

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ФГБУН ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА

На правах рукописи

МУРАВЬЕВА
Светлана Владимировна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МАГНО- И
ПАРВО-КАНАЛОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2013

Работа выполнена в лаборатории физиологии зрения
ФГБУН Института физиологии им И.П. Павлова РАН

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Шелепин Юрий Евгеньевич
зав. лаборатории физиологии зрения

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Макаров Феликс Николаевич
ФГБУН Институт физиологии им.
И.П. Павлова РАН
зав. лаборатории нейроморфологии

доктор медицинских наук,
Коскин Сергей Алексеевич
Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова МО РФ
зам. начальника кафедры офтальмологии

Ведущая организация: Институт мозга человека им.
Н.П. Бехтеревой РАН

Защита диссертации состоится «22» апреля 2013 года в 11 часов на
заседании

Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
(Д 002.020.01) при ФГБУН Институте физиологии им И.П. Павлова РАН
(199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии
им И.П. Павлова РАН

Автореферат разослан « 20 » марта __ 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор биологических наук

Н.Э. Ордян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема восприятия и распознавания образов продолжает оставаться важнейшим направлением развития науки. Описание окружающего мира (обеспечение восприятия формы, размера, цвета, ориентации и взаиморасположения объектов) в зрительной системе человека осуществляется с помощью множества каналов с определенными пространственно-частотными характеристиками (Campbell, Robson, 1968; Campbell, Maffei, 1970). Известно, что разные каналы, в первую очередь, образованы разными типами ганглиозных клеток. Морфологические и функциональные особенности этих клеток позволили выделить две наиболее характерные группы - магно и парво. Магно-систему образуют крупные клетки с толстыми аксонами и большими рецептивными полями. Парво-систему образуют мелкие клетки с тонкими аксонами и малыми рецептивными полями. Для магно-системы характерна оптимальная чувствительность к низкому контрасту и низким пространственным частотам, для парво-системы - оптимальная чувствительность к высокому контрасту и высоким пространственным частотам (Gouras, 1968; Kaplan, Snapley, 1986; Livingston, Hubel, 1988; Куликовский, Робсон, 1999). Магно-система обеспечивает описание контура, ориентации, движения размытого объекта, направление движения, обеспечивает описание грубых пространственных признаков, важных для ориентации в пространстве, и, тем самым, отвечает за «пространственное зрение». Парво-система обеспечивает описание мелких деталей и цвета при анализе объекта, и, таким образом, отвечает за «объектное зрение». К 90 годам магно- и парво-каналы были разделены по функциональным и морфологическим признакам, однако, для утверждения того, что эти структуры различны и по своим биохимическим свойствам, требовались биологические модели с избирательным поражением одной или другой системы. Фармакологические исследования, проведенные на кошках и обезьянах, показали, что эти системы имеют различный состав медиаторов, а токсикологические работы показали избирательность магно- и парво-каналов к различным токсинам, что позволяет предположить различие в обменных процессах (Maunsell, 1990, 1993, Pasternak, Merrigan, 1994). Для человека подобных моделей разработано не было.

В своей работе мы исследовали работу зрительной системы в норме и при рассеянном склерозе, тем самым, сделав интуитивный выбор биологической модели избирательного поражения этих каналов для человека. Выбор был обусловлен тем, что снижение контрастной чувствительности при рассеянном склерозе может происходить в любом участке видимого диапазона пространственных частот (Regan, 1976, 1977; Bodis – Wollner, 1979; Regan, 1981, 1982, 1988). В нашей лаборатории были получены предварительные данные о снижении чувствительности зрительной и слуховой системы избирательно либо в области высоких, либо в области низких пространственных и звуковых частот на одних и тех же отдельных

пациентах с рассеянным склерозом (Шелепин, 1981, 1985, 1987; Муравьева и др., 2008). Это указывает на биологическую общность организации каналов для разных сенсорных систем, так как, вероятно, повреждающий фактор одинаково воздействует на однотипные волокна различных анализаторов. Поэтому мы предположили, что рассеянный склероз, как патология проводящих путей, может сыграть важную роль в исследовании организации каналов зрительной системы, и послужить биологической моделью исследования зрения при избирательном нарушении работы одного из каналов. Прикладным аспектом этой работы является разработка методов ранней диагностики и постоянного мониторинга этого заболевания, имеющего сложную природу и длительное многолетнее течение с характерными ремиссиями.

В качестве меры оценки функционального состояния каналов нами было выбрано измерение контрастной чувствительности и помехоустойчивости каналов объективными и субъективными (психофизическими) методами. Объективно изучить работу этих систем позволяет использование электрофизиологического метода – анализа амплитуды ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов (Previc, 1987, 1988). Помехоустойчивость является важной характеристикой каналов (Красильников, 1958; 1986, Глезер, Цуккерман, 1961; Лытаев, Шостак, 1993). Она определена уровнем внутреннего шума зрительной системы (Красильников, 1986; Трифионов и др, 1990; Красильников, Шелепин, 1996, 1997; Филд, 1999; Barlow, 1958, 1962; Pelli, 1990; Shelepin, 2000). Однако до настоящего времени недостаточно ясно, как ведут себя разные каналы зрительной системы в условиях помехи. Вероятно, наглядно это можно изучить при работе магно- и парво-системы в норме и при рассеянном склерозе. Следует отметить, что еще в 70-е годы В.Н. Черниговским и Н.В. Черниговской было высказано предположение, что сложный симптомокомплекс, характерный для рассеянного склероза, определяется возрастанием уровня внутреннего шума. По их мнению, увеличение внутреннего шума происходит вследствие нарушения изолированного проведения возбуждения по миелинизированным нервным волокнам и появления эфаптической передачи импульса между аксонами, появляющихся в нейронных путях при этом заболевании (Черниговская, 1970, 2001; Черниговская, Черниговский, 1976, 2001). Однако, возможны и другие патофизиологические механизмы нарушения проводимости в демиелинизированных аксонах, приводящие к возрастанию уровня внутреннего шума: снижение скорости проведения импульса, нарушения характера, частоты и ритмичности проведения потенциала действия, частичное и полное блокирование потоков импульсов в отдельных аксонах. В норме скорость проведения импульсов в аксонах ганглиозных клеток разных типов различна, но строго закономерна (Шевелев, 1971). Разная степень повреждения миелина и разное время проведения нервного импульса приводят к тому, что общий порядок следования импульсов в зрительных путях (в ответ на стимул) изменяется. Происходит нарушение синхронности

