

**Шаркова Екатерина Алексеевна**

**ДИНАМИКА ЦЕРВИКО-ВЕСТИБУЛО-ОКУЛОМОТОРНЫХ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

**03.03.01 – Физиология**

**14.01.11 – Нервные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва, 2013 г.**

Работа выполнена в лаборатории нейрокибернетики (зав. лабораторией – д.б.н. Базиян Борис Хоренович) отдела исследований мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук (директор – академик РАМН Суслина Зинаида Александровна)

**Научные руководители:**

Доктор биологических наук Базиян Борис Хоренович

Доктор медицинских наук, профессор Иллариошкин Сергей Николаевич

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Журавлев Борис Владимирович

Доктор медицинских наук Марат Евсеевич Иоффе

**Ведущая организация** - ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Защита состоится « 27 » \_\_ноября\_ 2013 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова, д.5а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук



В.Н. Иерусалимский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Разнообразные типы движений глаз и головы у человека оптимизируют поступление визуальной информации, попадающей на сетчатку, обеспечивают функцию бинокулярного зрения и пространственной локализации зрительной цели (Leigh and Zee, 2006). Например, саккады служат для быстрого перевода взора на интересующую цель. Фиксирующие движения глаз сохраняют неподвижную цель на фовеальной ямке, а механизмы плавного слежения позволяют преследовать движущуюся цель. Вестибулоокулярный рефлекс совместно с оптокинетическим нистагмом способствуют уменьшению смещения изображений на сетчатке в условиях движущегося поля зрения. (Proudlock F.A., Gottlob I., 2007).

Движения головы, координированные с движениями глаз, называют взором. Благодаря движениям головы диапазон перемещения взора значительно шире глазодвигательного диапазона. Кроме того, компенсаторные движения головы совершаются во время движения тела в пространстве. Движения шеи, обусловленные вестибулярным аппаратом, используются, чтобы держать голову в фиксированном положении в пространстве во время передвижения тела (Proudlock F.A., Gottlob I., 2007). Таким образом, координированные движения глаз и головы работают в повседневной жизни у любого человека. Во время ходьбы и бега движение головы происходит в тандеме с ритмом ходьбы (King O.S., Seidman S.H., Leigh R.J., 1990). Последние данные свидетельствуют о том, что шея и туловище используются, чтобы попытаться свести к минимуму эти колебания (Kavanagh J., Barrett R., Morrison S., 2006), которые в противном случае компенсируются вестибулоокулярным рефлексом для стабилизации взгляда. Во время вождения, движения головы осуществляют предсказуемый и стереотипный паттерн вслед за перемещением взора (Land M.F., 2006.). При чтении глаза осуществляют саккадические движения и фиксации совместно с горизонтальными и вертикальными движениями головы (Rayner K., 1998).

Благодаря вышесказанному, становится очевидным, что от качественного взаимодействия глазодвигательной, вестибулярной и цервикальной систем во многом зависят двигательные адаптационные возможности человека и качество его жизни в условиях окружающей среды. С возрастом и при некоторых заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона (White O. et al, 1983; Базиян и др., 1998; Турбина и др., 2005; Briand et al., 1999; Nikosaka et al., 2000; Kimmig et al., 2002; Yoshida et al., 2002), шизофрения (Киренская и др., 2003; Hutton et al., 1998, Hutton et al., 2002; Karoumi et al., 1998; McDowell et al., 2002; Thaker et al., 2000), болезнь Альцгеймера (Shafiq-Antonacci et al., 2003) и др. происходит рассогласование работы этих трех систем, движения глаз

и головы десинхронизируются. Кроме того, отмечается ослабление вестибулярного контроля над мышцами шеи, что приводит к их относительной ригидности, вследствие чего понижается частота и амплитуда движений головы относительно тела. (Bronstein A.M., Hood J.D., 1987; Baloh R.W., Halmagyi G.M., 1996). Показана также межокулярная асимметрия при координированных движениях глаз и головы как у практически здоровых пожилых лиц, так и при различных заболеваниях (O Leary D.P., Davis L.L., 1998). Механизмы этих нарушений изучены недостаточно.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением нигростриатных дофаминергических нейронов и нарушением функции базальных ганглиев (Шток В.Н., Федорова Н.В., 2002). Так как при БП изначально известна точная локализация поражения (дегенерация дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции), то мы можем использовать её в качестве «естественной биологической модели» для изучения механизмов функциональной организации движений глаз и головы в норме и при патологии. Следует отметить, что клиническая картина цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств (ЦВОР) начинает проявляться только на III стадии по функциональной шкале Хен-Яра болезни Паркинсона, прогрессируя далее. Возникают же такие расстройства еще до проявления клинической симптоматики в виде постуральной неустойчивости, головокружения, нарушений равновесия и т.д., причем механизмы возникновения и динамика их развития изучены недостаточно. С другой стороны, наряду с выявлением мозговых механизмов ЦВОР, мы предполагаем, что обследование траектории координированных движений глаз и головы пациентов с БП с помощью аппаратно-программного комплекса поможет объективизировать динамику перехода пациентов с ранними стадиями БП в более поздние стадии, а также способствовать оптимизации проводимой терапии, и тем самым воспрепятствовать ухудшению состояния пациента, т.е. замедлить переход заболевания на более продвинутую стадию.

**Цель и основные задачи исследования.** Целью настоящей работы явилось изучение функциональной организации цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия и динамики изменения его основных параметров при прогрессировании БП от начальных к развернутым стадиям заболевания. Для достижения поставленной цели определены следующие основные задачи исследования:

1. Зарегистрировать и изучить параметры цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия (амплитуду, частоту движения головы, рассогласование движений глаз

и головы, временную асимметрию движений головы) при фиксации и удержании взора на неподвижной мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) здоровых испытуемых, пациентов с I-II и с III-IV стадиями БП по шкале Хен-Яра.

2. Зарегистрировать и изучить параметры цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия (амплитуду, частоту движения головы, рассогласование движений глаз и головы, временную асимметрию движений головы) при фиксации и удержании взора на движущейся синхронно с головой мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) здоровых испытуемых, пациентов с I-II и с III-IV стадиями БП по шкале Хен-Яра.

3. Провести сравнительный анализ значений изучаемых параметров, зарегистрированных в группах здоровых испытуемых, пациентов с I-II и III-IV стадиями заболевания по шкале Хен-Яра с целью выявления особенностей цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений при нарастании тяжести БП и оценки закономерности течения заболевания.

4. Показать возможность применения предлагаемого метода в клинической практике для проведения объективного нейрофизиологического мониторинга течения патологического процесса при болезни Паркинсона и верификации перехода нейродегенеративного процесса от ранних к поздним стадиям.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При болезни Паркинсона уже на ранних стадиях происходит нарушение процессов цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия, которое проявляется в расстройствах фиксации и удержания взора, и нарастает при прогрессировании заболевания.
2. На нарушения цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия при БП указывают следующие изменения его основных параметров: снижение амплитуды и частоты движения головы, увеличение рассогласования между движениями глаз, движениями глаз и головы, а также отклонения глаз от прямой фиксации взора на мишени.
3. При болезни Паркинсона нарушения в функционировании глазодвигательной системы выражены больше по сравнению с цервико-вестибулярной системой.
4. Предлагаемая методика оценки цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств при болезни Паркинсона с использованием аппаратного - программного комплекса позволяет верифицировать переход нейродегенеративного процесса

от легких стадий к развернутым при условии проведения пациентам периодического мониторинга.

