(группа нелангергансовых гистиоцитозов). Клиническая картина включает наряду с кожными проявлениями поражение слизистых, глаз, остеолитические очаги в костях, инфильтраты в легких, поражение центральной нервной системы. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с генерализованной эруптивной гистиоцитомой (заболеванием из группы нелангергансовых гистиоцитозов), при которой высыпания представлены симметричными красно-коричневыми папулезными элементами на лице,

туловище, проксимальных участках конечностей с возможным поражением слизистых оболочек с возможным спонтанным регрессом у взрослых, гистологическая картина включает инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов, отмечается положительная реакция на антигены CD11b, CD14b, CD68, фактор XIIIa [1, 8].

Появление кожных ксантом всегда является признаком обменных нарушений и позволяет при своевременном и комплексном обследовании больного установить диагноз основного заболевания.

Литература

1. Львов, А. Н. Синусный гистиоцитоз (болезнь Розаи – Дорфмана): клиническое наблюдение / А. Н. Львов, И. Н. Волощук, В. А. Варшавский [и др.] // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2011. – № 5. – С. 115–120.
2. Arias-Santiago, S. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos / S. Arias-Santiago, M. J. Espiñeira-Carmona, J. Aneiros-Fernández // *CMAJ.* – 2013. – Vol. 185. – P. 585.
3. Gan, S. I. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review / S. I. Gan, A. L. Edwards, C. J. Symonds, P. L. Beck // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 7197–7202.
4. Garg, A. Update on dyslipidemia / A. Garg, V. Simha // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1581–1589.
5. Goldstein, G. D. The Koebner response with eruptive

xanthomas / G. D. Goldstein // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1984. – Vol. 10. – P. 1064.

6. Miwa, N. The Koebner phenomenon in eruptive xanthoma / N. Miwa, T. Kanzaki // *J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 48–50.
7. Nayak, K. R. Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus / K. R. Nayak, R. G. Daly // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1235.
8. Roederer, G. Eruptive and tuberoeruptive xanthomas of the skin arising on sites of prior injury. Two case reports / G. Roederer, M. Khignesse, J. Davignon // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260. – P. 1282–1283.

References

1. Lvov A. N., Voloshchuk I. N., Varshavsky V. A., Gorbacheva Yu. V., Bobko S. I. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* – *Clinical Dermatology and Venereology.* 2011;5:115-120.
2. Arias-Santiago S., Espiñeira-Carmona M. J., Aneiros-Fernández J. *CMAJ.* 2013;185:585.
3. Gan S. I., Edwards A. L., Symonds C. J., Beck P. L. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:7197-7202.

4. Garg A., Simha V. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:1581-1589. doi: 10.1210/jc.2007-0275
5. Goldstein G. D. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984;10:1064.
6. Miwa N., Kanzaki T. *J. Dermatol.* 1992;19:48-50.
7. Nayak K. R., Daly R. G. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:1235. doi: 10.1056/NEJM030676
8. Roederer G., Khignesse M., Davignon J. *JAMA.* 1988;260:1282-1283.

Сведения об авторах:

Одинец Алексей Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ПДО; тел.: 89624498959; e-mail: odinets1@yandex.ru

Казьмина Инна Борисовна, ассистент; тел.: 89187420559; e-mail: kazmina@list.ru

Чеботарев Вячеслав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой; тел.: (8652)287922; e-mail: sgmakvd@mail.ru

Кошель Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89283214261; e-mail: k010mv1979@mail.ru

Коробейникова Анастасия Олеговна, ассистент; тел.: (8652)287922; e-mail: sgmakvd@mail.ru

Сотникова Анна Юрьевна, врач-интерн; тел.: 89624390117; e-mail: sam13_r@mail.ru

© Э. Б. Арушанян, 2016

УДК 616.58–08:615.357

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11112>

ISSN 2073-8137

ХРОНОПАТОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЕЁ ПРОИСХОЖДЕНИИ

Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

CHRONOPATHOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE AND ROLE OF MELATONIN IN THE ITS ORIGIN

Arushanian E. B.

