

005043003

На правах рукописи

ЛИТВИНОВА Александра Сергеевна

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ САККАДИЧЕСКИХ
ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

03.03.01 – физиология
03.03.06 – нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

10 МАЯ 2012

Москва – 2012

24

Работа выполнена на кафедре высшей нервной деятельности Биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (заведующий кафедрой – доктор биологических наук, профессор В.В. Шульговский)

Научный руководитель

кандидат биологических наук, доцент кафедры
высшей нервной деятельности МГУ имени
М.В. Ломоносова
Напалков Дмитрий Анатольевич

Научный консультант

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
неврологии факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО Московского областного научно-
исследовательского клинического института имени
М.Ф. Владимирского
Богданов Ринат Равилевич

Официальные оппоненты

доктор биологических наук, заведующий лабораторией
нейрофизиологии и нейро-компьютерных интерфейсов
кафедры физиологии человека и животных МГУ имени
М.В. Ломоносова, профессор
Каплан Александр Яковлевич

доктор биологических наук, заведующий лабораторией
физиологии сенсорных систем ФГБУН Института
Высшей Нервной Деятельности и
Нейрофизиологии РАН
Бондарь Игорь Вячеславович

Ведущая организация

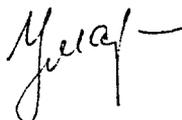
ФГБУН Государственный научный центр Российской
Федерации – Институт медико-биологических
проблем РАН

Защита состоится 28 мая 2012 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д501.001.93 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, корп. 12, МГУ, Биологический факультет, ауд. М-1.

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

Автореферат разослан 27 апреля 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук



Б.А. Умарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В течение последних двух столетий ожидаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах постоянно увеличивается (Анисимов, 2003). Наряду с ростом процента пожилых людей в человеческой популяции растёт заболеваемость нейродегенеративными расстройствами. По частоте встречаемости болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место в группе нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера. В основе патогенеза БП лежит прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции (Шток, Федорова, 2002). Результатами такого нарушения являются основные двигательные симптомы паркинсонизма: гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя (Голубев и др., 2000).

Диагноз «болезнь Паркинсона» ставится на основании наличия характерных клинических симптомов, которые проявляются только после гибели 60-80% дофаминергических нейронов черной субстанции (Brooks, 2000). В то же время, на экспериментальной модели паркинсонизма у обезьян, вызываемого введением нейротоксина МФТП, показано, что уже на ранних стадиях развития МФТП-синдрома, когда общее состояние животного ухудшается незначительно, выявляются нарушения саккадических движений глаз (Терещенко и др., 2002). Также показана эффективность применения анализа глазодвигательных реакций для контроля лечения БП (патент на изобретение № 2285441 РФ). Эти и другие данные (Chan et al., 2005; Blekher et al., 2009; Ратманова и др., 2010) указывают на высокую чувствительность саккадной системы к нейродегенеративным изменениям, имеющим место при БП, что может быть использовано в клинической практике для повышения качества и надежности ранней диагностики БП, а также для дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств.

Как правило, БП заболевают люди старшей возрастной группы, причем частота заболевания с возрастом повышается (Вейн и др., 1981). Необходимо отметить, что у практически здоровых людей сходного возраста тоже происходят нейродегенеративные изменения, которые затрагивают многие структуры головного мозга: базальные ганглии, гиппокамп, мозжечок, голубое пятно, базальное ядро Мейнерта, кору больших полушарий (Анисимов, 2003; Hedden, 2007). Таким образом, актуальной проблемой является разграничение

возрастных изменений, обусловленных процессами естественного старения, и изменений, связанных с наличием патологического нейродегенеративного процесса при БП. В этой связи большое значение имеет составление базы нормативных значений и построение возрастной шкалы для параметров саккадических движений глаз у людей без неврологической симптоматики.

Помимо практического применения, представляют интерес фундаментальные вопросы, связанные с изучением особенностей функционирования саккадной системы в разные периоды онтогенеза, в том числе, адаптивных механизмов, обеспечивающих поддержание глазодвигательных функций в процессе естественного старения и прогрессирующей нейродегенерации при БП. Как известно (Rudow et al., 2008), при БП в патологический процесс вовлекается не только компактная часть черной субстанции, но и другие отделы мозга. В этой связи возникает ряд вопросов: одинаковы ли структуры, подвергающиеся нейродегенеративным изменениям в норме, у лиц старшего возраста и у пациентов, страдающих БП; насколько интенсивно идут нейродегенеративные процессы в разных отделах саккадной системы; существуют ли в саккадной системе механизмы пластичности, способствующие компенсации функциональной недостаточности утраченных нейронов и поддержанию глазодвигательных функций.

Цель исследования: выявление возрастных особенностей функционирования саккадной системы у испытуемых без неврологической симптоматики и у пациентов с болезнью Паркинсона.

Задачи исследования:

1. Построить нормативную возрастную шкалу параметров зрительно-вызванных саккадических движений глаз у испытуемых без неврологической симптоматики в возрасте от 17 до 75 лет.
2. Сопоставить параметры зрительно-вызванных саккадических движений глаз у пациентов с БП и у испытуемых без неврологической симптоматики сходного возраста.
3. Сравнить произвольные глазодвигательные реакции у здоровых испытуемых разного возраста и у пациентов с БП.
4. Выявить основные глазодвигательные нарушения при БП и определить условия зрительной стимуляции, в которых эти нарушения наиболее выражены.

5. Рассмотреть возможные механизмы возрастных изменений в саккадной системе и их взаимосвязь с патологическими нейродегенеративными изменениями при БП.

Научная новизна работы. В работе впервые произведена оценка возрастной динамики параметров саккадических движений глаз не только у здоровых людей, но и у пациентов с БП, ранее не получавших специфической терапии. Установлено, что при идиопатическом паркинсонизме фактор «Заболевание» оказывает большее влияние на параметры саккадических движений глаз, чем возраст пациента. Отличительной особенностью исследования является сочетание двух методов регистрации саккадических движений глаз: методов электроокулографии и видеоокулографии, что позволило исследовать не только простые глазодвигательные реакции, но и более сложные, сопровождающие рассматривание геометрических фигур и выполнение задачи зрительного поиска. Показано, что степень проявления глазодвигательных нарушений с возрастом и при БП зависит от сложности глазодвигательной задачи: чем проще выполняемое задание, тем более выражены изменения параметров саккад.