**Научная новизна работы.** Впервые были изучены параметры цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия у пациентов с различными стадиями болезни Паркинсона с применением оригинальной методики исследования. Впервые выявлены изменения цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия уже на ранних стадиях болезни Паркинсона, хотя эти нарушения проявляются клинически только, начиная с 3-ей стадии по шкале Хен-Яра. Нами показано, что данные нарушения проявляются в виде расстройства фиксации и удержания взора и нарастают по мере прогрессирования заболевания. Выявлены статистически значимые различия параметров цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия между здоровыми испытуемыми, пациентами с начальными (I-II) и поздними стадиями (III-IV). Показана роль корковых, подкорковых и стволовых структур в организации координированных движений глаз и головы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

Результаты наших исследований, полученных в группах здоровых испытуемых и больных с различными стадиями БП, расширяют теоретическое представление о роли корковых, подкорковых и стволовых структур, в частности, стриато-таламо-кортикальных, nigro-колликulo-ретикулярных и цервико-вестибуло-ретикулярных связей в механизмах прогрессирования нейродегенеративного процесса при БП и его перехода от одной функциональной стадии к другой.

Применение результатов исследования в клинической практике позволит использовать полученные данные для оптимизации и контроля подобранной терапии, а значит, поддержания статуса пациента в более легких (начальных) стадиях заболевания при условии периодического мониторинга двигательной активности аппаратно-программным комплексом. Кроме того, в комплексе с другими методами диагностики мониторинг цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений может оказать помощь в ранней доклинической диагностике заболевания, способствовать выявлению скрытого неврологического дефицита на начальных стадиях болезни Паркинсона и позволить проведение оценки динамики цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств по мере прогрессирования заболевания.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на Всероссийской конференции «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга», г. Москва, 2007; I Национальном конгрессе

«Болезнь Паркинсона и расстройства движений», г. Москва, 2008; 30-ой международной конференции IEEE EMBS, г. Ванкувер, Канада, 2008; XII научной конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, г. Москва, 2008; XXI съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова, г. Калуга, 2010; VII Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», г. Судак, Украина, 2011; II Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений, г. Москва, 2011; IV Международной научно-практической конференции, г. Ростов-на-Дону, 2011; конференции молодых ученых, г. Москва, 2011; съезде неврологов России, г. Москва, 2012.

Диссертация апробирована на заседании отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН 20 декабря 2012 г.

Основное содержание диссертации отражено в 16 печатных работах, в том числе в 4-ех статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает 138 страниц печатного текста, 43 рисунка и 6 таблиц. Текст состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов и приложения. Список литературы состоит из 214 работ, включая 37 отечественных и 177 зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании приняли участие 85 испытуемых, которые были разделены на 3 группы: 28 здоровых испытуемых в возрасте от 43 до 67 лет (средний возраст  $55,1 \pm 5,4$ ), из них 13 мужчин и 15 женщин (группа «Контроль»), предварительно прошедших клиничко-диагностическое исследование для исключения любой неврологической патологии; 26 пациентов с начальными стадиями БП (I – II ст. по Хен-Яру) в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст  $57,0 \pm 6,9$ ), из них 16 мужчин и 10 женщин (группа «БП I-II»); 31 пациент с развернутыми стадиями БП (III – IV ст. по Хен-Яру) в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст  $59,8 \pm 6,5$ ), из них 15 мужчин и 16 женщин (группа «БП III-IV»).

По результатам комплексного клинического обследования проведенного на базе ФГБУ «НЦН» РАМН и кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. Сеченова были отобраны пациенты с I-IV стадиями БП, диагноз верифицировался согласно критериям, изложенным в в работах (Koller C.W., 1992; Левин, 2002), пациенты с нетипичным течением заболевания или вызывающим

сомнение диагнозом в исследования не включались. Все пациенты с БП, участвующие в исследовании, принимали назначенную терапию, пациенты, не принимающие стандартную терапию в исследование не включались. Всем пациентам было проведено тестирование по шкале MMSE (Folstein M.F. et al., 1975), позволяющей исключить из исследования пациентов с деменцией. Пациенты, набирающие менее 25 баллов по этой шкале, в исследование не включались. Все больные прошли осмотр нейроофтальмолога для исключения очаговых изменений сетчатки, косоглазия, глаукомы, катаракты и соответствующей коррекции зрения до 1,0 в случаях, когда пациенты в этом нуждались.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН (протокол №04/10 от 23.03.2010).

В группу «БП I-II» включались больные, которым диагностировали БП на ранней стадии и которые в течение 6-12 месяцев принимали специально подобранную терапию и не имели значительной зрительной патологии. В группе испытуемых «БП I-II» у 24 пациентов заболевание дебютировало с вовлечением правых конечностей и у 2 пациентов – с вовлечением левых конечностей. 23 пациента имели смешанную (ригидно-дрожательную) форму БП, 1 пациент – акинетико-ригидную форму, 2 пациента – дрожательную.

В группу «БП III-IV» включались испытуемые, которым диагностировали БП III-IV стадии, и которые в течение 6-12 месяцев и более принимали специально подобранную терапию, и так же не имели зрительных дефектов. В группе испытуемых «БП III-IV» у 28 пациентов заболевание дебютировало с вовлечением правых конечностей, у 3 испытуемых – с вовлечением левых конечностей. 27 пациентов имели смешанную форму БП, 2 пациента – акинетико-ригидную форму, 2 пациента – дрожательную форму.

Электрофизиологический метод 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 аппаратно - программного 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 стандартной электроокулограммы (ЭОГ). Для регистрации горизонтальных движений головы испытуемому надевали легкий пластмассовый шлем, на котором



был закреплен линейный прецизионный крутящийся потенциометр. Шлем шарнирно крепился к туловищу испытуемого. Показания потенциометра подавались через АЦП в компьютер. В нашем исследовании эпоха анализа была 2-4 секунды.

Калибровку движений глаз проводили следующим образом: по данным литературы (Базиян Б.Х., 1993) в пределах до 40 град, существует прямая зависимость между углом саккады и ее амплитудой, измеренной в мкВ. По средней величине нескольких саккад на один и тот же угол подсчитывали с учетом коэффициента усиления биопотенциалов удельный потенциал, то есть потенциал, приходящийся на каждый градус. При неизменном коэффициенте усиления усилителя можно было по амплитуде кривой определить угол поворота глаз. Калибровка движений головы определялась по разнице между конечной и начальной позициями шкалы прецизионного потенциометра – датчика вращения головы в горизонтальной плоскости. Потенциометр был рассчитан на поворот до 330 град (А), подаваемое напряжение – 6 В (U), таким образом, коэффициент для перевода параметров, регистрируемых в вольтах (цена одного деления потенциометра), в градусы рассчитывался как  $k=U/A=1,8$  мВ/град.

В исследовании использовали два теста на фиксацию и удержание взора. При этом зрительной мишенью являлся безинерционный красный светодиод с диаметром 3 мм, силой света 0,1-0,15 мкд при  $I=10$  мА; длина волны 0,62-0,7 мкм.

Тест 1 – регистрация фиксации и удержания взора на неподвижной мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) в условиях световой адаптации. Мишень располагалась на расстоянии 50 см от переносицы испытуемого.