Stavropol State Medical University, Russia

Как показывает анализ современных литературных данных, болезнь Паркинсона является хронопатологическим феноменом с перестройкой нормальной динамики суточных колебаний большинства физиологических процессов. Причиной может служить нарушение функции пейсмекерных механизмов супрахиазматических

ядер гипоталамуса и их отношений с эпифизом. Ослабление ритмстабилизирующей роли и нейропротективного влияния основного эпифизарного гормона мелатонина на nigrostriatalные дофаминергические нейроны может служить важным патогенетическим фактором заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминергические механизмы, мелатонин

As shown recent literary data, Parkinson's disease is a chronopathological phenomenon with disorganization of daily rhythms numerous physiological processes. These shifts based on the disturbance of hypothalamic supra-chiasmatic nuclei and its interrelations with pineal gland. Attenuation of rhythm stabilization role and neuroprotective influence main pineal hormone melatonin on nigrostriatal dopaminergic neurons may be important pathogenic reason for this disease.

Key words: Parkinson's disease, dopaminergic mechanisms, melatonin

Болезнь Паркинсона (БП) как типичная экстрапирамидная патология сопровождается, наряду со специфическими двигательными нарушениями, целым комплексом немоторных расстройств, которые включают отклонения в психоэмоциональной сфере (психическая депрессия, когнитивные нарушения, психотические симптомы), а также дезорганизацией циркадианного (околосуточного) периодизма многих физиологических процессов. Внешним, самым очевидным проявлением циркадианной дизритмии являются разнообразные нарушения ночного сна. Несмотря на вторичное, казалось бы, происхождение расстройств сна и дизритмии в целом, они не только существенно ухудшают качество жизни пациентов с БП, но и усугубляют течение самого заболевания.

Контроль за состоянием биологических ритмов осуществляют структуры головного мозга, среди которых важное место принадлежит мозговой железе эпифизу. Вырабатываемый ею основной гормон мелатонин (МТ) обеспечивает широкую координацию во времени большинства физиологических функций. В связи с этим представляется актуальным, опираясь на современные литературные сведения, рассмотреть хронобиологическую природу указанной формы нейродегенеративной неврологической патологии и участие в ней МТ.

Хронобиологические особенности БП и некоторые центральные механизмы организации циркадианного периодизма функций. В настоящее время накопилось достаточное число экспериментальных и клинических доказательств в пользу того, что БП представляется типичным хронопатологическим феноменом, тесно сопряжённым с дезорганизацией в первую очередь суточного периодизма. Доказательством служат циркадианные колебания в динамике клинических симптомов самой болезни и возможность её обострения экзогенными и эндогенными факторами дизритмии другой. Дезорганизация ночного сна у больных БП, несомненно, является ещё одним веским аргументом в пользу указанного положения.

Согласно результатам многочисленных исследований, суточные флюктуации при экстрапирамидной патологии испытывают не только двигательные нарушения, но и состояние вегетативной нервной системы, циклы сон-бодрствование, зрительные функции, а также ответы на терапию дофаминомиметическими антипаркинсоническими средствами. В частности, по актиграфическим данным, у пациентов, в сравнении со здоровыми лицами того же возраста, отмечается уплощение кривой ритма суточной активности с усилением подвижности и укорочение периодов покоя в ночные часы. В целом расстройства моторики сильнее проявляются в полдень и вечером, демонстрируя

зависимость от состояния внешнего фотопериодизма. Дизритмия в вегетативной сфере обнаруживается в виде инверсии кривой суточного ритма артериального давления с его повышением ночью, а по данным оценки вариативности сердечного ритма на это время приходится и его учащение как показатель неадекватного возрастания симпатического тонуса. Меняется и обычный суточный профиль температуры тела. Существование циркадианной дизритмии при БП подтверждает также учёт эндокринного статуса больных, у которых зачастую отмечают извращение динамики суточной секреции мелатонина и кортизола [4, 9, 20, 26].

Типичным показателем циркадианной дизритмии у больных БП служат распространённые и весьма многообразные по своим проявлениям расстройства ночного сна, которые встречаются почти в 90 % случаев заболевания. Весьма характерны удлинение латентного периода сна, снижение его глубины и изменение структуры с укорочением общей длительности, частые случаи парасомнии и интрасомнических нарушений в виде перестройки REM-фазы, возникновения синдрома беспокойных ног, усиление дневной сонливости [6, 21, 25].