Научно-теоретическое и практическое значение работы. Результаты исследования расширяют современные представления о физиологическом старении, идиопатическом паркинсонизме, а также имеют прикладное значение в медицине. В работе обсуждаются особенности функционирования саккадной системы в разные возрастные периоды в норме и при БП. Рассматриваются механизмы нарушения глазодвигательных реакций и возможные компенсаторные изменения, направленные на поддержание функций саккадной системы при физиологическом старении и при БП. Особое внимание уделяется взаимодействию естественных и патологических нейродегенеративных процессов при БП.

По результатам обследования испытуемых без неврологической симптоматики создана база нормативных значений для параметров саккадических движений глаз, построены возрастные шкалы, которые могут быть использованы в клинической практике для дополнительной диагностики и контроля эффективности лечения БП. В частности, созданная база нормативных значений была использована при разработке способа дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств (патент на изобретение № 2407425 РФ).

Результаты и разработанные методические подходы данного исследования используются при чтении лекционного курса «Основы неврологии» и при проведении летней практики «Методы психофизиологии» для студентов кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Параметры зрительно-вызванных и произвольных движений глаз изменяются при физиологическом старении и при болезни Паркинсона.

2. Возрастные изменения параметров саккад связаны со структурными изменениями и функциональными перестройками в базальных ганглиях и коре больших полушарий. На уровне стволового генератора саккад нейродегенеративные изменения выражены в меньшей степени.

3. У здоровых испытуемых старшего возраста более активное вовлечение глазодвигательных полей коры больших полушарий в процесс подготовки и выполнения саккад позволяет компенсировать возрастные изменения в саккадной системе. При болезни Паркинсона такая компенсация частична и полностью не восстанавливает нарушенные функции.

4. У пациентов с болезнью Паркинсона степень проявления глазодвигательных нарушений зависит от сложности зрительной среды.

5. При болезни Паркинсона происходит суммация естественных и патологических нейродегенеративных процессов, что приводит к значительному ухудшению работы саккадной системы и изменению глазодвигательного поведения.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на XII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Россия, Санкт-Петербург, 2009); на XV Международной конференции по нейрокибернетике (Россия, Ростов-на-Дону, 2009); на XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Россия, Москва, 2010); на Шестом международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Украина, Крым, Судак, 2010); на Всероссийской молодежной школе «Нейротехнологии: Биоэкономика, основанная на знаниях» (Россия, Бекасово, 2010); на XXI Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Россия, Калуга, 2010); на VI Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности (Россия, Москва, 2011); на Второй всероссийской научной школе

«Нейробиология и новые подходы к искусственному интеллекту и науке о мозге» (Россия, Ростов-на-Дону, 2011); на Международной научной конференции и молодежной школе «На пути к нейроморфному интеллекту: эксперименты, модели и технологии» (Россия, Нижний Новгород, 2011).

Диссертация апробирована на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова 19 апреля 2012 года.

Публикации. Основное содержание диссертации отражено в 23 научных публикациях, включая 1 патент на изобретение и 5 статей, 2 из которых опубликованы в журналах, входящих в «Перечень российских рецензируемых научных журналов ...» ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации изложен на 180 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием методики исследования, собственных экспериментальных данных и обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы и двух приложений. Диссертация содержит 59 рисунков и 20 таблиц. Список литературы включает 145 источников, 33 из которых – на русском языке, 112 – на иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали две методики регистрации движений глаз – электроокулографическую (для регистрации зрительно-вызванных саккад) и видеоокулографическую (для регистрации произвольных саккад). Кроме того, все испытуемые выполняли корректурную пробу и тест на выявление ведущего глаза и руки.

Электроокулографическое исследование. В исследовании приняли участие 78 испытуемых: 51 испытуемый без неврологической симптоматики (в возрасте от 17 до 71 года) и 27 пациентов с диагнозом «идиопатический паркинсонизм» (в возрасте от 43 до 75 лет). По результатам клинического обследования, проведенного в клинике неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского к.м.н., доцентом Богдановым Р.Р. и аспирантом Куницыной А.Н., были отобраны пациенты с I-II стадиями БП по шкале Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967), не получавшие ранее специфической терапии.

Пациентов дополнительно тестировали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE (Folstein et al., 1975). В исследовании приняли участие только те пациенты, которые набрали 28-30 баллов по шкале MMSE, что соответствует норме (отсутствию когнитивных нарушений).

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол эксперимента одобрен этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского и Комиссией по биоэтике Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Все испытуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Во время исследования испытуемые находились в затемненной, звукоизолированной, экранированной камере в кресле с подголовником, исключающим 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, использовали как центральный фиксационный стимул. Остальные четыре светодиода, находящиеся справа, слева, сверху и снизу на расстоянии 6.7° от центрального, 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 исследования использовали 3 схемы предъявления зрительных стимулов:

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

Схема II (Gap) – периферический стимул предъявляли через 200 мс после выключения центрального фиксационного стимула;

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

Испытуемых инструктировали фиксировать взор на центральном фиксационном стимуле, а при появлении периферического стимула – как можно быстрее переместить взор в его направлении (совершить саккаду). После выключения периферического стимула испытуемый должен был перевести взгляд в центр экрана.

Для автоматизированного предъявления стимулов и регистрации электрофизиологических показателей использовали комплексную

экспериментальную установку под контролем интегрированной системы «CONAN-m» (Кулаичев, 2002). Запись электроокулограммы производили на 17-канальном полиграфе «Nihon Kohden» (Япония). Для регистрации саккадических движений глаз применяли монокулярную электроокулографическую методику (Владимиров, 1972). При регистрации электроокулограммы использовали полосу пропускания 0.1-60 Гц. Аналого-цифровое преобразование производили с частотой 512 Гц.

При обработке электроокулограммы определяли латентный период (ЛП) саккады – временной интервал между включением периферического стимула и началом саккады, и длительность саккады – период времени между началом саккады и ее завершением. Для дальнейшего анализа использовали саккады с ЛП от 90 до 500 мс. Если при перемещении взгляда к периферическому стимулу испытуемые совершали не одну саккаду, а несколько саккад меньшей амплитуды, такие движения относили к классу мультисаккад, и определяли ЛП самой первой саккады.

Для оценки возрастных изменений параметров саккадических движений глаз испытуемых без неврологической симптоматики разделили на 6 групп: 17-20 лет (9 человек), 21-30 лет (9 человек), 31-40 лет (9 человек), 41-50 лет (10 человек), 51-60 лет (8 человек) и 61-75 лет (6 человек); а пациентов с БП – на 3 группы: 41-50 лет (7 человек), 51-60 лет (11 человек), 61-75 лет (9 человек). В каждой возрастной группе рассчитали средние значения ЛП, средние значения длительности одиночных саккад и долю мультисаккад. Сравнивали параметры саккад в разных возрастных группах, а также в норме и при БП.