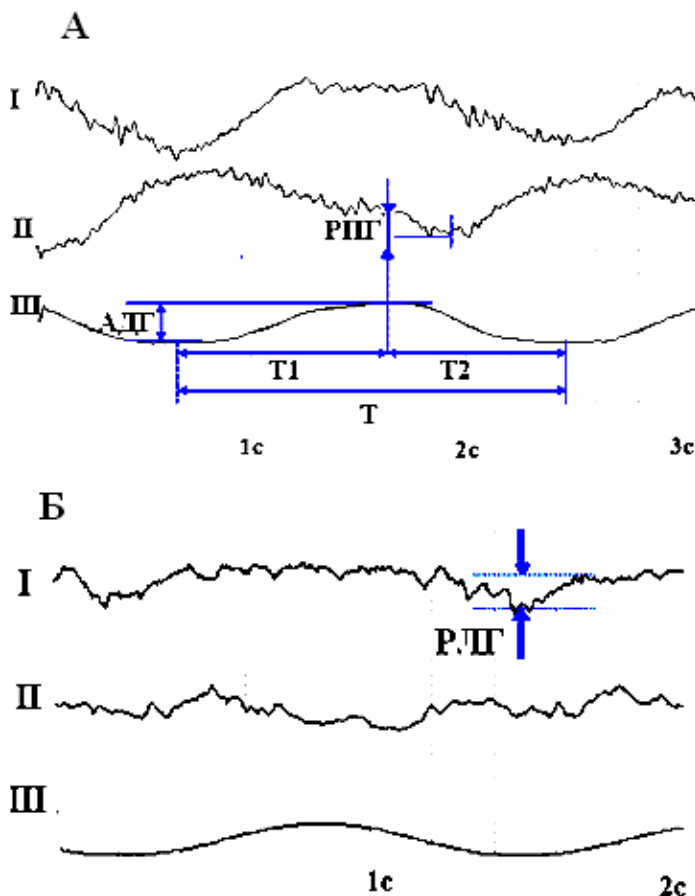
Тест 2 – регистрация фиксации и удержания взора на мишени, движущейся совместно с головой в горизонтальной плоскости (от плеча к плечу) в условиях световой адаптации. Мишень находилась на расстоянии 50 см от переносицы испытуемого. В обоих тестах испытуемому предлагалось, удерживать свой взгляд на мишени,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

В ходе исследования при проведении тестов были зарегистрированы и проанализированы следующие основные параметры цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия: амплитуда движения головы, град (АДГ); частота движения головы, Гц (ЧДГ), рассчитываемая как  $1/T$ , где  $T$  – период; коэффициент временной асимметрии траектории движения головы ( $K_a$ ), рассчитываемый условно как отношение времени поворота головы вправо (от левого плеча к правому плечу –  $T_1$ ) к времени поворота влево (от правого плеча к левому –  $T_2$ ), т.е  $K_a=T_1/T_2$ ;

рассогласование между траекториями движений левого (РЛГ) глаза и головы, град; рассогласование между траекториями движений правого (РПГ) глаза и головы, град. (рис. 1 А). Методика обработки сигнала и определения основных параметров в обоих тестах была одинакова, различия лишь составили в интерпретации показателей РЛГ и РПГ, которые в тесте 2 представляли собой максимальную разность между минимальным и максимальным отклонением глаз от фоновой ЭОГ при нормальной фиксации взора (рис. 1 Б). Расчетные показатели РЛГ и РПГ для каждого пациента представлялись в градусах с учетом показателей потенциометра движения головы.

Все данные, полученные в ходе исследования 85 испытуемых, были записаны с помощью программы «Neocortex». Статистическая обработка полученных результатов и их визуальное представление проводилось в пакете программ Statistica 6.0.

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., 2001). Для сравнения двух ненормально распределенных независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни; для сравнения трех групп независимых выборок – непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.



**Рис. 1.** Методика измерения параметров цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия. А – тест 1, Б – тест 2. I – траектория движения левого, II – правого глаза и III – головы. АДГ – амплитуда движения головы, Т – период движения головы, Т1 – время поворота головы от левого плеча к правому, Т2 – в обратную сторону, РПГ – рассогласование между правым глазом и головой в тесте 1, РЛГ – рассогласование между левым глазом и головой в тесте 2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам **теста 1**, когда испытуемым предлагалось удерживать взор на неподвижной мишени, поворачивая голову в горизонтальной плоскости плавно и быстро с максимально комфортной скоростью, в группе здоровых испытуемых анализ траектории движений свидетельствовал об отсутствии нарушений взаимодействия движений глаз и головы (рис. 2 А). У здоровых испытуемых в тесте 1 оба глаза постоянно фиксировали мишень, при этом АДГ составила 83,7 град, ЧДГ в среднем составила 1,34 Гц, т.е. один цикл движений головы испытуемые совершали менее, чем за 1 сек (в среднем 0,74 с.). Траектории движения левого глаза (ЛГ) и правого глаза (ПГ) были синхронны, практически без рассогласования с движениями головы (рассогласование составило около 4,1 град для ЛГ и 3,3 град для ПГ), и симметричны относительно поворотов вправо и влево.  $K_a$  для движения головы был очень близок к единице и равнялся 0,98. Рассогласования ЛГ и ПГ оказались статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). 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 испытуемых с ранними стадиями БП (группа «БП I-II») выявлены изменения показателей и траекторий кривых по сравнению с группой контроля. Фиксация и удержание взора на неподвижной мишени ухудшаются (рис. 2 Б). Наблюдается уменьшение АДГ до 68,5 град, ЧДГ снижается до 1,00 Гц, найдены достоверные различия по сравнению с группами «Контроль» и «БП III-IV» (для АДГ  $p = 0,017$ , для ЧДГ  $p = 0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса). Значения медианы РЛГ и РПГ были равны 15,1 град и 17, 8 град соответственно (для обоих показателей  $p = 0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса), кроме того значение РПГ достоверно больше значения РЛГ ( $p = 0,018$  по критерию Манна-Уитни), т.е. движения правого глаза нарушены сильнее, чем левого. ЛГ и ПГ движутся асинхронно относительно головы, что приводит к потере фиксации взора на объекте.  $K_a$  у испытуемых группы «БП I-II» был равен 1,08 (0,94-1,18), достоверных различий по сравнению с группами «Контроль» и «БП III-IV» найдено не было ( $p = 0,076$ ).

В группе «БП III-IV» нарушения фиксации и удержания взора на неподвижной мишени все более усугубляются (рис. 2 В). Испытуемым становится все сложнее двигать головой от плеча к плечу с быстрой скоростью, и максимальная комфортная скорость опускается до 0,60 Гц, что значительно ниже значений такового показателя в группах «Контроль» и «БП I-II» ( $p = 0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса). Значение АДГ в среднем снижается до 53,2 град., найдены достоверные различия для трех групп

испытуемых ( $p=0,017$  по критерию Краскела-Уоллиса). Глаза не фиксировали мишень, двигались не симметрично относительно поворотов вправо и влево, траектории движения ЛГ и ПГ были асинхронны, отставали от головы по времени: значения медианы для РЛГ и РПГ составили 23,4 град. и 23,7 град., что превышало показатели для группы «Контроль» в 5,3 и в 7,2 раза соответственно, значения для трех групп испытуемых достоверно различались ( $p=0,000$ ). Статистически значимых различий для РЛГ и РПГ найдено не было ( $p=0,515$  по критерию Манна-Уитни). Среднее значение  $K_a$  в группе «БП III-IV» равняется 0,92 и достоверных различий по сравнению с группами «Контроль» и «БП I-II» найдено не было ( $p=0,076$ ).

