

*На правах рукописи*

**ШВЕЦОВ Андрей Юрьевич**

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦЕРВИКО-  
ВЕСТИБУЛО-ОКУЛОМОТОРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В  
НОРМЕ И НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

**03.03.01 – физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении “Научный центр неврологии” Российской академии медицинских наук в лаборатории нейрокибернетики отдела исследований мозга

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, **Базиян Борис Хоренович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Иллариошкин Сергей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» **Катунина Елена Анатольевна,**

кандидат биологических наук, доцент кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» **Напалков Дмитрий Анатольевич.**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Защита состоится «22» декабря 2014 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д.001.008.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина» РАМН по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4. Тел.: 8(495) 601-22-45; E-mail: [dissertation@nphys.ru](mailto:dissertation@nphys.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» РАМН и на сайте [www.nphys.ru](http://www.nphys.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**  
кандидат биологических наук



О.В. Кубряк

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, частота встречаемости которого увеличивается с увеличением возраста. Ранние проявления клинических симптомов этой болезни вызываются дефицитом выработки дофамина в результате поражения 60–80% нейронов компактной части черной субстанции. Увеличение продолжительности жизни населения значительно увеличивает вероятность появления болезни. Поэтому, решение этого вопроса имеет огромное социально-экономическое значение. В последние годы, в связи с появлением нового класса препаратов, обладающих нейропротекторным действием при БП (некоторые агонисты дофаминовых рецепторов) (Delbarre G. et al., 1995; Iida M. et al., 1999; Kihara T. et al., 2002; Pan T. et al., 2005), все более актуальной становится как ранняя (доклиническая) диагностика заболевания, так и объективизация контроля эффективности проводимого лечения.

Поскольку БП относится к так называемым «болезням движения», которые характеризуются, главным образом, двигательными нарушениями, наше исследование основано на определении возможных маркеров раннего нейродегенеративного процесса при анализе траекторий движений. В большинстве работ авторы ограничиваются лишь описанием феноменологии этих нарушений и мало затрагивают их возможные механизмы. Механизмы осуществления двигательных актов, их управления и контроля являются весьма важной фундаментальной задачей. Решение этой проблемы реализуется в экспериментах на животных, у которых проводят различные воздействия на мозг. При этом производят различные нейрохирургические, медикаментозные и электростимулирующие воздействия с целью выявления роли каждой из многочисленных структур, участвующих в планировании, программировании и создании моторных команд. Создаются экспериментальные модели паркинсонизма. Что касается человека, то при этом экспериментальные воздействия невозможны, однако есть определенные заболевания, при которых нарушены двигательные акты и изучение этих нарушений, в частности, траектории движений, дают некоторые данные о механизмах возникновения и осуществления движений. К числу таких заболеваний относится идиопатическая болезнь Паркинсона (БП). Изначальное поражение дофаминэргических нейронов компактной части черной субстанции (ЧС), которая опосредованно участвует в функционировании окуломоторной, цервикальной и вестибулярной систем, позволяет использовать эту болезнь в качестве адекватной «естественной биологической модели» для изучения двигательных нарушений, в том числе и цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств (ЦВОР). В качестве объектов проводимого нами исследования были выбраны такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Паркинсона (БП).

С теоретической точки зрения, каждый акт движения вызывается и осуществляется поэтапно, причем эти этапы связаны с функционированием

определенных структур центрального и периферического отделов нервной системы. Здесь следует отметить этапы мотивации и сенсорного обеспечения движений, этап планирования, при котором в мозге возникает представление о будущем двигательном акте, этап программирования, когда происходит алгоритмизация этого представления, т.е. развертывание в пространстве и времени последовательности функционирования структур и возникновение моторной команды, и, наконец, этап осуществления собственно движения, когда от последнего моторного центра импульсно-закодированная команда доходит до нервно-мышечной передачи. Таким достаточно сложным образом осуществляется «простое» движение, т.е. движение только глаз, головы, руки и так далее. До настоящего времени эти этапы изучены недостаточно, их изучение является актуальной задачей, в то же время не менее актуальной задачей является вопрос о координации этих относительно простых двигательных актов в единый сложный моторный акт. Именно эти «интеллектуальные» и «скрытые» этапы движения наиболее тесно связаны с пластическими механизмами формирования движений и их координацией.

В прикладном аспекте эта проблема имеет прямую связь с практической медициной – диагностикой и реабилитацией больных с нарушениями в двигательной сфере. Задача максимально ранней диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний осложняется схожестью клинических проявлений различных нозологий, связанных с поражением экстрапирамидной системы особенно на раннем этапе их развития.

В представляемой работе мы предполагаем, что возможными механизмами цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях БП могут явиться нарушения функциональных nigro-стриато-таламических связей с корой, nigro-колликulo-ретикулярных связей с глазодвигательными ядрами и колликulo-ретикулярных связей с гигантоклеточным ядром моста ствола мозга.

**Целью** настоящего исследования является изучение функциональной организации координированных цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений у пациентов с ранней стадией БП (как нелеченых, так и лечащихся) и здоровых испытуемых соответствующего возраста (возрастная норма).

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Зарегистрировать и проанализировать процессы фиксации и удержания взора (как показатели цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений) на неподвижной мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) в условиях световой адаптации у здоровых испытуемых, пациентов на ранних стадиях БП, получающих медикаментозную терапию и пациентов, не получающих медикаментозную терапию.

2. Зарегистрировать и изучить процессы фиксации и удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой в горизонтальной плоскости у тех же здоровых испытуемых и больных.

3. Провести сравнительный статистический анализ параметров движений глаз и головы (амплитуды, частоты, коэффициента асимметрии), а

также фазовых соотношений между движениями глаз, головы и глаз у всех испытуемых при тех же движениях головы.

4. Оценить возможность эффективности впервые назначенной противопаркинсонической терапии пациентам с БП при использовании разработанных нами методов нейрофизиологического мониторинга.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Одними из показателей цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений, которые были изучены в данной работе, являются фиксация взора и удержание его на мишенях (неподвижных и движущихся) при периодических горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу). Такое совместное тестирование цервикальной, вестибулярной и окуломоторной систем применяется впервые и это позволяет уже на ранней стадии БП с помощью электрофизиологического подхода обнаружить нарушения цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений еще до появления клинической картины нарушения позы и равновесия (возникающие на III стадии БП). Поэтому использованная нами методика позволила выявить новые из многих возможных нейрофизиологических маркеров предклинического развития БП (Базиян Б.Х., 2012), с тем, чтобы предпринять соответствующие нейропротекторные меры для устранения или отдаления дебюта заболевания.

Учитывая относительную сохранность корковых, подкорковых структур и их связей на ранних стадиях БП, нарушения которых происходят на более поздних стадиях заболевания, одним из вероятных механизмов цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях могут быть нарушения nigro-стриато-таламических связей с корой, nigro-колликulo-ретикулярных связей с глазодвигательными ядрами и колликulo-ретикулярных связей с гигантоклеточным ядром моста ствола мозга. Полученные результаты расширяют наши представления о роли этих связей в функциональной организации координированных движений глаз и головы.

Использование аппаратно-программного комплекса для обследования двигательной активности человека позволило нам оценить эффективность проводимой медикаментозной терапии путем сопоставления групп пациентов, ее получающих и не получающих.

Применение результатов исследования в клинической практике позволит использовать полученные данные для своевременной коррекции проводимой противопаркинсонической терапии и, следовательно, позволит поддерживать статус пациента в более легких (начальных) стадиях заболевания. Объективные количественные данные о ЦВОР на ранних стадиях могут быть использованы в качестве дополнительных тестов для диагностических целей и дифференциальной диагностики данного заболевания от других болезней движения.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Выявленные по сравнению с контролем расстройства параметров координированных движений глаз, движений головы и глаз свидетельствуют о формировании серьезных функциональных нарушений в системе цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия уже на ранних стадиях БП.

2. Вышеуказанные параметры улучшаются в группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, по сравнению с группой пациентов, не получающих медикаментозную терапию.

3. Возможными механизмами цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях БП могут явиться нарушения функциональных nigro-стриато-таламических связей с корой, nigro-колликulo-ретикулярных связей с глазодвигательными ядрами и колликulo-ретикулярных связей с гигантоклеточным ядром моста ствола мозга.

### **Апробация работы**

Основные результаты и положения выносимой на защиту диссертации были обсуждены на XII научной конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, НИИ ВНД, Москва, 2008; на XXI съезд физиологического общества им. И.П. Павлова, Калуга, 2010; на XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва 2011; на II Национальном конгрессе «Болезнь Паркинсона и расстройства движений», Москва, 2011; в международных конференциях EMBS Annual International IEEE EMBS Conference, Канада, 2008; на конгрессе «Neuroscience for medicine and psychology», Украина, 2010, 2011; на IV Международной конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины», г. Ростов-на-Дону, Россия, 2011.