Видеоокулографическое исследование. В исследовании приняли участие 28 испытуемых: 17 испытуемых без неврологической симптоматики и 12 пациентов с диагнозом «идиопатический паркинсонизм». В группу испытуемых без неврологической симптоматики «Норма 1» включили 9 человек в возрасте от 18 до 26 лет, а в группу «Норма 2» – 8 человек в возрасте от 55 до 72 лет. Пациенты с диагнозом «идиопатический паркинсонизм» в возрасте от 47 до 68 лет составили группу «БП».

Установка для видеорегистрации движений глаз включала в себя видеокамеру, лобно-подбородную подставку для головы с прикрепленными к ней эмиссионными фильтрами, два персональных компьютера: стимулирующий и регистрирующий. Для видеозаписи движений глаз использовали высокоскоростную цифровую видеокамеру (FastVideo 250 В,

ООО «НПО Астек», Россия) с частотой сканирования до 250 кадров в секунду при разрешении 640x480, регистрирующую изображение в инфракрасном диапазоне.

Испытуемым на экране монитора в течение 20 секунд предъявляли изображения, составленные из черных точек (диаметр $0,6^\circ$) на сером фоне (R:G:B=158:163:163):

- три точки, расположенные в ряд по горизонтали;
- три точки, расположенные в ряд по вертикали;
- три точки, расположенные в вершинах правильного треугольника;
- четыре точки, расположенные в вершинах правильного квадрата;
- шесть точек, расположенных в вершинах правильного шестиугольника.

Каждое такое изображение предъявляли дважды: в первом случае точки были расположены друг относительно друга на расстоянии $6,7^\circ$, а во втором – на расстоянии $13,4^\circ$. В случае предъявления точек, расположенных в ряд, испытуемых инструктировали как можно быстрее переводить взгляд с точки на точку. При предъявлении точек, расположенных в вершинах правильного треугольника, квадрата и шестиугольника, испытуемых просили переводить взгляд с точки на точку так, чтобы получилась соответствующая геометрическая фигура.

Анализировали следующие показатели: интенсивность выполнения задания, длительность фиксации глаза на точках и время инициации первой глазодвигательной реакции. При расчете интенсивности выполнения задания учитывали общее количество точек, на которые успел посмотреть испытуемый за время предъявления изображения на экране (20 секунд). Длительность фиксации глаза определяли как временной интервал между саккадами, в течение которого глаз фиксировался на точках, составляющих предъявляемые изображения. Время инициации первой глазодвигательной реакции рассчитывали как время от появления изображения на экране до начала первого движения глаза.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы «STATISTICA». Использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, непараметрический критерий Вилкоксона для парных данных, z-критерий сравнения долей, дисперсионный однофакторный и двухфакторный анализ и регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зрительно-вызванные саккады. В результате электроокулографического исследования построена возрастная шкала значений параметров зрительно-вызванных саккад. На рисунке 1 представлены среднегрупповые значения латентных периодов (ЛП) саккад у испытуемых без неврологической симптоматики. Во всех трех схемах зрительной стимуляции ЛП снижаются к 30 годам, достигая минимальных значений в возрастной группе 31-40 лет. После 40 лет ЛП зрительно-вызванных саккад увеличиваются, демонстрируя выраженную зависимость от возраста в условиях схем No delay ($F=89.6$, $p<0.001$) и Gap ($F=40.06$, $p<0.001$). При стимуляции согласно схеме Overlap возрастная динамика ЛП менее выражена ($F=21.34$, $p<0.001$, фактор «Возраст»).

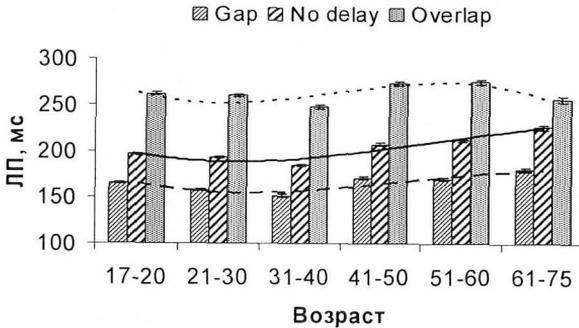


Рис. 1. Среднегрупповые значения латентных периодов (ЛП) саккадических движений глаз у испытуемых без неврологической симптоматики при использовании трех схем зрительной стимуляции (Gap, No delay, Overlap) с указанием ошибки среднего. Линии полиномиального тренда отражают тенденцию изменения ЛП с возрастом.

Схема зрительной стимуляции оказывает выраженное влияние на ЛП зрительно-вызванных саккад ($F=4524.5$, $p<0.001$, фактор «Парадигма»): значения ЛП минимальны при стимуляции согласно парадигме Gap и максимальны в условиях парадигмы Overlap (рис. 1). Подобный эффект, называемый в литературе «Gap-эффектом» (Saslow, 1967), обнаружен во всех возрастных группах, и его выраженность с возрастом не меняется.

При БП ЛП зрительно-вызванных саккад увеличиваются (рис. 2). Данные изменения зависят от условий зрительной стимуляции и наиболее выражены

при использовании схем Gap (рис. 2А) и No delay (рис. 2Б). С возрастом среднегрупповые значения ЛП у пациентов с БП тоже увеличиваются, при этом достоверные различия между соответствующими возрастными группами пациентов и здоровых испытуемых сохраняются. По результатам многофакторного анализа, проведенного по факторам «Возраст» и «Заболевание», выявлено, что на параметры саккад влияют оба фактора, однако влияние фактора «Заболевание» выражено в большей степени (табл. 1).