прохождения потенциалов действия – возрастает временная дисперсия (Waxman, 1982). Технологии тех лет не позволяли проверить гипотезу об увеличении уровня внутреннего шума при рассеянном склерозе. В настоящее время это стало возможным.

Выбранное направление исследований является актуальным для решения фундаментальных проблем распознавания зрительных образов, анализа работы каналов, осуществляющих первичную фильтрацию, и для решения задач клинической медицины, диагностики и мониторинга неврологических заболеваний.

Целью настоящей работы было: изучить контрастную чувствительность и помехоустойчивость магно- и парво-каналов зрительной системы: влияние на их работу различного контраста и различной пространственной частоты стимула на однородном фоне и в условиях помехи у здоровых субъектов и пациентов с рассеянным склерозом.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1) исследовать каналы пространственной контрастной чувствительности с помощью психофизических и электрофизиологических методов у здоровых испытуемых и у пациентов; сравнить полученные данные;

2) представить функциональные и клинические особенности нарушений работы зрительной системы на ранних стадиях рассеянного склероза, дифференцировать эти нарушения в зависимости от работы разных каналов;

3) исследовать влияние помехи на работу каналов зрительной системы у здоровых испытуемых и пациентов на ранних стадиях рассеянного склероза, проанализировать полученные данные.

Научная новизна исследования

- В качестве биологической модели избирательного поражения магно- и парво-каналов и для изучения особенностей работы этих каналов у человека впервые была выбрана патология проводящих путей - рассеянный склероз,

- проведен анализ контрастной чувствительности в видимом диапазоне пространственных частот объективными - электрофизиологическими и субъективными - психофизическими методами исследования магно- и парво-каналов у здоровых испытуемых и у пациентов с рассеянным склерозом,

- показана связь физиологических показателей с обширной клинической симптоматикой, характерной для рассеянного склероза,

- впервые выделено две группы пациентов с рассеянным склерозом с доминированием нарушений в работе магно- или парво-системы,

- впервые показана возможность оценки нарушений в работе магно- и парво-системы по данным психофизических и электрофизиологических исследований,

- впервые изучено влияние помехи на работу каналов зрительной системы у здоровых наблюдателей и у пациентов с рассеянным склерозом,

показано, что измерение уровня внутреннего шума является инструментом оценки функционального состояния зрительной системы и ее отдельных звеньев.

Теоретическое и практическое значение работы. В теоретическом плане полученные данные расширяют существующие представления о строении и работе зрительной системы человека, знания о распознавании зрительных образов, описывая работу магно- и парво-каналов зрительной системы, осуществляющих первичную фильтрацию. Полученные результаты позволяют дать объективную оценку пространственной контрастной чувствительности зрительной системы здорового человека и пациентов с рассеянным склерозом в нормальных условиях и в условиях помехи, и выявить роль факторов, ограничивающих восприятие. Данные могут быть использованы в курсах лекций по физиологии и патофизиологии.

В прикладном аспекте значение данной работы в том, что разработанные нами методы могут быть внедрены в клиническую практику для ранней диагностики и мониторинга рассеянного склероза.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Функциональные нарушения работы зрительной системы на ранних стадиях развития рассеянного склероза свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс у одних пациентов клеток магно-, у других – парвоцеллюлярной системы зрительного анализатора. Выделение двух групп подтверждает проведенный нами анализ клинических наблюдений.

2. На основе общепринятых стандартных субъективных и объективных методов исследования разработаны новые подходы, которые позволяют избирательно оценивать состояния магно- и парво-каналов при рассеянном склерозе. Полученные данные психофизического исследования – визоконтрастометрии подтверждены данными электрофизиологического исследования – зрительных вызванных потенциалов.

3. Установлено, что у здоровых наблюдателей при добавлении к шахматному паттерну разного контраста аддитивного шума происходит снижение амплитуды размаха ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов, а у пациентов амплитуда размаха ранних компонентов вызванного потенциала не снижается, что свидетельствует об увеличении уровня внутреннего шума, связанного с патологическим процессом в нейронных путях при этом заболевании.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных научных конференциях ECVP-98, ECVP-2001, ECVP-2002, ECVP-2006, ECVP-2007, ECVP-2009 (Оксфорд, 1998, Кушадасы, 2001, Глазго, 2002, Санкт-Петербург, 2006, Арещо, 2007, Регенсбург, 2009), на 2 Всероссийской научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия» (Санкт-Петербург, 2009), на Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды» (Санкт-Петербург, 2010), на международной научной конференции «Прикладная оптика 2010» (Санкт-

Петербург, 2010), на международной научной конференции «Измерительные и информационные технологии в охране здоровья», Метромед (Санкт-Петербург, 2011).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ. В том числе: 5 статей в рецензируемых научных изданиях; 9 статей в сборниках научных трудов.

Структура и объем работы.

