

ОБЗОРЫ

УДК 612

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17

НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

Д.С. Громова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Цель работы - проанализировать современные данные, освещающие механизмы развития отдельных нейродегенеративных патологий при нарушениях циркадианного ритма.

Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился по базам данных PubMed, CyberLeninka, Google Scholar и РИНЦ. Временной горизонт поиска охватывал 2015–2024 гг.

Результаты. Нарушения цикла «сон – бодрствование» у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями встречаются в несколько раз чаще, чем при других хронических заболеваниях.

Механизм возникновения нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона связан со множеством факторов: повреждением структур, входящих в фотопериодическую систему мозга, недостаточностью функции орексинергической системы, патологической импульсацией от базальных ганглиев и даже десинхронозом на молекулярном уровне.

Пациенты с болезнью Альцгеймера демонстрируют десинхроноз в различных проявлениях физиологических и поведенческих реакций. У них нарушен паттерн секреции мелатонина, снижено содержание рецепторов к нему в супрахиазматических ядрах гипоталамуса.

Циркадианная дисфункция при болезни Гентингтона связана с патологией гипоталамуса, где расположены как супрахиазматические ядра, так и нейроны орексина. Однако имеются данные и о вовлечении нейронов ствола мозга, что также объясняет дисфункцию норадренергической системы при регуляции бодрствования.

Выводы. Нарушения циркадианного ритма наблюдаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, однако в большинстве своем они требуют более пристального изучения, что может способствовать повышению эффективности терапии и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: циркадианная система, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона.

Введение. Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из самых распространенных групп расстройств, частым проявлением которых являются нарушения циркадианного ритма [1]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о двусторонней взаимосвязи между нарушениями циклов сна и нейродегенеративными заболеваниями [2, 3].

Расстройства цикла «сон – бодрствование» у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями встречаются в 1,5–3,5 раза чаще, чем при других хронических заболеваниях. Распространенность нарушений циркадианного ритма и дисфункции сна при различных нейродегенеративных заболеваниях сильно варьирует, что играет важную роль в дифференциальной диагностике [4, 5].

Цель исследования. Анализ современных опубликованных данных, освещающих механизмы развития отдельных нейродегенеративных патологий при нарушениях циркадианного ритма.

Материалы и методы. Поиск источников осуществляли в базах данных PubMed, CyberLeninka, Google Scholar и РИНЦ по следующим словарным запросам: «болезнь Альцгеймера», «когнитивные нарушения», «деменция», «болезнь Паркинсона», «болезнь Гентингтона»,

«нейродегенеративные заболевания», «циркадианные нарушения», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease» и др. Временной горизонт поиска охватывал 2015–2024 гг. Были отобраны наиболее актуальные публикации, дублирующие и малоинформативные статьи отсеивались.

Результаты и обсуждение. *Основы циркадианных дисфункций.* В целом все циркадианные дисфункции можно поделить на три категории: поведенческие, физиологические и молекулярные (рис. 1).

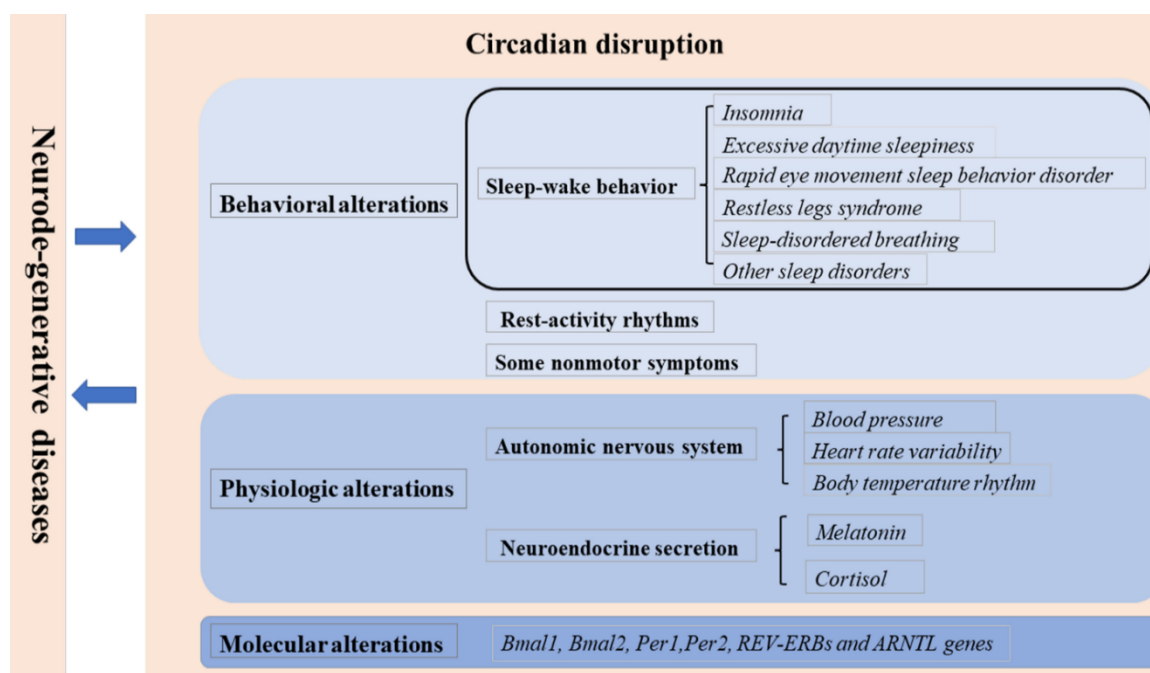


Рис. 1. Циркадианные дисфункции при нейродегенерации [6]