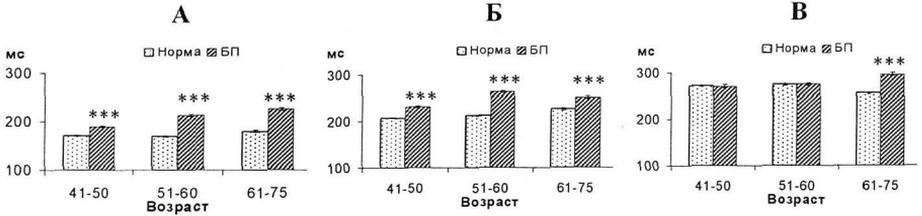


Рис. 2. Среднегрупповые значения латентных периодов саккадических движений глаз при использовании трех схем зрительной стимуляции: Gap (А), No delay (Б) и Overlap (В) у испытуемых без неврологической симптоматики и пациентов с болезнью Паркинсона (БП), с указанием ошибки среднего. *** - $p < 0.001$, непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 1. Влияние фактора «Возраст» и фактора «Заболевание» на значения латентных периодов саккадических движений глаз при использовании трех схем зрительной стимуляции. F – значение критерия многофакторного анализа, p – уровень значимости.

Схема \ Фактор	Gap	No delay	Overlap
«Возраст»	F=41.46; p<0.001	F=28.57; p<0.001	F=6.65; p<0.001
«Заболевание»	F=382.32; p<0.001	F=416.42; p<0.001	F=21.76; p<0.001

Мультисаккады у испытуемых без неврологической симптоматики встречаются во всех возрастных группах (рис. 3). Меньше всего мультисаккад совершают испытуемые в возрасте от 17 до 30 лет. После 30 лет доля мультисаккад увеличивается, достигая максимальных значений в самой старшей возрастной группе. У пациентов с БП доля мультисаккад во всех трех схемах зрительной стимуляции больше (в среднем в 2-5 раз), чем у здоровых испытуемых, и достигает максимальных значений в условиях схемы Gap

(рис. 3). Следует отметить, что даже у самых молодых пациентов с БП доля мультисаккад достоверно ($p < 0.001$, z-критерий сравнения долей) превышает нормативные значения не только в сходной возрастной группе (от 41 до 50 лет), но и в самой старшей группе испытуемых без неврологической симптоматики (от 61 до 75 лет). По результатам многофакторного анализа, проведённого по факторам «Возраст» и «Заболевание», выявлено, что на значения доли мультисаккад влияние оказывает только фактор «Заболевание» (табл. 2).

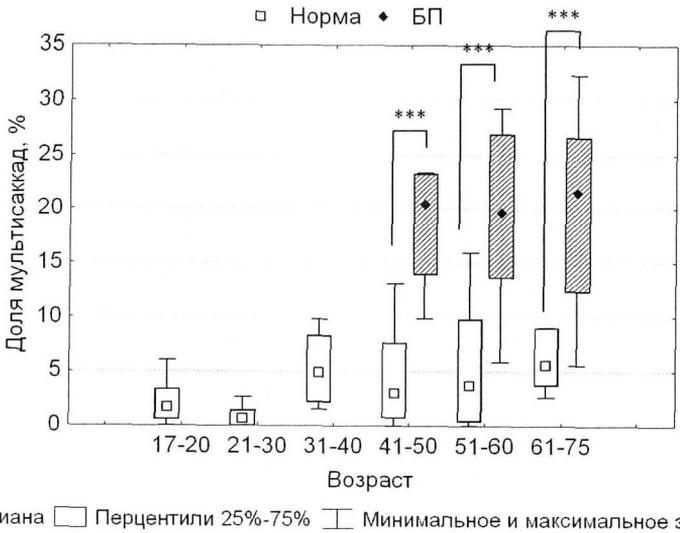


Рис. 3. Медианы значений доли мультисаккад у испытуемых без неврологической симптоматики и пациентов с болезнью Паркинсона (БП) при зрительной стимуляции согласно схеме Gap. *** – $p < 0.001$, z-критерий сравнения долей.

Таблица 2. Влияние фактора «Возраст» и фактора «Заболевание» на значения долей мультисаккад у пациентов с болезнью Паркинсона при использовании трёх схем зрительной стимуляции. F – значение критерия многофакторного анализа, p – уровень значимости.

Фактор \ Схема	Gap	No delay	Overlap
«Возраст»	F=0.72; p=0.49	F=0.61; p=0.55	F=0.15; p=0.86
«Заболевание»	F=36.43; p<0.001	F=16.73; p<0.001	F=15.32; p<0.001

В отличие от ЛП и доли мультисаккад, длительность зрительно-вызванных саккад не различается у пациентов с БП и испытуемых без неврологической симптоматики и мало изменяется с возрастом (табл. 3).

Таблица 3. Среднегрупповые значения длительностей саккадических движений глаз (в мс) у испытуемых без неврологической симптоматики и у пациентов с БП при использовании трех схем зрительной стимуляции (Gap, No delay, Overlap), с указанием ошибки среднего (\pm SE).

Группа	Gap		No delay		Overlap	
	Норма	БП	Норма	БП	Норма	БП
17-20	52 \pm 1	-	51 \pm 1	-	49 \pm 1	-
21-30	54 \pm 1	-	54 \pm 1	-	49 \pm 1	-
31-40	53 \pm 1	-	53 \pm 1	-	49 \pm 1	-
41-50	57 \pm 1	54 \pm 1	56 \pm 1	53 \pm 1	52 \pm 1	49 \pm 1
51-60	53 \pm 1	54 \pm 1	53 \pm 1	53 \pm 1	49 \pm 1	50 \pm 1
61-75	56 \pm 1	56 \pm 1	55 \pm 1	54 \pm 1	50 \pm 1	51 \pm 1

Известно, что вертикальные и горизонтальные движения глаз управляются разными центрами в стволе мозга (Sparks, 2002). В связи с этим представляло интерес отдельно проанализировать параметры саккад, совершенных к зрительным стимулам по вертикальному и горизонтальному направлениям. Согласно полученным данным, параметры вертикальных и горизонтальных саккад демонстрируют сходную возрастную динамику. При этом длительность горизонтальных и вертикальных саккад не различается ни у здоровых испытуемых, ни у пациентов с БП. Другие параметры саккад зависят от того, в каком направлении совершаются движения глаз. Особенно сильно фактор «Направление» влияет на ЛП саккад: у всех испытуемых ЛП горизонтальных саккад короче, чем ЛП вертикальных саккад. Данная закономерность сохраняется во всех возрастных группах и характерна не только для испытуемых без неврологической симптоматики, но и для пациентов с БП. Доля мультисаккад тоже зависит от того, в каком направлении выполняются саккады: среди горизонтальных движений мультисаккад больше, чем среди вертикальных. У пациентов с БП количество мультисаккад значительно возрастает, при этом зависимость доли мультисаккад от направления движений глаз сохраняется.