### **Публикации**

Материалы диссертации представлены в 18 публикациях (из них 5 в рецензируемых журналах), список которых приведен в конце автореферата.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из 128 страниц печатного текста и включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований» «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Работа иллюстрирована 13 таблицами и 27 рисунками. Список литературы включает 234 источника, из них 73 – на русском и 161 – на иностранных языках.

## **ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании приняли участие 73 испытуемых. Из них были сформированы три группы: «норма» – 28 здоровых испытуемых в возрасте от 44 до 60 лет; «с терапией» – 26 больных с БП I-II стадией по шкале Хен-Яра (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967) принимающих стандартную терапию в возрасте от 45 до 62 лет; «без терапии» – 19 больных с БП I-II стадией не принимающих терапии в возрасте от 44 до 58 лет. Все испытуемые предварительно прошли комплексное клиничко-диагностическое обследование на базе ФГБУ НЦ неврологии РАМН. В группу «норма» включались испытуемые, не имеющие неврологической патологии и не страдающих зрительными дефектами. В группу «с терапией» включались испытуемые, которым диагностировали БП на ранней стадии и которые в течение 6-12 месяцев принимали специально подобранную терапию и не имели зрительные дефекты. В группу «без терапии» включались испытуемые, которым впервые в ФГБУ НЦ неврологии РАМН

диагностировали БП на ранней стадии и которые в момент исследования еще не получали какую-либо терапию. Диагноз верифицировался согласно известным критериям (Koller C.W. et al., 1990), пациенты с нетипичным течением заболевания или с вызывающим сомнение диагнозом в исследование не включались. Всем пациентам подбор терапии осуществлялся лечащим врачом-неврологом согласно принципу этапного лечения. Все больные прошли тестирование по краткой шкале оценки психического статуса MMSE, позволяющей исключить из исследования пациентов с деменцией. Пациенты, набирающие менее 25 баллов по этой шкале, в исследование не включались. Для более точной оценки состояния применяли Унифицированную шкалу оценки БП – UPDRS (УШОБП).

### **Электрофизиологический метод исследования**

Основным методом исследования в работе являлся электрофизиологический метод, который состоял в регистрации совместных движений глаз и головы в горизонтальной плоскости в тесте на удержание взора по экспериментальной методике (Базиян Б.Х., Дмитриев И. Э., 1996) с помощью специально созданного и запатентованного программно-аппаратурного комплекса для обследования двигательной активности человека (Базиян Б.Х., патент РФ, № 2146494, 2000). Во время проведения эксперимента испытуемые находились в звукоизолированной камере в положении сидя. Движения глаз регистрировали с помощью электроокулографического метода (ЭОГ). Стандартные чашечковые неполяризуемые электроды диаметром 10 мм крепили у височного края орбиты глаз. Сопротивление электрода было не более 5 кОм. Индифферентный электрод в виде клипсы располагался на мочке уха. Заземление испытуемых проводили стандартным пластинчатым электродом, который накладывался на внутреннюю поверхность предплечья выше запястья. Сигналы от глаз поступали на дифференциальные входы усилителя биопотенциала УБФ4-03 (постоянная времени 2,2 секунды, верхняя полоса пропускания 150 Гц) и после усиления подавались в компьютер через АЦП.

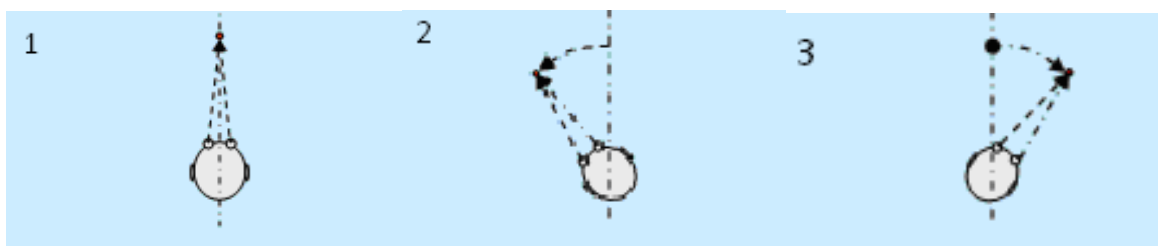
В исследовании использовали два теста на фиксацию и удержание взора (Рис. 1). **Тест 1** – регистрация фиксации и удержания взора на неподвижной мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) в условиях световой адаптации. Испытуемым предлагалось удерживать свой взгляд на неподвижной мишени, поворачивая голову в горизонтальной плоскости (от плеча к плечу) плавно и быстро без остановки, но с максимально комфортной скоростью. Мишень располагалась на расстоянии 50 см. от переносицы испытуемого.

**Тест 2** – регистрация фиксации и удержания взора на мишени, движущейся совместно с головой в горизонтальной плоскости (от плеча к плечу) в условиях световой адаптации. Испытуемым предлагалось, поворачивая голову в горизонтальной плоскости (от плеча к плечу) плавно и быстро, но с максимально комфортной скоростью, удерживать свой взгляд на мишени, движущейся синхронно с головой. Мишень находилась на расстоянии 50 см. от переносицы испытуемого.

А)



Б)



**Рисунок 1.** Схема проведения тестов. А) удержание взора на неподвижной мишени: 1 – исходное положение, 2 – поворот головы влево, 3 – поворот головы вправо, Б) удержание взора на подвижной мишени: 1 – исходное положение, 2 – поворот головы и мишени влево, 3 – поворот головы и мишени вправо.

### **Статистические методы обработки данных**

Все данные, полученные в ходе исследования 73 испытуемых, были записаны с помощью программы «Neocortex» и импортированы в базу данных Microsoft Office Excel для визуального представления. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ STATISTICA 7.0.

Проверка нормальности выборочных данных производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данный критерий предпочтителен, так как является наиболее мощным и универсальным и при этом наиболее «строгим» (Реброва О.Ю., 2002). Для сравнения выборок использовались следующие критериальные статистики:

- а. Параметрический t-критерий Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков);
- б. Непараметрический критерий Манна-Уитни (для сравнения двух ненормально распределенных независимых выборок);
- с. Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA) (для сравнения трех ненормально распределенных выборок).

### **Этические правила**

Наша работа была проведена в соответствии с Протоколом Исследования, который был одобрен Этическим комитетом при ФГБУ НЦН РАМН (Протокол №05/10 от 23.03.2010г.), и соответствует правилами проведения клинических исследований – Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379-2005; Федеральному закону №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010г.; Приказу Министерства



здравоохранения Российской Федерации №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003г.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исходя из протокола ведения эксперимента для первой и второй серии опытов определяли амплитуду (АДГ) и частоту (ЧДГ) движения головы, коэффициент временной асимметрии траектории движения головы (Ка), который нами условно охарактеризован как отношение времени поворота головы вправо к времени поворота влево, рассогласование между левым (РЛГ) и правым (РПГ) глазом от головы. Полученные данные статистически обработаны, тщательным образом проанализированы и представлены в итоговых таблицах.

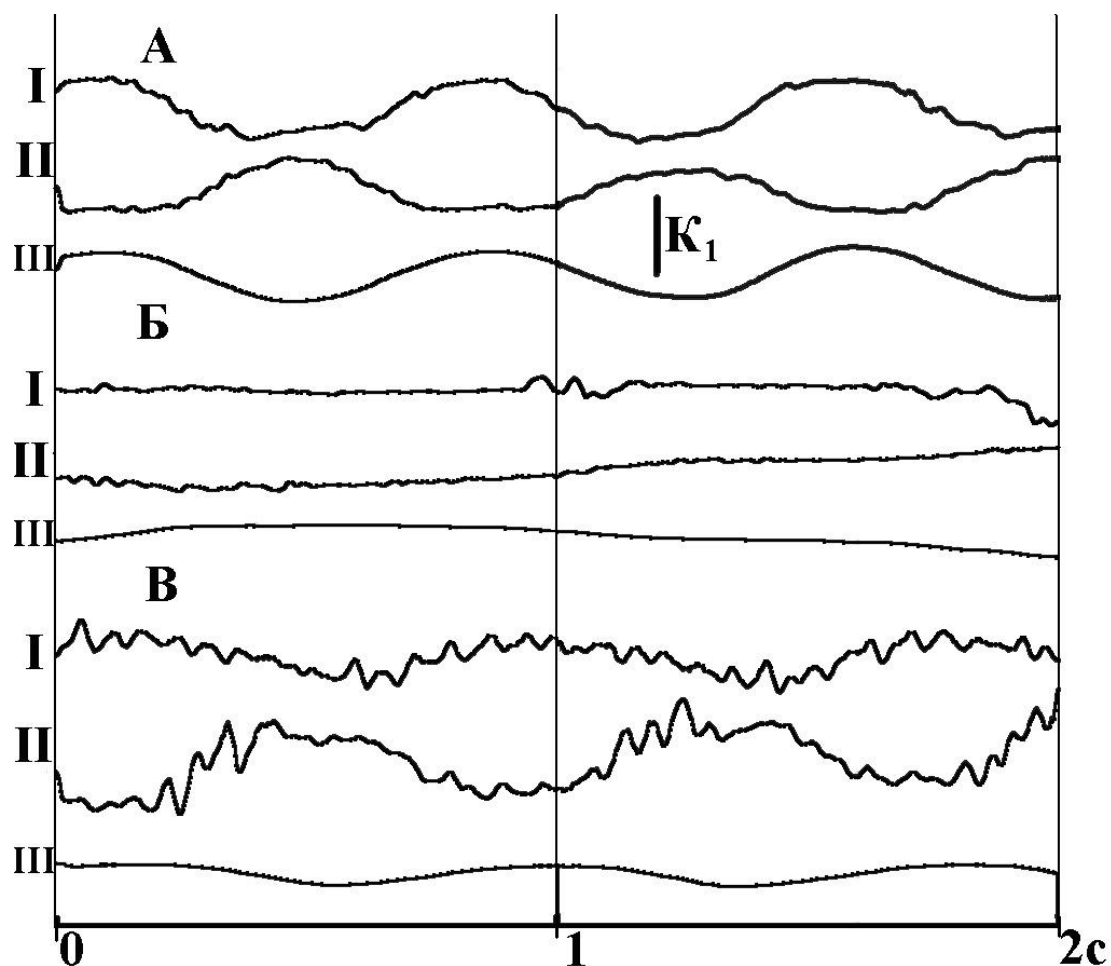
### **Цервико-вестибуло-окуломоторные взаимоотношения при фиксации и удержании взора на неподвижной мишени**