С клиническими исследованиями совпадают результаты опытов на животных при изучении разных моделей БП. Так, у низших обезьян после введения нейротоксина МФТП (метил-фенил-тетрапиридина), обуславливающего избирательное повреждение nigrostriatalных дофаминергических образований, показана дезорганизация суточного ритма покой-активность, изменение динамики REM-фазы сна с ростом дневной сонливости. У крыс с билатеральными внутривентрикулярными инъекциями другого нейротоксина – 6-оксидофамина, как и у людей, оказывается нарушен суточный ритм локомоторной активности, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Сходные изменения показаны у трансгенной линии мышей с повышенной экспрессией цитотоксического белка альфа-синуклеина. У них чётко показаны снижение ночной подвижности и фрагментация двигательной активности днём, прогрессирующие с возрастом животных [11].

Исходя из представлений о временной организации физиологических функций в организме человека и животных, резонно допустить, что хронопатология БП в значительной степени может определяться неадекватной перестройкой в деятельности центральных и периферических аппаратов управления биологическими ритмами. При этом, как и в случае самой экстрапирамидной патологии, важным источником хронопатологического дефекта, по-видимому, служит недостаточность дофаминергических систем головного мозга. Расшифровка взаимосвязи указанных явлений, по нашему мнению, невозможна без краткого описания современного взгляда на меха-

низмы управления циркадианной ритмикой. Ведущее положение среди них отводят супрахиазматическим ядрам (СХЯ) гипоталамуса и мозговой железе эпифизу.

СХЯ – небольшие по размеру парные образования, расположенные в основании мозга непосредственно над хиазмой. Начиная с 60-х годов минувшего века они привлекают к себе пристальное внимание исследователей в качестве своеобразных биологических «часов» в организме человека и позвоночных животных. Понимание их функциональных свойств целиком вытекает из современных данных о морфологической и нейрохимической организации ядер, а также характера связей с другими мозговыми структурами. Этим вопросам посвящено значительное число работ обзорного характера [для ссылок см. 3, 13 и др.]. Из представленной в них информации особого внимания заслуживают несколько моментов.

Прежде всего, убедительно доказано, что СХЯ определяют циркадианные колебания большинства физиологических функций. Деструкция обоих ядер, но не соседних структур промежуточного мозга, у экспериментальных животных расстраивает циркадианную ритмику двигательных функций, состояния вегетативной нервной системы, секреции гормонов и т. п. С другой стороны, их локальная электростимуляция отражается на положении акрофазы и амплитуде ритма тех же показателей. Данный факт среди прочих послужил веским аргументом в пользу представлений о существовании у СХЯ пейсмекерных, запускающих ритмику свойств, которые сводятся к генерации циркадианных сигналов и подчинению им деятельности соседних мозговых структур и периферических органов. Успешная реализация данной миссии обеспечивается за счёт надёжных связей ядер с внешним миром и с окружающими мозговыми образованиями.

Среди афферентных проекций СХЯ особую значимость имеет ретиногипоталамический тракт, обеспечивающий ядра информацией о состоянии внешних фотопериодических процессов. Повреждение его, как никаких других афферентных путей, сказывается на динамике околосуточных ритмов в виде сдвига их фазы. Поправочные афферентные сигналы оптимизируют собственную ритморганизующую деятельность СХЯ, направленную на управление циркадианными периодическими процессами за пределами ядер. Для её осуществления ведущий пейсмекер в процессе управления исполнительными элементами вынужден прибегать к помощи целого ряда посредников, представленных мозговыми образованиями и гуморальными факторами. В частности, за счёт прямых и обратных путей СХЯ взаимодействуют с подкорковыми эмоциогенными структурами (амигдалой, перегородкой, гиппокампом). Это обеспечивает контроль за временной организацией эмоционального состояния и поведения в целом с его активацией у дневных животных на свету и подавлением в темном периоде суток. Модуляция эмоциональной реактивности зависит, кроме того, от способности СХЯ контролировать цикл сон-бодрствование, поскольку их повреждение в эксперименте и клинике сопровождается различными видами инсомнии.