Произвольные саккады. Интересно то, что горизонтальные и вертикальные движения глаз различаются только в случае выполнения зрительно-вызванных

саккад, т.е. в тех условиях, когда саккады являются реакцией на неожиданно появившийся зрительный стимул. Если же зрительные стимулы постоянно присутствуют в поле зрения, и испытуемые самостоятельно инициируют выполнение саккад, различий при выполнении горизонтальных и вертикальных движений не наблюдается (рис. 4).

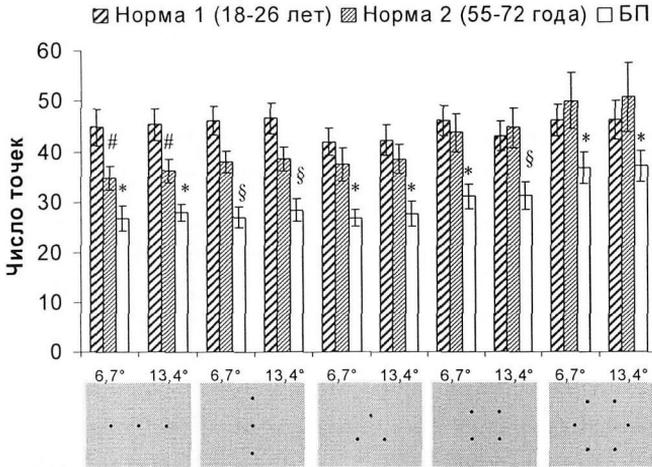


Рис. 4. Среднее количество точек, на которые успели посмотреть испытуемые исследованных групп за 20 секунд при предъявлении различных изображений (черные точки на сером фоне), с указанием ошибки среднего. # – $p < 0.05$, непараметрический критерий Манна-Уитни, сравнение групп «Норма 1» и «Норма 2». * – $p < 0.05$, § – $p < 0.01$, непараметрический критерий Манна-Уитни, сравнение групп «Норма 2» и «БП».

В задании, в котором испытуемых просили произвольно переводить взгляд с точки на точку по горизонтали и вертикали, общее число точек, на которые успел посмотреть испытуемый, различается у здоровых испытуемых разного возраста (в группах «Норма 1» и «Норма 2»; $F=21.33$, $p < 0.001$, фактор «Возраст»). При предъявлении точек, образующих геометрические фигуры, т.е. с усложнением формы объекта, различия в выполнении заданий между испытуемыми двух возрастных групп сглаживаются. У пациентов с БП общее число обведенных точек достоверно меньше, по сравнению со здоровыми испытуемыми старшего возраста ($F=18.68$, $p < 0.001$, фактор «Заболевание»).

При этом интенсивность выполнения задания у всех испытуемых не зависит от расстояния между точками ($6,7^\circ$ или $13,4^\circ$).

Для того чтобы выяснить, за счет чего с возрастом и при БП уменьшается общее количество обведенных точек при рассматривании простых изображений (три точки, расположенные в ряд по горизонтали и вертикали), мы рассчитали длительность фиксации глаза на точках и временной интервал между появлением изображения на экране и началом рассматривания точек (время инициации первой глазодвигательной реакции) (рис. 5).



Рис. 5. Медианы значений длительности фиксации глаза на точках (А) и времени инициации первой глазодвигательной реакции (Б) у испытуемых без неврологической симптоматики и пациентов с болезнью Паркинсона (БП). * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$, непараметрический критерий Манна-Уитни.

Согласно полученным данным, с возрастом длительность фиксаций глаза на точках у здоровых испытуемых старшего возраста достоверно увеличивается (рис. 5А), т.е. глаз дольше задерживается на зрительной цели, прежде чем совершить следующее движение. Однако время инициации первой глазодвигательной реакции у здоровых испытуемых разного возраста не различается (рис. 5Б). У пациентов с БП увеличивается не только длительность фиксаций глаза на точках, но и время инициации первой саккады. Эти показатели при БП достоверно больше, чем у здоровых людей старшего возраста, что свидетельствует о том, что пациентам сложнее начать произвольное движение.

Примеры траекторий перемещения глаза в задании, в котором испытуемых просили поочередно смотреть на точки, расположенные в ряд, приведены на рисунке 6. Следует отметить, что у пациента с БП глаз часто не достигает зрительной цели за одну саккаду, о чем свидетельствуют дополнительные фиксации глаза между целевыми точками. Таким образом, мультисаккадность при БП характерна не только для зрительно-вызванных, но и для произвольных саккад.

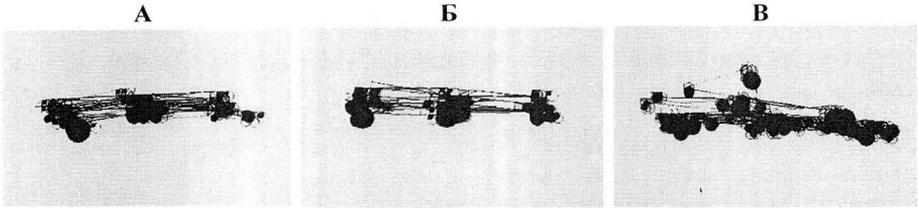


Рис. 6. Траектории перемещения взгляда по горизонтали на расстояние $6,7^\circ$ у испытуемых без неврологической симптоматики разного возраста (А – 22 года, Б – 65 лет) и у пациента с болезнью Паркинсона (В). Серые круги – фиксации глаза, чёрные линии – саккады. Размер кругов отражает длительность фиксации глаза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения глазодвигательных реакций у испытуемых без неврологической симптоматики могут быть обусловлены разными факторами. Во-первых, с возрастом в центральной нервной системе происходят структурные изменения: в молодом возрасте завершаются процессы формирования нервных структур, а у людей старшего возраста имеют место нейродегенеративные процессы, которые затрагивают разные уровни саккадической системы. Во-вторых, параметры саккадических движений глаз могут меняться вследствие функциональных перестроек в головном мозге.

Известно (Анисимов, 2003; Schmithorst, Yuan, 2010), что в подростковом и юношеском возрасте за счет миелинизации и/или увеличения диаметра аксонов продолжается развитие белого вещества, устанавливаются связи между фронтальной и теменной областями коры. Наряду с формированием корковых структур, в головном мозге идет постепенная дегенерация нейронов, которая продолжается в течение всей жизни (Munoz et al., 1998). По мере физиологического старения наибольшим изменениям подвергаются базальные

ганглии, мозжечок, гиппокамп (Анисимов, 2003; Raz et al., 2005). Дегенеративные процессы также затрагивают серое и белое вещество коры больших полушарий (Creasey, Rapoport, 1985; Salat et al., 2001; Taki et al., 2011), в частности, фронтальную и теменную области коры (Salat et al., 2001), которые связывают с процессами программирования саккадических движений глаз. Очевидно, *структурные изменения*, которым подвергаются многие отделы саккадной системы с возрастом, приводят к изменениям глазодвигательных реакций.

