

# НАРУШЕНИЕ СНА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ

БОЙКО А.В.<sup>1</sup>, ПОНОМАРЕВ В.В.<sup>1</sup>, ХОМИЧЕНКО Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>5-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 72-78.

## SLEEP DISTURBANCE IN PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS

BOIKA A.V.<sup>1</sup>, PONOMAREV V.V.<sup>1</sup>, HOMICHENKO T.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>The 5-th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):72-78.

### Резюме.

Цитокины и кортизол участвуют в реализации сложных функций ЦНС и оказывают важное влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний и нарушений ритма сон-бодрствование.

Цель – определить корреляцию уровней кортизола IL-1 $\beta$ , IL-10, а также в сыворотке и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с величиной нарушений сна при БП, оцененных по шкалам: Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)) и шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)).

Материал и методы. 31 пациент (мужчины (М):женщины (Ж)=0,94:1; возраст (медиана) составил 66 лет [58; 72]) основной группы (ОГ) и 8 – контрольной (КГ, (М:Ж=3:1; возраст (медиана) составил 60 лет [58; 75])). Различия между ОГ и КГ по возрасту не носили статистически значимый характер ( $p=0,85$ ). Работа одобрена соответствующими этическими комитетами. Использование диагностических методов осуществлялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1975 г. Забор биологических образцов (кровь и ЦСЖ) производился в первую половину дня. Оценка нарушений сна проводилась в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов. Использовались непараметрические методы статистики.

Результаты. Подтверждена широкая распространенность нарушений сна у лиц с БП. Различия между ОГ и КГ по шкалам ESS и PSQI носили статистически значимый характер ( $p\leq 0,05$ ). В ОГ получены статистически значимые различия между подгруппами Ж и М только по шкале PSQI ( $p=0,027$ ). Для лиц ОГ обнаружена статистически значимая корреляция между величиной дневной сонливости и уровнем IL-10 в ЦСЖ ( $r=-0,48$ ;  $p=0,02$ ), а также уровнем кортизола в сыворотке ( $r=-0,45$ ;  $p=0,03$ ).

Заключение. Нейровоспаление участвует в патогенезе нарушений сна при БП. Дальнейшие исследования в этом направлении являются перспективными.

*Ключевые слова:* нейровоспаление, болезнь Паркинсона, цитокины, кортизол, нарушение сна.

### Abstract.

Introduction. Cytokines and cortisol are involved in the implementation of complex functions of the central nervous system and have an important influence on the development of neurodegenerative diseases and sleep-wake rhythm disturbances. Objectives. To determine the correlation between the levels of IL-1 $\beta$ , IL-10, as well as cortisol in serum and cerebrospinal fluid (CSF) with the value of sleep disturbances in Parkinson's disease (PD), assessed by means of scales: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Material and methods. 31 patients (males (M): females (F) = 0,94: 1; their age (median) was 66 years [58, 72]) of the main group (MG) and 8 persons of the control group (CG, (M: F = 3: 1, their age (median) was 60 years [58, 75])) were studied. The differences between the MG and the CG in age were not statistically significant ( $p=0,85$ ). The investigation was approved by the ethical committees concerned. The use of diagnostic methods was carried out in accordance with the

regulations of Helsinki Declaration of 1975. The collection of biological specimens (blood and CSF) was performed in the first half of the day. The evaluation of sleep disturbances was carried out in the morning after the intake of antiparkinsonian drugs. Nonparametric methods of statistics were used.

Results. A wide prevalence of sleep disorders in people with PD was confirmed. The differences between the MG and the CG were statistically significant ( $p \leq 0,05$ ) by the ESS and PSQI scales. In the MG, statistically significant differences between subgroups F and M were obtained only by the PSQI scale ( $p = 0,027$ ). Statistically significant correlations between the value of daytime sleepiness and IL-10 levels in CSF ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,02$ ), and cortisol levels in serum ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,03$ ) were detected for individuals of the MG.

Conclusions. Neuroinflammation is involved in the pathogenesis of sleep disorders in PD. There is the prospect for further research in this direction.

*Key words: neuroinflammation, Parkinson's disease, cytokines, cortisol, sleep disturbance.*

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся рядом моторных и немоторных нарушений.