Fig. 1. Circadian dysfunction in neurodegeneration [6]

Поведенческие изменения чаще всего связаны с нарушением цикла «сон – бодрствование», возникновением дневной сонливости, фрагментацией сна и т.д.

Физиологические изменения связаны с теми процессами, которые регулируются супрахиазматическими ядрами и другими структурами циркадианной системы. В различных исследованиях, включающих пациентов с нейродегенеративными патологиями, были выявлены изменения околосуточной амплитуды ритма секреции кортизола, суточного диуреза, нарушения цикла высвобождения ме-

латонина и регуляции температуры тела [6, 7]. В совокупности все это демонстрирует, что у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями наблюдается глобальная циркадианная дисфункция.

Молекулярная основа регуляции циркадианных ритмов в норме обеспечивается часовыми генами, работа которых осуществляется по принципу петель положительной и отрицательной обратной связи [9, 10]. Любые эпигенетические отклонения в работе этих связей способны повлечь за собой циркадианные нарушения.

Болезнь Паркинсона. Одной из наиболее распространенных среди всех нейродегенеративных патологий является болезнь Паркинсона. Нарушения циркадианных ритмов при данном заболевании встречаются у 75 % пациентов и являются вторым по распространенности немоторным симптомом, часто опережающим многие моторные проявления болезни на несколько лет [11]. Расстройства сна и бодрствования при данной патологии могут быть очень разнообразны и представлены изменением структуры сна, его фрагментаций, инсомнией, сонливостью в дневное время, нарушением поведения в фазе быстрого сна и т.д. [12]. Но наиболее часто они носят характер хронической инсомнии. Причиной ночных пробуждений у людей могут стать усиление ригидности и дрожания, нередко возникающие при переходе от глубоких к поверхностным фазам сна, лекарственные дискинезии, ночная миоклония, боли в конечностях. Фрагментация сна при болезни Паркинсона может быть связана с урологическими проблемами, например нейрогенными нарушениями мочеиспускания [13]. Раннее утреннее пробуждение часто вызвано депрессией, приемом на ночь нейрофармакологических препаратов, нарушениями циркадианных ритмов, а также усилением симптоматики на фоне ослабления действия вечерней дозы противопаркинсонических средств [14].

Механизм возникновения нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона является достаточно сложным и связан со множеством факторов.

Во-первых, отмечается повреждение структур, входящих в фотопериодическую систему мозга и принимающих участие в регуляции сна и бодрствования. Характер повреждений связан в первую очередь с нарушением межнейронального взаимодействия в этих структурах. Кроме того, дисфункция элементов фотопериодической системы связана с повреждением дофаминергической и других нейромедиаторных систем. Известно, что ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса вовлечены в регуляцию сна [15]. Эти

нейроны в период бодрствования ингибируются гистаминергическими нейронами туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. Также к восходящей активирующей системе мозга, участвующей в поддержании бодрствования, относятся серотонинергические нейроны шва, норадренергические нейроны голубого пятна, холинергические нейроны педункулопонтинного ядра и ядра покрышки, а также дофаминергические нейроны черных ядер и вентральной покрышки. При болезни Паркинсона еще на ранней стадии при отсутствии моторных нарушений наблюдается дегенерация дорсальных ядер шва, голубого пятна, педункулопонтинного ядра ствола мозга, что приводит к соответствующим нейромедиаторным дисфункциям, связанным с нарушениями сна [16].

Патоморфологическим субстратом заболевания является гибель нейронов вследствие избыточного накопления в них белка α -синуклеина [17, 18] и телец Леви [19]. Измененные нейроны еще на ранних стадиях патологии обнаруживаются в регуляторных центрах сна и бодрствования: ядрах ствола мозга, гипоталамусе и переднем мозге [14].

Основной причиной дневной сонливости у людей, страдающих болезнью Паркинсона, является повреждение орексинергических нейронов в латеральном гипоталамусе. Орексинергическая система является главным центром бодрствования и обеспечивает активацию других нейромедиаторных систем, а затем коры головного мозга. R. Fronczek et al. показали, что количество орексинергических нейронов в гипоталамусе пациентов с болезнью Паркинсона снижено почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а содержание орексина в префронтальной коре и вентрикулярной цереброспинальной жидкости соответственно на 40 % и 25 % ниже. Также установлено, что степень потери нейронов коррелирует со стадией заболевания.