Согласно полученным данным, возрастные изменения в большей степени характерны для ЛП зрительно-вызванных саккад и доли мультисаккад, в меньшей – для длительности одиночных саккад. Длительность саккадических движений глаз кодируется стволовым генератором саккад (Sparks, 2002), объединяющим центры, управляющие горизонтальными и вертикальными движениями глаз. Небольшое нарастание длительности в процессе физиологического старения и отсутствие изменений данного параметра при БП может свидетельствовать о том, что дегенеративные изменения в стволовом генераторе менее выражены по сравнению с корой и базальными ганглиями, и его функциональные свойства мало меняются с возрастом. Это предположение соотносится с результатами анатомических и нейрофизиологических исследований (Brody, Vijayashankar, 1977; Munoz et al., 1998).

Другим показателем, который проанализировали в данной работе, является доля мультисаккад. У испытуемых без неврологической симптоматики мультисаккады встречаются во всех возрастных группах, но в небольшом количестве (рис. 3). И хотя в самой старшей возрастной группе доля мультисаккад достоверно увеличивается, она не достигает значений, характерных для пациентов с БП.

Обращает на себя внимание тот факт, что мультисаккады у пациентов с БП гораздо чаще возникают в условиях схемы Гар. В этой схеме между выключением центрального фиксационного стимула и включением периферического проходит 200 мс, в течение которых в зрительном поле испытуемого отсутствуют зрительные стимулы. Наличие межстимульного интервала освобождает зрительную систему от центральной фиксации (Dogtis, Munoz, 1998; Everling et al., 2001), что способствует запуску саккад с короткими ЛП и возникновению «Гар-эффекта». В этом случае влияние коры на процесс подготовки и выполнения саккад менее выражено, много саккад запускается с

верхнего двухолмия (Fischer, 1987), и глазодвигательные реакции находятся в большей зависимости от активности базальных ганглиев. При БП дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции и дефицит дофамина нарушают работу системы базальных ганглиев. В результате этих изменений верхнее двухолмие оказывается под тоническим тормозным влиянием черной субстанции (Kimmig et al., 2002; Wichmann, DeLong, 2003). На фоне повышенного ингибирования вспышка активности нейронов верхнего двухолмия во время выполнения саккады может быть прервана, и зрительная цель достигается не одним, а несколькими движениями (Ратманова и др., 2006).

По-видимому, в отличие от прогрессирующей нейродегенерации при БП, в норме уменьшение количества нейронов в чёрной субстанции происходит значительно медленнее, поэтому значимое нарастание доли мультисаккад наблюдается только после 60 лет. Это предположение подтверждается данными прижизненных изотопно-нейровизуализационных исследований (Иллариошкин, 2011), согласно которым при БП за первые десять лет болезни в черной субстанции погибает примерно 45% дофаминергических нейронов. В то же время для здоровых людей характерна постепенная и равномерная гибель нейронов чёрной субстанции со скоростью 7,4% за десятилетие. Кроме того, у здоровых людей старшего возраста наблюдается гипертрофия оставшихся пигментированных клеток (Rudow et al., 2008). Подобное явление можно считать компенсаторным механизмом поддержания моторных функций в процессе естественных возрастных изменений, который нарушается при БП.

Как показывают полученные данные, наиболее выраженное влияние фактор «Возраст» оказывает на ЛП зрительно-вызванных саккад, причем не только у испытуемых без неврологической симптоматики, но и у пациентов с БП. У здоровых испытуемых с 17 до 31-40 лет ЛП саккад снижаются, что, по-видимому, отражает процессы созревания лобной коры. После 40 лет средние значения ЛП постепенно увеличиваются, достигая своего максимума в самой старшей возрастной группе. Следует отметить, что сходные результаты получены и в других работах (Fischer, 1987; Munoz et al., 1998; Irving et al., 2006; Yang, Kapoula, 2006; Luna et al., 2008). У пациентов с БП, несмотря на общее увеличение ЛП, обусловленное патологическими изменениями, возрастная динамика сохраняется: средние значения ЛП в самой старшей возрастной группе больше, чем у пациентов младшего возраста (41-50 лет). Предположительно, сходство в возрастных изменениях ЛП у здоровых

испытуемых и у пациентов указывает на то, что и при физиологическом старении, и при БП нейродегенеративные процессы затрагивают одни и те же структуры саккадной системы.

Возрастным изменениям у здоровых испытуемых подвергаются не только зрительно-вызванные, но и произвольные саккады. Самостоятельно иницируя перевод взора с одной точки на другую, испытуемые старшей возрастной группы дольше фиксируют взор на точках (рис. 5А). Таким образом, от одной саккады до другой у испытуемых старшего возраста проходит больше времени, что в итоге приводит к снижению интенсивности выполнения задания (рис. 4). Увеличение времени фиксации с возрастом может быть обусловлено структурными изменениями не только в коре больших полушарий, но и в базальных ганглиях, в том числе в черной субстанции. Об этом свидетельствует значительное увеличение времени фиксации при БП. Дефицит дофамина в стриатуме приводит к нарушению функции базальных ганглиев и через таламокортикальные проекции оказывает влияние на корковые глазодвигательные поля (Hikosaka et al., 2000; Munoz, Everling, 2004). В результате у пациентов с БП и у здоровых испытуемых старшего возраста подготовка произвольных саккад требует больше времени, что приводит к удлинению временного промежутка между саккадами.

Помимо структурных изменений, с возрастом могут происходить и *функциональные изменения* в саккадной системе. В литературе упоминается о возрастающей в старшем возрасте общей активации всей фронто-париетальной системы при совершении саккад (Nelles et al., 2009). Авторы предполагают, что вовлечение дополнительного числа нейронов внутри данной системы компенсирует возрастные дегенеративные изменения коры. Это подтверждают и наши результаты: в условиях схемы Overlap, когда теменные и фронтальные области коры в наибольшей степени вовлечены в процессы программирования саккад, прироста значений ЛП в возрасте 41-75 лет не происходит (рис. 1). Испытуемые старшего возраста так же хорошо справляются с заданиями, как и молодые, если на экране предъявляются более сложные изображения, воспринимающиеся как геометрические фигуры (рис. 4). В этом случае тоже имеет место повышенная активация теменной коры, которая, как известно, осуществляет обработку пространственной информации при планировании саккад (Andersen et al., 1997).

