin Neurosci* 2001;55:267-9.
32. Terzioglu M. Parkinson's disease: genetic versus toxin-induced rodent models / M. Terzioglu, D. Galter // *FEBS J.* 2008 Apr;275(7):1384-91
33. Thomas B. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum / B. Thomas, K. Mohanakumar // *J Pineal Res.* 2004 Jan;36(1):25-32.
34. Wing Y.K. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison / Y.K. Wing [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1415-6.
35. Ward C.D. Does selegiline delay progression of Parkinson's disease? A critical re-evaluation of the DATATOP study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Feb;57(2):217-20.
36. Zeevalk G. Characterization of intracellular elevation of glutathione (GSH) with glutathione monoethylester and GSH in brain and neuronal cultures: relevance to Parkinson's disease / G. Zeevalk [et al.] // *Exp Neurol.* 2007 Feb;203(2):512-20.