После установления диагноза БП от 60% до 98% пациентов жалуются на разнообразные нарушения сна. При этом, согласно международным данным, у 32% лиц имеются трудности засыпания, у 39% – частые пробуждения в ночное время и у 23% – ранние утренние пробуждения [1]. Это делает диссомнию второй наиболее распространенной немоторной жалобой лиц с БП. Нарушения сна, такие как обструктивное апноэ во сне (OSA), синдром беспокойных ног (RLS), синдром периодических движений конечностей (PLMS) и расстройство поведения во время REM-периода сна (RBD), обычно регистрируются у пациентов с БП с частотой, сходной или выше, чем у взрослого населения в целом [2]. При этом имеющаяся диссомния достоверно прогнозирует плохое качество жизни, связанное со здоровьем при БП. Нарушения сна приводят к жалобам на расстройство ночного сна, чрезмерную дневную сонливость, снижение когнитивной способности и депрессию. В настоящее время наблюдается устойчивый рост числа работ, посвященных изучению взаимосвязи нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов. Результаты ряда исследований указывают на то, что повышенные уровни цитокинов сыворотки при БП являются симптомами иммунной дисрегуляции, а не просто вторичным феноменом по отношению к дегенерации дофаминергических клеток [3]. Сон управляется сложным взаимодействием между гомеостазом сон-бодрствование и циркадианными ритмами организма. Цикл сна / бодрствования является одним из наиболее заметных проявлений циркадного ритма и тесно двунаправленно связан с иммунной системой. Хотя такая связь была по-

казана только для интерлейкина-1b (IL-1b), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  и IL-6, провоспалительные цитокины, как правило, классифицируются как сомногенные, а базальные уровни в плазме этих цитокинов оказываются выше во время фазы медленного сна [3]. Связанная с инфекцией сонливость в сочетании с увеличенной продолжительностью и интенсивностью медленно-волнового сна и уменьшением сна с быстрым движением глаз объясняется увеличением уровня провоспалительных цитокинов в плазме [5]. Напротив, противовоспалительные цитокины, такие как IL-4 и IL-10, индуцируются после пробуждения и проявляют ингибирующее действие на сон [6]. Ранняя фаза сна (время, когда медленно-волновой сон доминирует) коррелирует с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высокими уровнями гормона роста и пролактина и низкими уровнями катехоламинов и кортизола [7]. У людей эпинефрин и кортизол ритмично выделяются. Их большая выработка отмечается ранним утром, а меньшая – в ночное время [8]. Поскольку исследования по воспалительным биомаркерам и нарушению сна при БП немногочисленны, мы хотели бы продолжить изучение этой области.

Цель работы – определить корреляцию уровней цитокинов (IL-1 $\beta$  (провоспалительный цитокин), IL-10 (противовоспалительный цитокин), а также кортизола в сыворотке и cerebroспинальной жидкости (ЦСЖ) с нарушениями сна при БП.

## Материал и методы

Исследование было проведено на базе учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» (УЗ 5-я ГКБ) г. Минска. Проведение исследования было одобрено локальным

этическим комитетом УЗ 5-я ГКБ и этическим комитетом Белорусской медицинской академии последипломного образования. В основную группу (ОГ) вошел 31 пациент с БП (мужчины (М): женщины (Ж)=0,94:1; возраст (медиана) составил 66 лет [58; 72]). Длительность БП (медиана) составила 4,5 года [2; 7]. Диагноз БП был установлен согласно критериям Банка головного мозга Великобритании. Степень тяжести БП по шкале Хен и Яра была 1,5-3,0. Пациенты с ювенильной формой БП не были включены в ОГ. Контрольную группу (КГ) составили лица, которые поступали на плановое хирургическое лечение (грыжесечение или пластика малого таза под перидуральной анестезией). Всего в КГ вошло 8 пациентов (М:Ж=3:1; возраст (медиана) их составил 60 лет [58; 75]). Различия между ОГ и КГ по возрасту не носили статистически значимый характер ( $p=0,85$ ). Пациенты ОГ и КГ добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Использование диагностических методов осуществлялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1975 г.. Забор биологических образцов (кровь и ЦСЖ) производился в первую половину дня. Оценка нарушений сна проводилась в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов. Применялись Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – для самооценки жалоб на ночной сон и связанных с ним проблем) и шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), которая используется для самооценки дневной сонливости и хорошо выделяет лиц с чрезмерной сонливостью в дневное время. Уровни кортизола, IL-1 $\beta$  и IL-10 были определены с использованием панели ELISA (Vector-Best, Российская Федерация). Для статистической обработки полученных клинических данных и результатов лабораторного анализа использовались непараметрические методы статистики. Распределение признаков приведено в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиль]. Для определения статистической значимости отличий между группами пациентов применяли тест Манна–Уитни. Нулевая гипотеза в данном случае предполагала, что между группами пациентов отсутствуют отличия. Для анализа связи между показателями использовали коэффициент Спирмена. Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента  $r$ :  $|r| \leq 0,25$  – слабая корреляция;  $0,25 < |r| <$