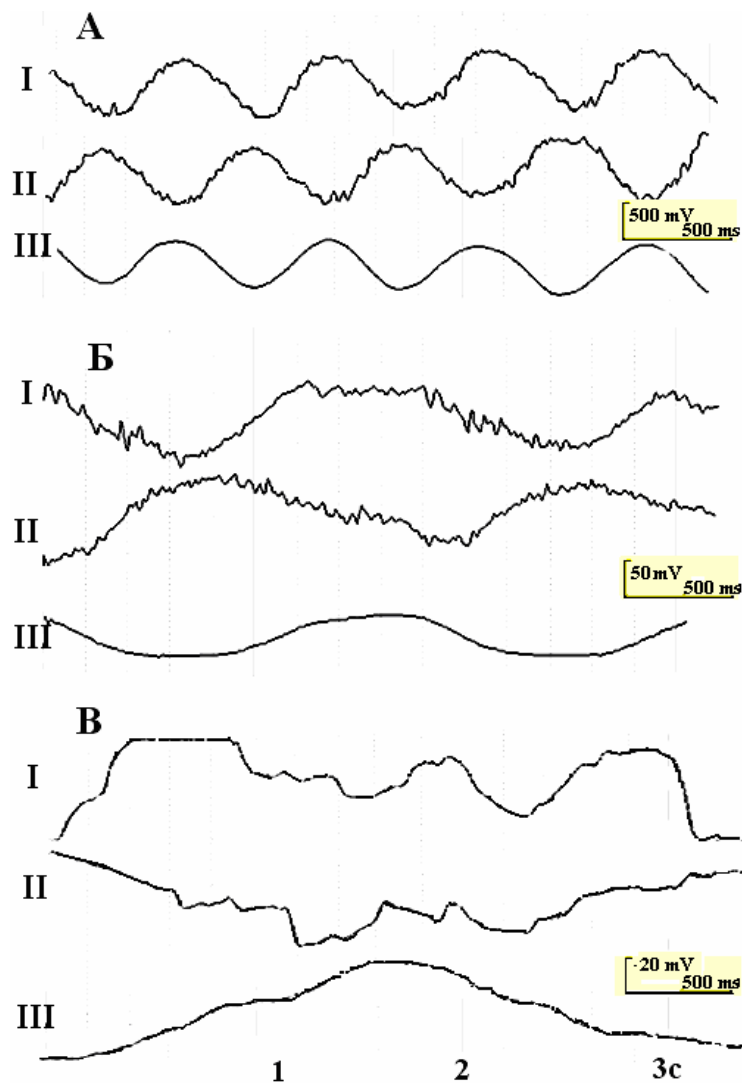


Рис.2. Примеры траекторий в трех группах испытуемых (тест 1).

А – группа «Контроль», Б – группа «БП I-II», пациент с БП II стадии смешанной формы, В – группа «БП III-IV», пациент с БП IV стадии смешанной формы.

I – траектория движения левого глаза, II – правого глаза, III – головы. Описание в тексте.

Значения показателей для трех групп испытуемых представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели движения головы и глаз в тесте 1. Показаны Медиана (Верхний квартиль; Нижний квартиль) соответственно, p – уровень значимости.

Параметр, ед.изм.	Значения параметров			p
	Контроль	БП I-II	БП III-IV	
АДГ, Град	83,7 (77,7; 87,1)	68,5 (64,9; 72,1)	53,2 (48,4; 55,7)	0,017
ЧДГ, Гц	1,34 (1,25; 1,40)	1,00 (0,94; 1,13)	0,60 (0,50; 0,69)	0,000
РЛГ, Град	4,1 (3,4; 5,5)	15,1 (12,5; 19,1)	23,4 (15,5; 29,8)	0,000
РПГ, Град	3,3 (2,5; 2,5)	17,8 (15,9; 21,3)	23,7 (19,1; 28,6)	0,000
K <sub>a</sub>	0,98 (0,87; 1,00)	1,08 (0,94; 1,18)	0,92 (0,77; 1,16)	0,076

Анализ полученных данных позволил выявить общую картину динамики нарушений цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия при прогрессировании БП. Динамика параметров движения головы и глаз в тесте 1 (рис. 3):

- АДГ постепенно снижается с 83,7 град в группе «Контроль» до 53,2 в группе «БП III-IV» (p=0,017 по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- ЧДГ снижается с 1,34 Гц в группе «Контроль» до 0,6 Гц в группе «БП III-IV», (p=0,000 по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- РЛГ увеличивается с 4,1 град в группе «Контроль» до 23,4 град в группе «БП III-IV» (p=0,000 по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- РПГ увеличивается с 3,3 град в группе «Контроль» до 23,7 град в группе «БП III-IV» (p=0,000 по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп).

Показатель K<sub>a</sub> изменяется незначительно, при проведении сравнительного анализа достоверных различий не выявлено (p=0,076 по критерию Краскела-Уоллиса); значение для трех групп испытуемых колеблется около единицы (0,98; 1,08; 0,92 для группы «Контроль», «БП I-II», «БП III-IV» соответственно); однако обращает на себя внимание большой разброс значений K<sub>a</sub>, особенно в группе с развернутыми стадиями (с 0,94 до 1,18 для группы «БП I-II»; с 0,77 до 1,16 для группы «БП III-IV»). При сравнении межквартильных размахов в трех группах были выявлены достоверные различия (p=0,000), что указывает на наличие ЦВОР.

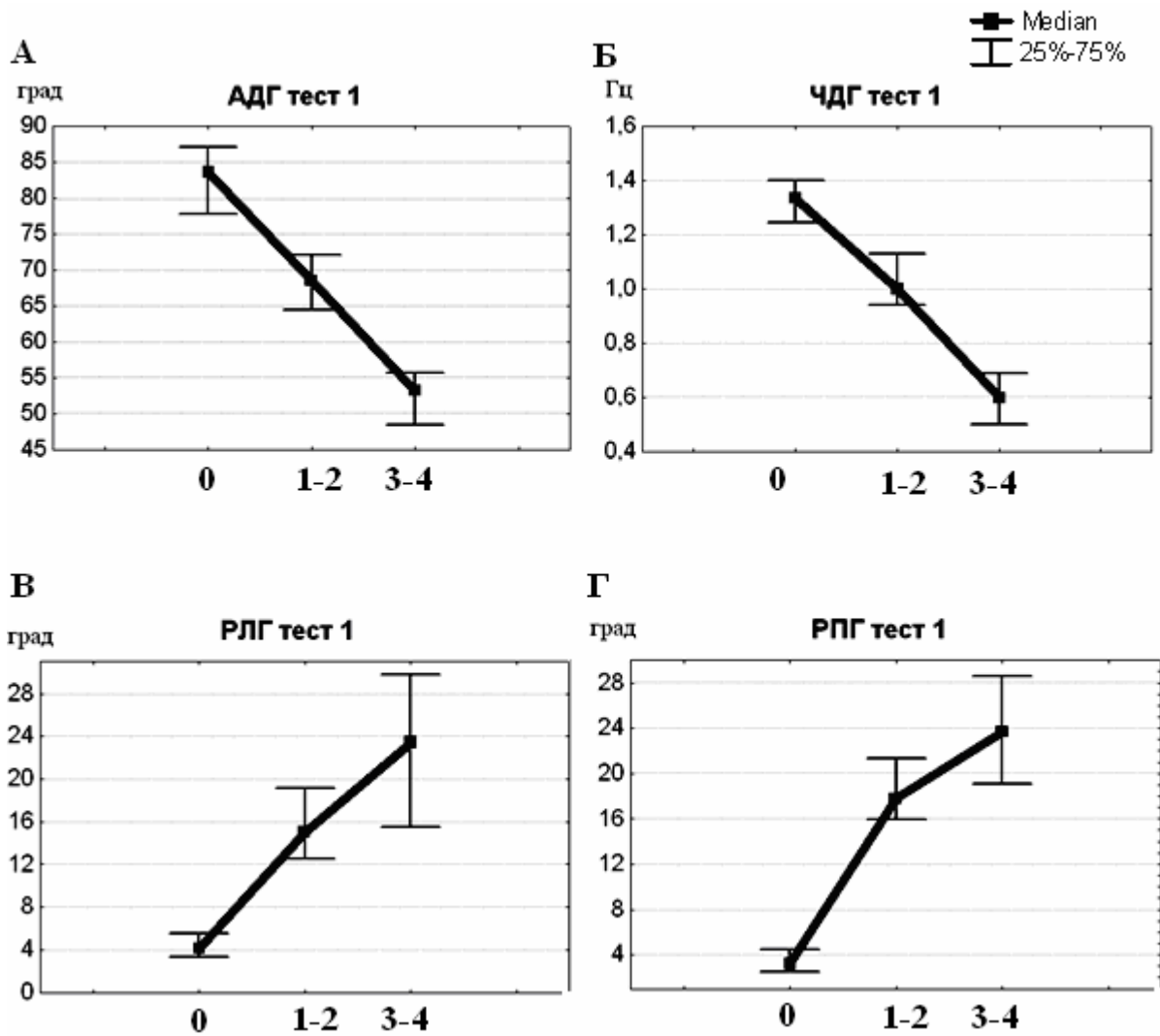


Рис. 3. Параметры движения головы и глаз при прогрессировании БП, тест 1. По оси абсцисс – стадии БП по шкале Хен-Яра, где 0 – отсутствие признаков БП соответствует группе «Контроль», 1-2 – группе «БП I-II», 3-4 – группе «БП III-IV». А – амплитуда движения головы, Б – частота движения головы, В – рассогласование левого глаза и головы, Г – рассогласование правого глаза и головы.

