Болезнь Паркинсона (БП) – второе в мире по распространенности нейродегенеративное заболевание, зачастую приводящее к инвалидизации и значительному снижению качества жизни.

Для снижения тяжести симптомов используется медикаментозная терапия, в частности, препарат леводопа – предшественник дофамина. Если медикаментозная терапия не дает удовлетворительный эффект (при длительном приеме леводопы часто как побочный эффект развиваются т.н. лекарственные дискинезии – непроизвольные движения, – которые не корректируются препаратами, а наоборот, усиливаются на фоне лекарств), единственным доступным на сегодня способом облегчения симптомов остается *DBS* (*deep brain stimulation* – глубинная стимуляция мозга). Электроды для *DBS* устанавливаются в подкорковые ядра в системе базальных ганглиев – бледный шар или субталамическое ядро (СТЯ), – и после подключения к генератору на контакты подается высокочастотная электрическая стимуляция, воздействующая на активность нейронов и нервных волокон в области стимуляции [[1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R1)], что позволяет снизить выраженность симптомов. Наряду с лекарственной терапией, *DBS* ядер базальных ганглиев имеет доказанную клиническую эффективность [[2](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R2)]. Установка *DBS*-систем предоставляет уникальную возможность непосредственной записи активности СТЯ в мозге пациентов с двигательными расстройствами. Эффективность при БП других воздействий, в частности, неинвазивной стимуляции *TMS*, не доказана; существуют единичные исследования, где показано временнóе позитивное влияние *TMS* моторной коры на паркинсонические симптомы [[3](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R3), [4](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R4)], но прямое воздействие на базальные ганглии, функционирование которых нарушается при БП, *TMS* не может обеспечить из-за ограничения по глубине безопасного воздействия (около 3 см) [[5](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R5)]. Этот метод может служить только потенциальным дополнением к основной терапии, т.к. ни степень эффективности, ни удобство использования не позволяют рассматривать его как полноценную альтернативу *DBS*.

Одним из основных нейрофизиологических биомаркеров болезни Паркинсона считается повышенная осцилляторная активность в СТЯ в частотном β-диапазоне.

Первые указания на то, что β-активность в СТЯ может рассматриваться как потенциальный биомаркер БП, появились два десятилетия назад [[6](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R6)]. Существует много свидетельств того, что β-осцилляции становятся менее выраженными при приеме леводопы и на фоне *DBS* стимуляции, а масштаб снижения β-осцилляций коррелирует с выраженностью клинических улучшений [[7](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R7)]. Однако параметр средней спектральной мощности β-осцилляций в широком диапазоне частот (13–30 Гц) представляется довольно неспецифичным показателем [[8](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R8)], что обуславливает необходимость поиска более чувствительных и специфичных коррелятов различных патофизиологических проявлений БП.

Неинвазивные методы, такие как ЭЭГ, не столь информативны в изучении нейрофизиологии БП, как непосредственная запись активности базальных ганглиев методами локальных потенциалов и микроэлектродной регистрации. ЭЭГ-исследования при БП, в которых исследовали связь сигналов с медикаментозным состоянием и моторными симптомами, дают противоречивые [[9](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R9)]; в одной работе показали, что после приема леводопы мощность β-осцилляций в центрально-теменных отведениях (*C*4, *P*3, *P*4, *Pz*) повышается, и величина повышения отрицательно коррелирует со степенью снижения симптомов по шкале *MDS-UPDRS* III [[10](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R10)]. Однако в других исследованиях связи ЭЭГ с двигательными симптомами и приемом леводопы не было обнаружено [[11](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R11), [12](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R12)].

Множество научных данных указывает на функциональную неоднородность частотного β-диапазона с возможностью выделения двух β-поддиапазонов – низкочастотного (13–19 Гц) и высокочастотного (20–30 Гц). Так, согласно результатам исследования *S.* *Marceglia* *et al.* [[13](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R13)], дофамин по-разному влияет на эти два поддиапазона. Авторы наблюдали нелинейную корреляцию между низко- и высокочастотной β-активностью в локальных потенциалах СТЯ; корреляция спектральной мощности в двух указанных диапазонах была заметно выражена при недостатке дофамина в периоде выключения и снижалась после приема леводопы [[13](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R13)].

