

*На правах рукописи*

**РАТМАНОВА Патриция Олеговна**

**НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ  
САККАДИЧЕСКИМИ ДВИЖЕНИЯМИ ГЛАЗ  
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

**03.00.13 – «Физиология»**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва 2006

Работа выполнена на кафедре высшей нервной деятельности Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (заведующий кафедрой – профессор В.В. Шульговский)

**Научный руководитель** доктор биологических наук, профессор  
**Латанов Александр Васильевич**

**Научный консультант** доктор медицинских наук, профессор  
**Турбина Лидия Григорьевна**

**Официальные оппоненты** доктор биологических наук, профессор  
**Каплан Александр Яковлевич**

доктор биологических наук, профессор  
**Базиян Борис Хоренович**

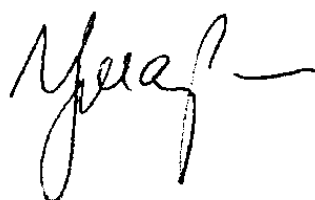
**Ведущая организация** ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Защита состоится 30 октября 2006 г. в 15.30 на заседании диссертационного совета Д 501.001.93 при Биологическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские Горы, МГУ, д. 1, корпус 12, Биологический факультет, аудитория М-1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Автореферат разослан 29 сентября 2006 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук



Б.А. Умарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Изучение механизмов программирования саккадических движений глаз привлекает внимание многих исследователей (Шахнович, 1974; Подвигин и др., 1986; Шульговский, 2004; Славущая и др., 2005; Mayfrank et al., 1986; Fischer, 1987; Hikosaka et al., 2000; Sparks, 2002; Munoz, Everling, 2004; Amador et al., 2006; Brown et al., 2006; Wilimzig et al., 2006). Это связано с тем, что система управления саккадическими движениями глаз имеет сложное многоуровневое строение, и в организации саккад принимают участие такие когнитивные процессы, как внимание, зрительное восприятие, прогнозирование и память.

Одним из способов изучения функционирования саккадной системы является анализ нарушений параметров саккад при различных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона (Базиян и др., 1998; Турбина и др., 2005; Briand et al., 1999; Hikosaka et al., 2000; Kimmig et al., 2002; Yoshida et al., 2002; Chan et al., 2005), прогрессирующий надъядерный паралич (Garbutt et al., 2003), болезнь Альцгеймера (Shafiq-Antonacci et al., 2003), шизофрения (Киренская и др., 2003; Broerse et al., 2001; Fukushima et al., 1994) и др.

В этом контексте, болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением нигростриарных дофаминергических нейронов и нарушением функции базальных ганглиев (Шток, Федорова, 2002), – может служить естественной моделью для оценки роли дофамина в системе управления саккадическими движениями глаз. С другой стороны, актуальность изучения изменений саккадических движений глаз при БП определяется возможностью разработки методов объективной диагностики и контроля лечения, основанных на анализе параметров саккадических движений глаз (Турбина и др., 2005).

В настоящее время диагноз БП ставится на основании наличия характерных клинических симптомов: гипокинезии, ригидности, тремора и постуральных нарушений (Голубев и др., 2000), которые проявляются только после гибели 60-80% дофаминергических нейронов черной субстанции (Brooks, 2000). Поскольку основным методом лечения БП многие годы было восполнение дефицита дофамина путем назначения препаратов леводопы, клиническая диагностика вполне соответствовала потребностям медицины. В последние годы, в связи с появлением нового класса препаратов, обладающих

нейропротекторным действием при БП (некоторые агонисты дофаминовых рецепторов) (Delbarre et al., 1995; Iida et al., 1999; Kihara et al., 2002; Pan et al., 2005), все более актуальной становится как ранняя (доклиническая) диагностика заболевания, так и объективизация контроля эффективности проводимого лечения.

На экспериментальной модели паркинсонизма у обезьян, вызываемого введением нейротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), показано, что нарушения саккадических движений глаз выявляются уже на ранних стадиях развития МФТП-синдрома, когда общее состояние животного ухудшается еще незначительно (Терещенко и др., 2002). Эти и другие данные (Чигалейчик, 2001; Турбина и др., 2005; Kimmig et al., 2002) указывают на то, что изменения параметров саккадических движений глаз могут являться одним из маркеров БП, что может быть использовано в клинической практике для повышения качества и надежности ранней диагностики данного заболевания.

В связи с этим, изучение механизмов управления саккадическими движениями глаз у больных паркинсонизмом является актуальным вопросом как нейрофизиологии, так и практической неврологии.

**Цели и задачи исследования.** Целью данного исследования являлось выявление нарушений в системе управления зрительно-вызванными саккадическими движениями глаз на ранних стадиях БП. Это определило постановку следующих задач:

1. Сравнить параметры саккадических движений глаз у пациентов с БП и у испытуемых сходного возраста без неврологической симптоматики.
2. Определить, применение какой из схем зрительной стимуляции позволяет выявить наибольшие изменения в параметрах саккадических движений глаз при БП.
3. Выявить закономерности изменений параметров саккадических движений глаз у пациентов с БП на фоне лекарственной монотерапии агонистом дофамина.
4. Рассмотреть возможные механизмы участия дофамина в системе управления саккадическими движениями глаз.

**Научная новизна и практическая значимость.** Отличительной особенностью данной работы является то, что временные параметры саккадических движений глаз исследованы у пациентов с БП, ранее не

получавших специфической терапии. Показано, что уже на ранних стадиях БП имеют место изменения параметров саккадических движений глаз. Данные изменения наиболее ярко выражены при предъявлении зрительных стимулов в условиях временной схемы Gap. Установлено, что наиболее информативным и удобным для клинического применения показателем является доля мультисаккад – саккад, при которых зрительная цель достигается не одним, а несколькими движениями глаза. Выявлено, что мультисаккады при БП наиболее часто встречаются среди класса экспресс-саккад

Впервые показано, что применение антипаркинсонического препарата из группы агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедила) при БП приводит к уменьшению латентных периодов и снижению доли мультисаккад.

Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике для ранней диагностики БП. Данные, полученные на испытуемых без неврологической симптоматики, могут быть использованы в качестве нормативных показателей при изучении БП и других заболеваний, характеризующихся нарушением саккадических движений глаз.

На основании полученных результатов разработан способ определения эффективности лечения болезни Паркинсона (патент РФ № 2285441).

Методические приемы и результаты данного исследования используются при проведении учебно-производственной практики «Электрофизиологические методы в психофизиологии» для студентов 3 курса кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ, а также при чтении лекционных курсов «Введение в специальность» и «Общая нейрофизиология» для студентов 2 и 4 курсов кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Дефицит дофамина при болезни Паркинсона приводит к нарушению процессов подготовки и выполнения зрительно-вызванных саккадических движений глаз.
2. Основными изменениями в параметрах саккадических движений глаз при болезни Паркинсона являются удлинение латентных периодов саккад и времени перемещения взора.
3. Изменение времени перемещения взора при болезни Паркинсона в основном обусловлено увеличением доли мультисаккад (преимущественно среди

класса экспресс-саккад).

4. В результате лекарственной монотерапии агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов (пирибедилом) у пациентов с болезнью Паркинсона происходит уменьшение латентных периодов и снижение доли мультисаккад.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на конференции «Опыт интеграции научных исследований НИИ–ВУЗ–клиника», г. Москва, 2004 г., на XIX съезде физиологического общества им. И.П. Павлова, г. Екатеринбург, 2004 г., на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2005», г. Москва, 2005 г., на Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина», г. Санкт-Петербург, 2005 г., на 14-ой Международной конференции по нейрокибернетике, г. Ростов-на-Дону, 2005 г., на 10-ой Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века», г. Пущино, 2006 г., на 2-м Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2006 г. Диссертация апробирована на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова 19 мая 2006 г.

