

# Мелаксен как нейропротектор у пациентов с нарушением сна в ранней стадии болезни Паркинсона

С.Н. Иллариошкин

Нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона (БП) носит нелинейный характер, с гибелью основной части клеток черной субстанции в начальной стадии болезни и особенно в период, предшествующий ее дебюту. При этом раннее возникновение патологии в периферических вегетативных нейронах обуславливает развитие комплекса премоторных симптомов БП, таких как нарушения сна, констипация, депрессия и др. Нарушения сна (инсомния, нарушения поведения в фазе быстрого сна) обычно манифестируют за несколько лет до появления диагностически значимой моторной симптоматики БП. В этой связи одним из наиболее перспективных препаратов для лечения нарушений сна в ранней стадии БП является Мелаксен – препарат нейрого르몬а мелатонина, обладающего помимо гипногенного и хроностабилизирующего действия определенными нейропротекторными свойствами. В статье рассматриваются фундаментальные основы применения Мелаксена у пациентов в ранней стадии БП, а также возможности этого препарата с точки зрения мультимодальности его эффектов и влияния на течение заболевания.

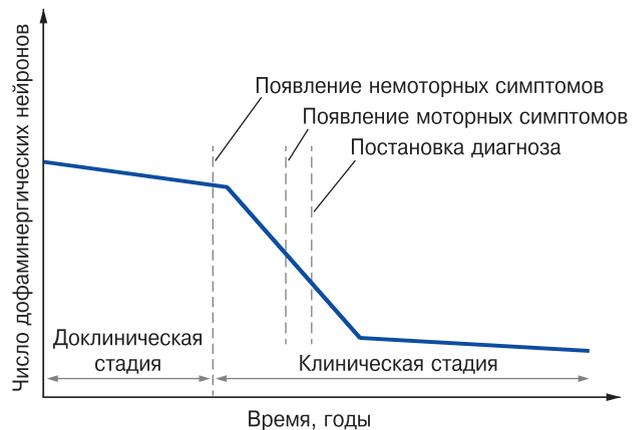
**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, ранняя стадия, нарушения сна, нейропротекция, Мелаксен.

Установление биохимических механизмов nigrostriатной дисфункции, лежащих в основе развития основных двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП), привело к внедрению в практику препаратов леводопы и способствовало значительному патоморфозу болезни. Однако улучшение, наблюдаемое в начальной фазе терапии леводопой, спустя несколько лет закономерно сменяется стадией осложнений (двигательные и недвигательные флуктуации, дискинезии) и присоединением симптомов, не реагирующих на леводопу (постуральная нестабильность, деменция, вегетативные расстройства). Причиной этого является прогрессирование нейродегенеративного процесса на фоне проводимого лечения. Таким образом, несмотря на все современные возможности фармакотерапии БП, у большинства пациентов в развернутой стадии болезни имеют место тяжелая инвалидизация и неприемлемое снижение качества жизни. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка методов **нейропротекции**. Нейропротекция при БП – это лечение (вмешательство), которое останавливает или замедляет прогрессирование болезни, предотвращает наступление определенных ее этапов (например, возникновение потребности в леводопе) либо способствует обратному развитию нейродегенеративных изменений [36, 51]. В наиболее общем смысле нейропротекторная терапия означает модификацию течения БП.

В настоящее время установлено, что темп нейродегенерации при БП носит нелинейный характер (рис. 1). Наиболее значимая гибель дофаминергических нейронов среднего мозга происходит в начальной стадии болезни

и особенно в период, непосредственно предшествующий появлению клинической симптоматики [5]. При этом в силу высокой пластичности мозга явная манифестация болезни наступает только после гибели свыше 50% nigральных дофаминергических нейронов и снижения до 80% уровня дофамина в nigrostriатных окончаниях. Известно также, что на протяжении длительной латентной фазы нейродегенеративного процесса первые агрегаты аномального белка  $\alpha$ -синуклеина, характерные для БП, обнаруживаются на удалении от среднего мозга – в каудальных отделах ствола головного мозга и на периферии (в вегетативных нейронах желудочно-кишечного тракта и других органов) [53]. Именно с экстраингральной патологией связано развитие комплекса премоторных симптомов БП, таких как нарушения сна, констипация, депрессия, гипосмия и др.