$0,75$  – умеренная корреляция;  $|r| \geq 0,75$  – сильная корреляция. Обратную связь обнаруживали при отрицательном значении коэффициента корреляции, а прямую – при положительном. Нулевая гипотеза в данном случае говорила об отсутствии связи между показателями. Уровень значимости  $p$  был принят равным 0,05. В ходе выполнения работы для статистической обработки полученной информации был использован программный пакет «STATISTICA 6.0» для персонального компьютера.

## Результаты

ОГ представлены три основные формы БП: дрожательно-ригидная – 8 человек (25,8%), ригидно-дрожательная – 10 (32,3%) и акинетико-ригидная – 13 (41,9%). В результате объективной оценки выраженности и локализации моторной симптоматики число пациентов с 1,5 баллами по шкале Хен и Яра составило 5 человек, с 2-мя баллами – 7, с 2,5 баллами – 11, с 3-мя – 8.

При обработке результатов тестирования было выявлено, что нарушения ночного сна, согласно баллам по шкале PSQI, наблюдались у 25 (80,6%) лиц ОГ и были представлены как затруднения засыпания, так и ранними пробуждениями. Только у 6 (19,4%) пациентов было получено нормальное значение баллов (до 5 включительно). Причем у 3-х человек (50%) этой группы количество баллов составило 5. Среди наиболее распространенных причин проблемного ночного сна за последний месяц (несколько вариантов ответа) были указаны неприятные мысли или сновидения (76% лиц с нарушением ночного сна), избыточное чувство тепла (40%) или холода (48%). У пациентов КГ нарушение ночного сна было выявлено у 4-х человек (50%) и было связано с неприятными мыслями или сновидениями (50% лиц с нарушением ночного сна), необходимостью посетить ванную комнату (50%), кашлем или громким храпом (25%). Клинически значимая дневная сонливость (оценка по шкале  $ESS \geq 10$ ) была выявлена у 6 (19,4%) лиц ОГ и у 1 человека КГ. У лиц ОГ она наиболее часто была связана (несколько вариантов ответа) с чтением в положении сидя (83,3%), просмотром телепередач (100%), отдыхом днем в положении лежа (100%).

При статистической обработке результатов тестирования исследуемых групп были получены следующие результаты: оценка в ОГ по шкале

Эпворта была 6 баллов [4,5; 8,5] и в КГ – 3,5 баллов [1,5; 4,5]; в ОГ по PSQI была 8 баллов [5,5; 12] и в КГ – 5 баллов [3,5; 6]. Различия между ОГ и КГ по шкалам ESS и PSQI носили статистически значимый характер ( $p \leq 0,05$ ). Степень нарушений сна в ОГ по шкале ESS у женщин (Ж) была – 5,5 баллов [4; 8], у мужчин (М) – 6,5 баллов [6; 8,5]; по шкале PSQI у Ж была 11,5 баллов [8; 13], у М – 7,5 баллов [5; 8,5]. Различия между Ж и М носили статистически значимый характер только по шкале PSQI ( $p = 0,027$ ).

Результаты определения связи параметров нарушения сна с возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП отражены в таблице 1. Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что у лиц ОГ и КГ отсутствуют статистически значимые зависимости между нарушениями сна и возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП. У лиц КГ величина прямой умеренной связи между оценкой ночного сна по шкале PSQI и возрастом пациентов приближается к выбранному уровню значимости.

IL-1 $\beta$  был обнаружен во всех образцах ОГ и КГ. Уровень IL-1 $\beta$  (медиана) в ОГ был в сыворотке 2,04 pg/ml [1,65; 3,04], в ЦСЖ – 2,48 pg/ml [2,09; 2,95]; в сыворотке лиц КГ – 2,68 pg/ml [2,1;

2,98], а в ЦСЖ – 2,97 pg/ml [2,42; 4,48]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-1 $\beta$  и оценкой нарушений сна, суммированы в таблице 2. Из таблицы 2 следует, что отсутствует статистически значимая корреляция между уровнями IL-1 $\beta$  в сыворотке и ЦСЖ у лиц ОГ и КГ и параметрами нарушений сна по шкалам ESS и PSQI. У лиц КГ выявленная умеренная обратная корреляция между уровнем IL-1 $\beta$  в сыворотке и выраженностью дневной сонливости приближается к выбранному уровню достоверности.