Во-вторых, большое значение при нарушении цикла «сон – бодрствование» имеют возрастные изменения в центральной нервной системе, затрагивающие основные компоненты циркадианной системы. Известно, что

при нормальном старении происходит уменьшение объема функционально активной шишковидной железы в связи с ее кальцифицированием, что приводит к снижению мелатонина. У пациентов с болезнью Паркинсона выявляется смещение ночного пика выделения мелатонина, усиливающееся при прогрессировании болезни [20].

В работах Э.Б. Арушаняна и соавт. продемонстрировано, что супрахиазматические ядра гипоталамуса (основной циркадианный пейсмейкер) имеют прямые и опосредованные связи со стриатумом. Таким образом, полосатое тело, супрахиазматические ядра и эпифиз представляют единый функциональный хронобиологический блок. Нарушение же отдельных компонентов данного блока, в т.ч. и при недостаточности дофамина, является причиной циркадианной дизритмии [21].

Важную роль в развитии нарушений циркадианной системы может играть патологическая импульсация от базальных ганглиев, вызванная дефицитом дофамина в стриатуме [22]. Направляясь к ретикулярному ядру таламуса и педункулопонтинному ядру, она способна изменять их функциональное состояние.

В модельных исследованиях на животных было показано, что введение веществ, повреждающих дофаминергические нейроны, приводит к развитию нарушений сна и бодрствования.

Большое значение для регуляции цикла «сон – бодрствование» имеют противопаркинсонические препараты, главным образом модулирующие работу дофаминергической системы. Низкие дозы дофаминергических средств оказывают седативное действие, более высокие – затрудняют засыпание, могут вызывать ночные кошмары, галлюцинации, фрагментацию сна, дневную сонливость.

Физиологические аспекты циркадианных дисфункций при болезни Паркинсона связаны с нарушениями вегетативной нервной системы и изменениями нейроэндокринной регуляции. Вегетативные нарушения при болезни Паркинсона подробно описаны и включают в себя нарушение гемодинамики, низкий уровень вариабельности сердечного ритма,

изменения циркадианного ритма температуры тела [23, 24].

Практически у всех больных с синдромом Паркинсона отмечается ночная гипертензия. Для многих отмечено снижение вариабельности сердечного ритма в ночное время по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. При этом снижение вариабельности ритма связано с тяжестью заболевания, длительностью двигательных симптомов и дозой дофаминергических препаратов [25, 26].

Установлено, что пациенты с болезнью Паркинсона демонстрируют десинхроноз и на молекулярном уровне. У человека найден целый ряд генов, прямо или косвенно связанных с циркадными ритмами. К ним относятся гены *Bmal1* и *Clock*, образующие гетеродимеры и запускающие транскрипцию; гены транскрипционных факторов *period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*); ген *Timeless*; ген *Npas2*; гены белков криптохромов [27]. Кодированные этими генами факторы транскрипции, ферменты, транспортеры, прогормоны, сигнальные и другие белки вовлечены в регуляцию суточной периодичности. Кроме этого, внимания заслуживают гены, связанные с синтезом и действием мелатонина, например ген *Aanat*, регулирующий суточный ритм [28].

В лейкоцитах крови пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживается снижение уровня экспрессии гена *Bmal1* в вечернее время по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, уменьшается экспрессия гена *Bmal2*. Изменения в работе часовых генов показаны и на животных моделях болезни Паркинсона. Так, у животных, которым вводили инъекции 6-гидроксидопамина, снижалась дневная экспрессия гена *Per2* в клетках стриатума [29].

Болезнь Альцгеймера. Пациенты с болезнью Альцгеймера также демонстрируют нарушения циркадианного ритма на разных уровнях функциональных систем. Для таких людей характерны фрагментация сна, повышенная дневная сонливость и императивные засыпания [11, 12]. Важно отметить, что многие больные недооценивают выраженность нарушений сна в связи со снижением когнитивных

функций и снижением критики к своему состоянию. У пациентов с синдромом Альцгеймера наблюдаются изменения продолжительности различных стадий сна и их качественных характеристик: снижение длительности глубоких стадий сна и фазы быстрого сна, удлинение стадий поверхностного сна. Укорочение фазы быстрого сна, увеличение представленности Δ - и θ -активности, снижение α - и β -активности связаны с поражением холинергических нейронов ствола головного мозга и теменно-височных долей. По мере развития заболевания прослеживается тенденция к усилению нарушений ритма сна и бодрствования.

Пациенты с болезнью Альцгеймера демонстрируют десинхронизацию в различных проявлениях физиологических и поведенческих реакций. В вечернее и ночное время наблюдаются изменения суточной физической активности, сумеречный синдром – дезориентация и психомоторное возбуждение. Нарушения регуляции вегетативной функции в первую очередь проявляются в виде ортостатической гипотензии и флуктуации суточной температуры тела. У больных нарушен паттерн секреции мелатонина, снижено содержание рецепторов к нему в супрахиазматических ядрах гипоталамуса.