Электрическая импульсация, клеточный метаболизм и генная экспрессия в нейронах СХЯ обнаруживают хорошо выраженный циркадианный ритм как *in vivo*, так и в культуре клеток. Даже отдельные элементы ядер в дисперсной клеточной культуре оказываются весьма эффективными «хронометрами» с чёткими околосуточными колебаниями спонтанной ритмики и метаболизма. То, каким образом они объединяются

в пределах СХЯ в единый функциональный ансамбль и в дальнейшем передают циркадианные сигналы к исполнительным органам, стало более понятным после недавнего открытия так называемых циркадианных генных часов или часовых генов в клетках головного мозга и периферических органов. Первоначально в СХЯ была обнаружена экспрессия Clock гена (Circadian locomotor output clock kaput), а позднее таких генов, как Period (Per1-3), Cryptochrome (Cry1-3) и Bmal1 (Brain and muscle Arnt-like protein 1).

Как теперь доказано, молекулярный механизм генерации циркадианных временных сигналов складывается из транскрипционных и трансляционных позитивно-негативных петель обратной связи. Базовая модель строится на понимании работы ауторегуляторных петель отрицательной обратной связи, когда белки, продуцируемые определенными часовыми генами, негативно регулируют их собственную транскрипцию. Центральными факторами этой модели служат два семейства генов – Per1, Per 2 и Per3, а также Cry1 и Cry2. Их транскрипция активируется с началом циркадианного дня гетеромерическим комплексом, содержащим Clock и Bmal1 белки. У нокаутных линий мышей, лишённых отдельных часовых генов, либо при нарушении частоты транскрипции Per и Cry генов оказывается изменён период циркадианных ритмов, что находит отражение в изменении скорости «хода» часов. Кроме того, генетический механизм дополняется формированием внутри СХЯ нейрональных кругов за счёт активации нейромедиаторных процессов.

Организованная таким образом во времени система часовых генов и нейрональных петель обратной связи определяет синхронность по частоте и амплитуде циркадианных осцилляций в пределах ведущего пейсмекера, превращая его в функционально единый аппарат. Между тем за пределами СХЯ практически во всех органах и тканях также идентифицированы аналогичные часовые гены, способные в свою очередь подчиняться сигналам ядерного пейсмекерного механизма.

Для понимания хронобиологической природы БП принципиально важным представляется вопрос о взаимодействии ведущих центральных аппаратов управления ритмикой с полосатым телом, нарушению деятельности которого принято отводить главную роль в генезе заболевания. Как установлено в наших опытах на свободно передвигающихся животных (кошки, крысы), электрическая стимуляция и повреждение каудато-путаменального комплекса способствуют разнонаправленным изменениям динамики как суточного, так и короткопериодных поведенческих ритмов. Это позволяло предполагать наличие у стриатума вторичных осцилляторных свойств. С другой стороны, показаны прямые и опосредованные связи данной структуры с СХЯ и зрительным анализатором, а также контроль со стороны эпифиза за состоянием нигростриатных дофаминергических механизмов. Совокупность указанных сведений легла в основу сформулированной нами ранее гипотезы, согласно которой полосатое тело, СХЯ и эпифиз в норме представляют собой функционально единый хронобиологический блок, активно участвующий в организации суточных колебаний поведения [1].

Согласно полученным позднее фактам, нарушение деятельности указанного блока в целом и отдельных его компонентов оказывается прямо вовлечено в формирование циркадианной дизритмии при БП. И кардинальной, связующей причиной может служить недостаточность синаптического дофамина. Наряду с другими нейромедиаторами (норадренали-

ном, серотонином) он тесно связан с поддержанием уровня бодрствования и контролем за циркадианной ритмикой и сном. Практически все аспекты дофаминергической передачи, включая синтез, накопление, разрушение и обратный захват медиатора, обнаруживают суточный периодизм и прямую зависимость от состояния внешней освещённости. В то же время дофамин модулирует экспрессию часовых генов в СХЯ и стриатуме. На его заинтересованность в этом прямо указывает то обстоятельство, что повреждение нигростриатных механизмов в клинических условиях и в опытах на моделях БП ведёт к генетическим аномалиям, которые ассоциируются с циркадианной дизритмией [10]. Дополнительным подтверждением тому служит целый ряд преимущественно экспериментальных наблюдений, приводимых далее.