IL-10 в сыворотке присутствовал, согласно результатам лабораторного анализа, в 28 образцах (90,3% случаев) ОГ и в 8 образцах (100% случаев) КГ. В ЦСЖ пациентов ОГ и КГ IL-10 был определен во всех образцах. Уровень IL-10 (медиана) в ОГ был в сыворотке 0,53 pg/ml [0,24; 0,83], в ЦСЖ – 1,0 pg/ml [0,5; 1,65]; в сыворотке лиц КГ – 1,35 pg/ml [0,76; 3,24], ЦСЖ – 0,87 pg/ml [0,55; 1,22]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-10 и оценкой нарушений сна, представлены в таблице 3. Из данных, приведенных в таблице 3, следует, что у

Таблица 1 – Связь между нарушениями сна и возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП

|                    | Возраст пациентов           |   | Длительность БП             |                             | Возраст начала БП           |                            |
|--------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                    | ESS                         | PSQI  | ESS                         | PSQI                        | ESS                         | PSQI                       |
| Основная группа    | $r = -0,36$ ;<br>$p > 0,05$ | $r = 0,18$ ;<br>$p > 0,05$                              | $r = -0,25$ ;<br>$p > 0,05$ | $r = -0,12$ ;<br>$p > 0,05$ | $r = -0,23$ ;<br>$p > 0,05$ | $r = 0,08$ ;<br>$p > 0,05$ |
| Контрольная группа | $r = 0,26$ ;<br>$p > 0,05$  | <b><math>r = 0,67</math>;<br/><math>p = 0,09</math></b> | Неприменимо                 |                             | Неприменимо                 |                            |

Таблица 2 – Связь уровня IL-1 $\beta$  и показателей нарушений сна

|                    | Сыворотка  |                          | Цереброспинальная жидкость |                         |
|--------------------|--|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                    | ESS  | PSQI                     | ESS                        | PSQI                    |
| Основная группа    | $r = 0,04$ ; $p > 0,05$                              | $r = -0,06$ ; $p > 0,05$ | $r = 0,27$ ; $p > 0,05$    | $r = 0,32$ ; $p > 0,05$ |
| Контрольная группа | <b><math>r = -0,64</math>; <math>p = 0,08</math></b> | $r = -0,18$ ; $p > 0,05$ | $r = 0,08$ ; $p > 0,05$    | $r = 0,04$ ; $p > 0,05$ |

Таблица 3 – Связь уровня IL-10 и показателей нарушений сна

|                    | Сыворотка  |                           | Цереброспинальная жидкость                           |                           |
|--------------------|--|---------------------------|--|---------------------------|
|                    | ESS  | PSQI                      | ESS  | PSQI                      |
| Основная группа    | $r = -0,21$ ; $p > 0,05$                             | $r = -0,004$ ; $p > 0,05$ | <b><math>r = -0,48</math>; <math>p = 0,02</math></b> | $r = -0,008$ ; $p > 0,05$ |
| Контрольная группа | <b><math>r = 0,69</math>; <math>p = 0,054</math></b> | $r = 0,44$ ; $p > 0,05$   | $r = 0,59$ ; $p > 0,05$                              | $r = 0,36$ ; $p > 0,05$   |

Таблица 4 – Связь уровня кортизола и показателей нарушений сна

|                    | Сыворотка  |   | Цереброспинальная жидкость |                     |
|--------------------|--|---|----------------------------|---------------------|
|                    | ESS  | PSQI  | ESS                        | PSQI                |
| Основная группа    | <b><math>r=-0,45</math>; <math>p=0,03</math></b> | $r=-0,13$ ; $p>0,05$                            | $r=-0,06$ ; $p>0,05$       | $r=0,18$ ; $p>0,05$ |
| Контрольная группа | <b><math>r=0,77</math>; <math>p=0,02</math></b>  | <b><math>r=0,73</math>; <math>p=0,04</math></b> | $r=0,05$ ; $p>0,05$        | $r=0,43$ ; $p>0,05$ |

лиц ОГ имеется статистически значимая умеренная обратная зависимость уровня IL-10 в ЦСЖ с величиной дневной сонливости. Для лиц КГ умеренная прямая зависимость уровня IL-10 в сыворотке с величиной дневной сонливости приближается к выбранному уровню значимости.