**Публикации.** Основное содержание диссертации отражено в 13 печатных работах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает страниц печатного текста, 21 рисунок и 5 таблиц. Текст состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, 4-х разделов, содержащих собственные экспериментальные данные, обсуждения результатов, заключения и выводов. В списке литературы название, в том числе на иностранном языке.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Объект исследования.** В исследовании приняли участие 34 испытуемых: 17 пациентов с диагнозом «идиопатический паркинсонизм» (группа «БП») и 17 испытуемых без неврологической симптоматики (группа «Контроль»). Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол эксперимента одобрен этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского клинического института

им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Все испытуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Группу «БП» составили 7 мужчин и 10 женщин в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст  $56 \pm 2$  (SE)), праворукие, с правым (12 человек) и левым (5 человек) ведущим глазом. В группу «Контроль» вошли 7 мужчин и 10 женщин в возрасте от 38 до 71 года (средний возраст  $55 \pm 3$  (SE)), праворукие, с правым (12 человек) и левым (5 человек) ведущим глазом.

Диагноз «идиопатический паркинсонизм» ставили в клинике неврологии МОНИКИ согласно клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Hughes et al., 1993). Все пациенты отнесены к I-II стадии по шкале Hoehn-Yahr (Hoehn, Yahr, 1967). У 11 испытуемых заболевание дебютировало с вовлечением правых конечностей, у 6 испытуемых – с вовлечением левых конечностей. Ранее никто из наблюдаемых не получал специфической терапии.

Лечение пациентов проводили агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов – пирибедилом. 6 из 17 пациентов в возрасте от 43 до 64 лет (женщины, средний возраст  $55 \pm 3$  (SE)) участвовали в исследовании как до проведения лекарственной терапии, так и через 4 недели после начала приема пирибедила (конечная доза – 100-150 мг/сутки). Эти испытуемые составили подгруппу «БП - т».

Для сравнения результатов, полученных в подгруппе «БП-т», с нормативными показателями в контрольной группе дополнительно выделили сходную по возрасту подгруппу испытуемых без неврологической симптоматики – «Контроль-т» (женщины, 10 человек, средний возраст  $53 \pm 3$  (SE)).

**Порядок проведения исследования.** Во время обследования испытуемые находились в затемненной, звукоизолированной, экранированной камере в кресле с подголовником, исключаяющим движения головы. На расстоянии 57 см от глаз испытуемых располагали светодиодную панель с 5 красными светодиодами, которые использовали для зрительной стимуляции. Один из светодиодов, расположенный в центре светодиодной панели, использовали как центральный фиксационный стимул. Остальные четыре светодиода находились справа и слева, сверху и снизу на расстоянии  $6.7^\circ$

относительно центрального. Их использовали в качестве периферических стимулов.

Длительность экспозиции центрального фиксационного стимула варьировала от 700 до 1000 мс, а периферических стимулов – от 1000 до 1300 мс (с шагом 10 мс). В ходе проведения обследования использовали 3 схемы предъявления зрительных стимулов (рис. 1):

**Схема I (Gap)** – периферический стимул предъявляли после выключения центрального фиксационного стимула с интервалом 200 мс;

**Схема II (No delay)** – периферический стимул предъявляли сразу после выключения центрального фиксационного стимула;

**Схема III (Overlap)** – периферический стимул предъявляли до выключения центрального фиксационного стимула с перекрытием 500 мс.

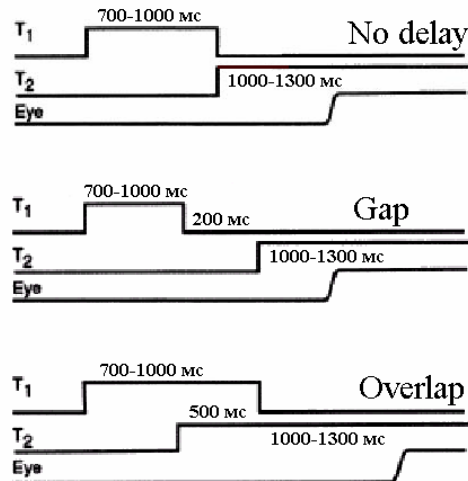


Рис. 1. Схемы предъявления зрительных стимулов. Комментарии в тексте.

После выключения периферического стимула с перерывом от 700 до 1000 мс снова включали центральный. Стимулы предъявляли бинокулярно, положение периферических стимулов и схема предъявления стимулов менялись в случайном порядке.

Испытуемых инструктировали фиксировать взор на центральном фиксационном стимуле, а при появлении периферического стимула – как можно быстрее переместить взор в его направлении. В течение обследования предъявляли 540-648 периферических стимулов. Чтобы снизить утомление испытуемых, зрительные стимулы предъявляли тремя блоками (по 180-216 периферических стимулов), разделенными 5-минутными паузами.

Для автоматизированного предъявления стимулов и регистрации электроокулограммы использовали комплексную экспериментальную установку под контролем интегрированной системы «CONAN-m» (Кулаичев, 2002). Регистрирующий блок установки включал 17-канальный электроэнцефалограф «Nihon Kohden» ME-175E (Япония), аналого-цифровой преобразователь L-154 (L-CARD, Россия) и IBM-совместимый персональный компьютер.

Для регистрации саккадических движений глаз использовали монокулярную электроокулографическую методику (Владимиров, 1972). Чашечковые электроды накладывали у наружного (височного), внутреннего (у переносицы), верхнего (над бровью) и нижнего краев правого и левого глаза. При регистрации электроокулограммы использовали полосу пропускания 0.1-25 Гц. Аналого-цифровое преобразование потенциалов производили с частотой 512 Гц.

**Обработка результатов исследования.** Обработку электроокулограммы проводили с применением оригинального программного обеспечения, позволяющего автоматически определять начало и конец движения глаза, с последующим визуальным контролем. В отобранных безартефактных реализациях определяли латентные периоды саккад, выполненных к периферическим стимулам, и время перемещения взора (рис. 2). Поскольку достоверных различий между параметрами саккадических движений глаз правого и левого глаза не было выявлено, для дальнейшего анализа использовали параметры саккад только правого глаза.

Латентный период (ЛП) саккады определяли как временной интервал между включением периферического стимула и началом саккады, время перемещения взора – как временной интервал между началом саккады и ее завершением (рис. 2, А). В тех случаях, когда при перемещении взора к периферическому стимулу испытуемые совершали не одну, а несколько саккад меньшей амплитуды (мульти-саккадность), определяли ЛП первой саккады и общее время, необходимое для достижения глазом зрительной цели (рис. 2, Б).

Для дальнейшего анализа использовали саккады с ЛП от 90 до 500 мс. Рассчитывали следующие показатели: средние значения ЛП, средние значения времени перемещения взора и долю мульти-саккад. Дополнительный анализ распределения саккадических движений глаз по ЛП позволил выделить 3 класса саккад, различающихся длительностью ЛП (для сравнения см. (Fischer et

al., 1993)): экспресс-саккады (с ЛП 90-140 мс), быстрые (141-190 мс) и медленные саккады (191-500 мс). Поскольку в процессе подготовки саккад, относящихся к разным классам, принимают участие разные структуры саккадной системы (Fischer, 1987), долю мультисаккад определяли в каждом классе саккад в отдельности (среди экспресс-, быстрых и медленных саккад).