Нарушения сна могут задолго предшествовать двигательной фазе БП [5, 32]. Особое предиктивное значение



**Рис. 1.** Течение БП: прогрессирование нейродегенеративного процесса с годами.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

имеет патологическое поведение в фазе быстрого сна (REM-фаза, rapid eye movement – быстрое движение глаз), связанное с нарушением механизмов генерации мышечной атонии в момент быстрых движений глазных яблок: эта парасомния в развернутой стадии БП наблюдается у 15–33% пациентов, а с учетом субклинических форм, определяемых при полисомнографии, – у 58% [37]. Более чем у 1/3 пациентов патологическое поведение в REM-фазе сна предшествует двигательной симптоматике в среднем на 3–13 лет, но есть данные о появлении REM-нарушений уже за несколько десятилетий до развития клинической картины БП [23]. Не меньшее значение имеют нарушения сна и у пациентов в развернутой стадии БП. Они встречаются в среднем в 90% случаев заболевания, причем ведущее значение с точки зрения качества жизни приобретает инсомния, чаще всего в форме фрагментации ночного сна [9, 11, 25, 32]. Инсомния может иметь как вторичное (вследствие парестезий, акатизии, никтурии, усиления проявлений гипокинезии, ригидности и болезненных мышечных спазмов в ночные часы), так и первичное происхождение в связи с вовлечением в патологический процесс ядер гипоталамуса, ретикулярной формации и других церебральных структур, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование [26, 46]. То же относится и к гиперсомнии: при БП она нередко обусловлена действием противопаркинсонических препаратов (в первую очередь агонистов дофаминовых рецепторов), но может носить и первичный характер [7, 25]. Нарушения сна, как и другие немоторные симптомы, выявляемые еще до возникновения классических двигательных проявлений БП, служат важнейшими предвестниками грозящей экстрапирамидной “катастрофы” и требуют неотложных адресных мер по предотвращению дальнейшей гибели нейронов центральной нервной системы [5].

Очевидно, что в полной мере потенциал нейропротекции при БП может быть реализован на самой ранней, в идеале – пресимптоматической или премоторной стадии нейродегенеративного процесса. Для эффективного использования этого терапевтического окна необходима разработка адекватных биомаркеров БП – нейровизуализационных, нейрофизиологических, биохимических, молекулярно-генетических и др., которые были бы информативными в ранние сроки болезни [48]. Примером такого перспективного биомаркера, достаточно специфичного для любых стадий БП, является гиперэкзогенность черной субстанции среднего мозга, выявляемая при транскраниальной сонографии [6].

Разработка нейропротекторной терапии при БП затруднена в связи с несколькими обстоятельствами [51, 52]. Во-первых, на сегодняшний день очевидна гетерогенность этого заболевания. Она особенно наглядно демонстрируется существованием большого числа генов наследственных форм БП [2, 41]. Во-вторых, на практике чрезвычайно сложно дифференцировать симптоматичес-

кий и собственно нейропротекторный эффекты того или иного противопаркинсонического средства, что обуславливает повышенные требования к дизайну клинического исследования. В-третьих, при планировании работ в области нейропротекции существуют серьезные трудности в определении адекватной дозы исследуемого препарата, длительности лечения и последующего наблюдения, необходимого объема выборки больных, методов объективизации течения болезни. Так, известные радиоизотопные методы (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), позволяющие оценить плотность пресинаптических нигростриатных терминалей, не вполне надежны в качестве маркеров прогрессирования БП, поскольку дофаминергические препараты могут оказывать прямое влияние на центральную фармадинамику применяемых радиолигандов и их связывание с рецепторами. Наконец, используемые в настоящее время в эксперименте модели паркинсонизма не могут считаться полностью адекватными и не воспроизводят у животных всю картину БП. Эти проблемы делают нейропротекцию при БП особенно сложной областью нейрофармакологии.

Главным условием для внедрения принципов нейропротекции является раскрытие основных молекулярных событий, связанных с дегенеративными изменениями нейронов при БП. К ним относятся патология митохондриальной электрон-транспортной цепи и энергетический дефицит в нейронах, окислительный и протеолитический стрессы, дефицит трофических факторов, эксайтотоксичность, активация микроглии и др. [4, 54]. И хотя пока до конца не ясно, какие из указанных механизмов носят при БП первичный характер, вероятность существования на определенном этапе болезни общих патогенетических путей, ведущих к апоптозу нейронов, определяет перспективу данного направления исследований.