В недавнем исследовании *A. Oswal et al.* [[14](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R14)] показали, что нейронные цепи, задействованные в генерации низко- и высокочастотной β-активности, пространственно и функционально разделены. Они показали, что когерентность между дополнительной моторной областью и СТЯ в высокочастотном (21–30 Гц), но не низкочастотном (13–21 Гц) β-поддиапазоне коррелирует с плотностью волокон “гиперпрямого” пути, который соединяет эти две структуры. Авторы предположили, что высокочастотный β-диапазон отражает функциональную связь, опосредованную преимущественно “гиперпрямым” путем (проекции, идущие от моторной коры к СТЯ напрямую), тогда как низкочастотный β-поддиапазон связан с “непрямым” путем (проекции, идущие от коры к СТЯ через ряд структур). Опираясь на результаты исследования, авторы предположили, что терапевтический эффект *DBS* СТЯ преимущественно связан с подавлением активности в низкочастотном β-диапазоне.

Поиск нейрофизиологических маркеров патологической активности БП имеет большое значение для развития технологий *DBS*. Различение патологической и физиологической активности важно для персонализации настроек “классической” *DBS*. Стимуляция может проводиться с использованием разных комбинаций контактов электродов, и сейчас подбор оптимальных настроек осуществляется неврологом на основании клинической картины без учета особенностей активности мозга, что делает процедуру настройки длительной и трудоемкой. Выделение патологических паттернов в нейронной активности СТЯ в области вживления электрода и исследование их ассоциации с двигательными симптомами БП позволит в будущем значительно упростить процедуру подбора оптимальной программы стимуляции.

Кроме того, одна из перспективных технологий – адаптивная *DBS* с обратной связью – предполагает настройку стимуляции в зависимости от текущей активности мозга. Поэтому для данного подхода крайне важно различать характеристики патологической и физиологической нейронной активности и исследовать ее корреляции с двигательными симптомами.

Хотя в большинстве исследований в качестве показателя ритмической активности в различных частотных диапазонах используется средняя спектральная мощность в указанном диапазоне, перспективным представляется изучение и других спектральных параметров – например, частотных характеристик, таких как пиковая частота осцилляций. Цель настоящего исследования – изучить функциональные различия низкочастотного и высокочастотного β-диапазонов при болезни Паркинсона и связь этих диапазонов с двигательными симптомами и медикаментозным состоянием. С этой целью проанализировали ряд параметров локальных потенциалов: среднюю спектральную плотность, количество пиков, пиковую частоту и амплитуду в обоих поддиапазонах β-частот.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие шесть пациентов с болезнью Паркинсона (44–62 года, средний возраст 52.8 ± 8.2 года, 5 женщин) ([табл. 1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#T1)). Критерием включения в исследование было отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, психиатрических нарушений, положительный ответ на лекарственную терапию, наличие дискинезий. Всем пациентам была проведена операция по вживлению электродов для *DBS* в ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” (г. Москва).

Таблица 1.

Сводная таблица с информацией о пациентах, включенных в исследование

| **Пациент** | **Пол** | **Возраст** | **Длительность заболевания, лет** | ***LED* (эквивалентная доза леводопы)** | ***UPDRS*3выкл/вкл до операции** | **Гипокинезиявыкл/вкл до операции** | **Ригидностьвыкл/вкл до операции** | **Треморвыкл/вкл до операции** | ***UPDRS*3выкл/вкл, 1 день** | ***UPDRS*3выкл/вкл, 5 день** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | ж | 47 | 20 | 1212.5 | 51/16 | Справа: 9/1Слева: 12/5 | Справа: 5/2Слева: 7/2 | Справа: 1/0Слева: 0/0 | 42/24 | 28/8 |
| 2 | ж | 62 | 14 |    2460 | 54/18 | Справа: 12/3Слева: 11/4 | Справа: 5/0Слева: 6/2 | Справа: 1/0Слева: 1/0 | 57/15 | 48/16 |
| 3 | ж | 44 | 8 | 880 | 57/12 | Справа: 10/1Слева: 10/2 | Справа: 6/2Слева: 5/0 | Справа: 5/0Слева: 2/0 | 41/15 | 52/13 |
| 4 | м | 62 | 13 |    3800 | 66/25 | Справа: 14/5Слева: 12/3 | Справа: 7/3Слева: 7/5 | Справа: 1/0Слева: 1/0 | 26/10 | 54/10 |
| 5 | ж | 56 | 9 | 500 | 51/23 | Справа: 9/4Слева: 12/9 | Справа: 3/2Слева: 5/3 | Справа: 0/0Слева: 5/0 | 35/22 | 26/15 |
| 6 | ж | 46 | 8 | 1511.5 | 48/11 | Справа: 6/1Слева: 11/3 | Справа: 3/1Слева: 6/3 | Справа: 3/Слева: 5/ | 49/11 | NA/NA |