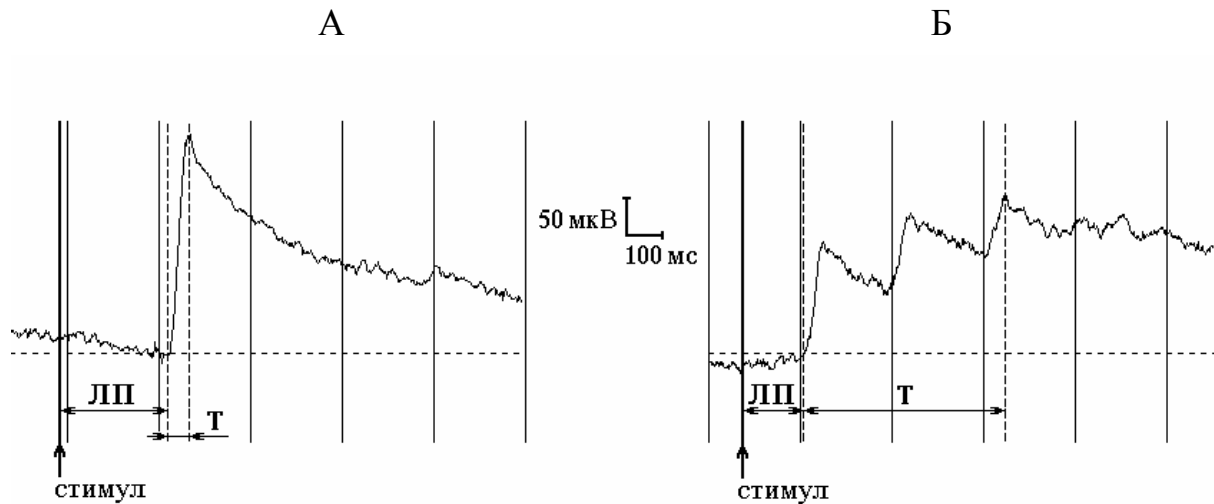


Рис. 2. Запись саккадических движений глаз, выполненная с применением электроокулографической методики. А – одиночная саккада; Б – мультисаккада. ЛП – латентный период саккады, Т – время перемещения взгляда.

Стандартную статистическую обработку данных производили с помощью статистического пакета «STATISTICA». Достоверность различий средних величин ЛП и времени перемещения взгляда определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-тест), достоверность различий между долями саккад – с помощью z-критерия сравнения долей. При сравнении параметров саккад в подгруппе пациентов «БП-т», проходивших лечение, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (U-тест) и Вилкоксона для парных данных. Для оценки влияния факторов эксперимента на параметры саккадических движений глаз использовали непараметрические методы дисперсионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования выявлено, что во всех трех экспериментальных схемах (Gap, No delay, Overlap) средние значения ЛП в группе больных паркинсонизмом больше, чем у испытуемых контрольной

группы (рис. 3). Так, в схеме Gap средние значения ЛП у пациентов с БП на 28 мс превышают средние значения ЛП в контрольной группе испытуемых ( $Z = 10.56$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни), в схеме No delay – на 30 мс ( $Z = 10.84$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни), в схеме Overlap – на 15 мс ( $Z = 4.52$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни).

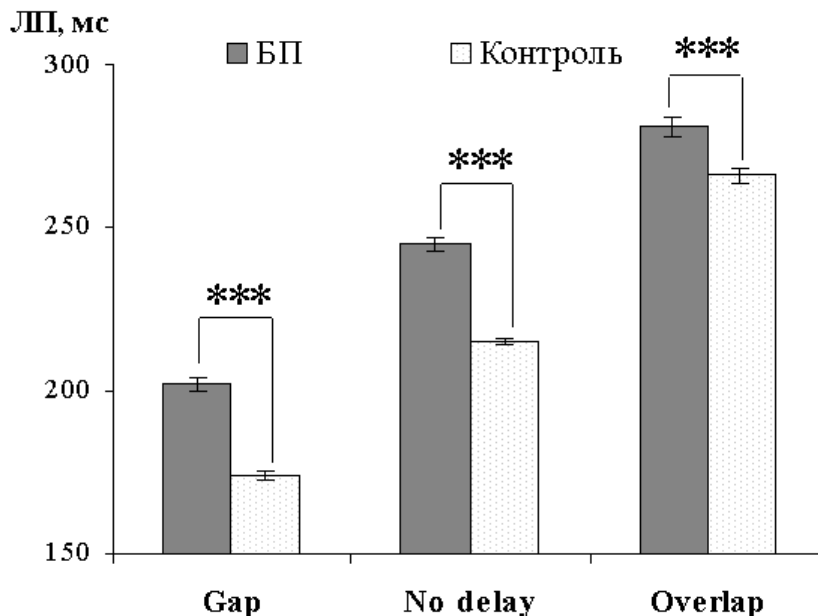


Рис. 3. Средние значения латентных периодов саккадических движений глаз с учетом ошибки среднего у пациентов с БП (17 человек) и у испытуемых контрольной группы (17 человек).

«БП» – группа пациентов с болезнью Паркинсона, «Контроль» – контрольная группа испытуемых. Gap, No delay, Overlap – схемы предъявления зрительных стимулов. \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверные различия по сравнению с контрольной группой испытуемых (критерий Манна-Уитни).

Такое увеличение средних значений ЛП при БП обусловлено двумя факторами: (1) изменением в соотношении трех классов саккад (экспресс-, быстрых и медленных), которое наиболее ярко выражено в схеме Gap (рис. 4), и (2) увеличением ЛП в классе медленных саккад, в большей степени характерным для схемы Overlap.

Так, в схеме Gap у испытуемых контрольной группы разные классы саккад представлены примерно в равном соотношении с преобладанием быстрых саккад (38%) (рис. 4). В группе пациентов наблюдается другое соотношение: преобладают медленные саккады (48%), в то время как экспресс-

саккады совершаются реже всего (23%). Данные различия в доле медленных, быстрых и экспресс-саккад между пациентами с БП и испытуемыми контрольной группы достоверны ( $p < 0.01$ , z-критерий сравнения долей).

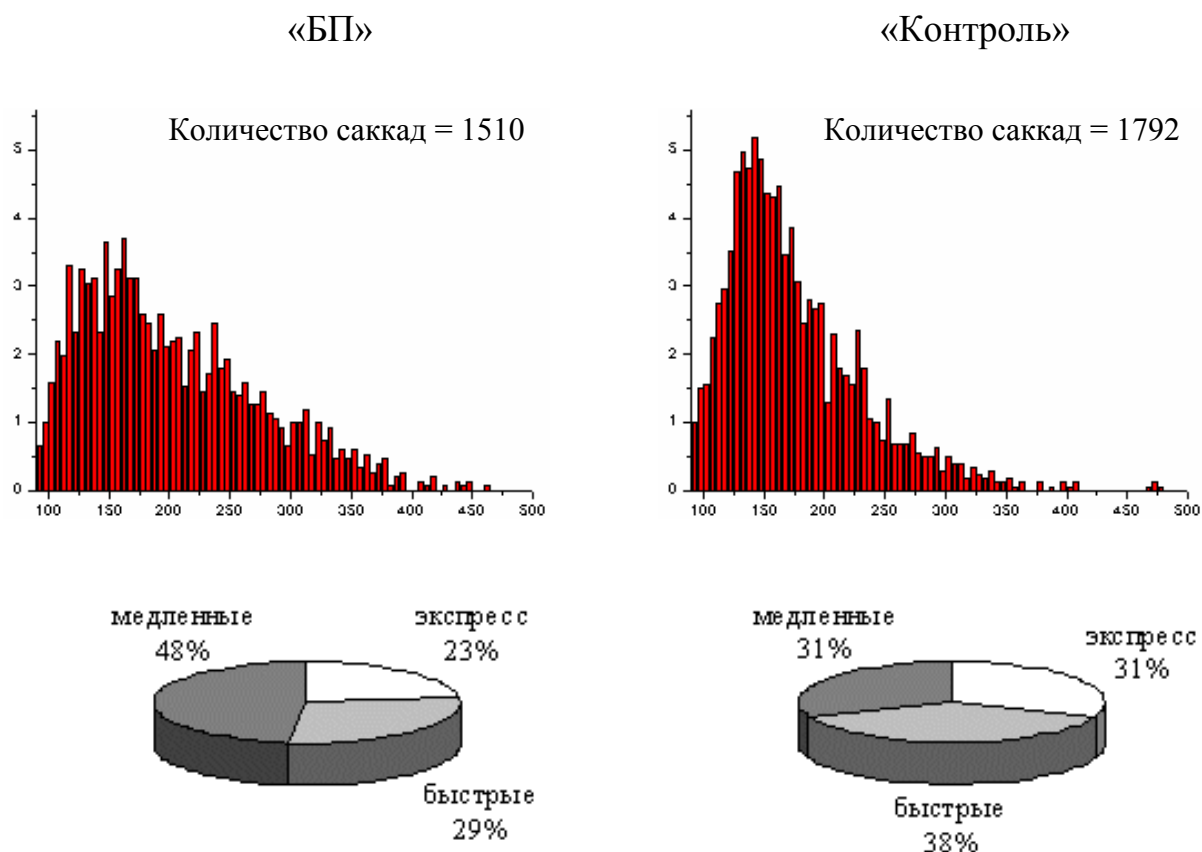


Рис. 4. Гистограммы распределения латентных периодов саккадических движений глаз и соотношение экспресс-саккад, быстрых и медленных саккад в группе пациентов с БП (17 человек) и в контрольной группе испытуемых (17 человек) в экспериментальной схеме Gar.