Диссертационная работа изложена на 94 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы. Указатель литературы включает 125 источников, в том числе 42 отечественных и 83 зарубежных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 20 здоровых испытуемых (с 18 до 20 лет) и 72-х пациентов (с 18 до 35 лет) с ранними стадиями рассеянного склероза (продолжительность заболевания 5-7 лет) были проведены серии психофизических и электрофизиологических исследований. Группу здоровых испытуемых составили 10 мужчин и 10 женщин. Группу пациентов составили 37 мужчин и 35 женщин. У всех здоровых испытуемых острота зрения была не менее 1.0. У всех испытуемых с рассеянным склерозом не менее 0.9. У всех наблюдателей рефракция соответствовала норме.

Регистрацию зрительных вызванных корковых потенциалов проводили при помощи энцефалографа Телепат 102 фирмы «Мицар» и программного обеспечения, разработанного В.А. Пономаревым и Ю.Д. Кропотовым (Кропотов, 2010). Все вызванные потенциалы регистрировали монополярно от затылочного отведения относительно двух закороченных ушных электродов - от канала Oz, расположенного над затылочным бугром между O1 и O2, по схеме 10-20. Компьютер, при помощи которого проводили регистрацию вызванных потенциалов, был соединен с другим компьютером, осуществляющим стимуляцию так, чтобы обеспечить их синхронизацию. Усреднение проводили на 100 реверсивных повторений каждого стимула отдельно для каждой пространственной частоты для каждого испытуемого. Для вызванных потенциалов стимулы предъявляли монокулярно. Длительность стимула 500 мс, частота стимуляции 1 Гц. Момент начала каждого предъявления стимула был синхронизирован с его накоплением для усреднения.

В первой серии исследований принимали участие 20 здоровых испытуемых (10 мужчин и 10 женщин) и 96 пациентов (49 мужчин и 47 женщин). Проводили измерение контрастной чувствительности стандартным психофизическим методом «лестница» (Бардин, 1976). Для обеспечения этих исследований в нашей лаборатории С.В.Прониным были созданы программы генерации стимулов, их предъявления, расчет пространственно-частотных спектров сигнала. В качестве стимула

предъявляли решетки Габора различной пространственной частоты (в диапазоне пространственных частот от низких - 0.3 цикл/угл. град до высоких - 12 цикл/угл. град) с постепенным нарастанием контраста от 0 до 1 на однородном фоне. Решетки предъявляли монокулярно по 7 раз каждую в случайном порядке. Испытуемый нажимал на кнопку, когда начинал видеть решетку, и отпускал кнопку, когда переставал ее видеть. После измерения на мониторе высвечивалась кривая контрастной чувствительности со стандартными отклонениями.

Для сравнения с данными измерения пороговой контрастной чувствительности у тех же групп испытуемых, которые участвовали в первой серии исследований, была проведена вторая серия исследований с регистрацией зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн одной пространственной частоты: 20x20 ячеек с размером ячейки 24.8 угл. мин (1,21 цикл/град) и различным контрастом – 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32, 0.64. А также третья серия исследований - на шахматный паттерн разной пространственной частоты: 0.61, 1.21, 2.43, 4.85 цикл/угл. град (10x10, 20x20, 40x40, 80x80 ячеек по стороне) с постоянным контрастом (1.0). Характеристики стимула были выбраны в соответствии с рекомендациями ISCEV 1996 (Шамшинова, Волков, 1998). Программа стимуляции была написана С.В. Прониным и согласована с программой обработки вызванных потенциалов. Для того, чтобы можно было сравнивать характеристики ответов на шахматные паттерны с пространственно-частотными характеристиками зрительной системы, мы измеряли пространственную частоту шахматного рисунка по первой гармонике сложного спектра стимула, а именно как величину, обратную периоду одной из диагоналей данного стимула.

В четвертой серии исследований принимали участие 12 здоровых испытуемых (6 мужчин и 6 женщин) и 12 пациентов с рассеянным склерозом (7 мужчин и 5 женщин). Была проведена серия электрофизиологических исследований. В качестве стимулов использовали реверсивный шахматный паттерн с различным контрастом (0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32, 0.64), который предъявляли либо на равномерном сером фоне, либо на фоне структурированной помехи - аддитивном широкополосном (квазибелом) шуме. Помеху предъявляли вместе с шахматным паттерном в половине случаев. Размер ячейки помехи соответствовал размеру ячейки стимула – 27.5 угл. мин. Контраст шума был равен 0.3. Расстояние от испытуемого до экрана составляло 1.6 м.

Статистическую обработку всех данных регистрации ЗВП и визоконтрастометрии осуществляли методом двухвыборочного Т-теста с неравными дисперсиями. Достоверным отличием считалось значение $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Влияние пространственной частоты стимула на контрастную чувствительность здоровых испытуемых и испытуемых с рассеянным склерозом.

В первой серии исследований 20 здоровым испытуемым и 96 пациентам проводили измерение контрастной чувствительности. В результате анализа результатов, были получены данные, что у одних пациентов наблюдаются преимущественное снижение в области низких и средних, у других – в области высоких пространственных частот, у третьих – равномерно во всем диапазоне пространственных частот в отличие от здоровых испытуемых. Анализируя особенности течения заболевания у всех пациентов с рассеянным склерозом, мы пришли к выводу, что пациенты со снижением контрастной чувствительности во всем диапазоне пространственных частот (24 человека) являются наиболее тяжелыми, с быстрым течением стадий рассеянного склероза и продолжительностью заболевания более 10 лет. Нас интересовали пациенты с начальными проявлениями рассеянного склероза, поэтому в дальнейшем мы будем рассматривать только пациентов: со снижением контрастной чувствительности в области низких и средних пространственных частот и со снижением в области высоких пространственных частот.