Таким образом, более активное вовлечение корковых глазодвигательных

полей в процесс подготовки и выполнения саккад в более старшем возрасте позволяет поддерживать оптимальный уровень функционирования саккадной системы при выполнении сложных глазодвигательных задач. При БП подобная компенсация частична и полностью не восстанавливает нарушенные функции.

В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о взаимосвязи БП и старения (Levy, 2007; Hawkes, 2008; Rudow et al., 2008; de la Fuente-Fernandez et al., 2011; Артемьев, 2011). Согласно ряду исследований, возрастные изменения накладывают существенный отпечаток на клиническую картину БП (Rudow et al., 2008; Артемьев, 2011): чем старше пациент, тем меньше чувствительность к леводопе, более скованы движения и выражены когнитивные отклонения. Показано (de la Fuente-Fernandez et al., 2011), что у пациентов с ранним дебютом БП заболевание прогрессирует медленнее, по сравнению с пациентами старшего возраста. Авторы связывают подобное явление с наличием у молодых пациентов более эффективных компенсаторных механизмов. В то же время как показали результаты исследования обонятельной функции (Hawkes, 2008), нейродегенеративный процесс при БП происходит быстрее, чем при нормальном старении.

Полученные нами данные позволяют предположить, что к изменению глазодвигательных функций у пациентов с БП приводит совокупность двух процессов: патологического нейродегенеративного процесса и естественных возрастных изменений. С возрастом средние значения ЛП (при стимуляции согласно схемам Gap и No delay) и количество мультисаккад у пациентов увеличиваются. При этом на ЛП саккад влияют оба фактора: «Заболевание» и «Возраст», но влияние фактора «Заболевание» выражено намного сильнее.

Глазодвигательные нарушения при БП настолько существенны, что даже у самых молодых пациентов в возрасте от 41 до 50 лет среднегрупповые значения ЛП и доли мультисаккад достоверно превышают нормативные показатели не только в сходной возрастной группе, но и в самой старшей группе здоровых испытуемых (от 61 до 75 лет) (рис. 2А, 3). Возможно, у пациентов патологические процессы накладываются на естественные дегенеративные изменения, что, в итоге, приводит к развитию более грубых нарушений у пациентов с поздним дебютом БП, по сравнению с более молодыми пациентами.

Полученные данные указывают на то, что глазодвигательные нарушения при БП являются частным проявлением гипокинезии – одного из основных

паркинсонических симптомов, который характеризуется замедлением и уменьшением количества движений, гипометрией, затруднением инициации произвольных движений. Уменьшение количества движений наблюдается при регистрации произвольных саккад (у пациентов снижена интенсивность выполнения заданий) (рис. 4); гипометрия движений проявляется в виде мультисаккадности (рис. 3). О затруднении инициации движений свидетельствуют более длительные ЛП зрительно-вызванных саккад (рис. 2А, Б), увеличенное время инициации произвольных саккад и продолжительное время фиксации глаза на зрительном объекте (рис. 5). Описанные изменения саккадических движений глаз зависят от сложности глазодвигательной задачи: чем проще выполняемое задание (зрительная среда), тем более выражены глазодвигательные нарушения при БП.

При произвольном рассматривании предъявленных изображений пациенты с БП хуже справляются с заданием в тех случаях (рис. 4), когда количество точек для зрительной фиксации невелико (3 точки), и существенно улучшают свой результат при рассматривании более сложного изображения ($F=12.17$, $p<0.001$, фактор «Сложность задания»). При выполнении зрительно-вызванных саккад степень проявления глазодвигательных нарушений при БП зависит от условий зрительной стимуляции (например, для доли мультисаккад $F=6.60$, $p=0.0022$, фактор «Парадигма»). Изменения параметров саккадических движений глаз у пациентов с БП наиболее выражены в условиях предъявления центрального и периферического стимула с межстимульным интервалом в 200 мс (схема Gap). Если же периферический стимул появляется до выключения центрального (схема Overlap), различия в характеристиках саккад между пациентами и здоровыми испытуемыми минимальны.

Следует отметить, что глазодвигательные нарушения при БП могут быть использованы для диагностики данного заболевания наряду с основными двигательными симптомами. Информативность анализа глазодвигательных реакций обусловлена точным количественным измерением параметров саккад и ранними проявлениями глазодвигательных нарушений, что открывает перспективы доклинической диагностики БП (Ратманова и др., 2010). На основе анализа параметров саккадических движений глаз разработан способ дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств (патент РФ № 2407425).

Таким образом, на протяжении жизни головной мозг подвергается структурным и функциональным перестройкам. В ходе естественного старения в различных отделах глазодвигательной системы происходит постепенная дегенерация нейронов, более выраженная в коре и базальных ганглиях и в меньшей степени затрагивающая стволовой генератор. У здоровых испытуемых в старшем возрасте функциональные перестройки могут компенсировать изменения, обусловленные дегенерацией нервной ткани. При БП происходит суммация естественных и патологических нейродегенеративных процессов, что приводит к значительному ухудшению работы саккадной системы и изменению глазодвигательного поведения.