Особенности движения глаз и головы при удержании взора на неподвижной мишени представлены на рис. 2, который наглядно показывает динамику траекторий при различных формах БП.

Для анализа статистической гипотезы о виде распределения данных выборок использовался критерий Шапиро-Уилкса. В результате показатели в группах «с терапией» и «без терапии» не соответствовали закону нормального распределения, поэтому при выборе методов анализа данных использовались непараметрические способы сравнения (метод Краскела-Уоллиса «ANOVA»).

Важно также уточнить, что типичная картина траекторий движений глаз-голова выявляется лишь у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний ЦНС, дефектов зрения и опорно-двигательного аппарата. Окулографическая картина у пациентов указанной патологии была «смазана» и имела не характерные всплески, хотя и прослеживалась тенденция к определенному виду ЭОГ (акинетико-ригидная форма БП, ригидно-дрожательная форма БП). Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания ЦНС, не включались в исследование.

При сравнении амплитуды движения головы (АДГ), частоты движения головы (ЧДГ), а также РЛГ и РПГ (табл. 1) методом Краскела-Уоллиса (ANOVA) было получено значение  $p < 0,05$ , что свидетельствует о достоверном различии между этими группами.



**Рисунок 2.** Кривые удержания взора на неподвижной мишени. (А) Норма. БП 1-2 ст. – акинетико-ригидная (Б) и ригидно-дрожательная (В) формы. Траектории движений левого (I), правого (II) глаза и головы (III). К1– калибровка движений головы –  $100^{\circ}$ .

**Таблица 1.** Расчетные показатели движений головы и глаз в тесте фиксации и удержании взора на неподвижной мишени. Указаны медианы, а в скобках нижний и верхний квартиль.

	АДГ (Град)	ЧДГ (Гц)	К <sub>а</sub>	РЛГ (Град)	РПГ (Град)
Норма	90 [86,5; 96]	1,34 [1,25; 1,4]	0,98 [0,95; 1,03]	4 [3,2; 5,5]	3 [2,5; 4,2]
Без терапии	61 [58; 63,5]	0,84 [0,78; 0,93]	1,1 [1; 1,2]	22,5 [19,2; 26,5]	27,6 [23,4; 29]
С терапией	68,5 [64; 71]	1,0 [0,94; 1,13]	1,08 [0,98; 1,2]	15 [12,5; 19,1]	17,8 [15,9; 21,3]
р*	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: \* уровень статистической значимости по методу Краскела-Уоллиса.

Характерно также, что траектория движения головы у здоровых испытуемых имела четкий пик, была более гладкой и постоянной в каждом периоде. А у пациентов «без терапии» амплитуда головы не достигала и половины от нормальных значений, а симметричность движения головой не всегда соблюдалась, причем пациенты ссылались на то, что им комфортно двигать головой именно так. У всех пациентов «с терапией» АДГ почти на 30% была меньше нормального уровня значения. Этот факт, в свете литературных данных, свидетельствует о том, что уже на ранних этапах развития болезни снижение колликуло-вестибулярного контроля над мышцами шеи приводит к их относительной ригидности (Bronstein A.M., Hood J.D., 1987; Baloh R.W., Halmagyi G.M., 1996; Corneil B.D. et al., 2002; Constantin A.G. et al., 2004; Guillaume A., Pelisson D., 2006). Как мы показали, частота движения головы в группе «без терапии» уменьшается более чем в 1,6 раза, а «с терапией» – 1,34 раз (в среднем 1,47 раза), чем у здоровых испытуемых. Ряд авторов (Guitton D. et al., 1982; Grantyn A. et al., 1987) показали снижение подвижности головы у кошек и макак во время удержания взора при одновременной стимуляции ретикуло-спинальных нейронов.

При качественном описании ЭОГ движений глаз у здоровых испытуемых (группа «норма») хотелось бы отметить синхронность траекторий и одновременное начало движений обоих глаз. Анализ траектории движений свидетельствовал также об отсутствии нарушений взаимодействия движений глаз и головы в этом тесте. Оба глаза постоянно фиксировали мишень, при этом один цикл движений головы составлял в среднем 746 миллисекунд, а амплитуда движения головы составила 90 градусов, при этом глаза двигались синхронно, практически без отставания от головы, и симметрично относительно поворотов вправо и влево. Рассогласование для левого глаза в среднем составило 4 градуса, а для правого глаза 3 градуса. Амплитуда и частота движений левого и правого глаза достоверно не отличались друг от друга ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни), скорости движения головы и глаз были практически одинаковы.

Постоянная фиксация глаз на мишени у здоровых испытуемых в данном тесте осуществлялась за счет компенсаторных глазных движений, удерживающих глаза на точке фиксации во время движения головы. У не леченых пациентов (группа «без терапии») наблюдались более сильные нарушения компенсаторных движений глаз. Было показано замедление движения головой примерно в 1,6 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми, один цикл движений головы составлял 1,19 секунд, т.е. частота составила 0,84 Гц. Глаза не фиксировали мишень, траектории движения правого и левого глаза были асинхронны, в среднем рассогласование глаз от головы составило: левый глаз на 22,5 градуса, правый – на 27,6 градуса. Глаза двигались несимметрично относительно поворотов вправо и влево.

Как видно из приведенных выше рисунка и таблицы, фиксация и удержание взора на неподвижной мишени у больных БП на ранних стадиях нарушены. Проводимая терапия улучшает параметры этих функций. Как в норме и у больных БП находится в пределах 0,95-1,2 и не является статистически

значимым показателем для оценки различий между нормой и ранними стадиями БП. В то же время, движения левого и правого глаз не синхронны с движениями головы, что приводит к потере взора на объекте. Рассмотрение типичных случаев при выполнении этого теста наглядно представлено на рис. 2. В зависимости от формы заболевания параметры движений различны. Так, частота и амплитуда движений пациентов с акинетико-ригидной формой «без терапии» (рис. 2,Б) сильно отличаются от таковых в норме (рис. 2,А) и при ригидно-дрожательной форме (рис. 2,В). Полученные нами данные не подтверждают предположения White O.V. et al. (1988), которые не обнаружили подавления ВОР на начальных стадиях БП в своих исследованиях.

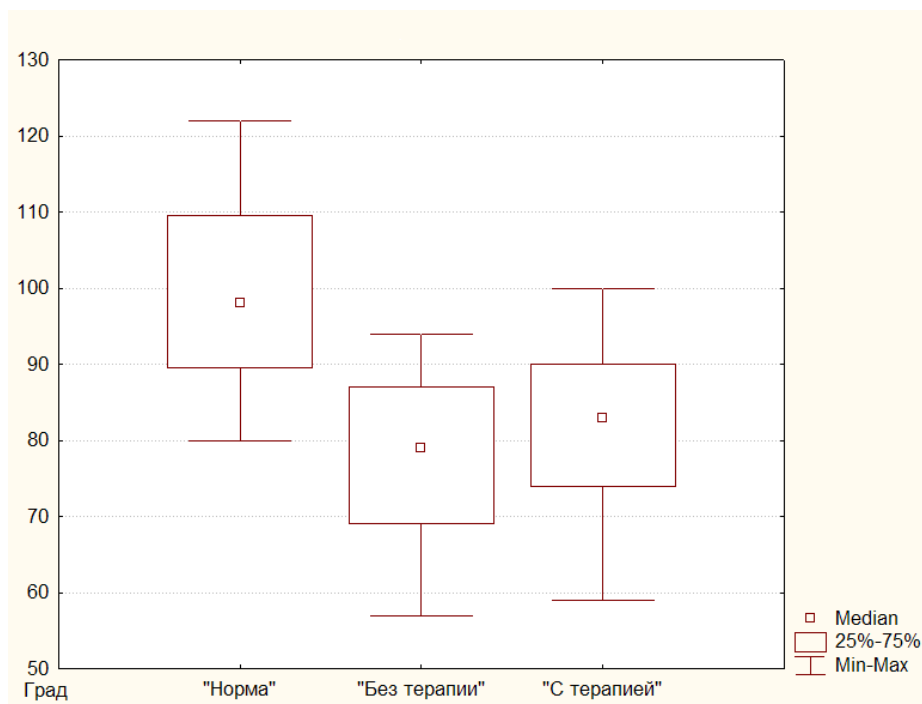
### **Цервико-вестибуло-окуломоторные взаимоотношения при фиксации и удержании взора на подвижной мишени**