В тесте 2 анализ траектории движений глаз и головы в группе «Контроль» свидетельствовал об отсутствии ЦВОР. АДГ составила 98,1 град, ЧДГ – 1,46 Гц. При этом движения головы и глаз синхронны друг с другом и с мишенью, т.е. глаза неподвижны относительно головы и поэтому траектория их движения близка к прямой (рис. 4 А). Глаза следят за мишенью, РЛГ и РПГ, регистрируемые на окулограмме, незначительны и колеблются в пределах 6 – 11 градусов. Статистически значимых различий для РЛГ и РПГ найдено не было ( $p=0,159$  по критерию Манна-Уитни).  $K_a$  близок к единице и равен 0,98 для группы «Контроль».

У испытуемых группы БП «I-II» АДГ в среднем снижается на 15,2% по сравнению с группой «Контроль» и составляет 83,3 град, найдены достоверные

различия по сравнению с группами «Контроль» и «БП III-IV» ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса), ЧДГ снижается до 1,12 Гц, также обнаружены достоверные различия для трех групп испытуемых ( $p=0,000$ ). Глаза время от времени «теряли» мишень, наблюдались отклонения от прямой фиксации взора (рис. 4 Б), отличные от легкого естественного дрейфа в норме, РЛГ и РПГ составляло 25,5 град и 24,8 град соответственно (для обоих показателей при сравнении трех групп испытуемых  $p=0,000$ ). Статистически значимых различий для РЛГ и РПГ найдено не было ( $p=0,470$  по критерию Манна-Уитни). Глаза двигались несимметрично при поворотах головы вправо и влево.  $K_a$  у испытуемых группы БП «I-II» равен 1,01, как и в предыдущем тесте, прослеживается тенденция к увеличению разброса данного показателя ( $p=0,437$ ).

В группе БП «III-IV» наблюдалось статистически значимое снижение АДГ по сравнению с более ранними стадиями, его значение составило в 55,7 град. ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса). Значение ЧДГ оказалось практически в 2,6 раза ниже аналогичного показателя для группы БП «I-II» и составило 0,56 Гц ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса). Глаза не фиксировали мишень, движения глаз и головы были рассогласованными (рис. 4 В): РЛГ составляло – 36,6 град, РПГ – 31,4 град ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса). Статистически значимых различий для РЛГ и РПГ найдено не было ( $p=0,297$  по критерию Манна-Уитни). Значения параметра  $K_a$  было равно 1,05 с большим разбросом значений от 0,86 до 1,13 с, статистически значимых различий при сравнении трех групп испытуемых найдено не было ( $p=0,437$ ).

Значения показателей для трех групп испытуемых представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели движения головы и глаз в тесте 2. Показаны Медиана (Верхний квартиль; Нижний квартиль) соответственно,  $p$  – уровень значимости.

Параметр, ед. изм.	Значения параметров			p
	Контроль	БП I-II	БП III-IV	
АДГ, Град	98,1 (89,4; 109,9)	83,3 (73,6; 90,4)	55,7 (49,3; 70,4)	0,000
ЧДГ, Гц	1,46 (1,36; 1,62)	1,12 (1,07; 1,18)	0,56 (0,32; 0,77)	0,000
РЛГ, Град	8,9 (7,2; 10,6)	25,5 (22,1; 30,1)	36,6 (28,4; 42,9)	0,000
РПГ, Град	7,7 (5,4; 9,7)	24,8 (19,8; 28,1)	31,4 (25,6; 41,1)	0,000
$K_a$	0,98 (0,94; 1,03)	1,01 (0,95; 1,1)	1,05 (0,86; 1,13)	0,437

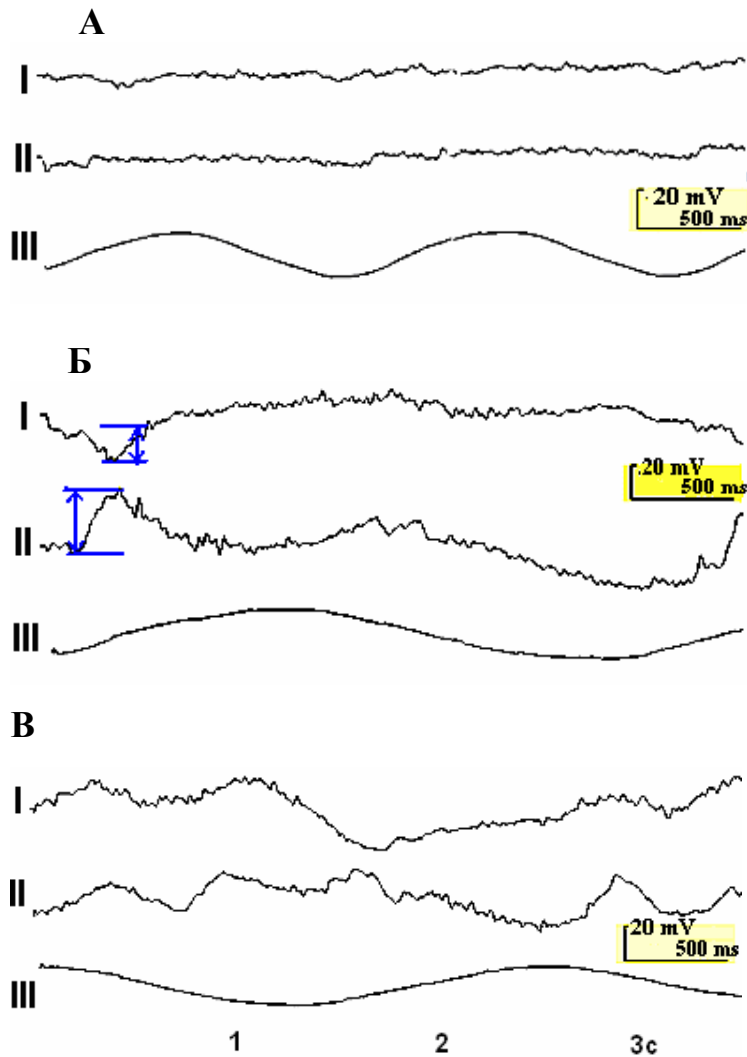


Рис. 4. Примеры траекторий в трех группах испытуемых (тест 2).

А – группа «Контроль», Б – группа «БП I-II», пациент с БП II стадии смешанной формы, В – группа «БП III-IV», пациент с БП III стадии смешанной формы.

I – траектория движения левого глаза, II – правого глаза, III – головы. Стрелками отмечена амплитуда отклонения от прямой фиксации взора. Описание в тексте.

Далее приведена динамика показателей цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия при прогрессировании БП. Динамика параметров движения головы и глаз в тесте 2 (рис. 5):

- АДГ постепенно снижается с 98,1 град в группе «Контроль» до 55,7 в группе «БП III-IV» ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- ЧДГ снижается с 1,46 Гц в группе «Контроль» до 0,56 Гц в группе «БП III-IV», ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- РЛГ увеличивается с 8,9 град в группе «Контроль» до 36,6 град в группе «БП III-IV» ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп);
- РПГ увеличивается с 7,7 град в группе «Контроль» до 31,4 град в группе «БП III-IV» ( $p=0,000$  по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп).

Показатель  $K_a$  имеет значение близкое к единице (0,98; 1,01; 1,05 для группы «Контроль», «БП I-II», «БП III-IV» соответственно), при проведении сравнительного



анализа достоверных различий не выявлено ( $p=0,437$  по критерию Краскела-Уоллиса); большой разброс значений, особенно в группе «БП III-IV» с 0,86 до 1,13. При сравнении межквартильных размахов в трех группах были выявлены достоверные различия ( $p=0,001$ ). Следует отметить, что это обусловлено наличием ЦВОР.