Так, в форменных элементах крови больных БП выявлены дефекты в суточной экспрессии гена BMal1. У мышей, экспрессирующих человеческий мутантный альфа-синуклеин, цитотоксически повреждающий дофаминсодержащие нейроны, наряду со снижением активности некоторых часовых генов выявлено ограничение суточных колебаний электрической активности в СХЯ. Нокаутные мыши, лишённые часового гена BMal1, демонстрируют прогрессирующее разрушение пресинаптических терминалей в полосатом теле и неокортексе, а при нокауте генов Clock и Npas2 – гибель нейронов в СХЯ [7, 8, 10, 11].

Хотя сегодня уже достаточно очевидна тесная сопряжённость дофаминергической недостаточности при БП с циркадианной дизритмией, однако остаётся открытым вопрос о первопричине такой связи. Является ли она всего лишь следствием заболевания или служит дополнительным патогенетическим фактором болезни? Не может ли первичная дезорганизация суточного периодизма облегчать развитие БП и усугублять её течение? Категорически ответить на эти вопросы не удалось и Videnovic с соавторами [26], в обстоятельной работе которых была дана сравнительная характеристика патогенеза некоторых нейродегенеративных заболеваний. Сопоставляя между собой БП, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона, исследователи во всех случаях констатируют наличие сходного хронопатологического дефекта, сочетающегося с выраженными расстройствами сна. Однако, судя по всему, дать однозначный ответ на поставленные вопросы пока не представляется возможным.

Роль эпифиза и мелатонина в циркадианной дизритмии при БП. Особое место во временной организации приспособительного поведения в целом в естественных условиях должно принадлежать отношениям СХЯ с шишковидной железой (эпифизом). Дело в том, что эпифиз оказывается важной релейной станцией и одновременно ведущим звеном для реализации циркадианных сигналов в отношении разных функциональных показателей. Потому его основной гормон МТ служит едва ли не главным передатчиком информации от ритмоводителя к любым исполнительным элементам не только на периферии, но и в мозговых структурах.

По современным представлениям, СХЯ почти целиком определяют зависимость железы от состояния внешней освещённости. Сигналы от фоторецептивных элементов сетчатки, поступающие через ретиногипоталамический тракт к СХЯ, в дальнейшем при их обязательном участии по сложному полисинаптическому пути направляются к железе. Последним звеном этой цепи служит симпатический нерв, контролирующий эпифизарные секреторные процессы и в частности динамику суточной выработки МТ.

Синтез и секреция гормона железой подчинены чёткому суточному периодизму: начинается этот процесс с наступлением темноты, в полночь выработка МТ достигает максимума и постепенно идёт на спад с началом светового дня. Существенно, что зависящий от зрения и посреднической миссии СХЯ МТ в свою очередь может вмешиваться в функцию как глаз, так и ведущего ритмоводителя. По механизму обратной связи он модулирует деятельность нейронов СХЯ через заложенные здесь специфические МТ рецепторы. Благодаря этому между ядрами и железой в норме формируются реципрокные отношения, и потому гормон оказывается способен вносить определённые поправки в циркадианную дизритмию, в том числе ингибируя разряды клеток СХЯ [16]. Отсюда существуют уже априорные предпосылки, чтобы ожидать прямую заинтересованность эпифиза с МТ и в патогенезе БП.

В самом деле, достаточно многочисленные экспериментальные данные со всей определённостью указывают на способность МТ вмешиваться в нигростриатную патологию, обеспечивая защиту дофаминергических нейронов от поражения и одновременно ограничивая циркадианную дизритмию. Так, моделирование БП у мышей с помощью МФТП сопровождается падением активности фермента тирозингидроксилазы, лимитирующей продукцию дофамина, и дегенерацией нейронов чёрной субстанции. Повторные инъекции МТ обеспечивали протективный эффект, предупреждая описанные нарушения. Аналогичный результат показан и у крыс с гемипаркинсонизмом, обусловленным повреждением нигральных нейронов путём унилатерального введения ещё одного нейротоксина – 6-оксидофамина. Одновременно в полосатом теле животных повышалось содержание нейротрофического фактора GDNF из-за усиления экспрессии его мРНК. Такого рода нейропротекцией объясняют и способность МТ потенцировать антипаркинсоническое действие L-ДОФА у мышей [15, 19, 23].