Для второй серии опытов типичные кривые представлены на рис. 6, а результаты систематизированы в таблице 2. Из табл. 2 видно, что амплитуда движения головы (АДГ) не имеет статистически значимых различий у трех групп вместе взятых, хотя на первый взгляд медианы данных выборок различны. При построении коробчатого графика (рис. 3), становится понятным, что это связано с большим разбросом показателей во всех выборках, которые перекрываются и нивелируют значимые различия. Но, тем не менее, можно отметить, что у пациентов с БП, как принимающих, так не принимающих стандартную терапию, АДГ снижается примерно на 20% по сравнению со здоровыми испытуемыми. При построении гистограмм (рис. 4 и 5) и сравнении групп попарно методом Манна-Уитни, можно убедиться, что статистически значимые различия выявляются между группами «без терапии» и «норма», а так же между группами «с терапией» и «норма». Хотелось бы отметить, что отсутствие различий в показателе АДГ между группами «с терапией» и «без терапии» на наш взгляд обусловлено различной эффективностью терапии для каждого пациента.

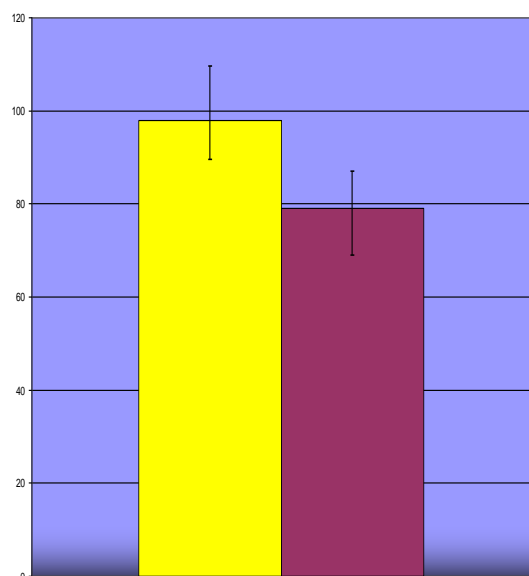
**Таблица 2.** Расчетные показатели движения головы и глаз при регистрации удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой в горизонтальной плоскости. Медиана (Верхний квартиль; Нижний квартиль).

	<b>АДГ (Град)</b>	<b>ЧДГ (Гц)</b>	<b>К<sub>а</sub></b>	<b>РЛГ (Град)</b>	<b>РПГ (Град)</b>
Норма	98 [89,5; 109,5]	1,46 [1,36; 1,62]	0,98 [0,94; 1,03]	9 [7; 10,5]	8 [5,5; 9,5]
Без терапии	79 [69; 87]	0,85 [0,8; 0,92]	1,1 [0,95; 1,13]	37 [34; 41]	43 [39; 46]
С терапией	83 [74; 90]	1,12 [1,07; 1,18]	1,01 [0,95; 1,1]	25 [22; 30]	25 [20; 28]
Р*	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

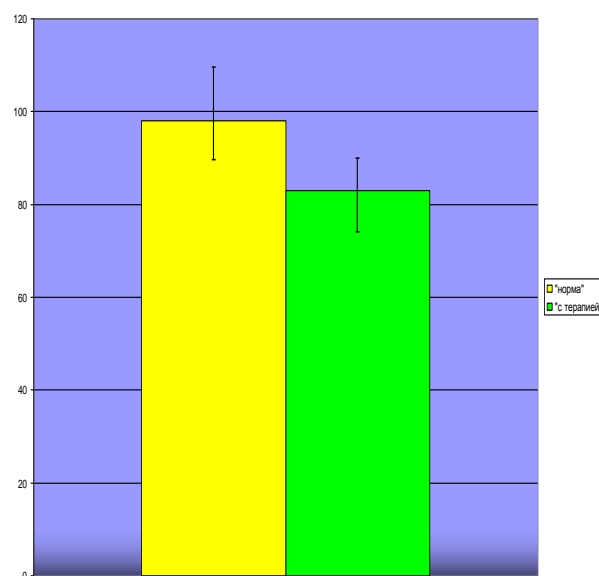
Примечание: \* уровень статистической значимости по методу Краскела-Уоллиса.



**Рисунок 3.** Диаграмма распределения показателя амплитуды движения головы (АДГ) в норме и на ранних стадиях БП в тесте удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой.

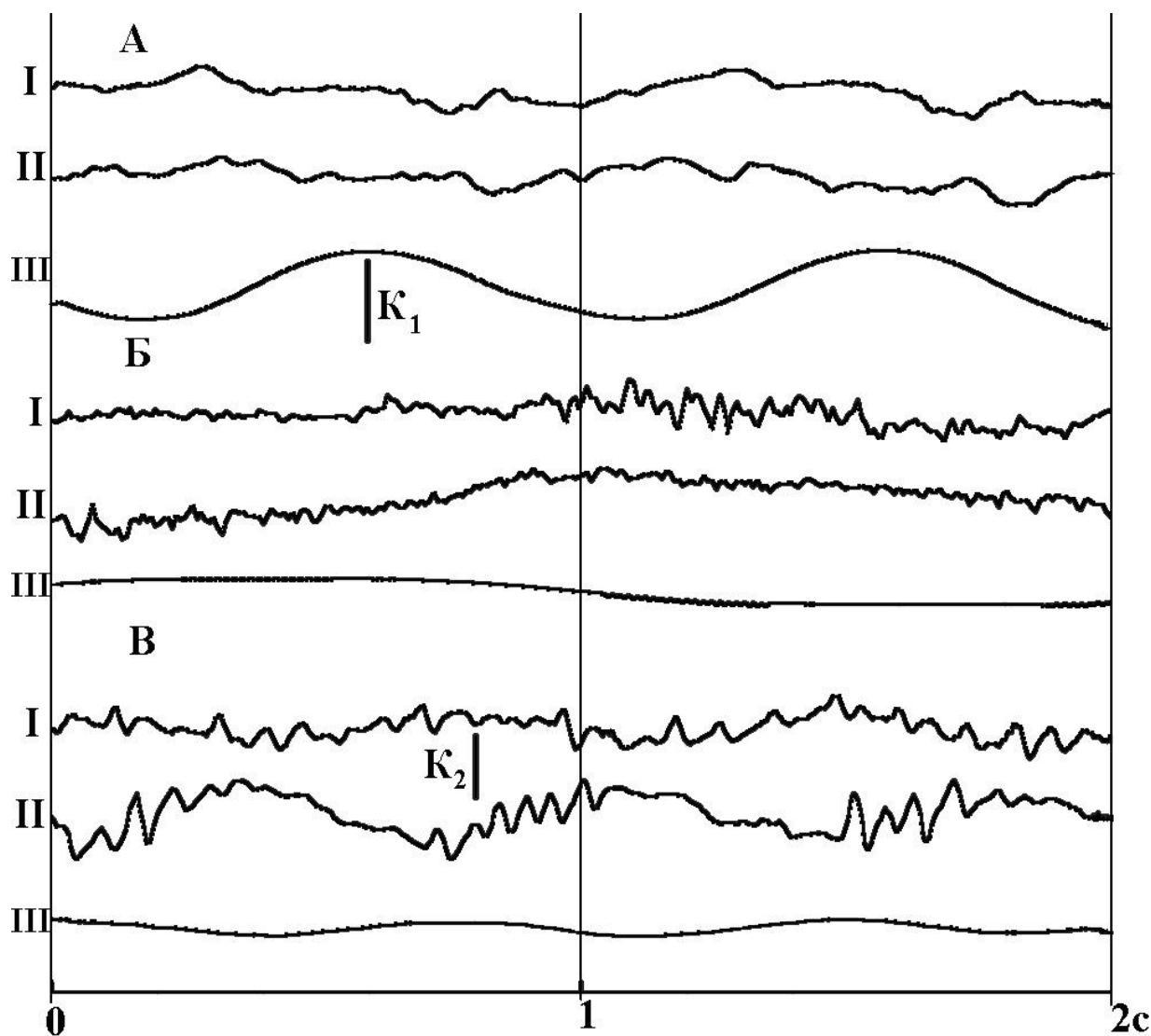


**Рисунок 4.** Сравнение АДГ в норме и на ранних стадиях БП («без терапии») в тесте удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой.