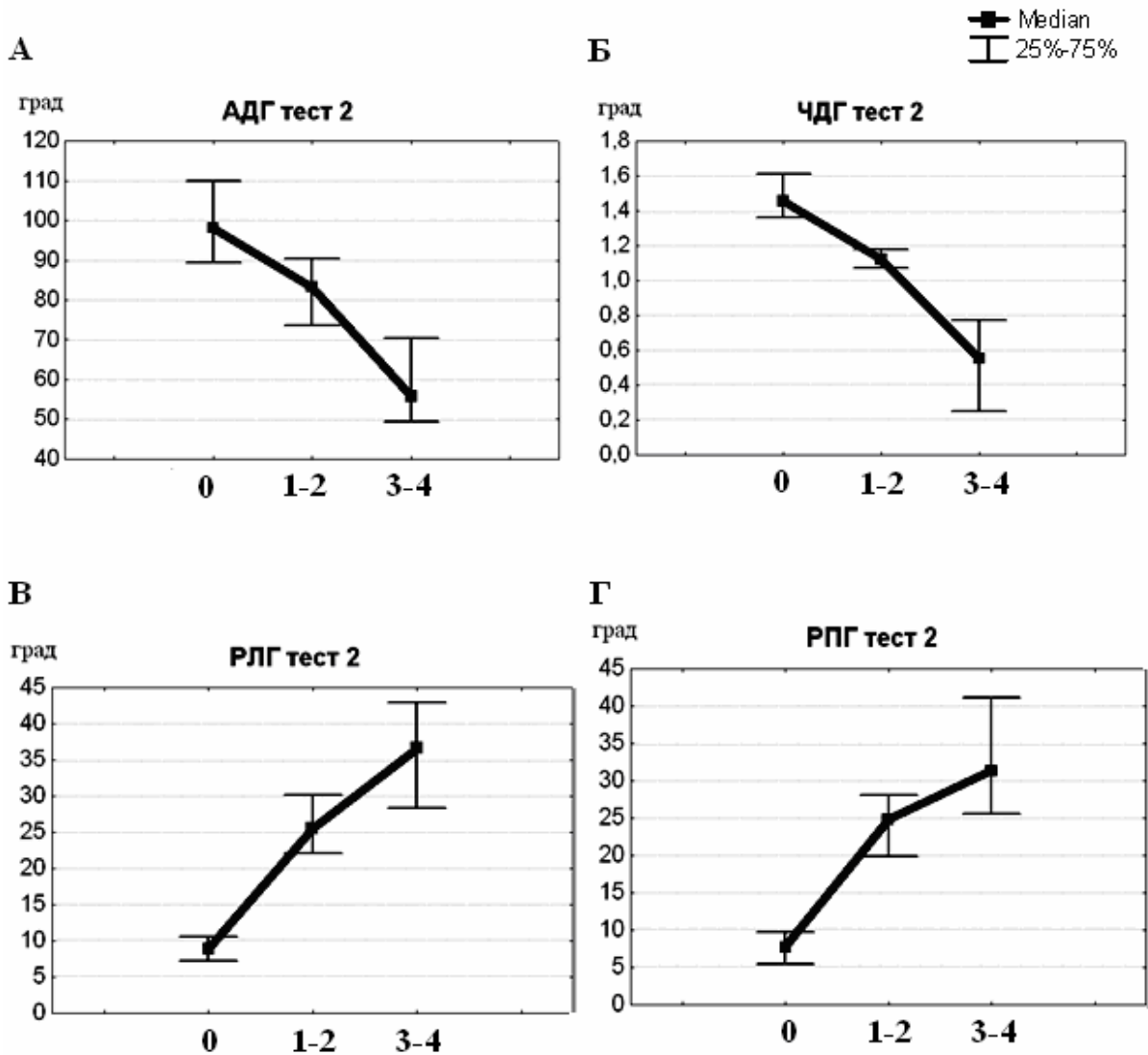


Рис. 5. Параметры движения головы и глаз при прогрессировании БП, тест 2. По оси абсцисс – стадии БП по шкале Хен-Яра, где 0 – отсутствие признаков БП соответствует группе «Контроль», 1-2 – группе «БП I-II», 3-4 – группе «БП III-IV». А – амплитуда движения головы; Б – частота движения головы; В – рассогласование левого глаза и головы; Г – рассогласование правого глаза и головы.

Кроме количественных характеристик о наличии ЦВОР при БП могут свидетельствовать десинхронизация движения левого и правого глаза, а также глаз и головы, наличие локальных участков снижения скорости (участков, на которых

изменение амплитуды с течением времени практически незначительно по сравнению с другими временными интервалами) на траекториях движения глаз и/или головы. Приведенные изменения траекторий в той или иной степени, по отдельности или одновременно могут встречаться у пациентов с БП, причем нарушения траектории движений глаз выражены сильнее, чем таковые головы и при нарастании степени тяжести заболевания данные нарушения усугубляются.

Так как когнитивный (психологический) компонент в обоих тестах был одинаков (двигать головой от плеча к плечу и держать взор на мишени) нам представлялось интересным сопоставить изменения параметров при этих тестах (табл. 3). Сравнение значений показателей, полученных в тесте 1 и в тесте 2 показало, что в группах «Контроль» и «БП I-II» значения показателей в тесте 2 статистически значимо выше аналогичных показателей в тесте 1 ( $p < 0,05$ ). В группе «БП III-IV» для значений показателей ЧДГ и АДГ в тесте 1 и тесте 2 достоверных различий найдено не было, однако РЛГ и РПГ в тесте 2 были статистически значимо выше, чем в тесте 1.

Таблица 3. Сравнительный анализ значений показателей в тесте 1 и тесте 2.  $p$  – уровень значимости по критерию Манна-Уитни.

	АДГ			ЧДГ		
	Контроль	БП I-II	БП III-IV	Контроль	БП I-II	БП III-IV
тест 1	83,7	68,5	53,2	1,34	1,00	0,60
тест 2	98,1	83,3	55,7	1,46	1,12	0,56
$p$	0,000	0,000	<b>0,132</b>	0,001	0,006	<b>0,446</b>
	РПГ			РЛГ		
	Контроль	БП I-II	БП III-IV	Контроль	БП I-II	БП III-IV
тест 1	3,3	17,8	23,7	4,1	15,1	23,4
тест 2	7,7	24,8	31,4	7,7	24,8	31,4
$p$	0,000	0,006	<b>0,005</b>	0,000	0,000	<b>0,000</b>

Тот факт, что рассогласование движений глаз в обоих тестах достоверно увеличивается для всех групп испытуемых, в то время как амплитуда и частота движения головы на поздних стадиях в этих тестах статистически не отличаются, указывает на то, что на подвижной мишени (в тесте 2) здоровым испытуемым и пациентам сложнее фиксировать и удерживать взор, чем на неподвижной. Кроме того, наряду с тем, что траектории движения глаз изменяются сильнее, чем траектории движений головы, это позволяет нам подтвердить гипотезу о различных механизмах

управления движениями глаз и головы и заключить, что нарушения программирования, запуска и осуществления движений глаз выражены сильнее, чем эти же нарушения в системе движения головы, т.е. при изучаемой патологии глазодвигательная система более чувствительна к повреждениям, чем цервикальная.

### ОБСУЖДЕНИЕ 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.

В процессах координации движений головы и глаз важнейшая роль отводится вестибуло-окулярному рефлексу (ВОР). В наших тестах 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 и 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, происходит подавление ВОР. Действительно, в тесте 1 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 также подает 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. Это, видимо, требует заметно больших сознательных усилий и произвольного контроля со стороны испытуемых над внутренне созданными командами и приводит в действие такие области фронтальной коры как дорсо- и вентролатеральная префронтальная кора (Hodgson T.L., Partis V.A., 2005). Поэтому значения РЛГ и РПГ, полученные в тесте 2 статистически значимо выше ( $p=0,000$ ), чем значения этих же показателей РЛГ и РПГ в тесте 1, при котором произвольный (когнитивный) аспект в меньшей степени уменьшает вклад ВОР (см. табл. 3).