Кортизол был определен во всех образцах крови пациентов ОГ и КГ. В ЦСЖ пациентов с БП он был выявлен в 24 (77,4%) случаях, а у лиц КГ – в 7 (87,7%) случаях. Уровень кортизола (медиана) в ОГ был в сыворотке 1075,76 nmol / l [641,38; 1200], в ЦСЖ – 19,91 nmol / l [6,87; 34,12]. У лиц КГ в сыворотке – 1194,83 nmol / l [589,1; 1200], в ЦСЖ – 30,22 nmol / l [11,73; 42,9]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной кортизола и оценкой нарушений сна, приведены в таблице 4. Данные таблицы 4 свидетельствуют о наличии в ОГ статистически значимой умеренной обратной корреляции между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения дневного сна. У лиц КГ имеются следующие статистически значимые прямые корреляции: сильная между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения дневного сна и умеренная между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения ночного сна.

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о большой распространенности дневной сонливости и нарушений ночного сна у пациентов с БП. Наши данные о частоте проблем со сном соответствуют показателям, о которых сообщалось в ряде зарубежных исследований [9], причем Дидерихс и коллеги [10] пришли к выводу, что существует прогрессивное разрушение архитектуры сна у пациентов с большей длительностью БП. В нашей работе мы не обнаружили статистически значимой зависимости между величиной нарушений сна и возрастом лиц ОГ, длительностью БП, возрастом начала БП. Данный

вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей с избыточной экспрессией А-синуклеина снижается частота импульсации супрахиазмального ядра (SCN), что потенциально ослабляет способность к обмену нейронных и гормональных сигналов циркадного ритма [11]. В нашей работе мы стремились исследовать эти данные далее с использованием лабораторного анализа и тестового опроса пациентов. Полученные нами статистически значимые корреляции уровня ряда биомаркеров нейровоспаления с величиной нарушений ночного сна и/или дневной сонливости дополнительно подтверждают участие цитокинов и кортизола в формировании нарушений цикла сон-бодрствование при БП. Рядом исследователей также была показана корреляция других, не использованных в нашей работе, цитокинов с выраженностью нарушений сна при БП [12]. Кроме этого, в результате проведенной экспериментальной работы Yi PL. et al. показали, что у крыс с паркинсонизмом индуцированным введением ротенона изменение ритма сон-бодрствование связано с увеличением IL-1 $\beta$  в центральной нервной системе [13].

Нарушение сна при БП, вероятно, связано со множеством факторов, включая нейродегенеративный процесс при самой болезни. БП характеризуется дофаминовой дисфункцией и дегенерацией допаминергических нейронов. И, следовательно, нарушение обмена дофамина имеет место в развитии нарушений сна при БП. Имеются сообщения о том, что у пациентов с БП обнаруживается дисфункция обмена дофамина в гипоталамусе, ключевой области регулирования сна, которая может вносить свой вклад в нарушение ритма сон-бодрствование с формированием симптомов ночной бессонницы и дневной сонливости [14]. Другие факторы также могут быть ответственны за нарушение сна при БП. Это могут быть лекарства, используемые для лечения БП, моторные симптомы, боль, никтурия и другие расстройства сна, распространенные в этой воз-

растной группе.

До сих пор причина, по которой мы спим, до конца неясна. Хорошо исследована и является наиболее общепризнанной только роль сна в формировании памяти. Поскольку существует тесная взаимосвязь между процессами нейровоспаления и нейродегенерации при БП, необходимо дальнейшее исследование механизмов активации микроглии на доклиническом нейровоспалительном процессе и последующем дебюте заболевания.

Наши данные не могут рассматриваться как обобщающие, так как все лица ОГ и КГ были европеоидами и все они на момент участия в исследовании находились в специализированном неврологическом стационаре. В нашем исследовании пациенты исследованных групп (ОГ и КГ) были сопоставимы только по возрасту. По полу же имелось отличие, т.к. КГ была сформирована преимущественно лицами мужского пола. При учете небольшого объема выборки полученные нами результаты являются исследовательскими и предварительными. Дальнейшие работы в данном направлении являются интересными, поскольку они могут указывать на патофизиологические процессы, которые участвуют в формировании расстройств цикла сон-бодрствование.