**Рисунок 5.** Сравнение АДГ в норме и на ранних стадиях БП («с терапией») в тесте удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой.

Примечание:  $p < 0,05$  по методу Манна-Уитни.



**Рисунок 6.** Тест удержания взора на мишени, движущейся синхронно с головой в горизонтальной плоскости. (А) норма, БП 1-2 ст. – акинетико-ригидная (Б) и ригидно-дрожательная (В) формы. Траектории движения левого (I), правого (II) глаз и головы (III). К1–калибровка головы –  $100^{\circ}$ , К2–калибровка глаз –  $25^{\circ}$ .

При качественном описании траектории движения головы у здоровых испытуемых (группа «норма») хотелось бы отметить четкость и постоянную периодичность траектории на протяжении всего теста. Высокие показатели АДГ у некоторых испытуемых не ухудшали качество выполнения теста. Данную тенденцию нельзя было отметить у всех пациентов, страдающих БП, так как чем выше становилась АДГ, тем ухудшалась фиксация взора на мишени, что свидетельствовало о нарушении взаимодействия движений глаз и головы в этом тесте.

При выполнении теста на фиксацию и удержание взора на мишени, движущейся синхронно с головой, мы наблюдали легкий естественный дрейф в норме, а у пациентов с дрожательной формой БП были выявлены высокочастотные всплески ЭОГ (20-25 Гц), которые превышали по частоте

первую фазу тремора покоя (4-6 Гц) при БП. Возможным объяснением этого факта может явиться то, что синаптическое обеспечение волокон глазных мышц в несколько раз превышает аналогичное скелетных мышц (Гранит Р., 1973) и это показывает высокую чувствительность окулomotorной системы к данному виду патологии. При анализе данных РЛГ и РПГ методом Краскела-Уоллиса (ANOVA) было получено значение  $p < 0,05$ , что свидетельствует о достоверном различии между тремя группами. К примеру, у здоровых испытуемых отставание глаз от головы составляло в среднем 9 и 8 градусов для левого и правого глаза соответственно. В группе «без терапии» значения превысили норму в среднем более чем в 5 раз: левый глаз  $37^{\circ}$ , правый глаз  $43^{\circ}$ . В группе «с терапией» рассогласование глаз и головы увеличилось в 3 раза (левый и правый глаз  $25^{\circ}$ ). Глаза не фиксировали мишень, траектории движения правого и левого глаза были асинхронны.

Резюмируя вышеописанное, можно сказать, что мы наблюдали временные отклонения движений глаз от головы. Движения глаз то опережали движения головы, то отставали от них (рис. 6 Б, В). Это все не позволяло пациенту четко фиксировать взор на мишени, движущейся синхронно с головой. Таким образом, использованные тесты позволяют выявить нарушения цервико-вестибуло-окулomotorного взаимодействия уже на ранних стадиях БП, причем даже проводимая терапия не приводит к окончательному устранению ЦВОР. По данным литературы на начальных этапах развития БП – стадии гемипаркинсонизма или при изолированном поражении одной конечности, кортикальные структуры, которые контролируют процесс цервико-вестибуло-окулomotorного взаимодействия (фронтальные глазные поля, париетальные и зрительные области коры и др.) не претерпевают существенных структурно-функциональных изменений (Ventre J. et al., 1992; Pierrot-Deseilligny C., 1993, 1994; Fukushima J. et al., 1994).

Показано, что важную роль в механизмах координации движений не только глаз, но и головы играет фронтальное зрительное поле (Guitton D. et al., 1982). Опыт по повреждению этого поля у обезьян, после которого у них наблюдалось игнорирование зрительного стимула, предъявляемого в контрлатеральном поле зрения, а затем компенсация этого через 2-3 недели (Steen J. et al., 1986), указывает на то, что нарушения движений глаз и головы необходимо искать на уровне подкорковых и стволовых структур, поскольку двигательная команда, поступающая от кортикальных структур к нижерасположенным структурам мозга на ранних стадиях БП не должна быть измененной. Исключаются также и нарушения работы мотонейронов глазных мышц, так как при БП они не повреждаются.

## **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Оба теста в нашей работе связаны с исследованием произвольных целенаправленных координированных движений глаз и головы, в обоих случаях необходимо было фиксировать и удерживать взор на мишени, с той разницей, что в первом тесте мишень была неподвижной, а во втором –

подвижной. При выполнении обоих тестов у испытуемых срабатывает система фиксации и удержания взора. Если глаз уходит от цели, то в обоих случаях для компенсации положения срабатывает саккадическая система.

Многочисленные экспериментальные исследования на животных, в основном на приматах и кошках, обнаружили важную роль корковых и подкорковых структур в нейронном управлении и контроле движений глаз и головы. С точки зрения нашего исследования, управление движением головы можно рассматривать как дополнение к глазодвигательной системе, так как координированные движения глаз и головы расширяют диапазон, охватываемый взором, за пределы ОМД.

Мы предполагаем, что ключевую роль в выполнении наших тестов принимают корковые отделы головного мозга: фронтальное глазодвигательное поле (ФГП), дополнительное глазодвигательное поле (ДГП) и париетальная кора. В большинстве случаев ранние проявления БП характеризуются легкими когнитивными нарушениями и часто не определяются тестами UPDRS и MMSE. В когнитивном плане, вероятно, что ЦВОР вызваны функциональными нарушениями в дорсомедиальной части ФГП, а также ДГП – структур, которые связаны с когнитивными процессами, в частности, со вниманием. В тоже время в этих структурах выявлены разряды нейронов при комбинированном движении головы и глаз (Knight T.A., Fuchs A.F., 2007; Chen L.L., Walton M.M., 2005). Показано также, что в процессе онтогенеза происходит усиление активности фронтостриатальных связей в ответ на когнитивные задачи (Rubia K. et al., 2006). Можно предположить, что в ЦВОР на ранних стадиях БП определенную роль играют и другие структуры лобной коры, связанные с планированием, программированием и алгоритмизацией двигательной команды.

Выполнение наших тестов обеспечивается взаимодействием двух процессов – когнитивным (внимание, память, мышление) и нейрофизиологическим. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур (лобных, теменных, зрительных областей коры, базальных ганглиев) обеспечивает, с одной стороны, планирование, программирование и принятие решений, с другой – контроль над осуществлением двигательного акта. Когнитивный (психофизиологический) компонент заключается в том, что испытуемому приходится сознательно («усилием воли») удерживать взор на мишени – неподвижной или подвижной. Нейрофизиологический компонент обеспечивает осуществление движения по определенным путям. Очевидно, что оба эти процесса – когнитивный и нейрофизиологический – тесно взаимосвязаны. Поэтому надо рассматривать все пути от начальных лобных областей коры, где происходит планирование, программирование моторной команды и принятие решения, до конечных, которые осуществляют собственно координированные движения головы и глаз. При этом, возможно, нарушение движения может косвенно указывать на начальные процессы деменции. Несмотря на то, что пациенты в наших экспериментах показывали удовлетворительные результаты по тестам MMSE (меньше 25 баллов), наши тесты показывали некоторую степень деменции



пациентов. Факты увода глаз от мишени могли бы означать не только нарушение цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений и связей, но и намекать на расстройство, по крайней мере, внимания.

Наиболее вероятным нейронным субстратом внимания принято считать заднетеменную кору (Mountcastle V. et al., 1981; Posner M.I. et al., 1988; Lynch J.C., 1992; Pierrot-Deseilligny C. et al., 2002, 2003, 2005). Так, в теменной коре была описана группа нейронов, интенсивно разряжающихся во время пристальной фиксации, но молчащих во время саккадического движения (Mountcastle V. et al., 1981). Есть данные, что зона LIP (латеральная часть интерпариетальной извилины) вовлечена в зрительно-пространственное внимание (Gnadt J.W., Andersen R.A., 1988; Goldberg M.E. et al., 1989, 2002; Ben Hamed S., Duhamel J.R., 2002). Работы на обезьянах (Ben Hamed S., Duhamel J.R., 2002) показали, что в зоне LIP присутствуют несколько типов нейронов, различающихся характером ответа на присутствие или отсутствие фиксационного стимула.

По мере развития БП помимо дефицита дофаминергических нейронов, что являлось основной причиной симптоматики на ранних стадиях, при которых когнитивные функции корковых структур все еще характеризуются относительной сохранностью, в патологический процесс вовлекается целый ряд структур головного мозга. Множество исследований, которые были проведены на испытуемых с различными стадиями БП, выявили, что при этой патологии развивается дефицит ряда когнитивных функций (Lees A.J., Smith E., 1983; Boller F. et al., 1984; Ogden J.A. et al., 1990), при этом повреждаются кортикальные структуры, в том числе, те, которые участвуют в программировании движений, нарушается внимание. Мы предполагаем, что это является причиной того, что на поздних стадиях БП значения цервико-вестибуло-окуломоторных показателей значительно отличаются от таковых на ранних стадиях (Иванова Е.А. и др., 2011; Базиян Б.Х. и др., 2011).