Координация движений глаз и головы также осуществляется и во время плавного слежения. Однако, как известно, система плавного слежения хорошо работает тогда, когда скорость перемещения цели ниже 30 град/с в секунду. В отличие от работ Proudlock F.A., Gottlob I. (2007), 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 (121,6 град/с, 68,3 град/с, 46,4 град/с в тесте 1 и 144,1 град/с, 83,0 град/с, 51,2 град/с в тесте 2 соответственно «Контроль», «БП I-II» и «БП III-IV»), что, в целом, 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 нехарактерны для плавного слежения.

В нашем исследовании управление движением головы можно рассматривать как часть глазодвигательной системы, расширяющее его пределы. Согласно полученным результатам, значение АДГ и ЧДГ в тесте с подвижной мишенью были статистически значимо выше (для группы «Контроль» и «БП I-II»), чем таковые при неподвижной мишени (см. табл. 3). Статистически значимо различаются в двух тестах величины РЛГ и РПГ (для трех групп испытуемых). Это объясняется тем, что движения головы здесь не ограничены пределами глазодвигательного диапазона, в отличие от теста 1, где для надежной фиксации неподвижной мишени амплитуда движения головы не должна выходить за его пределы. 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.

Таким образом, в выполнении наших тестов вовлечение ВОР минимально, скорее всего, он подавляется. Кроме того, тесты не являются изучением задач плавного слежения, они исполняются не рефлекторно, а произвольно, сознательно с привлечением высших корковых зон. Оба теста 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 показали, что при БП от стадии к стадии наблюдается прогрессирование ЦВОР. 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  $K_a$  (особенно на поздних стадиях БП).

Снижение АДГ и ЧДГ при БП при переходе от начальных стадий к продвинутым можно объяснить следующим образом. Движение головы в горизонтальной плоскости, осуществляемое с участием моторной коры, модулируется цепочкой ФГП/ДГП – базальные ганглии (БГ) – ВБЧ – парамедианная ретикулярная формация моста (ПРФМ) – гигантоклеточное ядро моста. 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 III стадии заболевания начинают наблюдаться клинические симптомы постуральных нарушений (отражающие ЦВОР), и эти нарушения продолжают прогрессировать при переходе от ранних к более поздним стадиям. Снижение амплитуды движения головы у испытуемых с БП (преимущественно с поздними стадиями) было получено также в исследованиях Pollak L. et al. (2009) при изучении вестибулярно-вызванных миогенных потенциалов, которые зависят от работы мышц шеи и вестибуло-шейного рефлекса. Данные исследователи выдвигают гипотезу о том, что у испытуемых с брадикинезией при поздних стадиях БП расстройство вестибуло-шейного рефлекса совместно с недостаточностью ВОР вызывают нарушения стабилизации зрения. Причиной этого исследователи считают патологию БГ, т.к. вестибулярные ядра при БП анатомически сохранены.

Касаясь звеньев в вышеописанных цепях, необходимо еще раз подчеркнуть, что на ранних стадиях БП наиболее поражаемой структурой является компактная часть черной субстанции (ЧС). Именно дегенерация дофаминергических нейронов этой структуры до определенного уровня (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-колликүло-ретикулярные связи, которые отражаются на движениях глаз и головы. Нарушению подвергаются также и колликүло-ретикулярные связи с гигантоклеточным ядром моста ствола мозга. Это ядро получает информацию из нескольких центров, участвующих в координации движений глаз и головы, включая ВБЧ, ретикулярная формация среднего мозга и вестибулярные ядра и иннервирует мотонейроны шейного отдела спинного мозга, которые контролируют работу мышц шеи (Cowie R.J., 1994). Движения головы в обоих тестах осуществляются однотипно (т.е. горизонтально от плеча к плечу), поэтому, скорее всего, что в их осуществлении и в тесте 1 и в тесте 2 участвуют одни и те же пути, тогда как движения глаз относительно головы различны (в тесте 1 глаза движутся относительно головы, а в тесте 2 в норме не должны двигаться) 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), было выявлено прогрессирование отклонения глаз от траектории движения головы при переходе от начальных к поздним стадиям БП. Часто это происходило асимметрично каким-либо одним глазом, в частности в тесте 1 было показано статистически значимое увеличение РПГ по сравнению с РЛГ, что, вероятно, можно связать с преобладанием в нашем исследовании пациентов с правосторонним дебютом заболевания. 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, так проявлялся дефицит в функционировании системы ЧС – ВБЧ – ПРФМ – глазодвигательное ядро. Увеличение разброса значений показателя  $K_a$ , особенно характерное для испытуемых с поздними стадиями БП, также может свидетельствовать о нестабильности и нарушениях цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений.

При выполнении наших тестов задействованы два процесса – когнитивный (внимание, память, мышление) и нейрофизиологический. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур (лобных, теменных, зрительных областей коры, БГ) 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. Это дает возможность предполагать участие и корковых отделов – ФПП, ДПП и париетальной коры. Нейрофизиологический компонент обеспечивает осуществление движения при участии определенных путей.

Несмотря на то, что на ранней стадии БП существует, в основном, одна зона органического поражения мозга – дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части ЧС, известно, что в большинстве случаев ранние проявления БП характеризуются легкими когнитивными нарушениями, которые часто не определяются тестами UPDRS и MMSE. Действительно, в нашей работе испытуемые с ранними стадиями БП показывали удовлетворительные результаты по тестам MMSE (меньше 25 баллов), однако факты увода глаз от мишени могли бы означать не только нарушение цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений и связей, но и косвенно указывать на расстройство, по крайней мере, внимания. Наиболее вероятным нейронным субстратом внимания принято считать заднетеменную кору (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). Процессы принятия решения и внимания, находят свое отражение в виде анатомических связей между теменной корой и ФПП.

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 нейрофизиологический дефицит ряда когнитивных функций (Lees A.J., Smith E., 1983, Boller F. et al., 1984, Ogden J.A. et al., 1990). 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 показателей цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений, полученных в наших тестах, значительно отличаются от таковых на ранних стадиях. К кортикальным структурам, ведущим к ЦВОР, могут быть отнесены дорсомедиальная часть ФПП и ДПП, где в этих структурах показаны разряды нейронов при комбинированном движении головы и глаз (Knight T.A., Fuchs A.F., 2007, Chen L.L., Walton M.M., 2005). Показана также активность фронтостриатных связей при решении когнитивных задач (Rubia K. et al., 2006). Можно предположить, что в ЦВОР при БП определенную роль играют и вышеназванные структуры лобной коры.

Очевидно, что оба эти процесса – когнитивный и нейрофизиологический – тесно взаимосвязаны. Поэтому необходимо рассматривать все пути от начальных лобных

областей коры, где происходит планирование, программирование моторной команды, принятие решения, до конечных, которые осуществляют собственно координированные движения головы и глаз. При этом, возможно, нарушение движения может косвенно указывать на начальные процессы деменции.

Непосредственным инициатором или пусковым механизмом для начала движения являются моторные зоны коры больших полушарий, расположенные в пределах лобных долей и подразделяющиеся на первичную моторную кору, (4 поле по Бродману), премоторную кору (латеральная часть 6 поля), и дополнительную моторную кору (медиальная часть 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., DeLong M., 1986).

ФГП являются ключевыми областями коры, участвующими в контроле движения глаз и имеют прямые и мощные взаимные связи с ВБЧ. В условиях свободноподвижной головы эксперименты, касающиеся роли ФГП в движениях головы, дали противоречивые результаты, которые, на наш взгляд, зависят от области раздражения этой структуры. Chen B. et al. (2006) при электрическом раздражении ФГП обнаружили, что любые движения головой, как правило, происходят отдельно от перемещения взора. Однако Knight T.A., Fuchs A.F. (2007) обнаружили, что микроstimуляция дорсомедиальной части ФГП, где стимуляция вызывает большие перемещения взора, вызывала комбинированные перемещения взора с задействованием и глаз, и головы, которые напоминают передвижения в естественных условиях.