Существование у МТ описанного нейропротективного действия хорошо согласуется с полученными ранее указаниями на наличие у него выраженных антиоксидантных, антиапоптозных и противовоспалительных свойств. Всё это служит убедительным обоснованием его способности защищать дофаминергические нейроны от органического повреждения при БП.

Вместе с тем в естественных условиях при отсутствии патологии его отношения с нигростриатной системой, по всей вероятности, складываются далеко не однозначно. Подтверждением тому могут служить результаты одного из наших ранних исследований. Как установлено в опытах на крысах, стимулятор дофаминовых рецепторов апоморфин, активирующий среди прочего нигростриатные механизмы и обладающий антипаркинсоническим эффектом, провоцирует у животных так называемое стереотипное поведение. Оно характеризуется монотонными колебаниями на протяжении длительного времени немотивированных действий. Оказалось, что такого рода ритмический феномен может разнонаправленно меняться инъекциями одной и той же дозы экзогенного МТ. Эпифизарный гормон усиливал поведенческий ритм при его низкой исходной выраженности и, напротив, ограничивал на фоне высокой частоты и амплитуды двигательных актов. Эти наблюдения позволяли предполагать своего рода адаптогенное, модуляторное воздействие МТ на функцию дофаминергических нейронов [2].

Нейропротективные свойства МТ сочетаются с его нормализующим влиянием на динамику нарушенного при моделировании БП поведенческого суточного ритма. Причиной могло служить первичное изменение функции СХЯ. По данным опытов *in vivo* и *in vitro*, вмешиваясь в деятельность нейронов ритмоводителя, МТ через заложенные в мембранах клеток специфические рецепторы обеспечивает синхронизацию циркадианных колебаний их активности с последующей реализацией сформированных сигналов за пределами ядер. В основе ритморганизующего действия МТ в этой ситуации могут лежать вызываемые гормоном мутации некоторых часовых генов СХЯ [17, 22].

Результаты экспериментальных работ, указывающие на значение МТ для формирования БП, совпадают с наблюдениями на больных людях. О том свидетельствуют нарушения у них динамики нормальной суточной секреции МТ с задержкой фазы или даже инверсией кривой циркадианного ритма выработки гормона. С другой стороны, введение самого МТ и препаратов – агонистов МТ рецепторов (рамельтеона, агомелатина, тазимелтеона) отчетливо ограничивает циркадианную дизритмию, сопутствующую БП в виде нарушений ночного сна. И если циркадианную дисфункцию правомерно отнести к патогенетическим факторам заболевания, то раннее начало интенсивной МТ терапии может благотворно повлиять на дальнейшее прогрессирование болезни и, несомненно, должно улучшить качество жизни пациентов [12, 14, 25].

Таким образом, БП правомерно рассматривать в качестве типичной хронопатологии, сопряженной

среди прочего с перестройкой нормальной динамики суточных колебаний большинства физиологических процессов. В основе этого могут лежать дефекты в работе центральных аппаратов управления биоритмами, которые, вероятно, в первую очередь определяются неполноценностью пейсмекерных механизмов СХЯ гипоталамуса и дезорганизацией их взаимоотношений с эпифизом. Как и в патогенезе самой БП, запускаящую роль в дизритмии может играть нарушение функции нигростриатных дофаминергических механизмов. Эпифизарный гормон мелатонин за счёт своих ритмстабилизирующих свойств и прямого нейропротекторного действия на функцию дофаминергических нейронов оказывается способен вносить позитивный вклад в течение БП, за счёт ограничения признаков циркадианной дизритмии.

Заключение. Изложенный литературный материал позволяет рассматривать БП в качестве типичного хронобиологического феномена. В его происхождение оказываются вовлечены нарушения в деятельности как центральных механизмов управления биологическими ритмами (в первую очередь СХЯ и эпифиз с его основным гормоном МТ), так и зрительного аппарата. Связующим элементом между ними могут служить дефекты во взаимодействии дофаминергических нейронов разной локализации с эпифизарным гормоном. Отсюда фармакологическая нормализация этих отношений с одновременным использованием антипаркинсонических средств и препаратов МТ, на наш взгляд, открывает дополнительные перспективы для более успешной терапии тяжёлой экстрапирамидной патологии, какой является БП.