Непосредственным инициатором или пусковым механизмом для начала движения являются моторные зоны коры больших полушарий. Все эти зоны расположены в пределах лобных долей и подразделяются на первичную моторную кору, занимающую 4 поле по Бродману, премоторную кору, что соответствует латеральной части 6 поля, и дополнительную моторную кору – в медиальной части 6 поля, а также поясную извилину моторной коры (23с, 24с, 6с поля) (Afifi A.K., Bergman R.A., 1998). Моторная кора обеспечивает подготовку и реализацию целенаправленных произвольных движений. Причем в отличие от рефлекторных движений, реализующихся через спинальные и стволовые механизмы, произвольные движения внутренне мотивированы. Они отличаются целенаправленностью, гибкостью, требуют планирования и суммации всей сенсорной информации, поступающей из различных систем (Alexander G.E. et al., 1986).

Роль ФГП в контроле движений глаз общеизвестна (Schall J.D., 2002). ФГП являются ключевыми областями коры, участвующими в контроле движения глаз и имеют прямые и мощные взаимные связи с ВД. В условиях свободноподвижной головы эксперименты, касающиеся роли ФГП в

движениях головы, дали противоречивые результаты, которые, на наш взгляд, зависят от области раздражения этой структуры (Bizzi E., Schiller P.H., 1970; Knight T.A., Fuchs A.F., 2001).

Стимуляция ДГП приводит к координированным движениям глаз и головы в более чем в 2/3 случаях (Chen L.L., Walton M.M., 2005), причем эти значения увеличиваются, когда глаза отклоняются к ипсилатеральной стороне (97% для ДГП, по сравнению с <5% для ФГП). Эти координированные движения глаз и головы являются, скорее всего, синхронизированным с естественно происходящим перемещением взора.

Дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) находится близко к ФГП и получает входной сигнал от зон внимания (задней теменной коры и теменного глазодвигательного поля) и мотивационных областей и имеет прямые связи с глазодвигательными областями ФГП, ДГП и ВД. Эта область играет особую роль в глазодвигательном контроле – в торможении нежелательных рефлексивных саккад, в пространственной рабочей памяти и подготовке предсказуемых саккад (Pierrot-Deseilligny C. et al., 2005). В целом, ДЛПФК играет определенную роль в исполнительных функциях, которая имеет отношение к управлению и контролю над когнитивными процессами. Она включает в себя такие процессы как планирование, когнитивная пластичность, абстрактное мышление, инициирование адекватных и торможение неадекватных действий и селекция релевантной сенсорной информации (Hoshi E., 2006).

Таким образом, следует иметь в виду, что координация глаз и головы происходит главным образом с участием двух корковых зон – ФГП и ДГП.

Большое значение в регуляции движений имеют базальные ганглии (БГ). Прямых эфферентных проекций к нижним мотонейронам мозгового ствола и спинного мозга они не имеют и управляют двигательными функциями опосредовано, через различные зоны коры больших полушарий, предварительно переключаясь в зрительном бугре. Кортикальная афферентация поступает в систему БГ главным образом через стриатум (скорлупу и хвостатое ядро) и субталамическое ядро (Alexander G.E. et al., 1986). Экспериментальные и клинические данные, в частности анализ двигательных нарушений, возникающих при поражении БГ, например, при БП, показывают, что они могут участвовать в планировании, выборе, инициации, реализации и прекращении движений, регуляции их скорости, точности и плавности (Черкес В.А., 1983). Причем в наибольшей степени БГ задействованы при выполнении: а) спонтанных, а не рефлекторных движений; б) заученных (автоматизированных) движений; в) последовательных (многоэтапных) или одновременно выполняемых движений.

Известно, что кодировку движений глаз и головы выполняют ВБЧ. Существует некоторая дискуссия относительно того, каким образом это происходит. Вопрос заключается в следующем: кодирует ли ВБЧ единую команду для взора или сигналы для движений глаза и головы кодируются независимо друг от друга. Согласно литературным данным, электростимуляция ВБЧ вызывает перемещение взора, которое независимо от начального

положения глаз и даже выходит за пределы глазодвигательного диапазона при свободноподвижной голове (Segraves M.A., Goldberg M.E., 1987; Freedman E.G. et al., 1996). Однако также можно утверждать, что одновременная электрическая стимуляция отдельных нейронов, связанных с движениями глаз и головы, могла производить подобные векторы взора, которые могут расширяться за рамки глазодвигательного диапазона (Cowie R.J., Robinson D.L., 1994). В связи с этим, возникает вопрос о том, какая обратная связь используется в ВБЧ. Guitton D. предложил «гипотезу обратной связи для взора», согласно которой, петля обратной связи, контролирующая саккадические перемещения взора, использует взор (комбинированную позицию глаз и головы) как ошибочный сигнал, подаваемый обратно в петлю (Guitton D. et al., 2004). Это учитывает вариабельность между паттернами глаз-голова при достижении той же конечной цели. При этом, по-видимому, ошибка устраняется с помощью компенсирующей саккады. Существует альтернативная гипотеза, что сигнал позиции взора разбивается на две отдельных схемы управления движениями глаз и головы с обратной связью от каждого движения (Sparks D.L., 1999; Freedman E.G., 2001). Не исключено, что в зависимости от контекста движений срабатывает та или иная из двух вышеназванных схем обратной связи. В наших обоих тестах существовала тесная временная связь между движениями головы и глаз, они были как бы «привязаны» друг к другу, поэтому, трудно предположить, что в этом случае срабатывают две различные отдельные схемы обратной связи. Скорее всего, мы имеем дело с саккадической обратной связью, при которой ошибка взора элиминируется компенсаторной саккадой.

Необходимо отметить, что в норме в процессах координации движений глаз и головы важнейшая роль отводится ВОР. Ряд исследований были посвящены работе ВОР при БП (Teravainen H., Came D., 1980; White O. et al., 1983; Rascol O. et al., 1989, 1999; Waterston J.A. et al., 1996; Barnes G.R. et al., 2004). ВОР изучался также и на приматах с МФТП-индуцированным паркинсонизмом (Шульговский В.В. и др., 1994). Полагают, что сам механизм ВОР, а также процесс его подавления при движениях глаз-голова на начальных стадиях БП не страдает. При анализе результатов, полученных в наших тестах, необходимо обратить внимание на то, что механизмы, осуществляющие произвольный взгляд и вестибулярные механизмы в определенной мере конкурируют друг с другом в задействовании проводящих путей. При этом произвольный взгляд ингибирует вестибулярный нистагм. Так как наши тесты являются произвольными, то в обоих тестах ВОР в определенной степени подавляется. Тем не менее, в тесте 1 вклад ВОР больше, он как бы способствует компенсаторным движениям глаз, тогда как в тесте 2 ВОР препятствует его исполнению. Действительно, в тесте 1 глазодвигательный и вестибулярный аппараты функционируют в фазическом режиме, т.е. со стороны вестибулярных ядер идет непрерывная фазическая импульсация на глазодвигательные ядра, которые в свою очередь, подают фазические импульсы на прямые мышцы обоих глаз для удержания взора. В тесте 2 вестибулярный аппарат работает также в фазическом режиме, подавая фазические импульсы на

глазодвигательные ядра, однако, в данном случае, ВОР подавляется сильнее, т.к. прямые мышцы глаз получают тонические импульсы на удержание взора, т.е. в данном случае мышцы удерживают глаза в неподвижном относительно головы положении, в режиме «взгляда вперед», в центре орбиты (в исходной позиции). Это, видимо, требует заметно больших сознательных усилий со стороны испытуемых, более значительных объемов произвольного контроля над внутренне созданными командами, и приводит в действие такие области фронтальной коры как дорсо- и вентролатеральная префронтальная кора (Hodgson T.L., Parris B.A., 2005). Поэтому значения рассогласования движений глаз от головы в тесте 2 (РЛГ равно  $9^{\circ}$ ,  $37^{\circ}$ ,  $25^{\circ}$ , РПГ равно  $8^{\circ}$ ,  $43^{\circ}$ ,  $25^{\circ}$  для «нормы», «без терапии», «с терапией» соответственно) выше, чем в тесте 1 (РЛГ равно  $4^{\circ}$ ,  $22,5^{\circ}$ ,  $15^{\circ}$ , РПГ равно  $3^{\circ}$ ,  $27,6^{\circ}$ ,  $17,8^{\circ}$  для «нормы», «без терапии», «с терапией» соответственно), при котором произвольный (когнитивный) аспект в меньшей степени уменьшает вклад ВОР.