Более того, по данным патоморфологических исследований, уровень мелатонина в ликворе при болезни Альцгеймера обратно коррелирует со степенью распространенности нейродегенеративного процесса.

Появляется все больше данных, указывающих на двунаправленную связь между циркадианными ритмами, сном и болезнью Альцгеймера. Многочисленные исследования показывают, что циркадианные дисфункции усугубляют нейродегенерацию при болезни Альцгеймера за счет холинергических нарушений и снижения продукции мелатонина [30, 31].

Аутопсийные исследования выявили у пациентов гибель нейронов в супрахиазматических ядрах, особенно нейронов, синтезирующих вазопрессин. Нейродегенеративный процесс при болезни Альцгеймера приводит к зна-

чительной дисфункции различных нейромедиаторных систем. На экспериментальных моделях было показано, что холинергические нейроны в большей степени, чем другие, чувствительны к нейротоксическому эффекту β -амилоида, вследствие чего наблюдается их гибель. Значительный дефицит наблюдается в функционировании серотонинергической и норадренергической системах, что в первую очередь связано с дегенерацией нейронов ядер шва и голубого пятна. Недостаток катехоламинов ведет к более частым аффективным расстройствам [32], а также значительным нарушениям сна и поддержанию функционального состояния бодрствования [21].

По данным патологоанатомических исследований, при болезни Альцгеймера, как и при болезни Паркинсона, происходит снижение численности орексинергических нейронов. β -амилоид и τ -протеин при болезни Альцгеймера выявляются в супрахиазмальном ядре еще на преклинической стадии болезни. Вследствие этого довольно рано происходит изменение профиля секреции мелатонина. Мелатонин в свою очередь подавляет генерацию β -амилоида и образование амилоидных фибрилл.

Нарушения циркадианных ритмов при болезни Альцгеймера способствуют нейродегенерации, что запускает порочный круг. Отсутствие или нарушение сна значительно увеличивает нейровоспаление и последующую продукцию β -амилоида в спинномозговой жидкости. Повышение уровней β -амилоида и фосфорилированного τ -протеина продемонстрировано на моделях трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера [33]. Интересно, что хроническое нарушение сна может усиливать распространение τ -белка в нейронных сетях [34]. Вероятно, нарушение нейротоксического клиренса связано с активностью глимфатической системы. Известна преобладающая активность этого пути в медленноволновом сне. Соответственно, отсутствие сна вызывает заметное и быстрое увеличение количества патогенных видов белков [35, 36].

Musiek et al. описали тяжелый астроглиоз, окислительное повреждение и синаптическую

дегенерацию у мышей после удаления гена *Bmall*, что указывает на то, что циркадианная дисрегуляция окислительно-восстановительного гомеостаза нейронов также может способствовать нейродегенерации при болезни Альцгеймера.

Также могут быть обнаружены ритмы метилирования ДНК всего генома, которые, по видимому, становятся менее устойчивыми с возрастом или в связи с развитием болезни Альцгеймера. Циркадные колебания часовых генов в шишковидной железе человека нарушаются даже на очень ранних стадиях заболевания, отражая потерю ритмичной секреции мелатонина у больных.

Как и при болезни Паркинсона, у пациентов с болезнью Альцгеймера нарушается экспрессия часовых генов в периферических клетках, в т.ч. *Bmall*. Y. Wu et al. описали нарушение ритмичности транскрипции *Bmall*, *Per1* и *Cry1* у пациентов на клинических и даже пре-клинических стадиях рассматриваемой патологии [37–39].

Болезнь Гентингтона. Болезнь Гентингтона, в отличие от болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, является аутосомным заболеванием, вызываемым экспансией тринуклеотидов в гене хантингтина. Дисфункция сна и циркадного ритма при данной патологии встречается часто, хотя исследований экспрессии и функций отдельных циркадианных генов у людей с болезнью Гентингтона недостаточно. Хотя нарушение сна коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания, имеются сообщения о плохом сне уже на ранних стадиях и даже среди бессимптомных носителей мутации. Полисомнография при заболевании выявляет фрагментированный сон с повышенной плотностью сонных веретен. Продолжительность быстрой фазы сна снижается, хотя это наблюдается не у всех пациентов. Низкое качество сна также может быть связано с депрессией и другими психоневрологическими проявлениями заболевания [40, 41]. Несмотря на распространенность нарушений сна при болезни Гентингтона, они не были так тщательно исследованы, как при других нейродегенеративных расстройствах [42].

Однако биомедицинские исследования с участием животных демонстрируют определенные закономерности. У мышиных моделей болезни Гентингтона, в которых экспрессировался повышенный уровень человеческого хантингтина, наблюдались выраженные нарушения циркадианных ритмов поведения. Так, у трансгенных мышей R6/2 дневная активность была повышена, а ночная – снижена. Нарушения ночной и дневной активности усугублялись по мере прогрессирования заболевания, что в конечном итоге приводило к полному расстройству поведения.