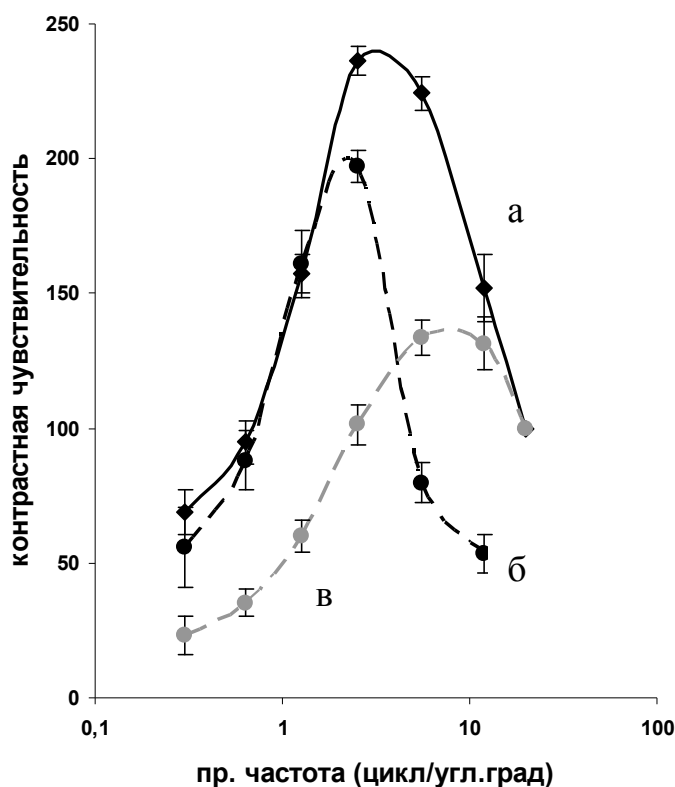


Рис. 1. Зависимость значений контрастной чувствительности от пространственной частоты стимула со стандартными отклонениями.
 а – группа здоровых наблюдателей, б – группа пациентов со снижением в области высоких пространственных частот, в – группа пациентов со снижением в области низких и средних пространственных частот. В основе разделения пациентов на группы лежит доминирование снижения контрастной чувствительности в видимом диапазоне пространственных частот.

На основе полученных данных была построена зависимость контрастной чувствительности от пространственной частоты стимула со стандартными отклонениями у здоровых наблюдателей и у пациентов с рассеянным склерозом (рис. 1). В результате анализа данных мы выделили две группы испытуемых с рассеянным склерозом.

В первую группу были включены пациенты с рассеянным склерозом с доминирующим снижением контрастной чувствительности в области высоких пространственных частот (5.5 - 12 цикл/угл.град) (рис. 1, б). В эту группу вошли 37 человек. Во вторую группу были включены пациенты с рассеянным склерозом с преимущественным снижением контрастной чувствительности в области низких и средних пространственных частот (0.3 – 5.5 цикл/угл. град) (рис. 1, в). В эту группу вошли 35 человек. Контрастная чувствительность группы здоровых испытуемых (рис. 1, а) достоверно отличается от одной группы пациентов на высоких пространственных частотах, а от другой – на низких и средних пространственных частотах ($p < 0,05$).

Две группы пациентов достоверно отличаются во всем диапазоне представленных пространственных частот. Поскольку магно-систему связывают с низкими и средними пространственными частотами (Куликовский, Робсон, 1999; Gouras, 1968; Kaplan, Snapley, 1986; Kulikowski, 1987; Lee, 1990; Livingston, Hubel, 1988, Bodak, 1988), можно предположить, что у пациентов с доминирующим снижением в области низких и средних пространственных частот наблюдаются нарушения в работе магно-системы. А поскольку парво-систему связывают с высокими пространственными частотами (Куликовский, Робсон, 1999; Gouras, 1968; Kaplan, Snapley, 1986; Kulikowski, 1987; Lee, 1990; Livingston, Hubel, 1988, Bodak, 1988), можно предположить, что у пациентов с доминирующим снижением в области высоких пространственных частот наблюдаются нарушения в работе парво-системы.

2. Вызванные потенциалы на шахматный паттерн одной пространственной частоты и различного контраста на однородном фоне.

Исходя из результатов измерения пороговой контрастной чувствительности, где были получены две группы пациентов с рассеянным склерозом, было построено два графика зависимости амплитуды ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов от контраста шахматного паттерна со стандартными отклонениями (рис. 2).

При контрасте шахматного паттерна от 0.02 до 0.16 и у здоровых испытуемых, и у всех пациентов с рассеянным склерозом ответ компонента N_1 не регистрируется. Компонент N_1 у здоровых субъектов появляется, только начиная с контраста шахматного паттерна 0.16, а у группы пациентов с доминирующим снижением в области высоких пространственных частот (5.5 - 12 цикл/угл. град) (по данным визоконтрастометрии) не выявляется и после контраста 0.16 (рис. 2, а). У группы пациентов с преимущественным снижением в области низких и средних пространственных частот (0.3 – 5.5

цикл/угл. град) (по данным визоконтрастометрии) компонент N_1 появляется, начиная с контраста шахматного паттерна 0,16, как и у здоровых испытуемых (рис. 2, б).