Электроды для *DBS* (*St. Jude*, модель 6178) были имплантированы в СТЯ билатерально с наружным выведением. Указанная модель электродов имеет 8 контактов для регистрации сигналов, как показано на [рис 1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F1). Локальные потенциалы регистрировали у пациентов в состоянии спокойного бодрствования на первый и пятый день после операции. В течение 12 ч до записи пациенты не принимали препараты леводопы. Во время записи пациенты располагались в кресле. Записи состояли из двух частей: до (в периоде выключения) и после приема леводопы (в периоде включения). В рамках исследования пациенты получали дозу, в 1.5 раза превышающую стандартную индивидуальную дозу леводопы.

Рис. 1.

Схема получения и обработки локальных потенциалов. *А* – электрод для глубинной стимуляции мозга, схема расположения контактов на электроде и пример исходных сигналов; *Б* – исходный спектр и апериодическая компонента сигнала; *В* – “уплощенный” спектр после вычитания апериодической компоненты; *Г –* изолированный пик осцилляций.



Двигательные симптомы оценивались неврологом по шкале *UPDRS* перед обоими этапами исследования (в периоде выключения и периоде включения). Степень выраженности ригидности и гипокинезии оценивали отдельно для верхних и нижних конечностей левой и правой сторон тела, затем значения суммировали по каждой стороне. Пациенты, включенные в исследование, не являлись тремор-доминантными, поэтому данный симптом в рамках исследования не анализировали.

*Обработка и анализ сигналов.* Предварительную обработку записей локальных потенциалов проводили при помощи скриптов на основе пакета *MNE Python* [[15](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R15)]. Предварительно локальные потенциалы были отфильтрованы полосовым фильтром в диапазоне 1–500 Гц, также был применен режекторный фильтр 50 Гц, участки записи с артефактами движения удаляли. Во всех записях были выделены 130-секундные (после удаления артефактов) интервалы для периодов включения и выключения. На основании паттернов нейронной активности, которую регистрировали с помощью микроэлектродов интраоперационно в ходе вживления электродов для *DBS*, определяли локализацию имплантированных электродов относительно границ СТЯ. Согласно этим данным, у всех пациентов все контакты электродов, кроме верхних, были расположены внутри СТЯ.

На основе регистрации сигналов с 8 контактов каждого электрода (монополярных отведений) путем попарного вычитания получали 15 биполярных отведений. Такие биполярные отведения в большей степени, чем монополярные, отражают активность внутри СТЯ, т.к. такой подход позволяет уменьшить влияние активности отдаленных источников на анализируемый сигнал. Для всех биполярных локальных потенциалов рассчитывали спектральную плотность мощности в частотном диапазоне 1–50 Гц по методу Уэлча ([рис. 1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F1), *Б*). Затем выделяли из спектров апериодическую компоненту (экспоненциальную составляющую, которая, как предполагается, отражает случайную активность, нейронный шум) и периодическую компоненту (пики осцилляторной активности), используя метод, описанный в статье *T. Donoghue et al.* и реализованный в программном пакете для *Python FOOOF* [[16](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R16)]. Мы анализировали “уплощенные” спектры, рассчитывая среднюю спектральную плотность мощности (“спектральную мощность”) в низкочастотном и высокочастотном β-диапазонах ([рис. 1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F1), *В*). Кроме того, мы анализировали осцилляторные пики в низкочастотном (13–20 Гц) и высокочастотном (20–30 Гц) β-поддиапазонах и получали пиковые частоты (значение частоты, соответствующее максимуму пика) и пиковые амплитуды (высоту пика в относительных единицах) для всех выделенных пиков осцилляций в интересующих нас диапазонах ([рис. 1](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F1), *Г*).

Статистический анализ проводили в среде *R v* 4.1.0 ([https://www.R-project.org/](https://www.r-project.org/)). Мы анализировали следующие параметры локальных потенциалов: долю биполярных отведений, где присутствуют пики осцилляций в каждом из поддиапазонов; пиковую частоту; амплитуду пиков осцилляций; среднюю спектральную мощность в двух β-поддиапазонах. Изучали, как связаны эти параметры с медикаментозным состоянием и тяжестью двигательных симптомов, оцененных по шкале *UPDRS* (*UPDRS*3, гипокинезия, ригидность).