Механизм развития нарушений циркадианного цикла может быть связан с его регуляцией с помощью супрахиазматических ядер. Было установлено, что у мутантных животных снижается их пейсмейкерная активность, хотя молекулярный механизм при этом в большинстве случаев не нарушается [43]. Имеются данные о том, что у мышей R6/2 наблюдалась аномальная экспрессия часовых генов *Period2* (*mPer2*). Механизм, лежащий в основе функционального дефицита, пока неизвестен, но, вероятно, определенную роль в нем играют митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Возможно, циркадианная дисфункция при болезни Гентингтона обусловлена такими общесистемными влияниями на экспрессию часовых генов, как изменение уровней мелатонина, кортизола или циркадианных ритмов поведения, а не прямым влиянием на них мутантного белка хантингтина [44].

Вывод о нарушении секреции мелатонина у больных с синдромом Гентингтона можно сделать на основании данных, которые демонстрируют снижение его концентрации в плазме на разных этапах заболевания. По мере прогрессирования заболевания уменьшается как акрофаза мелатонина, так и амплитуда его секреции [45].

В патогенез болезни Гентингтона вовлечен гипоталамус, где находятся не только супрахиазматические ядра, но и нейроны орексина, ответственные за управление состояниями сна и бодрствования [46]. Именно это в настоящее время принимается за ключевой механизм, с помощью которого заболевание

вызывает циркадианную дисфункцию [47]. Однако многие исследования не выявили корреляций между степенью поражения гипоталамуса и выраженностью десинхронозов. Предполагается также, что болезнь Гентингтона может вызывать дисфункцию сна за счет влияния на другие области мозга. Например, известно, что патология приводит к атрофии структур ствола мозга, таких как голубое пятно, которое обеспечивает переход между стадиями сна [48]. Недавние данные выявили возможную роль полосатого тела в управлении пробуждением во время сна и генерации периодических движений конечностей [45]. Поскольку полосатое тело является основным ранним и стойким очагом патологии при болезни Гентингтона, это указывает на еще одну возможную связь между патологией и нарушением сна. Однако прямых доказательств в поддержку таких гипотез нет.

Нарушения циркадианного ритма и расстройства сна также наблюдаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, включая мультисистемную атрофию, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную деменцию [49]. Хотя при мультисистемной атрофии отложение α -синуклеина не обнаруживается ни в супрахиазматических ядрах, ни в шишковидной железе, циркадная дисфункция может

быть вторичной, вызванной дегенерацией вегетативных нейронов [50, 51]. Циркадианный ритм регулируется синтезирующими вазоактивный интестинальный пептид нейронами, которые в большей степени участвуют в вегетативном контроле и истощены в супрахиазматических ядрах пациентов с мультисистемной атрофией. Также наблюдается нарушение циркадианной регуляции эндокринных и вегетативных функций, что отражается на таких показателях, как концентрация кортизола в плазме, уровень артериального давления, миоэлектрическая активность желудка.

Заключение. Анализ современных опубликованных в отечественной и зарубежной литературе данных позволяет говорить о многочисленных механизмах, лежащих в основе возникновения нейродегенеративных заболеваний при нарушениях циркадианного ритма. Однако в большинстве случаев требуется более детальное изучение молекулярных, эпигенетических, биохимических и физиологических основ развития патологии. Описанные в обзоре механизмы могут помочь в поиске мишеней для создания лекарственных препаратов, способных корректировать нарушения циркадианного ритма и снижать риск развития нейродегенеративных заболеваний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Papalambros N.A.* Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 7: 1191–1201. DOI: 10.1002/acn3.796.
2. *Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.* Ген Clock, мелатонин и цикл «сон – бодрствование». *Генетика.* 2021; 57 (3): 247–254.
3. *Herring W.J.* Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer’s disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimer’s Dement.* 2020; 16 (3): 541–551. DOI: 10.1002/alz.12035.
4. *Cronin P.* Circadian alterations during early stages of Alzheimer’s disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 689–700.
5. *Pini L.* Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington’s disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41 (1): 256–269. DOI: 10.1002/hbm.24790.
6. *Мазуров Н.А., Кичерова О.А., Вербих Т.Э., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И., Салтанова В.А.* Вклад циркадных ритмов в развитие неврологических нарушений после длительного анестезиологического обеспечения. *Клиническая практика.* 2024; 15 (2): 59–64.
7. *Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г.* Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6–2): 40–43.