Что касается компонента P_1 , он выявляется при низких контрастах, начиная с контраста стимула 0,04. Для него характерно быстрое увеличение амплитуды с увеличением контраста и у здоровых испытуемых, и у всех пациентов. При сравнении

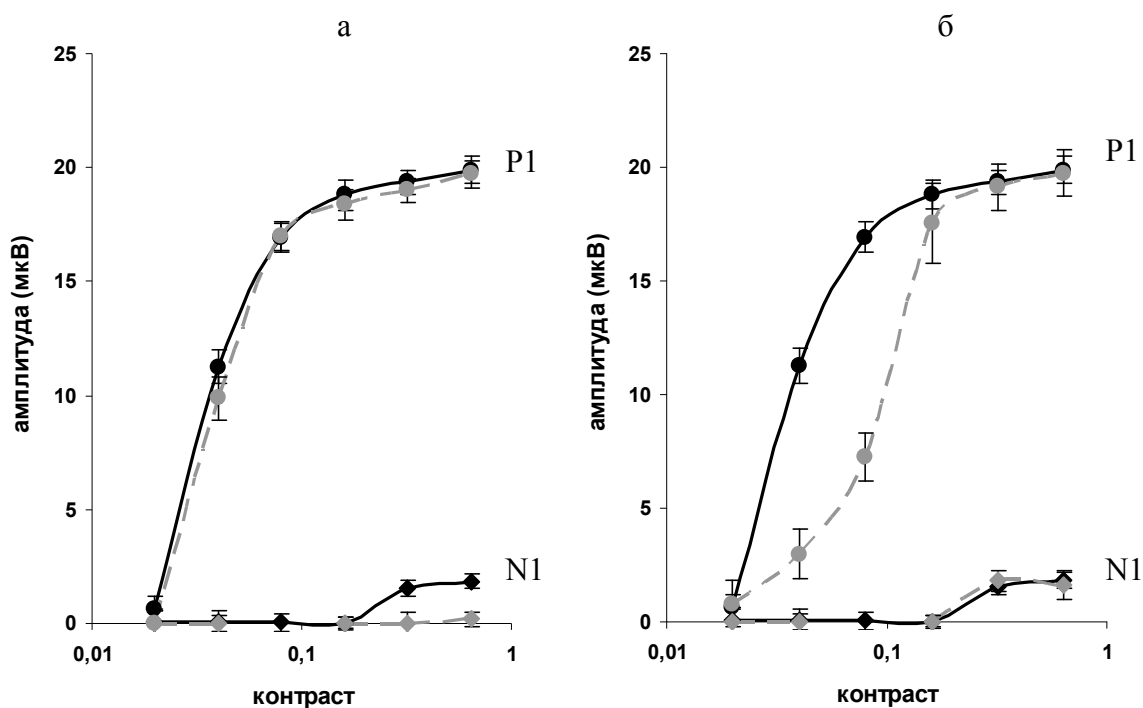


Рис. 2. Зависимость амплитуды ранних компонентов вызванных потенциалов от контраста шахматного паттерна (при пространственной частоте стимула 1,21 цикл/угл. град) со стандартными отклонениями. Регистрация зрительных вызванных потенциалов осуществлялась с центрального затылочного отведения - канала Oz. а – здоровые испытуемые и испытуемые с рассеянным склерозом со снижением в области высоких пространственных частот (по данным визоконтрастометрии); б – здоровые испытуемые и испытуемые с рассеянным склерозом со снижением в области низких и средних пространственных частот (по данным визоконтрастометрии).

амплитуды компонента P_1 у здоровой группы и у группы пациентов с доминирующим снижением в области высоких пространственных частот достоверных отличий не наблюдается (рис. 2, а). При сравнении амплитуды компонента P_1 у здоровой группы и у группы пациентов с преимущественным снижением в области низких и средних пространственных частот наблюдается достоверное снижение амплитуды компонента P_1 ($p < 0,05$) у здоровых наблюдателей от амплитуды компонента

P_1 у пациентов с рассеянным склерозом, начиная с контраста 0.04 (низкого контраста) (рис. 2, б).

3. Вызванные потенциалы на шахматный паттерн различной пространственной частоты и одного контраста на однородном фоне.

При сравнении данных группы пациентов со снижением контрастной чувствительности в области низких и средних пространственных частот (по данным визоконтрастометрии) и здоровых субъектов амплитуда компонента N_1 у пациентов достоверно ниже на низких и средних пространственных частотах ($p < 0,05$), а на высоких пространственных частотах достоверно не отличается. У группы пациентов со снижением в области высоких пространственных частот амплитуда компонента N_1 достоверно не отличается на низких и средних пространственных частотах от здоровых наблюдателей. Однако на высоких пространственных частотах амплитуда компонента N_1 достоверно ниже, чем у здоровых наблюдателей ($p < 0,05$).

При сравнении данных здоровых субъектов и группы пациентов со снижением контрастной чувствительности в области низких и средних пространственных частот амплитуда компонента P_1 на низких и средних пространственных частотах у здоровых наблюдателей достоверно выше, чем у наблюдателей с рассеянным склерозом ($p < 0,05$). Однако на высоких пространственных частотах амплитуда компонента P_1 достоверно не отличается. При сравнении данных здоровых субъектов и группы пациентов со снижением контрастной чувствительности в области высоких пространственных частот амплитуда компонента P_1 достоверно не отличается как на низких и средних, так и на высоких пространственных частотах.

Таким образом, данные психофизического исследования подтверждают электрофизиологические данные. У одной группы пациентов с рассеянным склерозом наблюдаются нарушения в области низких и средних пространственных частот, т.е. доминирует поражение крупноклеточной системы. У другой группы пациентов с рассеянным склерозом наблюдаются нарушения в области высоких пространственных частот, т.е. доминирует поражение мелкоклеточной системы. Полученные данные мы сопоставили с данными о принадлежности ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов N_1 к парво-, а P_1 - к магно-системам проводящих путей зрительного анализатора, исходя из разных свойств этих компонентов (Previc, 1987, 1988). Так, компонент N_1 более выражен при действии высококонтрастных стимулов, высоких пространственных и низких временных частот. Компонент P_1 - при действии низкоконтрастных стимулов, низких пространственных и высоких временных частот (Kulikowski, 1987, Куликовский, Робсон, 1999). Анализ полученных психофизических и электрофизиологических данных позволил предположить, что пациентов с рассеянным склерозом можно разделить на две группы. У одних пациентов доминируют нарушения в магно-, у других в парво-системе зрительного анализатора.