По оси X отложены значения ЛП с шагом 5 мс, по оси Y – количество саккад с данным ЛП (%).

Помимо изменения ЛП в группе пациентов с БП прослеживается четкая тенденция к увеличению средних значений времени перемещения взора в сравнении с испытуемыми контрольной группы (рис. 5), однако, достоверные различия по данному показателю между группами получены только в условиях зрительной стимуляции по схеме Gar ( $Z = 5.79$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни).

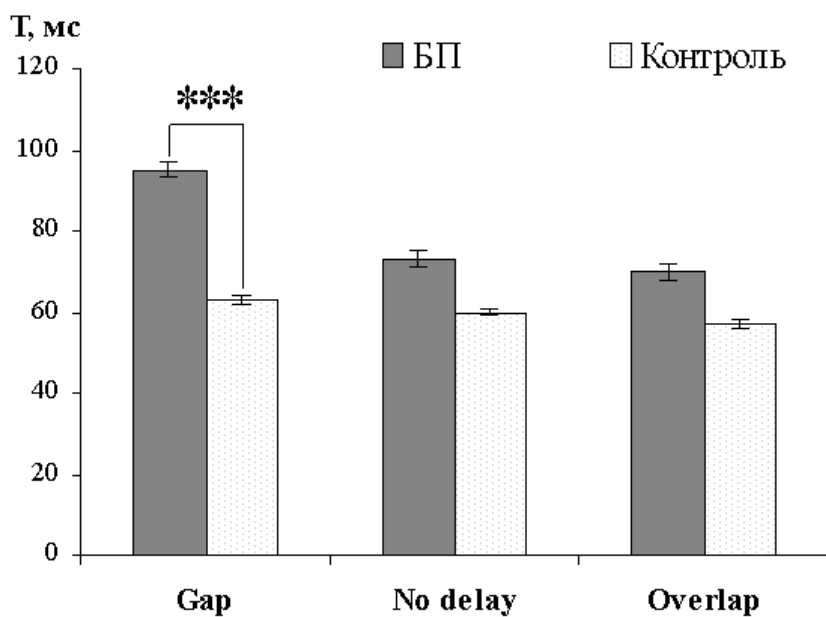


Рис. 5. Средние значения времени перемещения взора с учетом ошибки среднего у пациентов с БП (17 человек) и у испытуемых контрольной группы (17 человек). Обозначения как на рисунке 3.

На рисунке 6 представлены гистограммы распределения времени перемещения взора (T) в группе пациентов с БП и в контрольной группе испытуемых в экспериментальной схеме Gap. У пациентов с БП на данной гистограмме выделяются 2 пика распределения: основной, соответствующий T в интервале 30-100 мс, и дополнительный, для T в интервале от 170 до 320 мс. Следует отметить, что этот дополнительный пик соответствует популяции особой группы саккадических движений – мультисаккад (рис. 2, Б). При выполнении мультисаккад время перемещения взора в направлении периферического стимула значительно увеличивается, поскольку испытуемые совершают не одну, а несколько саккад.

Таким образом, изменение времени перемещения взора в группе пациентов с БП в основном связано с увеличением доли мультисаккад. При БП мультисаккадность во всех трех экспериментальных схемах больше (в среднем в 2-4 раза), чем у испытуемых контрольной группы, и достигает максимального значения в условиях схемы Gap (рис. 7).

Для того чтобы выяснить, с чем связан феномен мультисаккадности, мы более детально проанализировали выраженность мультисаккад в разных классах саккадических движений. В соответствии со значением ЛП,

мультисаккады были отнесены к одному из трех выделенных классов (экспресс-, быстрых или медленных саккад), после чего определили долю мультисаккад в каждом классе в отдельности. Полученные результаты представлены на рисунке 8.

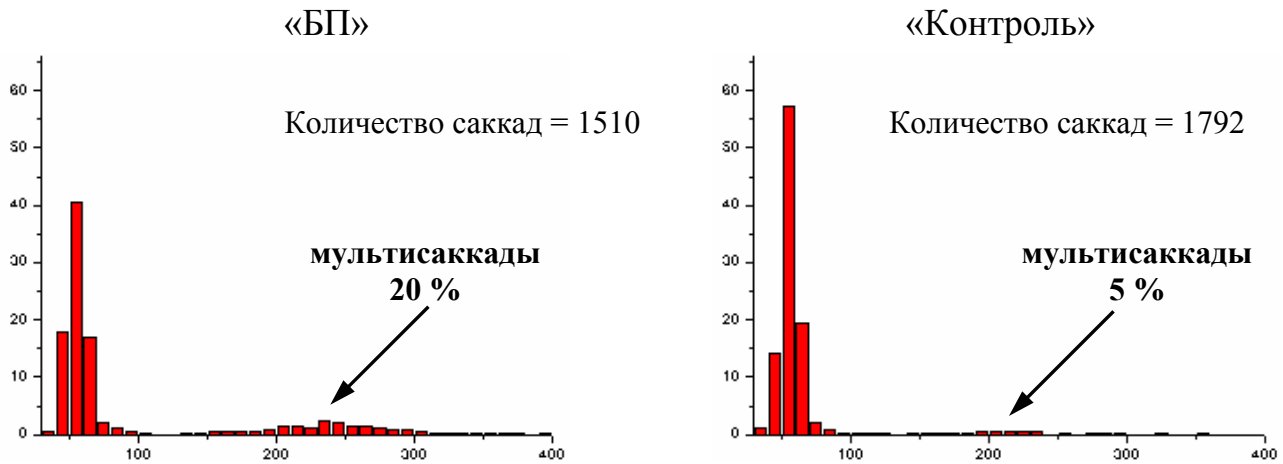


Рис. 6. Гистограммы распределения времени перемещения взора (Т) в группе пациентов с БП (17 человек) и в контрольной группе испытуемых (17 человек) в экспериментальной схеме Gap. По оси Х отложены значения Т с шагом 10 мс, по оси Y – количество саккад с данным значением Т (%).

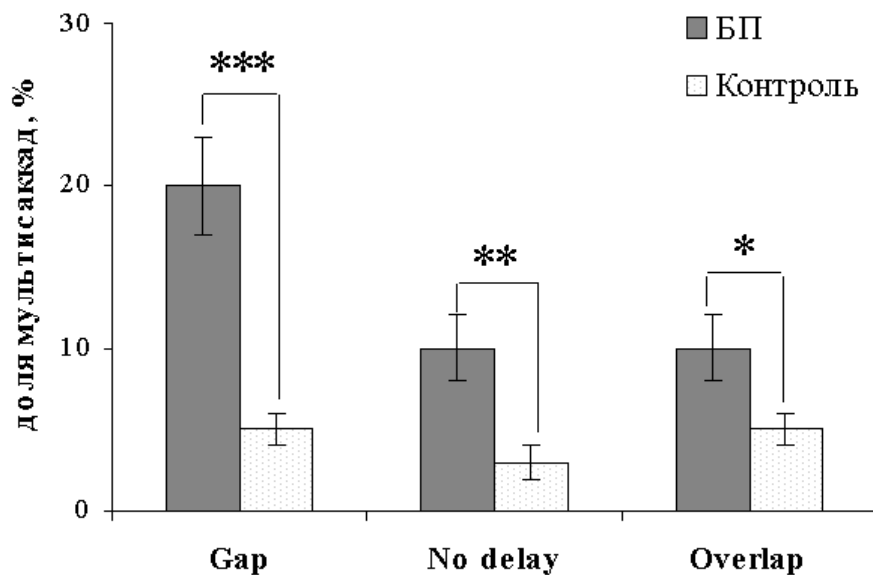


Рис. 7. Средняя доля мультисаккад (%) с учетом ошибки среднего у пациентов с БП (17 человек) и у испытуемых контрольной группы (17 человек) в трех экспериментальных схемах. Обозначения как на рисунке 3.

\* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверные различия по сравнению с контрольной группой испытуемых (критерий Манна-Уитни).

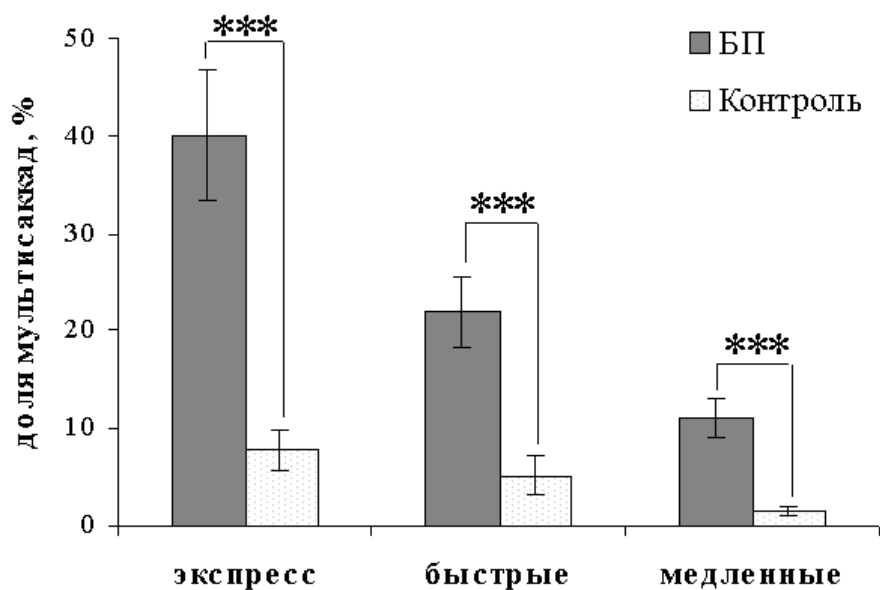


Рис. 8. Средняя доля мультисаккад (%) с учетом ошибки среднего у пациентов с БП (17 человек) и у испытуемых контрольной группы (17 человек) среди экспресс-саккад, быстрых и медленных саккад в экспериментальной схеме Гар. «БП» – группа пациентов с болезнью Паркинсона, «Контроль» – контрольная группа испытуемых. \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверные различия по сравнению с контрольной группой испытуемых (критерий Манна-Уитни).

В схеме Гар у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой доля мультисаккад достоверно ( $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни) больше среди всех трех классов саккадических движений (рис. 8). Однако в классе экспресс-саккад мультисаккадность у пациентов выражена в большей степени ( $F = 10.21$ ,  $p < 0.001$ ). Так, доля мультисаккад в этом классе при БП составляет  $40 \pm 7\%$ , тогда как у испытуемых контрольной группы – только  $8 \pm 2\%$  ( $Z = 3.76$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни). Вместе с тем, среди медленных саккад мультисаккады встречаются реже, как в группе пациентов ( $11 \pm 2\%$ ,  $F = 10.21$ ,  $p < 0.001$ ), так и в контрольной группе ( $1.5 \pm 0.5\%$ ,  $F = 3.54$ ,  $p < 0.05$ ).

Через 4 недели лекарственной монотерапии агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов (пирибедилом) значения параметров саккадических движений глаз у пациентов в подгруппе «БП-т» приближаются к значениям, характерным для возрастной нормы. При этом во всех трех экспериментальных схемах уменьшаются средние значения ЛП (рис. 9), в 3-6 раз снижается мультисаккадность (рис. 10).

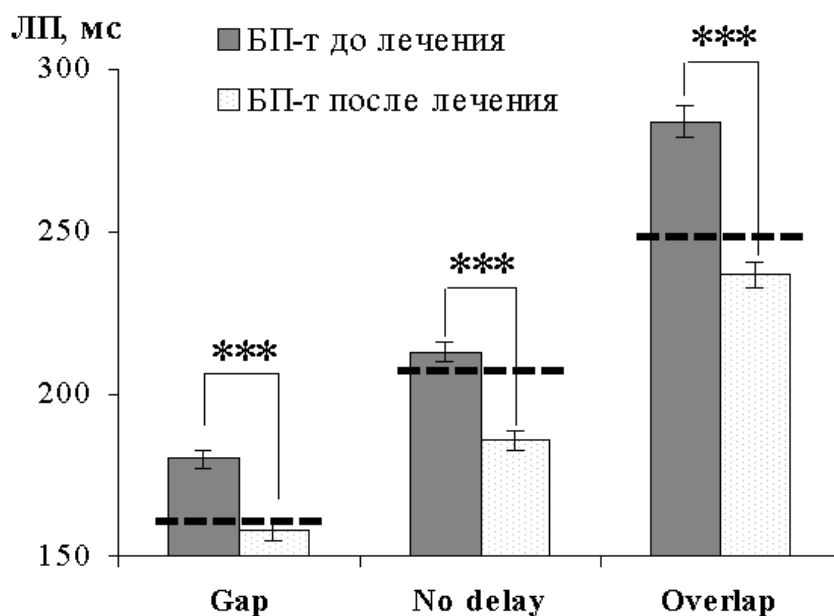


Рис. 9. Средние значения латентных периодов саккадических движений глаз с учетом ошибки среднего в подгруппе пациентов «БП-т» (6 человек) до лечения и через 4 недели лекарственной терапии.

Gap, No delay, Overlap – схемы предъявления зрительных стимулов. \*\*\* –  $p < 0.001$  – достоверные различия (критерий Манна-Уитни). Пунктирными линиями черного цвета обозначены значения ЛП саккадических движений глаз, характерные для возрастной нормы (подгруппа «Контроль-т», 10 человек).

В схеме Gap ЛП достоверно уменьшаются в среднем на 22 мс ( $Z = 6.13$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни), в схеме No delay – на 27 мс ( $Z = 6.05$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни), и в схеме Overlap – на 47 мс ( $Z = 6.80$ ,  $p < 0.001$ , критерий Манна-Уитни). Следует отметить, что уменьшение ЛП в ходе лекарственной терапии обусловлено изменением соотношения разных классов саккад. Так, в схемах No delay и Overlap доля преобладающих до лечения медленных саккад снижается после приема лекарственного препарата в среднем на 15 % ( $p < 0.001$ , z-критерий сравнения долей), а в схеме Gap почти в 1.5 раза увеличивается количество экспресс-саккад ( $p < 0.01$ , z-критерий сравнения долей). При этом на фоне увеличения доли экспресс-саккад наблюдается достоверное снижение характерной для данного класса саккадических движений мультисаккадности с  $41 \pm 8\%$  до  $14 \pm 6\%$  ( $Z = 2.2$ ,  $p < 0.05$ , критерий Вилкоксона для парных данных).