Литература

1. Арушанян, Э. Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система управления суточными колебаниями поведения / Э. Б. Арушанян // Журн. высш. нервн. деят. – 1996. – Т. 46. – С. 15–22.
2. Арушанян, Э. Б. Влияние острого и хронического введения мелатонина на временную динамику апоморфиновой стереотипии / Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов // Фармакол. и токсикол. – 1988. – Т. 51. – С. 38–42.
3. Арушанян, Э. Б. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций / Э. Б. Арушанян, А. В. Попов // Успехи физиол. наук. – 2011. – Т. 42. – С. 39–58.
4. Литвиненко, И. В. Болезнь Паркинсона / И. В. Литвиненко. – М., 2010. 216 с.
5. Acuna-Castroviejo, D. Extrapeineal melatonin: sources and potential functions / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, C. Venega [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 76. – P. 2997–3025.
6. Breen, D. P. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson's disease / D. P. Breen, R. Vuono, U. Nawarathna [et al.] // JAMA Neurol. – 2014. – Vol. 71. – P. 589–595.
7. Cai, J. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease / J. Cai, S. Liu, R. B. Sothorn [et al.] // Eur. Neurol. – 2010. – Vol. 17. – P. 550–554.
8. DeBruyne, J. P. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock / J. P. DeBruyne, D. R. Weaver, S. M. Reppert // Nat. Neurosci. – 2007. – Vol. 10. – P. 543–545.
9. Devos, D. Heart rate variability and Parkinson's disease severity / D. Davos // J. Neural. Transm. – 2003. – Vol. 110. – P. 997–1011.
10. Fife, K. Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates / K. Fife, J. Vezoli, K. Dzahini [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e86240.
11. Kudo, T. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease / T. Kudo, D. H. Loh, D. Truong [et al.] // Exp. Neurol. – 2011. – Vol. 232. – P. 66–75.
12. Laudon, M. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders / M. Laudon, A. Frydman-Marom // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 15924–15950.
13. Li, J. D. The circadian output signals from suprachiasmatic nuclei / J. D. Li, W. P. Hu, Q. J. Zhou // Progr. Brain Res. – 2012. – Vol. 199. – P. 119–127.
14. Lin, L. Serum melatonin is an alternative index of Parkinson's disease severity / L. Lin, Y. Du, S. Yuan [et al.] // Brain Res. – 2014. – Vol. 1547. – P. 43–48.
15. Ma, J. Does melatonin help save dopaminergic cells in MPTP-treated mice? / J. Ma, V. E. Shaw, J. Mitrofanis // Parkinsonism Relat. Disord. – 2009. – Vol. 15. – P. 307–314.
16. Masson-Pevet, M. Melatonin in the circadian system / M. Masson-Pevet // J. Soc. Biol. – 2007. – Vol. 201. – P. 77–83.
17. Mattam, U. Differential role of melatonin in restoration of age-induced alterations in daily rhythms of expression of various clock genes in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rats / U. Mattam, A. Jagota // Biogerontology. – 2014. – Vol. 15. – P. 257–268.
18. Musiek, E. S. Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration / E. S. Musiek, M. M. Lim, G. Jang [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123. – P. 5389–5400.
19. Naskar, A. Melatonin enhances L-DOPA therapeutic effects, helps to reduce its dose, and protects dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice / A. Naskar, V. Prabhakar, R. Singh // J. Pineal Res. – 2015. – Vol. 58. – P. 262–274.
20. Nawa, F. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease / F. Nawa, N. Kuriyama, M. Nakagawa [et al.] // Auton. Nervosci. – 2011. – Vol. 165. – P. 195–200.
21. Raggi, A. Sleep disorders in Parkinson's disease: a narrative review of the literature / A. Raggi, R. Bella, G. Pennisi [et al.] // Rev. Neurosci. – 2013. – Vol. 24. – P. 279–291.

22. Scott, F. F. Electrophysiological effects of melatonin on mouse Per1 and non-Per1 suprachiasmatic nuclei neurons in vitro / F. F. Scott, M. D. Belle, P. Delagrange // *J. Neuroendocrinol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1148–1156.
23. Sharma, R. Physiological neuroprotection by melatonin in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease / R. Sharma, C. R. McMillan, C. C. Tenn // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 230–236.
24. Srinivasan, V. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and

- neuroprotection / V. Srinivasan, D. P. Cardinali, U. S. Srinivasan [et al.] // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2011. – Vol. 4. – P. 297–317.
25. Videnovic A. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease / A. Videnovic, D. Golombek // *Exp. Neurol.* – 2013. – Vol. 243. – P. 45–56.
26. Videnovic, A. The clock that time us – circadian rhythms in neurodegenerative disorders / A. Videnovic, A. S. Lazap, R. A. Baker // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 683–693.