В 2003 г. специальный комитет Национальных институтов здоровья США впервые рекомендовал список из 59 соединений, которые представлялись обоснованными кандидатами для тестирования в качестве потенциальных нейропротекторов при БП. Эти списки ежегодно обновляются и пересматриваются [34, 36], а анализ результатов соответствующих клинических исследований регулярно публикуется профильными подкомитетами Американской академии неврологии и Международного общества расстройств движений. В таблице представлен перечень некоторых наиболее значимых соединений из этого ряда, которые стали предметом изучения в завершающихся к настоящему времени рандомизированных исследованиях, включавших больных БП. Все эти препараты соответствуют основным стратегическим направлениям, в рамках которых в последние годы разрабатываются подходы к нейропротекции при БП.

Многолетняя практика показала, что все исследовавшиеся до сих пор препараты обладают сравнительно ограниченными возможностями в модификации течения БП и

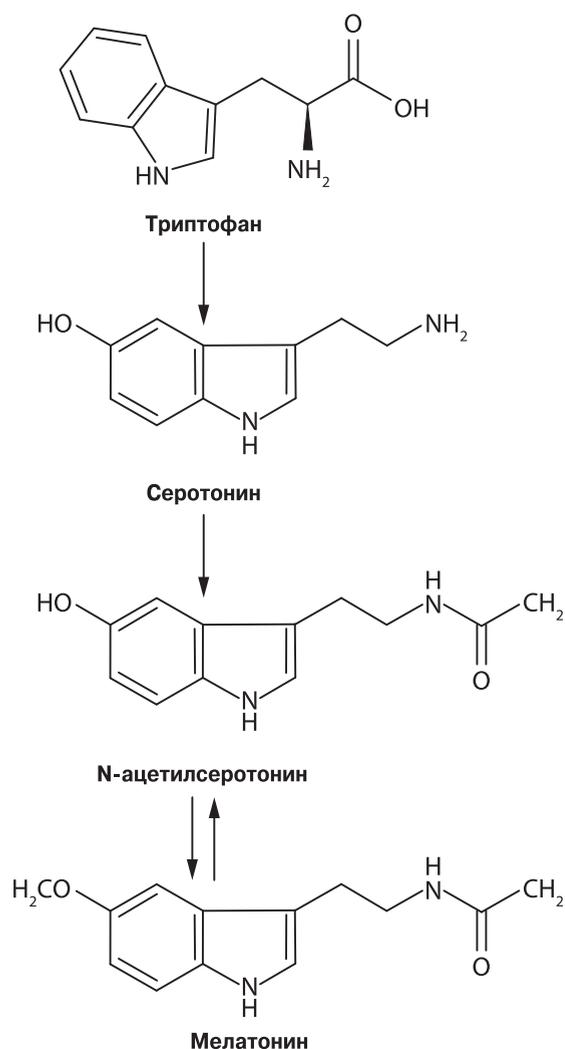


Рис. 2. Синтез мелатонина.

пока неспособны полностью остановить или существенно замедлить прогрессирование нейродегенеративного процесса. Однако прогресс нейрофармакологии в этой области очевиден: в базовом перечне новых лекарственных препаратов, разрабатываемых ведущими компаниями мира для лечения нейродегенеративных заболеваний, упомянуто 682 соединения, и значительная часть из них на-

правлена на модификацию течения болезни [34]. К числу наиболее многообещающих направлений при БП относится применение препаратов на основе нейрого르몬 мелатонина.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой нейропептид, синтезируемый из аминокислоты триптофана в эпифизе и сетчатке глаза, а также в лимфоцитах и кишечнике (рис. 2). Синтез мелатонина в пинеалоцитах заметно активизируется с наступлением темноты и снижается в светлую фазу суток [42]. Наиболее высокими уровнем мелатонина и экспрессия соответствующих рецепторов являются в переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области), промежуточном мозге, гиппокампе, стриатуме и неокортексе, мелатониновые рецепторы обнаруживаются также в половых железах и надпочечниках [21]. Мелатонин – гормон со сложным, полимодальным действием. Его основная функция – регуляция циркадных ритмов в организме, причем этот процесс контролируется центральным пейсмейкером в супрахиазмальном ядре гипоталамуса, получающем через ретиногипоталамический тракт детальную информацию об уровне фоторецепции ретинальных ганглионарных клеток [44]. Повышение концентрации мелатонина в крови с наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон [8]. Мелатонин модулирует состояние сердечно-сосудистой и иммунной систем, влияет на общий уровень секреции и метаболизма гормонов, регулирует уровень глюкозы и остеогенез, обладает противовоспалительным, противоболевым и антионкогенным действием [16, 22, 30, 31, 33, 47, 50, 56]. Он участвует также в гормональном обеспечении околосуточного и сезонного периодизма поведенческой активности [8].