Как уже говорилось выше, оба теста по смыслу инструкции носят одинаковую когнитивную нагрузку, в обоих случаях ВОР в той или иной мере подавлялся и включался в те моменты, когда нужно было исправлять ошибку увода взора от мишени с помощью компенсаторных саккадических движений глаз. Очевидно, что проводящие пути в обоих случаях были одинаковыми. Однако, АДГ и ЧДГ в тесте с подвижной мишенью (АДГ равно  $98^{\circ}$ ,  $79^{\circ}$ ,  $83^{\circ}$ , ЧДГ равно 1,46 Гц, 0,85 Гц, 1,12 Гц для «норма», «без терапии», «с терапией» соответственно) были больше, чем таковые при неподвижной мишени (АДГ равно  $90^{\circ}$ ,  $61^{\circ}$ ,  $68,5^{\circ}$ , ЧДГ равно 1,34 Гц, 0,84 Гц, 1,0 Гц для «норма», «без терапии», «с терапией» соответственно). Различаются также и величины рассогласования между движениями головы и глаз, описанные выше. Эти факты, на наш взгляд, можно объяснить несколькими различиями между тестами. В тесте 1 срабатывал фактор ОМД. Движение головы за пределы ОМД, при котором мишень могла бы ускользнуть из поля зрения глаза, заставляла испытуемых двигать головой с меньшей амплитудой, чем это можно было сделать при подвижной мишени (Proudlock F.A., Gottlob I., 2007). Другим фактором могут быть динамические изменения вергентных движений глаз при удержании взора на неподвижной мишени (в тесте 1) в отличие от постоянной величины угла конвергенции, которая происходит при удержании взора на мишени, движущейся вместе с головой (тесте 2). В тесте 1 в силу динамики вергенции напряжение на центры вергенции (в частности, ядра Перлиа) значительно выше, чем в тесте 2.

Координация глаз и головы также осуществляется и во время плавного слежения. Однако, как известно, система плавного слежения работает тогда, когда скорость перемещения цели ниже  $30^{\circ}$  в секунду. В отличие от работ (Proudlock F.A. et al., 2002, 2003, 2004), которые изучали плавное слежение со скоростями 20 и 40 град/с у пациентов с БП (II стадия) и не нашли достоверных различий полученных показателей при сравнении со здоровыми испытуемыми такого же возраста, в наших тестах скорость движения головы значительно выше (в тесте 1 120,6 град/с, 51,2 град/с, 68,5 град/с, в тесте 2 143,1 град/с, 67,2 град/с, 93,0 град/с соответственно «норма», «без терапии», «с терапией»), что, в

общем, превышает скорость плавного слежения. Кроме того, в обоих наших тестах, во-первых, движения глаз всегда осуществлялись строго в координации с головой, а во-вторых, движение головы при этом было всегда ведущим (первичным), а оба эти условия не характерны для плавного слежения. При этом в норме догоняющие саккады наблюдались редко, в то время, как при БП оба теста в случае отставания/опережения глаз от головы нередко сопровождалась саккадами для восстановления процесса фиксации и удержания взора на мишени. Согласно полученным нами результатам, пациенты с БП в целом хуже выполняли тесты на координацию глаз-голова, чем здоровые испытуемые, при этом нарушения прогрессировали от стадии к стадии (Иванова Е.А. и др., 2011; Базиян Б.Х. и др., 2011). Это не противоречит работе White O.V. et al. (1988), который предполагает, что пациенты с БП выполняют плавное преследование хуже во время комбинированных движений глаз-голова.

Таким образом, в выполнении наших тестов вовлечение ВОР минимально, скорее всего, он подавляется. Кроме того, наши тесты не предназначены для изучения системы плавного слежения, они исполняются не рефлекторно, а произвольно, сознательно с привлечением высших корковых зон. Оба теста, как уже говорилось, по смыслу инструкции носили одинаковую когнитивную нагрузку. При выполнении обоих тестов срабатывали схожие механизмы фиксации и удержания взора с вышеописанными особенностями, которые явились причинами различий в результатах двух тестов. Исходя из вышесказанного, мы можем предположить, что в данном исследовании изучался особый тип координированных движений головы и глаз, практически не описанный в литературе.

В нашем исследовании мы также показали, что при БП от стадии к стадии наблюдается прогрессирование нарушений в системе цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия. Как следует из представленных результатов обоих тестов, это выражается, в снижении АДГ и ЧДГ, усилении рассогласования движений глаз, проявляющегося в виде увеличения значений РЛГ и РПГ, а также увеличении разброса значений показателя Ка. Движение головы в горизонтальной плоскости, осуществляемое с участием моторной коры, модулируется цепочкой ФГП/ДГП – БГ – ВБЧ – ПРФМ – ГКЯ. Последнее управляет шейным сплетением, которое иннервирует шейные мышцы, а при горизонтальном повороте головы – главным образом, верхнюю и нижнюю косые мышцы. При горизонтальных движениях глазные мышцы (это прямые наружная и медиальная) иннервируются VI отводящим ядром, который управляется цепочкой ФГП/ДГП – БГ – ВБЧ – ПРФМ, где находится саккадический генератор. Взаимодействие между этими цепями осуществляется вестибулярными ядрами с участием медиального продольного пучка. Такое цервико-вестибуло-окуломоторное взаимодействие по нашим данным оказывается нарушенным на ранних стадиях БП, т.е. до того, как на 2,5 – 3 стадиях заболевания начинают наблюдаться клинические симптомы постуральных нарушений (отражающие ЦВОР).

Касаясь звеньев в вышеописанных цепях, необходимо еще раз подчеркнуть, что на ранних стадиях БП наиболее поражаемой структурой является компактная часть ЧС. Именно дегенерация дофаминергических нейронов этой структуры до определенного уровня (50-60% – 80%) приводит к возникновению БП. Это приводит к нарушению функционирования в разной степени почти всех звеньев вышеописанных структурно-функциональных цепей. Наиболее сильно нарушаются нигростриатные и нигро-колликulo-ретикулярные связи, которые отражаются на движениях глаз и головы. Нарушению подвергаются также и колликulo-ретикулярные связи с ГКЯ ствола мозга (*n. reticularis gigantocellularis*). Это ядро получает информацию из нескольких центров, участвующих в координации движений глаз и головы, включая ВБЧ, РФСМ и вестибулярные ядра и иннервирует мотонейроны шейного отдела спинного мозга, которые контролируют работу мышц шеи (Cowie R.J., Robinson D.L., 1994). Движение головы в наших тестах одинаковы (т.е. горизонтальные от плеча к плечу), поэтому, скорее всего, что в их осуществлении участвуют одни и те же пути, тогда как движения глаз различны и именно этим и вызываются некоторые различия в параметрах координированных движений головы и глаз.

Что касается временных параметров координации глаз и головы (РЛГ и РПГ), то из экспериментов на приматах, а затем на здоровых испытуемых в литературе были описаны две тактики временной координации движений глаз и головы. Для первого типа временной координации головы и глаз, получившего название триггерного, характерно более раннее начало движения глаз в орбитах, вслед за которым через 20-30 мс начиналось движение головы. Этот тип движений отмечался при непредсказуемом появлении зрительного объекта на периферии поля зрения и считается наиболее распространенным типом перемещения взора (Базиян Б.Х. и др., 2011). При втором типе координации движение головы начинается за несколько сотен миллисекунд перед саккадой, если мишень предсказуема (Zangemeister W.H., Stark L.W., 1983), движение головы также начинаются раньше, когда вовлекаются в движение другие части тела (Smeets J.B. et al., 1996; Pelz J. et al., 2001) или изменяется направление ходьбы (Hollands M.A. et al., 2002).

В наших тестах было выявлено прогрессирование отклонения глаз от траектории движения головы при переходе от начальных к поздним стадиям БП. При этом часто это происходило асимметрично каким-либо одним глазом, т.е. в то время как один глаз мог достаточно хорошо фиксировать мишень, другой глаз постоянно отклонялся от траектории движения головы, при этом он мог, как опережать, так и отставать от движения головы. На поздних стадиях чаще были нарушены движения обоих глаз. Возможно, таким образом, проявлялся дефицит в функционировании системы ЧС – ВБЧ – ПРФМ – ГДЯ.

P. Sauleau et al. (2005, 2009) показали, что субталамическая стимуляция улучшает параметры совместных движений глаз и головы у пациентов с продвинутыми стадиями БП, сдвигая их в сторону контрольного уровня. Авторы объясняют эти результаты изменением информационных процессов в ВБЧ и центральных зрительно-моторных структурах. Улучшение параметров

движений при стимуляции может быть связано с его позитивным вкладом в пути субталамическое ядро – ЧС – ВБЧ или парietальная кора – ВБЧ.