8. *Grippe R.M., Guler A.D.* Dopamine signaling in circadian photoentrainment: consequences of desynchrony. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92: 271–281.
9. *Арушанян Э.Б.* Хронопатология болезни паркинсона и роль мелатонина в ее происхождении. *Медицинский Вестник Северного Кавказа.* 2016; 11 (3): 478–483.
10. *Wang H.B., Loh D.H., Whittaker D.S., Cutler T., Howland D., Colwell C.S.* Time-Restricted Feeding Improves Circadian Dysfunction as well as Motor Symptoms in the Q175 Mouse Model of Huntington's Disease. *eNeuro.* 2018; 5 (1). DOI: 10.1523/ENEURO.0431-17.2017
11. *Leng Y., Musiek E. S., Hu K., Cappuccio F. P., Yaffe K.* Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 307–318.
12. *Malhotra R.K.* Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Med Clin.* 2018; 13 (1): 63–70.
13. *Arnao V., Cinturino A., Mastrilli S.* Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol.* 2020; 152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
14. *Nassan M., Videnovic A.* Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2022; 8 (1): 7–24. DOI: 10.1038/s41582-021-00577-7.
15. *Hulme B.* Epigenetic regulation of BMAL1 with sleep disturbances and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis.* 2020; 77: 1783–1792.
16. *Liu Y., Niu L., Liu X. et al.* Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neurosci. Bull.* 2021; 37: 1010–1024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00711-x>.
17. *Ямщикова Н.Г., Ставровская А.В., Иллариошкин С.Н.* Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний. *Асимметрия.* 2018; 12 (4): 631–645.
18. *Нодель М.Р.* Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 1(5): 92–96. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96.
19. *Воронков Д.Н., Сальков В.Н., Ануфриев П.Л., Худоерков Р.М.* Тельца Леви при болезни Паркинсона (гистологическое, иммуногистохимическое и интерферометрическое исследование). *Архив патологии.* 2018; 80 (4): 9–13.
20. *Jost W.H.* Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 771–785.
21. *Fifel K., Videnovic A.* Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: neuropathological basis of underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis.* 2020; 144: 105–129.
22. *Vallee A., Lecarpentier Y., Guillevin R., Vallee J.N.* Circadian rhythms, neuroinflammation and oxidative stress in the story of Parkinson's disease. *Cells.* 2020; 9: 314.
23. *Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., Беляев Н.С., Гольдимиц А.Е.* Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (3): 11–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10015>.
24. *Voyssey Z., Fazal S.V., Lazar A.S., Barker R.A.* The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importanc. *J Neurol.* 2021; 268 (6): 2275–2283. DOI: 10.1007/s00415-020-10334-3.
25. *Dibner C., Schibler U.* Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* 2015; 5: 513–527. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
26. *Saenz-Farret M.* Neuropsychiatric symptoms and premanifest Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (3): 481. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.008.
27. *Videnovic A., Golombek D.* Circadian Dysregulation in Parkinson's Disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2017; 2: 53–58.
28. *Shen Y., Lv Qk., Xie Wy.* Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2023; 12 (1): DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00340-6>.
29. *Diago E.B.* Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's disease. *J. Huntingt. Dis.* 2018; 7: 193–198.
30. *Niu L., Zhang F., Xu X., Yang Y., Li S., Liu H., Le W.* Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol.* 2022; 32 (3): e13028. DOI: 10.1111/bpa.13028.
31. *Pini L.* Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 1: 256–269.

32. *Abulafia C.* Relationship between cognitive and sleep-wake variables in asymptomatic offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9: 93.
33. *Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K.* Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016; 5 (3): 133–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>.
34. *Soltani S.* Sleep-Wake Cycle in Young and Older Mice. *Front Syst Neurosci.* 2019; 13: 51.
35. *Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С.* Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5».* 2017: 114–122.
36. *Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., Ляшенко Е.А.* Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018; 4: 83–91.
37. *Wang C., Holtzman D.M.* Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (1): 104–120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
38. *Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M.* The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 1016–1024.
39. *Fultz N.E.* Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019; 366: 628–631.
40. *Zhang Y.* Sleep in Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep.* 2019; 42 (10): zsz154. DOI: 10.1093/sleep/zsz154.
41. *Wang J.L., Lim A.S., Chiang W.Y., Hsieh W.H., Lo M.T et al.* Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of neurology.* 2015; 2: 317–322.
42. *Manni R.* Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–126.
43. *Titova N., Chaudhuri K.R.* Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med. J. Aust.* 2018; 208: 404–409.
44. *Fifel K.* Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2017; 32 (5): 682–692.
45. *Herzog-Krzywoszanska R., Krzywoszanski L.* Sleep disorders in Huntington's disease. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 221. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00221.
46. *Peter-Derex L., Yammine P., Bastuji H., Croisile B.* Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015; 19: 29–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.03.007
47. *Munoz-Manchado A.B.* Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem.* 2016; 136 (2): 373–387.
48. *Ono D., Honma K. I., Honma, S.* GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. *J. Neurochem.* 2021; 157: 31–41
49. *Baker E.* Gene-based analysis in HRC imputed genome wide association data identifies three novel genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019; 14 (7):e0218111. DOI: 10.1371/journal.pone.0218111.
50. *Leng Y.* Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1270–1278.
51. *De Pablo-Fernández E., Courtney R., Warner T.T., Holton J.L.* A Histologic Study of the Circadian System in Parkinson Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol.* 2018; 8: 1008–1012. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0640.

Поступила в редакцию 15.01.2025; принята 16.06.2025.