К настоящему времени накоплено достаточно много данных о прямых и непрямах антиоксидантных свойствах мелатонина [45, 49]. Это определяет нейропротективный потенциал мелатонина при таких патологиях, связанных с окислительным стрессом, как болезнь Альцгеймера и БП. На экспериментальных и клеточных моделях БП продемонстрировано, что мелатонин предотвращает

Соединения, изучавшиеся в качестве потенциальных нейропротекторов при БП (рандомизированные исследования)

Класс препаратов	Соединения	Класс препаратов	Соединения
Ингибиторы MAO-B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Селегилин</li> <li>• Разагилин</li> <li>• Лазабемид</li> <li>• Сафинамид</li> </ul>	Антиапоптотические препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миноциклин</li> <li>• ТСН346</li> <li>• CEP-1347 (КТ-7515)</li> </ul>
Агонисты дофаминовых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прамипексол</li> <li>• Ропинирол</li> </ul>	Антагонисты глутаматных рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амантадины</li> <li>• Рилузол</li> </ul>
Антиоксиданты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Витамин E (α-токоферол)</li> <li>• Убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>)</li> </ul>	Нейроиммунофилиновые лиганды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPI-1046</li> </ul>
Стабилизаторы функции митохондрий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креатин</li> <li>• Коэнзим Q<sub>10</sub></li> </ul>	Нейропептидные факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неуртурин (структурный аналог GDNF)</li> </ul>

Обозначения: GDNF – glial cell derived neurotrophic factor (глиальный нейротрофический фактор), MAO-B – моноаминоксидаза B.

гибель дофаминергических нейронов и угнетение функции транспортера дофамина при воздействии классических нейротоксинов – 6-гидроксидамина, ротенона, 1-метил-4-фенилпиридина [21]. В качестве “сборщика” свободных радикалов мелатонин снижает в клетке уровень супероксидного и пероксинитритного анионов, синглетного кислорода и других агрессивных молекул. Он способен также увеличивать продукцию и активность ряда естественных клеточных антиоксидантов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы и др. [21]. Многие из этих эффектов мелатонина опосредуются через рецепторы, сопряженные с G-белками и широко представленные в различных тканях. Клонированы два основных типа мембранных мелатониновых рецепторов –  $MT_1$  и  $MT_2$  [17]. Активация  $MT_1$ -рецепторов связана преимущественно с сомногенным действием мелатонина, тогда как  $MT_2$ -рецепторы играют ведущую роль в реализации синхронизирующей активности мелатонина и вовлечены в патофизиологию тревоги, депрессии, боли, нейродегенерации [24, 28]. В 2000 г. было доказано существование третьего подтипа мелатониновых рецепторов ( $MT_3$ ), имеющего структурное сходство с детоксицирующим ферментом хинонредуктазой [39]; это подчеркивает антиоксидантные и нейропротекторные свойства мелатонина.

С учетом гипногенных и хронобиологических эффектов мелатонина соединения на его основе с успехом используются для лечения первичных и вторичных инсомний, а также парасомний и нарушений циркадного ритма (например, с целью коррекции синдрома дезадаптации при смене часовых поясов). Согласно рекомендациям Британской ассоциации психофармакологии, мелатонин является средством выбора при необходимости первого назначения гипнотика у пациентов старше 55 лет [55]. Серьезную доказательную базу к настоящему времени имеет применение мелатонинергических препаратов при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях. В их числе – препарат **Мелаксен**, содержащий в своем составе 3 мг мелатонина.