4. Влияние помехи на вызванные потенциалы здоровых испытуемых и испытуемых с рассеянным склерозом.

В третьей серии исследований у 12 здоровых испытуемых и у 12 испытуемых с рассеянным склерозом были измерены зрительные вызванные потенциалы на шахматный паттерн различного контраста на равномерном сером фоне и на фоне структурированной помехи. Полученные данные были усреднены (рис. 3).

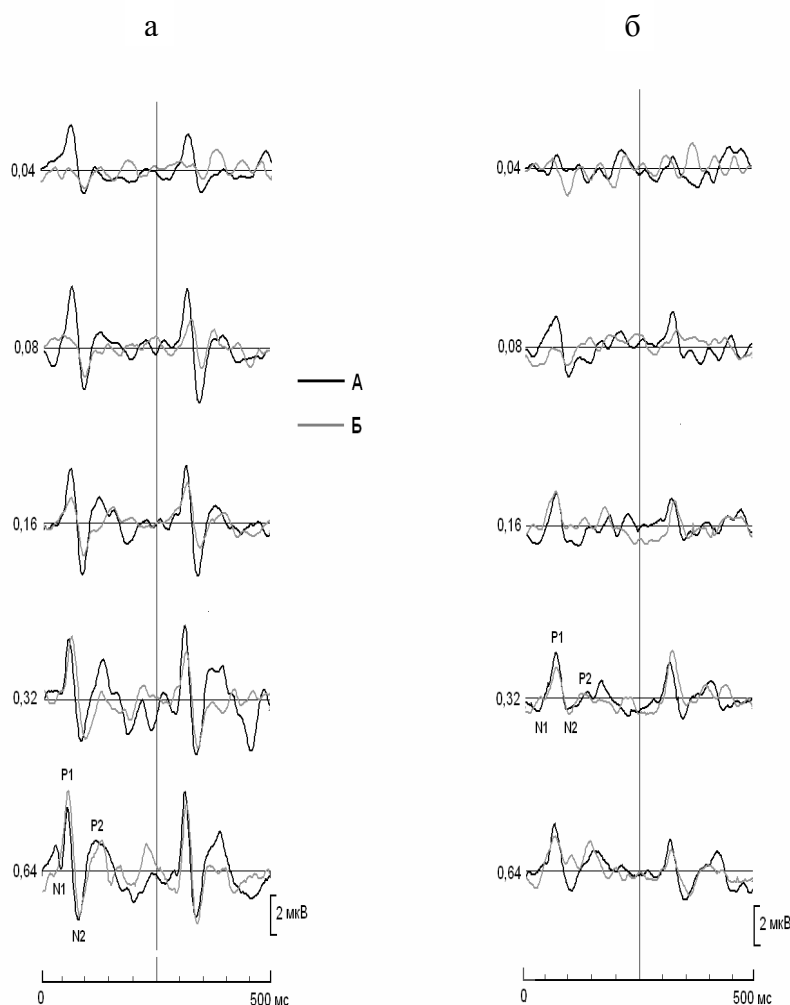


Рис. 3. Усредненные вызванные потенциалы при стимуляции шахматным паттерном различного контраста на однородном фоне и на фоне помехи (общее усреднение по ответам 12 здоровых и 12 пациентов на 100 предъявлений стимула каждому из них). а – данные здоровых наблюдателей; б – данные пациентов с рассеянным склерозом; А – при стимуляции на однородном фоне, Б – при стимуляции на фоне помехи.

В регистрируемых зрительных вызванных потенциалах нас интересовали два относительно ранних компонента: N_1 , P_1 , так как именно эти компоненты отражают активность магно- и парво-системы (Previc, 1987, 1988). Размах ранних компонентов вызванных потенциалов с увеличением контраста увеличивается и у здоровых испытуемых, и у пациентов, но более выражено у здоровых субъектов.