Для каждого пациента все параметры были рассчитаны для левого и правого СТЯ на первый и пятый день после операции: медианные значения вычисляли по всем биполярным отведениям. Таким образом, от каждого пациента в ходе анализа учитывали восемь наблюдений, соответствующих сочетанию трех условий: два медикаментозных состояния (период включения и период выключения), два дня регистрации сигналов (1-й и 5-й день после операции) и два ядра (в левом и правом полушарии).

Мы сравнивали параметры активности СТЯ в периодах включения и выключения при помощи парного теста Вилкоксона. Чтобы проверить, связаны ли данные параметры с двигательными симптомами, мы использовали линейные модели со смешанными эффектами [[17](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R17)] и корреляцию Спирмена. Анализ на основе моделей со смешанными эффектами был реализован с помощью пакетов *R lme4* [[18](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R18)] и *lmerTest* [[19](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R19)]. Степень выраженности симптома рассматривали как фиксированный эффект, а пациент, т.е. фактор индивидуальной изменчивости нейронной активности, – как случайный эффект. Значимость фиксированных эффектов оценивали с помощью приближения Кенварда-Роджера для степеней свободы [[20](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R20)]. В ходе анализа значения *p-value* < 0.05 рассматривали как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Влияние медикаментозного состояния на низко- и высокочастотные β-осцилляции.* Чтобы оценить распространенность низкочастотных и высокочастотных β-осцилляций в объеме СТЯ, мы подсчитали количество биполярных отведений с одиночными пиками осцилляций в низкочастотном и высокочастотном β-поддиапазонах и вычислили процентное соотношение таких отведений от общего числа отведений в СТЯ каждого полушария (15 отведений). Высокочастотные β-пики были шире распространены в СТЯ по сравнению с низкочастотными (медианы 46.7 и 6.7% соответственно, парный тест Вилкоксона, *p* < 0.001) ([рис. 2, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F2)) (объединенные данные по периодам включения и выключения). Это различие сохранялось и для периода включения, и для периода выключения по отдельности (*p* < 0.001 в обоих случаях) ([рис. 2](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F2), *Б*).

Рис. 2.

Распространенность низкочастотных и высокочастотных β-пиков в субталамическом ядре (СТЯ). *A* – боксплоты, показывающие распространенность β-пиков обоих поддиапазонов в СТЯ независимо от медикаментозного состояния. *Б* – боксплоты, показывающие распространенность β-пиков в обоих поддиапазонах отдельно для выключенного и включенного состояния пациента.



Средняя спектральная мощность была ниже в периоде включения, чем в периоде выключения, в обоих β-поддиапазонах: низкочастотном (медианы 0.063 в периоде выключения и –0.1 в периоде включения, *p* < 0.001) и высокочастотном (медианы 0.24 в периоде выключения и 0.05 в периоде включения, *p* < 0.001) ([рис. 3](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F3), *Б*).

Рис. 3.

Активность субталамического ядра (СТЯ) при различных медикаментозных состояниях пациентов (включенном и выключенном). *А* – усредненная спектральная мощность осцилляций для локальных потенциалов субталамического ядра, включенных в исследование (после удаления экспоненциального компонента). *А*, вверху – распространенность осцилляторных пиков в СТЯ в зависимости от медикаментозного состояния и β-поддиапазона. *А*, внизу – средняя спектральная мощность в зависимости от медикаментозного состояния и бета-поддиапазона. *Б* – изменение параметров высокочастотных β-пиков в зависимости от медикаментозного состояния. *Б*, вверху – боксплоты, показывающие изменение пиковой частоты осцилляций после приема леводопы. *Б*, внизу – боксплоты, показывающие изменение амплитуды осцилляций после приема леводопы.



Поскольку в низкочастотном β-поддиапазоне мы обнаружили слишком мало пиков осцилляций, далее анализировали только параметры высокочастотных β-пиков. После приема леводопы амплитуда высокочастотных β-пиков значительно уменьшилась (медианы 0.45 и 0.29, *p* < 0.001) ([рис. 3](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F3), *В*), а пиковая частота осцилляций сместилась вправо, в сторону более высоких частот (медианы 24.3 и 26.8 Гц, *p* = 0.029) ([рис. 3](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F3), *В*).