Таким образом, полученные нами данные способствуют расширению представлений о роли ряда подкорковых и стволовых структур головного мозга, а также их связей в функциональной организации цервик-вестибуло-окуломоторного взаимодействия. Мы полагаем, что функция фронтальной коры является одним из ключевых факторов, объясняющих различные особенности в движениях головы и глаз, наблюдаемые в выполнении наших тестов. Нарушения нормального функционирования нигро-коллик-уло-ретикулярных связей может приводить к нарушениям цервик-вестибуло-окуломоторных взаимодействий уже на ранних стадиях БП, выявление чего приводит не только к теоретическому, но и практическому значению для медицины в целом. Характерным для БП является «запаздывание» клинических симптомов по отношению к органическим изменениям головного мозга. В комплексе с другими методами диагностики мониторинг цервик-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений может оказать помощь в ранней доклинической диагностике заболевания, способствовать выявлению скрытого неврологического дефицита на начальных стадиях БП и позволить оценивать динамику ЦВОР по мере прогрессирования заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые с помощью комплексного нейрофизиологического исследования показано, что уже на ранних (I-II по Хен-Яру) стадиях БП проявляются и могут быть количественно оценены цервик-вестибуло-окуломоторные расстройства. Полученные нами данные расширяют современное представление о стадийности и патогенезу указанных нарушений, поскольку клинически определяемые цервик-вестибуло-окуломоторные расстройства проявляются лишь на III стадии в виде постуральных нарушений, падений и головокружений.

2. По сравнению с нормой у всех пациентов с БП на ранних стадиях (получающих и не получающих терапию) выявлено статистически значимое снижение амплитуды и частоты горизонтальных движений головы, увеличение рассогласования между движениями глаз, а также между движениями головы и глаз.

3. Показано достоверное улучшение параметров фиксации и удержания взора (увеличение амплитуды и частоты горизонтальных движений головы, уменьшение рассогласования между движениями глаз, головы и глаз) у пациентов, получающих лечение, по сравнению с пациентами без лечения. Эти данные могут быть основанием для рассмотрения исследуемой методики для мониторинга эффективности проводимой терапии.

4. Несмотря на то, что значения коэффициентов временной асимметрии горизонтальных движений головы статистически не отличаются ( $p > 0,05$ ) во всех группах испытуемых, сам факт увеличения разброса значений также свидетельствует о наличии цервик-вестибуло-окуломоторных расстройств. У каждого пациента существует асимметрия, так как дебют заболевания в

популяции может проявляться как справа, так и слева в равном количестве, поэтому Ка дает суммарную картину, которая носит комплексный характер, включающий различия латентности, внимания, когнитивный фактор и д.р.

5. Полученные нами результаты в сопоставлении с данными литературы (в том числе и эксперименты на животных) показывают, что возможными механизмами цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях БП могут явиться нарушения функциональных nigro-стриато-таламических связей с корой, nigro-колликulo-ретикулярных связей с глазодвигательными ядрами и колликulo-ретикулярных связей с гигантоклеточным ядром моста ствола мозга.

6. Впервые показано достоверное изменение параметров рассогласования между движениями левого и правого глаза у пациентов на ранней стадии БП.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Выявленные нами нарушения координации движений глаз и головы имеют не только теоретическое, но и практическое значение для медицины в целом. Характерным для БП является «запаздывание» клинических симптомов по отношению к органическим изменениям головного мозга. Зарегистрированные нами начальные проявления ЦВОР на максимально ранних стадиях, до манифестации на 3-й стадии заболевания, наряду с интенсивными поисками различных маркеров ранних признаков БП другими исследователями – молекулярно-генетических, биохимических, нейровизуализационных и нейрофизиологических, могут служить еще одним (дополнительным) ранним нейрофизиологическим маркером пресимптомного нейродегенеративного процесса. Наличие четких цервико-вестибуло-окуломоторных нарушений уже в самом дебюте БП позволяет рекомендовать использованную нами методику на практике в качестве дополнительного теста для максимально ранней преморбитной диагностики нейродегенеративного процесса при БП.

В большинстве случаев ранние проявления БП характеризуются легкими когнитивными нарушениями и часто не определяются тестами UPDRS и MMSE. Выполнение используемых нами тестов требует от испытуемых определенных когнитивных усилий, а именно, вначале фиксировать взор на мишени и затем удерживать его на мишени. Поскольку у всех обследованных пациентов мы наблюдали ЦВОР, мы полагаем, что наши тесты являются тонкими нейрофизиологическими индикаторами когнитивных нарушений. Применение их в обследовании испытуемых – еще один дополнительный (наряду с психоло-психическими тестами UPDRS и MMSE) когнитивный маркер раннего нейродегенеративного процесса.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ*

1. Тесленко Е.Л., Базиян Б.Х., **Швецов А.Ю.** Нарушения фиксации и удержания взора у пациентов с вестибулярной дисфункцией при синдроме



вегетативной дистонии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М., 2010. Т. 149. с. 627-630.

2. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Расстройства произвольных зрительно-моторных движений пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. Минск 2011, Т 2(10), с. 65-81.

3. **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Механизмы цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях болезни Паркинсона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М., 2011, Т. 152, с. 25-27.

4. Иванова Е.А., **Швецов А.Ю.**, Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Расстройства цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М., 2011, Т. 152, с. 466-469.

5. **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Базиян Б. Х., Иллариошкин С.Н. Нарушения фиксации и удержания взора пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона // Владикавказский медико-биологический вестник. Владикавказ, 2011, Т. 13, с. 63-67.

#### *Публикации в других изданиях*

6. Базиян Б.Х., Иванова Е.А., Чигалейчик Л.А., **Швецов А.Ю.** Цервико-вестибуло-окуломоторные взаимоотношения в норме и на поздних стадиях болезни Паркинсона // Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. М. 2007, с 56-61.

7. Базиян Б.Х., **Швецов А.Ю.** Иванова Е.А., Яковлев Г.А. Функциональная организация вестибуло-окуломоторных взаимоотношений в норме и на ранних стадиях болезни Паркинсона // Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. М. 2007, с 62-66.

8. Baziyan B.Kh., Chigaleichik L.A., Teslenko E.L., **Shvetsov A.Yu.**, Damyanovich E.V., Poleshuk V.V., Ivanova E.A., Yakovlev G.A. Hardware-program complex for inspection of eyes, head and hand movements coordination of the man //30<sup>th</sup> Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society. Vancouver 2008.

9. Иванова Е.А., **Швецов А.Ю.**, Яковлев Г.А., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Функциональная организация цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений в норме и на поздних стадиях болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М. 2008, с 371-372.

10. **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Дамянович Е.В., Базиян Б.Х. Нарушение цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений на ранних стадиях болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М. 2008, с 374-375.

11. **Швецов А.Ю.** Особенности цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений у больных на ранних стадиях болезни Паркинсона // XII Научная конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. М. 2008, с 63-64.

12. Chigaleichik L.A., Baziyan B.Kh., **Shvetsov A.Yu.**, Damyanovich E.V. Research visually-motor coordination in clinic extrapyramidal diseases // VI International interdisciplinary congress "Neuroscience for medicine and psychology" Sudak, Crimea, Ukraine, June 5-15, 2010, p. 303-304.

13. **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Базиян Б.Х. Расстройства цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона // XXI съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. 19-25 сентября 2010 г. Калуга, с 689-690.

14. **Швецов А.Ю.**, Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А. Новый метод ранней диагностики зрительно-моторных нарушений при болезни Паркинсона // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 11-15 апреля 2011 г. Москва, с. 360-361.

15. Ivanova E.A., **Shvetsov A.Yu.**, Chigaleichik L.A., Baziyan B.Kh. Disorders of coordinated movements of oculomotor, cervical and vestibular systems in patients with advanced stages of Parkinson's disease // VII International interdisciplinary congress "Neuroscience for medicine and psychology". Sudak, Crimea, Ukraine, June 3-13, 2011, p. 191-192.

16. **Shvetsov A.Yu.**, Ivanova E.A., Chigaleichik L.A., Baziyan B.Kh. Disorders of coordinated movements of the eyes and head in the early stages of Parkinson's disease // VII International interdisciplinary congress "Neuroscience for medicine and psychology". Sudak, Crimea, Ukraine, June 3-13, 2011, p. 462-463.

17. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., **Швецов А.Ю.**, Иванова Е.А., Полещук В.В., Карабанов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона // Материалы II Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». М., 2011, с. 145-149.

18. Иванова Е.А., **Швецов А.Ю.**, Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Дискоординированная работа глазодвигательной, цервикальной и вестибулярной систем у пациентов с поздними стадиями болезни Паркинсона // IV Международная конференция "Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины", г. Ростов-на-Дону, 22-25 сентября 2011, с. 94-95.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**БГ** – базальные ганглии; **БП** – болезнь Паркинсона; **ВБЧ** – верхние бугры четверохолмия; **ВД** – верхнее двухолмие; **ВЯ** – вестибулярные ядра; **ГКЯ** – гигантоклеточное ядро моста; **ДГП** – дополнительное глазодвигательное поле; **ОМД** – окуломоторный диапазон; **ПРФМ** – парамедианная ретикулярная формация моста; **РФ** – ретикулярная формация; **ФГП** – фронтальное глазодвигательное поле; **ЦВОР** – цервико-вестибуло-окуломоторные расстройства; **ЧСр** – ретикулярная часть черной субстанции; **ЭОГ** – электроокулограмма; **ЛП** – латеральная часть интерпариетальной извилины.