Фундаментальной основой для применения Мелаксена при БП являются современные представления о дисфункции мелатонинергической системы при этом заболевании. У больных БП выявлено снижение ночной секреции мелатонина, причем временное смещение пика его концентрации нарастает по мере прогрессирования болезни, что становится особенно заметным на фоне хронической терапии леводопой [18, 29]. Интересно, что у пациентов с двигательными флуктуациями выявлены более значительные изменения ритма выделения мелатонина по сравнению с больными, у которых имеет место стабильный эффект препаратов леводопы [11]. Нарушение циркадных ритмов сна и бодрствования у больных БП может быть связано с уменьшением экспрессии мелатонинергических рецепторов в черной субстанции и миндалине [14]. Необходимость прямого модулирующего воздействия именно на хроно-

биологические механизмы при БП подчеркивается выявленным системным дисбалансом работы “часовых” генов (*Per1*, *Bmal1*) в лейкоцитах крови [20].

Клиническая практика подтверждает высокую эффективность Мелаксена и аналогичных препаратов мелатонина в лечении различных форм нарушений сна у больных БП [12]. При лечении инсомнии назначение мелатонина сопровождается сокращением периода засыпания, а также повышением эффективности сна и увеличением его общей длительности [19]. В плацебоконтролируемых исследованиях установлено, что у больных БП применение мелатонина приводит к статистически значимому улучшению качества сна и уменьшению дневной сонливости по данным актиграфии [27, 38]. Как показали результаты контролируемого рандомизированного сравнительного исследования, у больных БП с неосложненной деменцией и расстройствами сна мелатонин (препарат Мелаксен) имеет очевидные преимущества перед клоназепамом с точки зрения влияния на выполнение психометрических тестов, дневную сонливость и выраженность депрессии [10]. Мелатонин является разумной альтернативой клоназепаму и при типичной для БП парасомнии – патологическом поведении в REM-фазе сна, способствуя уменьшению двигательной активности во сне и удлинению REM-фазы [35].

Таким образом, при доказанном симптоматическом эффекте в отношении различных форм нарушений сна у больных БП мелатонин имеет также отчетливый “вектор” направленного воздействия на молекулярные основы нейродегенеративного процесса. Важно подчеркнуть, что мелатонинопосредованная нейропротекция определяется не только указанными выше общими антиоксидантными свойствами молекулы, но и более специфическими эффектами:

- влиянием на динамику патологического накопления  $\beta$ -амилоида и других аномальных белков в нейронах центральной нервной системы [40]. Как известно, нарушение белкового гомеостаза и протеолитический стресс рассматриваются в настоящее время в качестве характерных маркеров БП, болезни Альцгеймера и других форм нейродегенеративной патологии [3];
- снижением выраженности астроглиоза и апоптоза [15]. Этот механизм особенно важен, поскольку, как показывают работы последних лет, глиальная активация является одним из наиболее ранних и значимых триггеров апоптозного патогенетического каскада БП [57].

Такая мультимодальность механизмов действия мелатонина, по-видимому, может объяснять и некоторые другие (ценные для больных БП) клинические эффекты препарата – его противотревожную и анксиолитическую активность, а также корректирующее влияние на синдром хронической усталости [1, 9, 12, 27].

Очевидно, что именно у пациентов в ранней стадии БП необходим максимально взвешенный подход к назначению препаратов, ориентированных на длительную,

многолетнюю перспективу. Тщательное “выстраивание” рациональной стратегии противопаркинсонической терапии в значительной степени определяет прогноз всего последующего течения заболевания. В идеале в дебюте заболевания набор препаратов должен быть минимальным, с возможностью достижения как симптоматического эффекта (или множественных эффектов, в том числе в отношении немоторных проявлений), так и благоприятной модификации течения патологического процесса. С этой точки зрения представляется, что мелатонин (Мелаксен) имеет уникальные свойства и может занять важную терапевтическую нишу в современной неврологии. Поскольку трудности засыпания и/или патологическое поведение в REM-фазе сна наблюдаются более чем в 70% случаев БП в первые 2 года заболевания [25], назначение Мелаксена в качестве препарата первого ряда может быть показанным у большинства больных с начальной стадией БП, особенно с учетом хорошей его переносимости. Оценка долговременных эффектов Мелаксена, в том числе нейропротекции, станет возможной только спустя годы на основе анализа длительных наблюдений. Тем не менее клинически значимое влияние препарата на сон и циркадные ритмы в ранней стадии БП имеет самостоятельное значение в контексте течения болезни, поскольку манифестация и персистенция нарушений сна являются факторами риска развития деменции и повышенной смертности [12, 43].