ВЫВОДЫ

1. У испытуемых без неврологической симптоматики с возрастом изменяются параметры зрительно-вызванных и произвольных движений глаз: латентные периоды, доля мультисаккад, время фиксации. Меньше всего от возраста зависит длительность одиночных саккад.
2. В условиях зрительной стимуляции, способствующих запуску саккад преимущественно через кору больших полушарий, возрастные изменения глазодвигательных реакций менее выражены.
3. При болезни Паркинсона параметры саккадических движений глаз отличаются от нормативных показателей: увеличиваются латентные периоды зрительно-вызванных саккад, затруднена инициация произвольных саккад, возрастает количество мультисаккад, увеличивается время фиксации. Длительность саккадических движений глаз у пациентов с болезнью Паркинсона и испытуемых без неврологической симптоматики не различается.
4. Степень проявления глазодвигательных нарушений при болезни Паркинсона зависит от сложности глазодвигательной задачи: чем проще выполняемое задание, тем более выражены изменения параметров саккад.
5. Болезнь Паркинсона оказывает большее влияние на параметры саккадических движений глаз, чем возраст пациента.
6. Глазодвигательные нарушения при болезни Паркинсона являются частным проявлением гипокинезии – одного из основных паркинсонических симптомов, и могут быть использованы для дополнительной диагностики данного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Литвинова А.С., Ратманова П.О., Евина Е.И., Богданов Р.Р., Куницына А.Н., Напалков Д.А. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз в норме и при болезни Паркинсона // Физиология человека. 2011. № 2 (37). С. 40–47.
2. Ратманова П.О., Литвинова А.С., Евина Е.И., Богданов Р.Р., Напалков Д.А. Анализ глазодвигательных реакций как метод оценки нейродегенеративных процессов // Известия ЮФУ. Технические науки. 2010. № 8 (109). С. 171-176.
3. Котов С.В., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Куницына А.Н., Напалков Д.А., Ратманова П.О., Евина Е.И., Литвинова А.С., Шульговский В.В. Способ дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств. Патент РФ на изобретение № 2407425.
4. Куницына А.Н., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Евина Е.И., Литвинова А.С., Ратманова П.О., Напалков Д.А. Дифференциальная диагностика ряда экстрапирамидных расстройств и анализ движений глаз // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей / Под ред.: Иллариошкина С.Н., Левина О.С. – М.: Серебряные нити, 2011. С. 150-153
5. Куницына А.Н., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Евина Е.И., Литвинова А.С., Ратманова П.О., Напалков Д.А. Клинико-нейрофизиологические критерии дифференциальной диагностики эссенциального тремора и ранних проявлений болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей / Под ред.: Иллариошкина С.Н., Левина О.С. – М.: Серебряные нити, 2011. С. 154-157.
6. Куницына А.Н., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Евина Е.И., Литвинова А.С., Ратманова П.О., Напалков Д.А. Клинико-нейрофизиологические критерии диагностики эссенциального тремора // Вестник Академии медико-технических наук. 2011. № 1. С. 38-40.
7. Литвинова А.С., Ратманова П.О., Евина Е.И., Напалков Д.А. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз // Функциональное состояние и здоровье человека: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2008. С. 133-135.
8. Литвинова А.С., Евина Е.И. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз // XII Научная конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Тезисы докладов. Москва, 2008. С. 44-45.
9. Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Куницына А.Н., Литвинова А.С., Напалков

- Д.А. Изменения параметров саккадических движений глаз с возрастом и при экстрапирамидных расстройствах // Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии: Тезисы докладов IV Международной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения П.Г.Богача. Киев, Украина, 2008. С. 162-163.
10. Напалков Д.А., Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Куницына А.Н., Литвинова А.С., Шульговский В.В. Изменения параметров саккадических движений глаз при экстрапирамидных расстройствах // Научные труды II съезда физиологов СНГ. Кишинев, Молдова, 2008. С. 88.
11. Ратманова П.О., Богданов Р.Р., Евина Е.И., Литвинова А.С., Напалков Д.А. Применение анализа параметров саккадических движений глаз в дифференциальной диагностике экстрапирамидных расстройств // Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы. Материалы V Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности. Москва, 2009. С. 45.
12. Куницына А.Н., Литвинова А.С., Евина Е.И., Богданов Р.Р., Ратманова П.О., Напалков Д.А., Турбина Л.Г., Котов С.В. Сравнительная характеристика ранних проявлений болезни Паркинсона и эссенциального тремора // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. Москва, 2009. С. 151.
13. Литвинова А.С., Евина Е.И., Куницына А.Н. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз // Двенадцатая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». Тезисы докладов. Санкт-Петербург, 2009. С. 220-221.
14. Ратманова П.О., Литвинова А.С., Напалков Д.А. Возрастные особенности параметров саккадических движений глаз // Материалы XV Международной конференции по нейрокибернетике. Том I. Секционные доклады. Ростов-на-Дону, 2009. С. 334-337.
15. Литвинова А.С., Анисимов В.Н. Методы электро- и видеоокулографии в изучении глазодвигательных реакций в норме и при болезни Паркинсона // XVII международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»; секция «Биология». Тезисы докладов. Москва, 2010. С. 233.
16. Ратманова П.О., Литвинова А.С., Евина Е.И., Куницына А.Н., Богданов Р.Р., Напалков Д.А. Психофизиологический подход к дифференциальной диагностике экстрапирамидных расстройств // Шестой международный

- междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 2010. С. 245.
17. Напалков Д.А., Куницына А.Н., Богданов Р.Р., Литвинова А.С., Ратманова П.О., Шульговский В.В. Нарушения саккадических движений глаз при экстрапирамидных расстройствах // XXI съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. Тезисы докладов. Калуга, 2010. С. 430.
 18. Литвинова А.С., Куницына А.Н. Изучение глазодвигательных реакций в норме и при болезни Паркинсона с помощью методов электро- и видеокулографии // Сборник докладов Всероссийской молодежной школы «Нейротехнологии 2010. Биоэкономика, основанная на знаниях: политика инновационного пути развития биотехнологии». Бекасово, Московская область, 2010. С. 16.
 19. Евина Е.И., Литвинова А.С., Богданов Р.Р., Напалков Д.А. Параметры саккадических движений глаз и потенциалы, предшествующие саккаде, у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона // Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы. Материалы VI Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности. Москва, 2011. С. 79.
 20. Литвинова А.С., Богданов Р.Р., Ратманова П.О., Напалков Д.А. Видеоокулографическое исследование глазодвигательных реакций в норме и при экстрапирамидных расстройствах // Нейробиология и новые подходы к искусственному интеллекту и науке о мозге. Тезисы трудов Второй всероссийской научной школы. Ростов-на-Дону, Таганрог, 2011. С. 98-102.
 21. Литвинова А.С., Ратманова П.О. Роль старения в патогенезе болезни Паркинсона // Международная научная конференция и молодежная школа «На пути к нейроморфному интеллекту: эксперименты, модели и технологии». Сборник докладов. Нижний Новгород, 2011. С. 19-20.
 22. Литвинова А.С. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз в норме и при болезни Паркинсона // XV Научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Тезисы докладов. Москва, 2011. С. 36.
 23. Bogdanov R., Ratmanova P., Litvinova A., Napalkov D., Turbina L. Age-related changes in saccadic eye movements in healthy subjects and patients with Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2011. V. 18 (suppl. 2). P. 155.

Данная работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 08-06-00362а.

Подписано в печать 25.04.2012
Формат 60x88 1/16. Объем 1.0 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ № 1220
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»
119991 г.Москва, Ленинские горы, д.1
Главное здание МГУ, к. А-102