References

1. Arushanian E. B. *Jurn. Vysh. Nervn. Dej. – J. High Nerv. Activ.* 1996;46:15–22.
2. Arushanian E. B., Ovanesov K. B. *Farmakol. i toksicol. – Pharmacol. and Toxicol.* 1988;51:38–42.
3. Arushanian E. B., Popov A. V. *Uspechi. fisiol. nauk – Adv. Physiol. Sci.* 2011;42:39–58.
4. Litvinenko I. V. *Bolezn Parkinsona. M.* 2010. 216 p.
5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venega C. *Cell. Mol. Life Sc.* 2014;76:2997–3025.
6. Breen D. P., Vuono R., Nawarathna U. *JAMA Neurol.* 2014;71:589–595.
7. Cai J., Liu S., Sothorn R. B. *Eur. Neurol.* 2010;17:550–554.
8. DeBruyne J. P., Weaver D. R., Reppert S. M. *Nat. Neurosci.* 2007;10:543–545.
9. Devos D. J. *Neural. Transm.* 2003;110:997–1011.
10. Fifel K., Vezoli J., Dzahini K. *PloS One.* 2014;9:e86240.
11. Kudo T., Loh D. H., Truong D. *Exp. Neurol.* 2011;232:66–75.
12. Laudon M., Frydman-Marom A. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:15024–15950.
13. Li J. D., Hu W. P., Zhou Q. J. *Progr. Brain Res.* 2012;199:119–127.
14. Lin L., Du Y., Yuan S. *Brain Res.* 2014;1547:3–48.
15. Ma J., Shaw V. E., Mitrofanis J. *Parkinsonian Relat. Disord.* 2009;15:307–314.
16. Masson-Pevet M. J. *Soc. Biol.* 2007;201:77–83.
17. Mattam U., Jagota A. *Biogerontology.* 2014;15:257–268.
18. Musiek E. S., Lim M. N., Jang G. J. *Clin. Invest.* 2013;123:5389–5400.
19. Naskar A., Prabhakar V., Singh R. J. *Pineal Res.* 2015;58:262–274.
20. Nawa F., Kuriyama N., Nakagawa M. *Auton. Nervosci.* 2011;165:195–200.
21. Raggi A., Bella R., Pennisi G. *Rev. Neurosci.* 2013;24:279–291.
22. Scott F. F., Belle M. D., Delagrange P. J. *Neuroendocrinol.* 2010;22:1148–1156.
23. Sharma R., McMillan C. R., Tenn C. C. *Brain Res.* 2006;1068:230–236.
24. Srinivasan V., Cardinali D. P., Srinivasan U. S. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011;4:297–317.
25. Videnovic A., Golombek D. *Exp. Neurol.* 2013;243:45–56.
26. Videnovic A., Lazap A. S., Baker R. A. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10:683–693.

Сведения об авторе

Арушанян Эдуард Бениаминович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии;
тел.: (8652)354881; e-mail: eduard.arush@mail.ru

© Д. А. Бугаев, В. Я. Горбунков, 2016
УДК 616-021.4-082
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11113>
ISSN 2073-8137

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Д. А. Бугаев, В. Я. Горбунков

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

SELECTED PROBLEMS OF MONITORING AND ENSURING THE QUALITY OF CARE

Bugaev D. A., Gorbunkov V. Ya.

Stavropol State Medical University, Russia

Обеспечение качества и доступности медицинской помощи является одним из ключевых элементов современной стратегии развития российского здравоохранения. Контроль качества является неотъемлемой частью системы управления качеством медицинской помощи. Вневедомственный контроль основывается на принципах независимой экспертизы. Вневедомственная экспертиза, как правило, позволяет выявить большее число дефектов медицинской помощи, чем внутренний контроль. По результатам экспертизы администрацией лечебных учреждений должны проводиться мероприятия, направленные на предупреждение и устранение