В настоящее время значительный интерес вызывают исследования, направленные на диагностику БП в латентной стадии заболевания, т.е. на идентификацию группы лиц с высоким риском развития БП в общей популяции [13]. Однако вопрос о превентивной нейропротекции при БП и других нейродегенеративных заболеваниях пока не нашел практического решения, как в силу законодательных причин (недостаточное регламентирование процесса лечения “здоровых” людей при отсутствии четкого клинического диагноза), так и в силу недоказанности эффекта нейропротекции в клинической практике. Добавление Мелаксена к имеющемуся арсеналу лекарственных препаратов, применяемых при БП, особенно в ранней стадии заболевания, может ознаменовать новый шаг в решении этой проблемы.

### Список литературы

1. Датиева В.К., Росинская А.В., Левин О.С. Применение мелатонина для коррекции синдрома хронической усталости и нарушений циркадного ритма при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. 2013. № 2. С. 77–81.
2. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // Журн. неврол. и психиатр. 2004. № 8. С. 66–72.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
4. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // Неврол. журн. 2015. № 4. С. 4–13.
5. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анн. клин. экспер. неврол. 2013. № 2. С. 39–50.

6. Иллариошкин С.Н., Четкин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: Атмосфера, 2014.
7. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном // Неврол. журн. 2003. № 2. С. 49–52.
8. Левин Я.И. Мелатонин и неврология // Рус. мед. журн. 2007. № 24. С. 1851–1854.
9. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 9. С. 37–42.
10. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройство сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 12. С. 26–30.
11. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона // Неврол., нейропсихиатр. и психосомат. 2009. № 2. С. 3–8.
12. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.Н. Нарушения сна в неврологической практике: роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна и бодрствования у пациентов с болезнью Паркинсона // Клиницист. 2013. № 1. С. 70–74.
13. Федотова Е.Ю., Четкин А.О., Абрамычева Н.Ю. и др. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма // Журн. неврол. и психиатр. 2015. № 6. С. 4–11.
14. Adi N., Mash D.C., Ali E. et al. Melatonin MT1 and MT2 receptors expression in Parkinson's disease // Med. Sci. Monit. 2010. P. BR61–BR67.
15. Babae A., Eftekhar-Vaghefi S.H., Asadi-Shekaari M. et al. Melatonin treatment reduces astrogliosis and apoptosis in rats with traumatic brain injury // Iran. J. Basic Med. Sci. 2015. V. 18. P. 867–872.
16. Barreñete J., Delagrangre P., Martinex J.A. Physiological and metabolic functions of melatonin // J. Physiol. Biochem. 2004. V. 60. P. 61–72.
17. Blask D.E., Sauer L.A., Dauchy R.T. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy // Curr. Top. Med. Chem. 2002. V. 2. P. 113–132.
18. Bordet R., Devos D., Brique S. et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // Clin. Neuropharmacol. 2003. V. 26. P. 65–72.
19. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2005. V. 9. P. 41–50.
20. Cai Y., Liu S., Sothorn R.B. et al. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2010. V. 17. P. 550–554.
21. Carocci A., Catalano A., Sinicropi M.S. Melatonergic drugs in development // Clin. Pharmacol. Adv. Appl. 2014. V. 6. P. 127–137.
22. Carrillo-Vico A., Reiter R.J., Lardone P.J. et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2006. V. 7. P. 423–431.
23. Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century // Neurology. 2010. V. 75. P. 494–499.
24. Comai S., Gobbi B. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology // J. Psych. Neurosci. 2014. V. 39. P. 6–21.
25. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // Mov. Disord. 2007. V. 22. Suppl. 17. P. 367–373.
26. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks // Ann. Rev. Physiol. 2010. V. 72. P. 517–549.
27. Dowling G.A., Mastick J., Colling E. et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease // Sleep Med. 2005. V. 6. P. 459–466.

28. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine*. 2005. V. 27. P. 101–110.
29. Fertl E., Auff E., Doppelbauer A. et al. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of l-dopa // *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1993. V. 5. P. 227–234.
30. Genovese T., Di Paola R., Mazzon E. et al. Melatonin limits lung injury in bleomycin treated mice // *J. Pineal. Res.* 2005. V. 38. P. 198–208.
31. Grant S.G., Melan M.A., Latimer J.J., Witt-Enderby P.A. Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives // *Expert Rev. Mol. Med.* 2009. V. 11. P. e5.
32. Grinberg L.T., Rueb U., di Lorenzo Alho A.T., Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD // *J. Neurol. Sci.* 2010. V. 289. P. 81–88.
33. Karamitri A., Renault N., Clement N. et al. Minireview: Toward the establishment of a link between melatonin and glucose homeostasis: association of melatonin MT2 receptor variants with type 2 diabetes // *Mol. Endocrinol.* 2013. V. 27. P. 1217–1233.
34. Kramp V.P., Herrling P. List of drugs in development for neurodegenerative diseases // *Neurodegener. Dis.* 2009. V. 6. P. 37–86.
35. Kunz D., Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation // *Mov. Disord.* 1999. V. 14. P. 507–511.
36. LeWitt P.A., Taylor D.C. Protection against Parkinson's disease progression: clinical experience // *Neurotherapeutics*. 2008. V. 5. P. 210–225.
37. Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? // *J. Neurol.* 2008. V. 255. P. 192–196.
38. Medeiros C.A., Carvalho de Bruin P.F., Lopes L.A. et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study // *J. Neurol.* 2007. V. 254. P. 459–469.
39. Nosjean O., Ferro M., Cogé F. et al. Identification of the melatonin-binding site MT<sub>3</sub> as the quinone reductase 2 // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 31311–31317.
40. Olcese J.M., Cao C., Mori T. et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease // *J. Pineal Res.* 2009. V. 47. P. 82–96.
41. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the *parkin* gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. P. 617–626.
42. Pevet P., Bothorel B., Slotten H., Saboureaux M. The chronobiotic properties of melatonin // *Cell Tissue Res.* 2002. V. 309. P. 183–191.
43. Reid K.J., Marinovick Z., Finkel S. et al. Sleep: a marker of physical and mental health in the elderly // *Am. J. Geriatr. Psychiat.* 2006. V. 14. P. 860–866.
44. Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions // *Endocr. Rev.* 1991. V. 12. P. 151–180.
45. Reiter R.J., Paredes S.D., Manchester L.C., Tan D.X. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2009. V. 44. P. 175–200.
46. Saper C.B., Lu J., Chou T.C. et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms // *Trends Neurosci.* 2005. V. 28. P. 152–157.
47. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002. V. 23. Suppl. 1. P. 79–83.
48. Shi M., Bradner J., Hancock A.M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease diagnosis and progression // *Ann. Neurol.* 2011. V. 69. P. 570–580.
49. Sofic E., Rimpapa Z., Kundurovic Z. et al. Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin // *J. Neural Transm.* 2005. V. 112. P. 349–358.
50. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Spence D.W. et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action // *Brain Res. Bull.* 2010. V. 81. P. 362–371.
51. Stocchi F. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials // *Handbook of Clinical Neurology*. V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Part II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh: Elsevier, 2007. P. 17–29.
52. Streffer J.R., Grachev I.D., Fitzer-Attas C. et al. Prerequisites to launch neuroprotective trials in Parkinson's disease: an industry perspective // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 651–655.
53. Tredici K.D., Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 597–607.
54. Valente E.M., Arena G., Torosantucci L., Gelmetti V. Molecular pathways in sporadic Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012. V. 18. Suppl. 1. P. S71–S74.
55. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // *J. Psychopharmacol.* 2010. V. 24. P. 1577–1601.
56. Witt-Enderby P.A., Clafshenkel W.P., Kotlarczyk M.P., Sethi S. Melatonin in bone health // *Melatonin in the Promotion of Health* / Ed. by R. Watson. Abingdon: Taylor and Francis, 2011. P. 261–270.
57. Yan J., Fu Q., Cheng L. et al. Inflammatory response in Parkinson's disease // *Mol. Med. Rep.* 2014. V. 10. P. 2223–2233. ●