## Заключение

Проведенное нами исследование не только подтверждает мировые данные о широкой распространенности нарушений сна у лиц с БП, но и свидетельствует о наличии прямой или обратной связи между выраженностью нарушений сна у пациентов с БП и уровнем ряда биомаркеров нейровоспаления, определенных в сыворотке и/или ликворе. Данный факт дополнительно подтверждает участие механизмов нейровоспаления в генезе диссомнии при БП. Следует считать перспективной разработку терапевтического воздействия на нейровоспаление для коррекции симптомов нарушения цикла сон-бодрствование.

## References

1. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May; 78(5): 476–479. doi: 10.1136/jnnp.2006.100370
2. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep

## Литература

1. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time / M. D. Gjerstad [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2007 May. – Vol. 78, N 5. – P. 476–579.
2. Oerlemans, W. G. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey / W. G. Oerlemans, A. W. de Weerd // *Sleep. Med.* – 2002 Mar. – Vol. 3, N 2. – P. 147–149.
3. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease / M. Reale [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2009 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 55–63.
4. Imeri, L. How (and why) the immune system makes us sleep / L. Imeri, M. R. Opp // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009 Mar. – Vol. 10, N 3. – P. 199–210.
5. Bryant, P. A. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? / P. A. Bryant, J. Trinder, N. Curtis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004 Jun. – Vol. 4, N 6. – P. 457–467.
6. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men / M. R. I. Young [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 1995 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 19–27.
7. Morris, C. J. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012 Feb. – Vol. 349, N 1. – P. 91–104.
8. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets / S. Dimitrov [et al.] // *Blood*. – 2009 May. – Vol. 113, N 21. – P. 5134–5143.
9. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies / S. Zoccollella [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2010 Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 41–50.
10. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients / N. J. Diederich [et al.] // *Sleep. Med.* – 2005 Jul. – Vol. 6, N 4. – P. 313–318.
11. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease / T. Kudo [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2011 Nov. – Vol. 232, N 1. – P. 66–75.
12. Environmental circadian disruption elevates the IL-6 response to lipopolysaccharide in blood / K. L. Adams [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. – 2013 Aug. – Vol. 28, N 4. – P. 272–277.
13. Interleukin-1 $\beta$  mediates sleep alteration in rats with rotenone-induced parkinsonism / P. L. Yi [et al.] // *Sleep*. – 2007 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 413–425.
14. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study / M. Politis [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2008 Nov. – Vol. 214, N 1. – P. 112–116.

Поступила 04.09.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med.* 2002 Mar;3(2):147-9.

3. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun.* 2009 Jan;23(1):55-63. doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003

4. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):199-210. doi: 10.1038/nrn2576
5. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2004 Jun;4(6):457-67. doi: 10.1038/nri1369
6. Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int*. 1995 Feb;12(1):19-27.
7. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb;349(1):91-104. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
8. Dimitrov S, Benedict C, Heutling D, Westermann J, Born J, Lange T. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood*. 2009 May;113(21):5134-43. doi: 10.1182/blood-2008-11-190769
9. Zoccolella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Racchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Med Rev*. 2011 Feb;15(1):41-50. doi: 10.1016/j.smrv.2010.02.004
10. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tietze J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med*. 2005 Jul;6(4):313-8. doi: 10.1016/j.sleep.2005.03.011
11. Kudo T, Loh DH, Truong D, Wu Y, Colwell CS. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2011 Nov;232(1):66-75. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.003
12. Adams KL, Castanon-Cervantes O, Evans JA, Davidson AJ. Environmental circadian disruption elevates the IL-6 response to lipopolysaccharide in blood. *J Biol Rhythms*. 2013 Aug;28(4):272-7. doi: 10.1177/0748730413494561
13. Yi PL, Tsai CH, Lu MK, Liu HJ, Chen YC, Chang FC. Interleukin-1 $\beta$  mediates sleep alteration in rats with rotenone-induced parkinsonism. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):413-25.
14. Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol*. 2008 Nov;214(1):112-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.021

Submitted 04.09.2017

Accepted 04.12.2017

#### Сведения об авторах:

Бойко А.В. — к.м.н., докторант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Пономарев В.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Хомиченко Т.В. — заведующий неврологическим отделением №2, 5-я городская клиническая больница.

#### Information about authors:

*Boika A.V. — Candidate of Medical Sciences, doctoral candidate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;*

*Ponomarev V.V. — Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;*

*Homichenko T.V. — head of the neurologic department No. 2, the 5-th City Clinical Hospital.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: aboika@tut.by — Бойко Александр Васильевич.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education. E-mail: aboika@tut.by — Alexander V. Boika.