Автор

Громова Дарья Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии, старший преподаватель кафедры физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-0252>.

Образец цитирования

Громова Д.С. Нарушения циркадианного ритма и нейродегенерация: современный обзор проблемы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17.

CIRCADIAN RHYTHM DYSREGULATION AND NEURODEGENERATION: A CONTEMPORARY REVIEW

D.S. Gromova

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The aim of the study is to analyze current data on the mechanisms underlying specific neurodegenerative pathologies in the context of circadian rhythm dysregulation.

Materials and Methods. A literature search was conducted using the PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, and RSCI (Russian Science Citation Index) databases. The search period spanned from 2015 to 2024.

Results. The incidence of sleep-wake cycle disorders in patients with neurodegenerative diseases is several times higher compared to those with other chronic pathologies.

The mechanism underlying the onset of sleep-wake dysregulation in Parkinson's disease is associated with many factors: damage to structures within the brain's photoperiodic system, dysregulation of the orexinergic system, pathological impulses from the basal ganglia, and even desynchronization of the molecular clock. Patients with Alzheimer's disease demonstrate desynchronization in various physiological and behavioral responses. These patients exhibit a disrupted melatonin secretion pattern and reduced melatonin receptor levels in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus.

Circadian dysfunction in Huntington's disease is associated with pathology of the hypothalamus, where both the suprachiasmatic nuclei and orexin neurons are located. However, there is evidence of involvement of brainstem neurons, which also explains the dysfunction of the noradrenergic system in regulating wakefulness.

Conclusion. Circadian rhythm dysregulation is observed in many neurodegenerative diseases. However, for the most part, these dysfunctions require further investigation to improve therapeutic efficacy and patients' quality of life.

Key words: circadian system, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Papalambros N.A. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 7: 1191–1201. DOI: 10.1002/acn3.796.
2. Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Gen Clock, melatonin i tsikl “son – bodrstvovanie” [The Clock gene, melatonin, and the sleep-wake cycle]. *Genetika.* 2021; 57 (3): 247–254 (in Russian).
3. Herring W.J. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16 (3): 541–551. DOI: 10.1002/alz.12035.
4. Cronin P. Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 689–700.
5. Pini L. Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41 (1): 256–269. DOI: 10.1002/hbm.24790.
6. Mazurov N.A., Kicherova O.A., Verbakh T.E., Reykhert L.I., Doyan Yu.I., Saltanova V.A. Vklad tsirkadnykh ritmov v razvitiye nevrologicheskikh narusheniy posle dlitel'nogo anesteziologicheskogo obespecheniya [Contribution of circadian rhythms to the development of neurological disorders after prolonged anesthesia]. *Klinicheskaya praktika.* 2024; 15 (2): 59–64 (in Russian).
7. Lyashenko E.A., Levin O.S., Poluektov M.G. Primeneniye melatonina dlya korrektsii rasstroystv povedeniya v faze sna s bystryimi dvizheniyami glaz pri bolezni Parkinsona [Melatonin in correction of REM-sleep behavior disorders in Parkinson's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115 (6–2): 40–43 (in Russian).
8. Grippo R.M., Guler A.D. Dopamine signaling in circadian photoentrainment: consequences of desynchrony. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92: 271–281.
9. Arushanyan E.B. Khronopatologiya bolezni parkinsona i rol' melatonina v yeyë proiskhozhdenii [Chronopathology of Parkinson's disease and role of melatonin in its origin]. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016; 11 (3): 478–483 (in Russian).