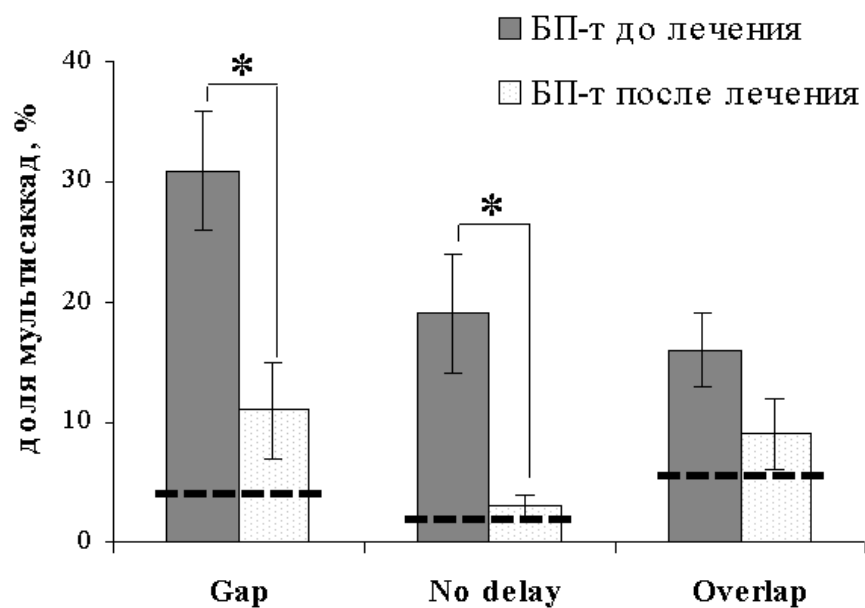


Рис. 10. Средние значения доли мультисаккад (%) с учетом ошибки среднего в подгруппе пациентов «БП-т» (6 человек) до лечения и через 4 недели лекарственной терапии.

\* –  $p < 0.05$  – достоверные различия (критерий Вилкоксона для парных данных). Пунктирными линиями черного цвета обозначена доля мультисаккад, характерная для возрастной нормы (подгруппа «Контроль-т», 10 человек).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях БП дефицит дофамина приводит к нарушениям в системе управления саккадическими движениями глаз, что проявляется в виде увеличения ЛП и доли мультисаккад (рис. 3, 7).

Как и в случае основных двигательных симптомов БП, значительную роль в развитии глазодвигательных нарушений должны играть базальные ганглии. Это обусловлено тем, что терминалы дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (ЧСк) оканчиваются на нейронах одной из структур, принимающих участие в управлении саккадическими движениями глаз, – на нейронах хвостатого ядра (Nikosaka et al., 2000). Чтобы выяснить, каким образом дефицит дофамина влияет на процесс подготовки зрительно-вызванных саккадических движений глаз, обратимся к схеме, представленной на рисунке 11.

Хвостатое ядро, получающее возбуждающие входы от фронтального глазодвигательного поля, является первой структурой базальных ганглиев, занимающих промежуточное положение на пути проведения информации от коры к основному саккадическому центру – верхнему двуххолмию (Nikosaka et al., 2000; Munoz, Everling, 2004) (рис. 11, А). От хвостатого ядра нервные импульсы направляются к ретикулярной части черной субстанции (ЧСр), ГАМК-ергические нейроны которой обладают тоническим уровнем активности и в отсутствие прямой афферентации от хвостатого ядра оказывают тормозное влияние на верхнее двуххолмие (Nikosaka et al., 2000). Таким образом, запуск саккады может быть осуществлен либо при условии снятия тонического ингибирования с верхнего двуххолмия (Nikosaka et al., 2000), т.е. при торможении нейронов ЧСр, либо за счет прямых возбуждающих проекций от коры (Fischer, 1987; Nikosaka et al., 2000; Munoz, Everling, 2004).

Следует отметить, что нервные импульсы от хвостатого ядра к ЧСр проходят через два нейронных пути, оказывающих на ее активность противоположное действие: прямой – моносинаптический, который тормозит активность нейронов ЧСр, и непрямой – полисинаптический, оказывающий возбуждающее действие на ЧСр (Левин, 2002; Gerfen, 2000; Nikosaka et al., 2000). Функциональное состояние как прямого, так и непрямого пути во многом зависит от активности дофаминергических нейронов ЧСк (Левин, 2002; Nikosaka et al., 2000). При БП в результате дегенерации нейронов ЧСк может происходить растормаживание непрямого пути (из-за недостаточной активации D<sub>2</sub>-рецепторов) и снижение активности прямого пути (из-за недостаточной активации дофамином D<sub>1</sub>-рецепторов) (Левин, 2002; Wichmann, DeLong, 2003). Оба этих изменения приводят к усилению импульсации ГАМК-ергических нейронов ЧСр (рис. 11, Б), что может тормозить запуск саккад верхним двуххолмием (Nikosaka et al., 2000).

Об этом свидетельствует снижение доли коротколатентных (90-140 мс) экспресс-саккад при БП в схеме Гар (рис. 4). В процесс подготовки этих саккад вовлекается преимущественно верхнее двуххолмие (Fischer, 1987), которое при БП находится под избыточным тормозным влиянием со стороны ЧСр. Таким образом, запуск саккад по кратчайшему пути, проходящему через верхнее двуххолмие, у пациентов с БП затруднен, и в программировании саккадических движений глаз преимущественно принимают участие высшие корковые отделы. Это требует больше времени на подготовку саккады и приводит к удлинению

ЛП (следствие этого – увеличение доли медленных саккад при БП).

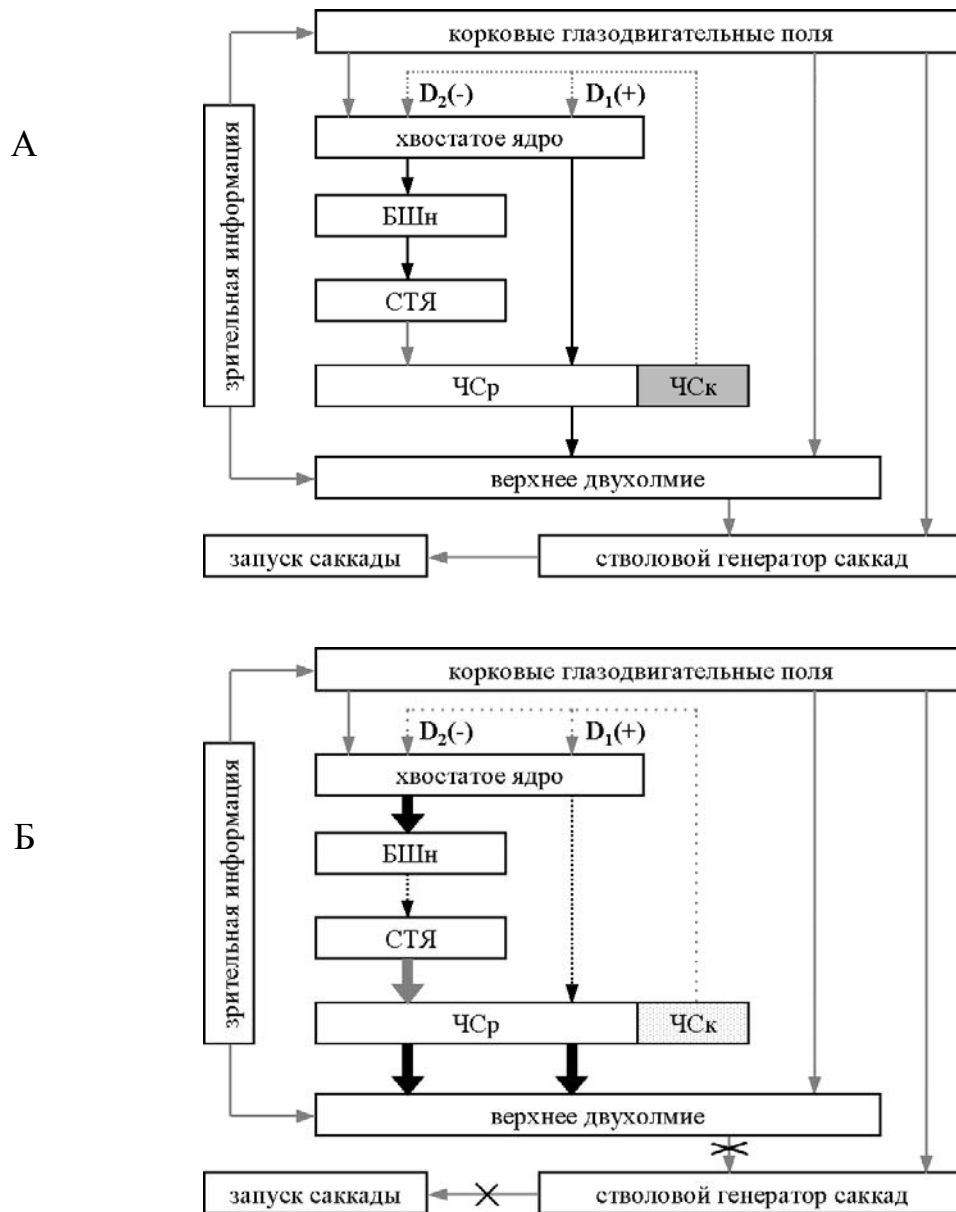


Рис. 11. Схема, демонстрирующая основные связи между структурами, участвующими в подготовке саккадических движений глаз. А – в норме; Б – при болезни Паркинсона.