Стимуляция ДГП приводит к координированным движениям глаз и головы 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 глаза и головы являются, скорее всего, синхронизированным с естественно происходящим перемещением взора.

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

Дорсолатеральная префронтальная кора 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 ДГП, ФГП и ВБЧ. Она играет роль в торможении нежелательных рефлексивных саккад, подготовке предсказуемых саккад, а также в исполнительных функциях, которые имеют отношение к управлению и контролю над когнитивными процессами (Pierrot-Deseilligny C. et al., 2005).

Большое значение в регуляции движений глаз имеют БГ, они 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 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).

Выход БГ к нижним отделам мозга лежит через ЧС к ВБЧ. Нейроны ЧС тормозят нейроны ВБЧ, которые выполняют кодировку движений глаз и головы. Опыты Nikosaka O. и Wurtz R. (1985) показали, что после одностороннего введения агониста ГАМК (мусцимола) в ЧС происходило временное снятие тормозного влияния ЧС на ВБЧ. Такое обратимое растормаживание приводило у обезьян к потере продолжительной фиксации взора (Nikosaka et al., 2000).

Данные, полученные в нашем исследовании, способствуют расширению представлений о роли ряда корковых, подкорковых и стволовых структур головного мозга, а также их связей в функциональной организации 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-колликүло-ретикулярных связей может приводить к ЦВОР 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 цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений может оказать помощь в ранней доклинической диагностике заболевания, в выявлении скрытого неврологического дефицита на начальных стадиях БП, в проведении оценки динамики ЦВОР по мере прогрессирования заболевания, в оптимизации подбора и контроля терапии, и,

следовательно в поддержании статуса пациента в более легких (начальных) стадиях заболевания.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Впервые при болезни Паркинсона выявлены и зарегистрированы начальные проявления нарушений процессов цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия еще до клинических манифестаций на 3-й стадии заболевания. Данные нарушения проявляются в расстройствах фиксации и удержания взора и нарастают по мере прогрессирования заболевания.

2. При болезни Паркинсона выявлено достоверное снижение амплитуды и частоты движения головы по сравнению с нормой. Нарушения в группе пациентов с поздними стадиями были статистически значимо выше, чем в группе с ранними стадиями.

3. У пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с нормой обнаружено увеличение рассогласования движений глаз с движениями головы. При прогрессировании заболевания нарушения нарастают; найдены статистически значимые отличия для трех групп испытуемых.

4. Показано, что значение коэффициента временной асимметрии статистически значимо не отличается в разных группах испытуемых, но нарастающий при прогрессировании заболевания межквартильный размах значений коэффициента асимметрии свидетельствует о нарушениях компенсаторных движений глаз, нарушении цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия.

5. При болезни Паркинсона нейрофизиологические механизмы управления глазодвигательной и цервико-вестибулярной системами различны; глазодвигательная система более чувствительна к расстройствам, чем цервико-вестибулярная.

6. Полученные данные по нарушению цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия доказывают возможность использования предлагаемого метода в клинической практике для проведения объективного нейрофизиологического мониторинга течения болезни Паркинсона и верификации её перехода от ранних стадий к поздним.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления ранних признаков болезни Паркинсона наряду с существующими методами диагностики (молекулярно-генетических, биохимических, нейровизуализационных и др.) рекомендуется исследование цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия, т.к. это может выявить

ЦВОР еще до проявления соответствующей клинической симптоматики на 3-й стадии заболевания.

2. Пациентам с болезнью Паркинсона рекомендуется проводить мониторинг цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений для оценки динамики ЦВОР по мере прогрессирования заболевания. Полученные данные можно в дальнейшем учитывать при проводимой терапии с целью замедлить развитие заболевания.

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

### **Статьи в российских рецензируемых журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ**

1. 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, 2011. № 2 (10). С. 65-81.

2. Швецов А.Ю., **Шаркова Е.А.**, Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Механизмы цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях болезни Паркинсона. // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2011. Т. 152. № 7. С. 25-27.

3. **Шаркова Е.А.**, Швецов А.Ю., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Расстройства цервико-вестибуло-окуломоторного взаимодействия у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. // Бюл. эксп. биол. и мед., 2011. Т. 152. №10. С. 466-469.

4. Швецов А.Ю., **Шаркова Е.А.**, Базиян Б.Х., Иллариошкин С.Н. Нарушения фиксации и удержания взора пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XIII. №20. С. 63-67.

### **Публикации в сборниках материалов научных конференций, сборниках статей и тезисы докладов**

5. Базиян Б.Х., Швецов А.Ю., Яковлев Г.А., **Иванова Е.А.** Функциональная организация вестибуло-окуломоторных взаимоотношений в норме и на ранних стадиях болезни Паркинсона. // В кн.: «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга - 2007». М., 2007. С.62 – 66.

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. // В кн.: «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга - 2007». М., 2007. С. 56 – 61.

7. Baziyan Boris Kh, Chigaleichik Larisa A., Teslenko Elena L., Damyanovich Elena V., Poleshuk Vsevolod V., **Ivanova E.A.**, Swetsov Andrej Yu., A., Yakovlev Gleb A. Hardware-program complex for inspection of eyes, head and hand movements coordination of the man. // 30th Annual International IEEE EMBS Conference Vancouver, British Columbia, Canada, August 20-24, 2008 P.1773-1776.

8. **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. // Мат-лы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». М., 2008. С.371-372.

9. Швецов А.Ю., **Иванова Е.А.**, Дамянович Е.В., Базиян Б.Х. Нарушение цервико-вестибуло-окуломоторных взаимоотношений на ранних стадиях болезни Паркинсона. // Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». М., 2008. С.374-375.

10. **Иванова Е.А.** Цервико-вестибуло-окуломоторные взаимоотношения в норме и на поздних стадиях болезни Паркинсона. // XII Научная конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, 8-9 октября 2008 г. С. 37.

11. 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. Павлова, г. Калуга, 19-25 сентября 2010. С.695

12. **Шаркова Е.А.**, Чигалейчик Л.А., Швецов А.Ю., Базиян Б.Х. Расстройства координированных движений с участием глазодвигательной, цервикальной и вестибулярной систем у пациентов с поздними стадиями болезни Паркинсона. // Мат-лы VII Межд. Междисц. Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2011, С. 191-192.

13. Швецов А.Ю., **Шаркова Е.А.**, Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. Расстройства координированных движений глаз и головы на ранних стадиях болезни Паркинсона. // Мат-лы VII Межд. Междисц. Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2011, С.462-463.

14. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., **Шаркова Е.А.**, Швецов А.Ю., Полещук В.В., Карабанов А.В., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и

расстройства движений. Руководство для врачей. // По мат-лам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011. С. 145 – 149.

15. Шаркова 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. // В Сб.: Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины. Мат-лы IV Межд. научн.-практ. конф., Ростов-на-Дону, 2011. С. 94.

16. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., Швецов А.Ю., Шаркова Е.А., Иллариошкин С.Н. Нейрофизиологические маркеры прогнозирования болезни Паркинсона. // Съезд неврологов России 2012. С. 323.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	амплитуда движения головы
БГ	базальные ганглии
БП	болезнь Паркинсона
ВБЧ	верхние бугры четверохолмия
ВОР	вестибуло-окуломоторный рефлекс
ДГП	дополнительное глазодвигательное поле
К <sub>а</sub>	коэффициент временной асимметрии
ЛГ	левый глаз
ПГ	правый глаз
ПРФМ	парамедианная ретикулярная формация моста
РЛГ	рассогласование между левым глазом и головой
РПГ	рассогласование между правым глазом и головой
ФГП	фронтальное глазодвигательное поле
ЦВОР	цервико-вестибуло-окуломоторные расстройства
ЧДГ	частота движения головы
ЧС	черная субстанция
ЭОГ	электроокулограмма