10. Wang H.B., Loh D.H., Whittaker D.S., Cutler T., Howland D., Colwell C.S. Time-Restricted Feeding Improves Circadian Dysfunction as well as Motor Symptoms in the Q175 Mouse Model of Huntington's Disease. *eNeuro*. 2018; 5 (1). DOI: 10.1523/ENEURO.0431-17.2017
11. Leng Y., Musiek E. S., Hu K., Cappuccio F. P., Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 307–318.
12. Malhotra R.K. Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Med Clin*. 2018; 13 (1): 63–70.
13. Arnao V., Cinturino A., Mastrilli S. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol*. 2020; 152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
14. Nassan M., Videnovic A. Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022; 8 (1): 7–24. DOI: 10.1038/s41582-021-00577-7.
15. Hulme B. Epigenetic regulation of BMAL1 with sleep disturbances and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis*. 2020; 77: 1783–1792.
16. Liu Y., Niu L., Liu X. et al. Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neurosci. Bull*. 2021; 37: 1010–1024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00711-x>.
17. Yamshchikova N.G., Stavrovskaya A.V., Illarionov S.N. Nekotoryye aspekty razvitiya neyrodegenerativnykh zabolevaniy [Some aspects of the development of neurodegenerative diseases]. *Asimetriya*. 2018; 12 (4): 631–645 (in Russian).
18. Nodel' M.R. Sovremennyye diagnosticheskiye kriterii bolezni Parkinsona [Diagnostic criteria for Parkinson's disease]. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny*. 2021; 1(5): 92–96. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 (in Russian).
19. Voronkov D.N., Sal'kov V.N., Anufriev P.L., Khudoerkov R.M. Tel'tsa Levi pri bolezni Parkinsona (gistologicheskoye, immunogistokhimicheskoye i interferometricheskoye issledovaniye) [Lewy bodies in Parkinson's disease: histological, immunohistochemical, and interferometric examinations]. *Arkhiv patologii*. 2018; 80 (4): 9–13 (in Russian).
20. Jost W.H. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 134: 771–785.
21. Fifel K., Videnovic A. Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: neuropathological basis of underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis*. 2020; 144: 105–129.
22. Vallee A., Lecarpentier Y., Guillevin R., Vallee J.N. Circadian rhythms, neuroinflammation and oxidative stress in the story of Parkinson's disease. *Cells*. 2020; 9: 314.
23. Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Runova G.E., Belyaev N.S., Gol'dshmid A.E. Vliyaniye smennogo grafika raboty na pokazateli metabolicheskogo zdorov'ya [The influence of shift work on metabolic health]. *Ozhireniye i metabolizm*. 2019; 16 (3): 11–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10015> (in Russian).
24. Voysey Z., Fazal S.V., Lazar A.S., Barker R.A. The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importance. *J Neurol*. 2021; 268 (6): 2275–2283. DOI: 10.1007/s00415-020-10334-3.
25. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med*. 2015; 5: 513–527. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
26. Saenz-Farret M. Neuropsychiatric symptoms and premanifest Huntington's disease. *Mov. Disord*. 2017; 32 (3): 481. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.008.
27. Videnovic A., Golombek D. Circadian Dysregulation in Parkinson's Disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2017; 2: 53–58.
28. Shen Y., Lv Qk., Xie Wy. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 2023; 12 (1): DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00340-6>.
29. Diago E.B. Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's disease. *J. Huntingt. Dis*. 2018; 7: 193–198.
30. Niu L., Zhang F., Xu X., Yang Y., Li S., Liu H., Le W. Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol*. 2022; 32 (3): e13028. DOI: 10.1111/bpa.13028.
31. Pini L. Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp*. 2020; 1: 256–269.
32. Abulafia C. Relationship between cognitive and sleep-wake variables in asymptomatic offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci*. 2017; 9: 93.

33. Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016; 5 (3): 133–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>.
34. Soltani S. Sleep-Wake Cycle in Young and Older Mice. *Front Syst Neurosci.* 2019; 13: 51.
35. Babkina O.V., Poluektov M.G., Levin O.S. Narusheniye mekhanizmov tsirkadiannoy regulyatsii pri vozrastzavisimyykh neyrodegenerativnykh zabolovaniyakh [Disruption of the mechanisms of circadian regulation in age-dependent neurodegenerative diseases]. *Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvyypusk «Son i yego rasstroystva – 5».* 2017: 114–122 (in Russian).
36. Yakovleva O.V., Poluektov M.G., Levin O.S., Lyashenko E.A. Narusheniya sna i boдрstvodvaniya pri neyrodegenerativnykh zabolovaniyakh [Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2018; 4: 83–91 (in Russian).
37. Wang C., Holtzman D.M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (1): 104–120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
38. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 1016–1024.
39. Fultz N.E. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019; 366: 628–631.
40. Zhang Y. Sleep in Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep.* 2019; 42 (10): zsz154. DOI: 10.1093/sleep/zsz154.
41. Wang J.L., Lim A.S., Chiang W.Y., Hsieh W.H., Lo M.T et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of neurology.* 2015; 2: 317–322.
42. Manni R. Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–126.
43. Titova N., Chaudhuri K.R. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med. J. Aust.* 2018; 208: 404–409.
44. Fife K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2017; 32 (5): 682–692.
45. Herzog-Krzywoszanska R., Krzywoszanski L. Sleep disorders in Huntington's disease. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 221. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00221.
46. Peter-Derex L., Yammine P., Bastuji H., Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015; 19: 29–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.03.007
47. Munoz-Manchado A.B. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem.* 2016; 136 (2): 373–387.
48. Ono D., Honma K. I., Honma, S. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. *J. Neurochem.* 2021; 157: 31–41
49. Baker E. Gene-based analysis in HRC imputed genome wide association data identifies three novel genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0218111. DOI: 10.1371/journal.pone.0218111.
50. Leng Y. Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1270–1278.
51. De Pablo-Fernández E., Courtney R., Warner T.T., Holton J.L. A Histologic Study of the Circadian System in Parkinson Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol.* 2018; 8: 1008–1012. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0640.

Received January 15, 2025; accepted June 16, 2025.

Information about the author

Gromova Dar'ya Sergeevna, Senior Lecturer, Chair of General and Molecular Biology, Chair of Physiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 89; e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-0252>.

For citation

Gromova D.S. Narusheniya tsirkadiannogo ritma i neyrodegeneratsiya: sovremennyy obzor problem [Circadian rhythm dysregulation and neurodegeneration: A contemporary review]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2026; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17 (in Russian).