БШн – наружный сегмент бледного шара, СТЯ – субталамическое ядро, ЧСр – ретикулярная часть черной субстанции, ЧСк – компактная часть черной субстанции,  $D_1$  и  $D_2$  – дофаминовые рецепторы. Линии серого цвета соответствуют возбуждающим связям, линии черного цвета – тормозным связям, пунктирная линия серого цвета соответствует нигростриарному дофаминергическому пути.

С другой стороны, в схеме Overlap соотношение экспресс-саккад, быстрых и медленных саккад в группе пациентов и в контрольной группе испытуемых не различается, однако средние значения ЛП у пациентов с БП достоверно больше, чем у испытуемых контрольной группы. В этом случае изменение средних значений ЛП при БП обусловлено увеличением латентности в классе медленных саккад, в программировании которых задействованы фронтальные и теменные отделы коры. Возможным объяснением данному факту может быть то, что относительное преобладание непрямого пути при БП, приводит к усилению тормозного влияния базальных ганглиев на таламокортикальные нейроны (Левин, 2002), в результате чего нарушаются корковые механизмы подготовки движений глаз (Crevits, De Ridder, 1997; Nikosaka et al., 2000; Munoz, Everling, 2004).

Помимо увеличения ЛП саккадических движений глаз, дефицит дофамина при БП также приводит к увеличению доли мультисаккад (рис. 7). Однако феномен мультисаккадности характерен не только для пациентов с БП. Небольшое количество мультисаккад встречается и у испытуемых контрольной группы: 3 - 5% в разных экспериментальных схемах (рис. 7). Сходные данные были получены Х. Киммигом с соавторами (Kimmig et al., 2002) при использовании другой методики, в которой испытуемые выполняли саккады по памяти. В своей работе данные авторы показали, что различия между пациентами с БП и здоровыми испытуемыми определяются частотой возникновения мультисаккад, и особенно, количеством скачков в одном акте смещения взора, существенно повышающемся в группе больных.

Таким образом, наличие мультисаккад как у пациентов с БП, так и у испытуемых контрольной группы может свидетельствовать о существовании единого механизма, приводящего к появлению мультисаккадности. Чтобы попытаться объяснить природу данного феномена, следует обратить особое внимание на то, в какой экспериментальной схеме и в каком классе саккадических движений наиболее выражена мультисаккадность при БП. По нашим данным, мультисаккадность у пациентов достигает максимального значения в схеме Гар и в большей степени характерна для экспресс-саккад (рис. 7, 8).

Следует отметить, что экспериментальные условия в схеме Гар способствуют запуску саккад с небольшими ЛП, таких как экспресс-саккады. Это связано с тем, что между выключением центрального фиксационного

стимула и включением периферического проходит 200 мс, в течение которых в зрительном поле испытуемого отсутствуют зрительные стимулы. В этот период, по мнению Л. Мейфранка с соавторами (Mayfrank et al., 1986), происходит процесс «сброса внимания», и при появлении периферического стимула внимание смещается раньше, чем начнется движение глаз, что, в свою очередь, может способствовать обработке зрительной информации и генерации зрительно-вызванной саккады (Mayfrank et al., 1986). Кроме того, ряд авторов (Dorris, Munoz, 1998; Everling et al., 2001) считает, что в межстимульный интервал происходит освобождение саккадной системы от центральной фиксации, что наряду со «сбросом внимания» также может приводить к значительному укорочению ЛП саккадических движений глаз.

По мнению Б. Фишера (Fischer, 1987), запуск экспресс-саккад происходит при активации основного саккадического центра – верхнего двухолмия – без участия коры. В этом случае, активность нейронов верхнего двухолмия в ходе выполнения экспресс-саккады будет во многом зависеть от функционального состояния прямого и непрямого пути.

В норме, когда активность прямого и непрямого пути сбалансирована, перемещение взора в направлении зрительной цели в большинстве случаев осуществляется с помощью одной саккады. При БП в связи с недостаточной активацией D2-рецепторов происходит растормаживание непрямого пути (Левин, 2002; Wichmann, DeLong, 2003), что может привести к прерыванию вспышки активности саккадических нейронов верхнего двухолмия и, следовательно, самой саккады (рис. 11, Б). В результате зрительная цель достигается не одной, а несколькими саккадами. Таким образом, в схеме Гар у пациентов с БП частота возникновения мультисаккад среди экспресс-саккад повышается в 5 раз по сравнению с контрольной группой испытуемых ( $40 \pm 7$  и  $8 \pm 2\%$ , соответственно).

В то же время, среди саккад других классов (быстрых и медленных) мультисаккадность выражена в меньшей степени (рис. 8). Это может быть связано с тем, что в процесс их программирования вовлечены многие другие структуры, например, различные области коры больших полушарий, которые имеют прямой выход не только на верхнее двухолмие, но и на стволовой генератор саккад (Fischer, 1987; Munoz, Everling, 2004).

Если эти предположения верны, то следует ожидать изменения параметров саккадических движений глаз под действием

антипаркинсонических препаратов. Как показали наши исследования, в результате лекарственной монотерапии агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов (пирибедилом) у пациентов с БП во всех 3-х экспериментальных схемах достоверно уменьшаются не только латентные периоды (рис. 9), но и доля мультисаккад (рис. 10). При этом, на фоне лекарственной терапии, в схеме Гар вместе с увеличением доли экспресс-саккад, снижается характерная ранее для этого класса движений мультисаккадность.

Учитывая то, что эффект агонистов дофамина преимущественно связан со стимуляцией  $D_2$ -рецепторов (Шток, Федорова, 2002), можно предположить, что под влиянием пирибедила за счет активации  $D_2$ -рецепторов непрямого пути тормозится. В результате баланс между активацией прямого и непрямого пути частично восстанавливается, соответственно, снимается избыточное торможение ЧСр верхнего двухолмия, обеспечивая нормальное выполнение саккад.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты указывают на важную роль базальных ганглиев в системе управления зрительно-вызванными саккадическими движениями глаз. Нарушение функционирования базальных ганглиев при БП уже на ранних стадиях приводит к значительным изменениям саккадических движений глаз. Ключевую роль в развитии этих нарушений играет дефицит дофамина, развивающийся в нигростриарной системе в результате дегенерации дофаминергических нейронов.

В норме в зависимости от внешних условий (схемы зрительной стимуляции) система управления саккадическими движениями глаз обеспечивает разную реакцию организма на появление зрительного стимула – в виде экспресс-, быстрых и медленных саккад, различающихся длительностью ЛП. При этом программирование, запуск и выполнение саккадических движений глаз осуществляются с участием большого числа структур головного мозга на фоне сложного взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем. Так, даже генерация самых коротколатентных экспресс-саккад, программирование которых осуществляется на уровне верхнего двухолмия, зависит от активности дофаминергических нейронов ЧСк.

При БП в условиях дефицита дофамина процесс подготовки и выполнения саккад переходит на более высокий уровень системы управления

движениями глаз, включающий различные зоны коры больших полушарий, что сопровождается увеличением латентных периодов саккад. Если же генерация саккад осуществляется с верхнего двухолмия, то такие движения могут преждевременно прерываться, и в результате в направлении зрительной цели выполняется не одна, а несколько саккад меньшей амплитуды, что приводит к увеличению времени перемещения взора. Следует обратить особое внимание на то, что доля таких мультисаккад является одним из наиболее информативных и удобных в клиническом применении количественных показателей и может быть использована в ранней диагностике и контроле эффективности лечения БП.