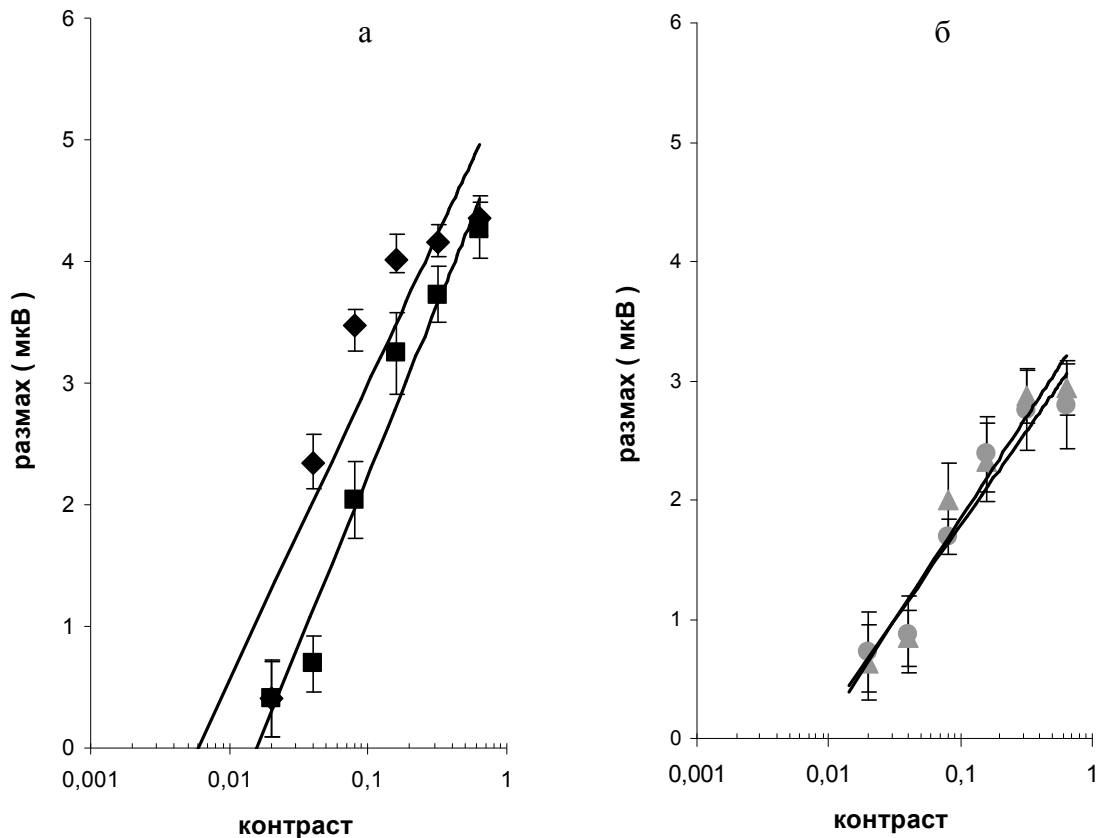


Рис. 4. Зависимость размаха ранних компонентов вызванных потенциалов от контраста шахматного паттерна на однородном сером фоне и на фоне помехи у здоровых испытуемых и пациентов с рассеянным склерозом. Регистрация ЗВП осуществлялась с центрального затылочного отведения - канала Oz. а – размах N1-P1 у здоровых субъектов, б – размах N1-P1 у пациентов. У здоровых испытуемых: линия тренда с ромбами - на однородном фоне, линия тренда с квадратами - на фоне помехи. У пациентов: линия тренда с треугольниками - на однородном фоне, линия тренда с кружками - на фоне помехи.

У здоровых испытуемых добавление структурированной помехи с контрастом 0,3 приводит к уменьшению размаха N_1-P_1 вызванного потенциала при четырех контрастах шахматного паттерна: 0.04, 0.08, 0.16, 0.32. У пациентов, по сравнению со здоровыми субъектами, достоверного снижения размахов ранних компонентов вызванных потенциалов не наблюдается. Отметим, что значения размахов этих компонентов при ранних контрастах при добавлении помехи у здоровых наблюдателей совпадают со значениями размахов у пациентов без помехи.

На основании зависимости размаха ранних компонентов вызванных потенциалов от контраста шахматного паттерна была проведена экстраполяция линии тренда, так как при малых контрастах стимула

амплитуда вызванного потенциала теряется в шуме электроэнцефалограммы (рис. 4). Точка пересечения линии тренда с осью абсцисс указывает на психофизический порог. Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что уровень внутреннего шума у пациентов выше, чем у здоровых испытуемых, что может быть обусловлено наличием патологического процесса, который затрагивает работу механизмов первичной фильтрации.

После проведенных психофизических и электрофизиологических исследований были изучены особенности клинических проявлений и жалоб со стороны зрительной системы у всех пациентов с рассеянным склерозом, которые участвовали в исследованиях. Так пациенты с доминирующим снижением контрастной чувствительности в области низких и средних пространственных частот предъявляли жалобы на нечеткость изображения крупных объектов, размытость контура и нарушение ориентации в пространстве. У пациентов с доминирующим снижением контрастной чувствительности в области высоких пространственных частот наблюдалось быстрое цветовое утомление, резкое снижение функциональной устойчивости центрального хроматического зрения, а также незначительное снижение остроты зрения, не поддающееся коррекции.

Обобщив все полученные нами психофизические и электрофизиологические данные, мы можем утверждать следующее. Во-первых, по данным психофизических и электрофизиологических исследований, пациентов с ранним рассеянным склерозом действительно можно разделить на две группы: с нарушением в области низких и средних пространственных частот (доминирование нарушений крупноклеточной системы - магно- системы) и с нарушением в области высоких пространственных частот (доминирование нарушений мелкоклеточной системы - парво-системы). И, во-вторых, полученные данные подтверждают различия в особенностях клинической симптоматики разных групп пациентов в процессе развития рассеянного склероза. Наши результаты также были подтверждены клиницистами (Коваленко, Бисага, 2011). Особый интерес представляет сравнение наших результатов с исследованиями других авторов, проведенных с помощью широкого спектра иммунологических и нейробиологических маркеров (Lucchinetti, 2000). Согласно этим данным пациентов с рассеянным склерозом также можно разделить на две основные группы по иммунологическим и нейробиологическим показателям. Таким образом, выбор биологической модели избирательного поражения магно- и парво-каналов для изучения этих каналов оправдан.

ВЫВОДЫ

1. В результате измерения контрастной чувствительности у здоровых испытуемых и у испытуемых на ранних стадиях рассеянного склероза установлено, что у пациентов, по сравнению со здоровыми испытуемыми, доминирует снижение контрастной чувствительности либо в диапазоне низких и средних, либо в области высоких пространственных частот. Эти изменения чувствительности в определенной полосе пространственных

частот отражают у одних пациентов избирательные нарушения в работе магно-системы, а у других пациентов в работе парво-системы.

2. В электрофизиологических исследованиях у здоровых испытуемых изучена взаимосвязь ранних компонентов вызванных потенциалов с работой магно- и парво-каналов зрительной системы. Показано, что компонент N1 более выражен при действии высококонтрастных стимулов и высоких пространственных частот, вероятно, он отражает работу парво-клеточной системы. Компонент P1 более выражен при действии низкоконтрастных стимулов и низких пространственных частот, вероятно, он отражает работу магно-клеточной системы зрительного анализатора.