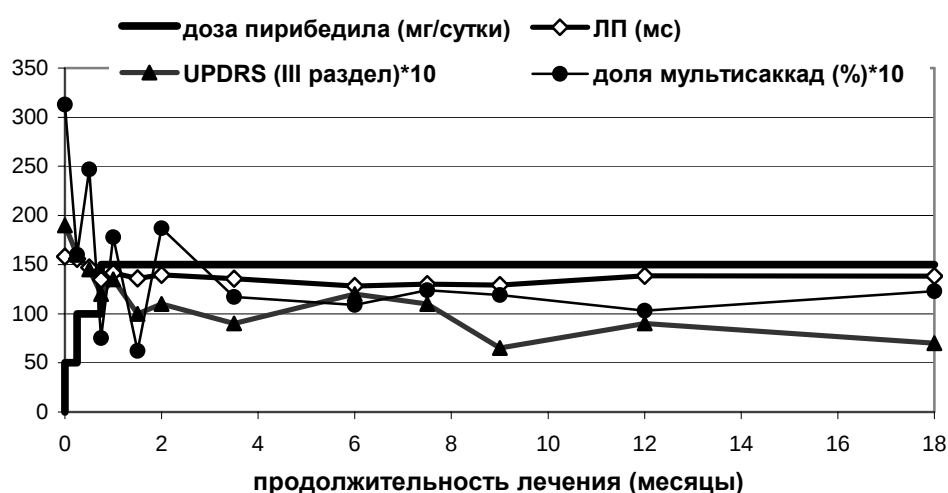


Рис. 12. Динамика изменений общего балла двигательных нарушений по шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), средних значений латентных периодов (ЛП) саккадических движений глаз и доли мультисаккад при лечении пирибедилом. Для приведения значений к одному масштабу баллы по шкале UPDRS и доля мультисаккад умножены на 10.

В настоящее время в клинической практике для диагностики и контроля лечения БП в основном используются клинко-неврологические методики, оценивающие проявление наиболее характерных симптомов данного заболевания: гипокинезии, ригидности и тремора покоя. При этом определение многих показателей, входящих в рейтинговые шкалы, основано на субъективной оценке лечащего врача. Разработанный по результатам данного исследования способ определения эффективности лечения БП (патент РФ № 2285441) представляет собой объективный аппаратный метод, основанный

на анализе латентных периодов саккад и выраженности мультисаккадности. Так, регистрируя саккадические движения глаз у пациентов с БП до начала лечения и в ходе лекарственной терапии, можно не только следить за эффективностью лечения, но и подбирать дозировку выбранного препарата индивидуально для каждого пациента (рис. 12).

## ВЫВОДЫ

1. При болезни Паркинсона происходит нарушение процессов подготовки зрительно-вызванных саккадических движений глаз, обусловленное дефицитом дофамина в нигростриарной системе.
2. Основными изменениями в параметрах саккадических движений глаз при болезни Паркинсона являются удлинение латентных периодов саккад и времени перемещения взора.
3. Изменение времени перемещения взора саккадических движений глаз при болезни Паркинсона в основном обусловлено увеличением доли мультисаккад.
4. При болезни Паркинсона мультисаккадность наиболее выражена в схеме Гар среди саккадических движений глаз с латентным периодом 90-140 мс, относящихся к классу экспресс-саккад.
5. Наличие мультисаккад не только у пациентов с болезнью Паркинсона, но и у испытуемых контрольной группы позволяет предположить существование единого механизма, приводящего к фрагментации взора, ключевая роль в котором принадлежит дофамину.
6. В результате лекарственной монотерапии агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов у пациентов с болезнью Паркинсона происходит уменьшение латентных периодов и снижение доли мультисаккад.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Напалков Д.А., Терещенко Л.В., Латанов А.В., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Динамика параметров саккадических движений глаз как метод оценки компенсаторного действия препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона // Фундаментальные и

- клинические аспекты интегративной деятельности мозга: Материалы Международных чтений, посвященных 100-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР, акад. АН АрмССР Э.А. Асратяна. – М.: МАКС Пресс, 2003. – С. 188-189.
2. Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Напалков Д.А., Латанов А.В., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Нарушения саккадических движений глаз на начальных стадиях болезни Паркинсона // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т.90. – №8. – С. 450.
  3. Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Напалков Д.А., Ратманова П.О. Лечение легких клинических форм болезни Паркинсона с использованием дофаминергического агониста пронорана (пирибедила) // Санкт-Петербургская медицинская ассамблея – 2004 «Врач-провизор-пациент»: Материалы ассамблеи. – СПб.: ООО «ФАРМиндекс», ООО «Гастро», 2004. – С. 84.
  4. Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Напалков Д.А., Латанов А.В., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Применение электроокулографической методики в диагностике и контроле лекарственной терапии болезни Паркинсона // Труды Научного совета РАМН и Минздрава России по экспериментальной и прикладной физиологии. – 2004. – Т.12. – С. 425-426.
  5. Брынских А.М., Богданов Р.Р., Ратманова П.О. Изменения временных параметров саккадических движений глаз при болезни Паркинсона // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2005». – М.: МАКС Пресс, 2005. – С. 38.
  6. Ратманова П.О., Брынских А.М., Богданов Р.Р. Нарушения амплитудно-временных характеристик саккадических движений глаз у больных паркинсонизмом // Вестник молодых ученых, приложение к серии «Науки о жизни»: материалы Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина». – СПб.: Изд-во СПбГУТД, 2005 – С. 98.
  7. Ратманова П.О., Брынских А.М., Напалков Д.А., Богданов Р.Р., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Нарушения в системе управления движениями глаз при болезни Паркинсона // Проблемы нейрокибернетики: материалы 14-ой Международной конференции по нейрокибернетике. – Ростов-на-Дону.: Изд-во ООО «ЦВВР», 2005. – С. 78-81.
  8. Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Ратманова П.О., Брынских А.М., Евина Е.И., Напалков Д.А., Латанов А.В., Шульговский В.В. Саккадические движения

глаз пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона и динамика их параметров в процессе лечения пирибедилом // Альманах клинической медицины. – 2005. – Т. VIII. – Часть 3. – С. 119 -124.

9. Брынских А.М., Евина Е.И., Ратманова П.О. Параметры саккадических движений глаз при болезни Паркинсона и их изменение в ходе лекарственной терапии // Биология – наука XXI века: материалы 10-ой Пущинской школы-конференции молодых ученых. – Пущино: Изд-во Пущинского научного центра РАН, 2006. – С. 130.
10. Котов С.В., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Шульговский В.В., Латанов А.В., Напалков Д.А., Кузнецов Ю.Б., Ратманова П.О. Патент РФ № 2285441 на изобретение «Способ определения эффективности лечения болезни Паркинсона».
11. Ratmanova P.O., Bogdanov R.R., Napalkov D.A., Shulgovsky V.V. An analysis of saccadic eye movement parameters as a technique for diagnostics and therapy control of Parkinson's disease // 2<sup>nd</sup> International Congress "Neuroscience for Medicine and Psychology". June 10-21, Sudak, Crimea, Ukraine, 2006. Abstract. P. 150.
12. Ратманова П.О., Напалков Д.А., Богданов Р.Р., Латанов А.В., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Влияние дефицита дофамина на процесс подготовки зрительно-вызванных саккадических движений глаз // Журн. высш. нервн. деят. – 2006. – Т. 56. – № 5. – С. 590-596.
13. Ратманова П.О., Евина Е.И., Напалков Д.А., Богданов Р.Р., Турбина Л.Г. Нарушения саккадических движений глаз на разных стадиях болезни Паркинсона // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. 9. (в печати).

Данная работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 04-06-00261а.