3. Измерения изменения амплитуды этих компонентов у больных позволили выделить те же две группы пациентов, что и выделенные субъективным психофизическим методом визоконтрастометрии. У одной группы доминируют нарушения чувствительности к высококонтрастным стимулам в области высоких пространственных частот. У другой группы - к низкоконтрастным стимулам в области низких и средних пространственных частот.

4. Полученные психофизические и электрофизиологические данные были сопоставлены с особенностями клинической картины заболеваний у двух групп пациентов. Так, у пациентов с доминированием нарушений в работе парво-системы наблюдались клинические проявления, характерные для дисфункции парво-системы. А у пациентов с доминированием нарушений в работе магно-системы наблюдались клинические проявления, характерные для дисфункции магно-системы.

5. В исследованиях помехоустойчивости на основании сравнительного анализа ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов в ответ на предъявление шахматного паттерна разного контраста на равномерном фоне и на фоне структурированной помехи установлено, что у здоровых испытуемых размах ранних компонентов $N_1 - P_1$ в 2-3 раза выше, чем у пациентов в обеих группах. Добавление внешней помехи к стимулу приводит к снижению размаха компонентов $N_1 - P_1$ у здоровых испытуемых более чем в 2 раза. У пациентов размах ранних компонентов $N_1 - P_1$ не снижается, что, возможно, связано с увеличением уровня внутреннего шума, связанного с патологическим процессом, возникающим в нейронных путях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Хараузов А.К., Шелепин Ю.Е., Пронин С.В., Красильников Н.Н., Муравьева С.В. Сравнительные электрофизиологические и психофизические измерения пространственно-частотных характеристик зрительной системы в условиях помехи // Опт. журн. -1999 – Т. 66, №10. - С. 46-51

2. Хараузов А.К., Шелепин Ю.Е., Пронин С.В., Красильников Н.Н., Муравьева С.В. Зрительные вызванные потенциалы при дихоптическом

- предъявлении тестовых синусоидальных решеток и помехи // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2001.- Т.87, №2. - С. 261-270.
3. Муравьева С.В., Шелепин Ю.Е., Дешкович А.А. Зрительные вызванные потенциалы человека на шахматный паттерн разного контраста в условиях помехи при рассеянном склерозе // Росс. Физиол. журн. им И. М. Сеченова – 2004 - Т. 90, №4.- С. 463-473.
4. Муравьева С.В., Дешкович А.А., Шелепин Ю.Е. Магно- и парвосистемы человека и избирательные нарушения их работы // Росс. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.- 2008. Т. 94, №6 . С. 637-649. Переведена. Murav'eva S.V., Dshkovich A.A., Shelepin Y.E. The Human Magno and Parvo Systems and Selective Impairments of Their Functions // Neuroscie. and Behav. Physiol. - 2009. - V. 39, № 6b. - P. 535-543.
5. Муравьева С.В., Пронин С.В., Шелепин Ю.Е. Контрастная чувствительность зрительной системы человека // Экспериментальная психология. - 2010. – № 3. - С. 5-20.
6. Муравьева С.В., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю., Шелепин Ю.Е. Пространственно-частотные каналы зрительной системы при рассеянном склерозе // Сенсорные системы - 2013 - Т. 27, № 2. – С. 130-143 (в печати).

Статьи в сборниках научных трудов и тезисы докладов:

1. Narauzov A.K., Shelepin Yu.E., Muravyova S.V. Electrophysiological and psychophysical measurements of spatial-frequency characteristics in suprathreshold conditions // Perception. – 1998. – V. 27, suppl. – P. 64.
2. Muravyeva S.V., Pronin S.V., Merkuliev A.V., Shelepin Y.E. Internal noise level in patients with Multiple Sclerosis // Programm –Abstracts of NATO Advanced Study Institute. «Modulation of Neuronal Signaling: Implications for Visual Perception». - 2000. – P. 52-53.
3. Muravyova S.V., Krasilnikov N.N., Shelepin Y.E., Dshkovich A.A. Does internal noise increased in the visual system of the patients with multiple sclerosis? // Perception. - 2001. – V. 30. – P. 113-114.
4. Muravyova S.V., Komashnya A.V., Shelepin Y.E., Dshkovich A.A. Multiple sclerosis patients: MRI localisation and VEPs to checkerboard patterns in noise // Perception. - 2002. - V. 31. – P. 167.
5. Шелепин Ю.Е., Хараузов А.К., Дешкович А.А., Красильников Н.Н., Муравьева С.В. Внутренний шум как мера функционального состояния мозга человека // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». Сборник «Поленовские чтения» - 2005 : Изд-во «Человек и здоровье». – С.30.
6. Muravyova S.V., Dshkovich A.A, Fokin V.A., Shelepin Y.E. The properties of internal noise in the visual system of patients with multiple sclerosis // Perception. - 2006. - V. 35. - P. 130.
7. Muravyova S.V., Shelepin Y.E., Dshkovich A.A. Changes in magnocellular and parvocellular pathways in patients with an early stage of multiple sclerosis // Perception. - 2007. – V. 36. – P. 141.

8. Муравьева С.В., Шелепин Ю.Е. Контрастная чувствительность и внутренний шум у пациентов с рассеянным склерозом (психофизические и электрофизиологические методы исследования) // Материалы 2 Всероссийской научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». - Санкт-Петербург. - 2009. - С. 17-18.
9. Муравьева С.В., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю., Шелепин Ю.Е. Сравнение результатов картирования головного мозга методом зрительных вызванных потенциалов, магниторезонансной томографии и тензорной трактографии при ранних стадиях рассеянного склероза // Сборник научных трудов международной научной конференции. Измерительные и информационные технологии в охране здоровья. Метромед - 2011. - С. 232-233.