*Связь низкочастотных и высокочастотных β-осцилляций с двигательными симптомами.* Спектральная мощность осцилляций была сильнее связана с двигательными симптомами в низкочастотном β-поддиапазоне, чем в высокочастотном. Средняя спектральная мощность в низкочастотном β-поддиапазоне положительно коррелировала с оценками по всем трем исследуемым шкалам двигательных нарушений: гипокинезией (*p* = 0.008, *R*2 = 0.17, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)), ригидностью (*p* < 0.001, *R*2 = = 0.31, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)) и оценкой *UPDRS*3 (*p* = 0.001, *R*2 = 0.23, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)). В отличие от низкочастотного поддиапазона, мощность в высокочастотном β-поддиапазоне коррелировала только с оценкой ригидности (*p* < 0.001, *R*2 = 0.17, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)). Корреляции с гипокинезией не было выявлено (*p* > 0.05, *R*2 = 0.01, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)), как и корреляции с суммарной оценкой по шкале *UPDRS*3 (*p* = 0.008, *R*2 = = 0.05, [рис. 4, *A*](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4)).

Рис. 4.

Взаимосвязь параметров активности субталамического ядра (СТЯ) и степени выраженности двигательных симптомов. *А* – связь средней спектральной мощности осцилляций в двух β-поддиапазонах с выраженностью двигательных симптомов, оцененных по шкале *UPDRS*: гипокинезия, ригидность и общий балл *UPDRS*3. *Б –* связь параметров высокочастотных β-пиков с выраженностью двигательных симптомов.



Поскольку низкочастотные β-пики, выделенные на спектрах в СТЯ в ходе анализа, были слишком малочисленными, связь клинических симптомов БП и параметров осцилляций анализировалась только для высокочастотного β-диапазона. Амплитуда высокочастотных β-пиков менялась аналогично средней спектральной мощности в том же диапазоне: мы обнаружили слабую положительную корреляцию с оценкой ригидности (*p* < < 0.001, *R*2 = 0.177, [рис. 4](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4), *Б*); связь с оценками гипокинезии (*p* = 0,002, *R*2 = 0.029, [рис. 4](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4), *Б*) и *UPDRS*3 (*p* = 0.02, *R*2 = 0.052, [рис. 4](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4), *Б*) была пренебрежимо слабой.

Второй исследованный параметр, пиковая частота осцилляций, показал слабую отрицательную корреляцию со шкалой ригидности (*R*2 = 0.13, *p* < < 0.001): чем выше была оценка по шкале ригидности, тем меньше была пиковая частота осцилляций в высокочастотном β-диапазоне ([рис. 4](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#F4), *Б*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Главной целью настоящей работы было выявление параметров локальных потенциалов СТЯ, специфически связанных с двигательными симптомами при болезни Паркинсона. В центре нашего внимания было именно на β-диапазоне осцилляций, т.к. в большинстве источников говорится о его связи с медикаментозным состоянием и двигательными нарушениями у пациентов с БП [[7](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R7), [21](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R21)]. Однако в данном исследовании, принимая во внимание работы, указывающие на функциональную неоднородность данного диапазона частот [[13](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R13), [14](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R14)], было принято решение разделить β-осцилляции на два частотных поддиапазона с целью поиска более чувствительных и специфичных коррелятов для отдельных двигательных симптомов среди параметров осцилляций в указанных поддиапазонах.

В некоторых аспектах низкочастотный и высокочастотный β-поддиапазоны вели себя сходным образом. Полученные нами данные о том, что осцилляции в обоих поддиапазонах реагируют на прием леводопы, согласуются с литературными источниками; спектральная мощность β-осцилляций после приема леводопы уменьшалась, распространенность осцилляторной активности в объеме СТЯ падала.

Но помимо сходных эффектов был обнаружен ряд различий между β-поддипазонами. Прежде всего, стоит отметить более широкую распространенность высокочастотных β-пиков в СТЯ по сравнению с низкочастотными. Малочисленность обнаруженных пиков осцилляций в низкочастотном поддиапазоне затруднила детальный анализ их параметров, хотя именно в этом диапазоне среднее значение спектральной мощности коррелировало с оценками всех анализируемых двигательных симптомов. В то же время средняя спектральная мощность высокочастотных β-осцилляций коррелировала только с оценками по шкале ригидности.

Для высокочастотного β-поддиапазона удалось выделить и проанализировать больше параметров, причем все три исследованных параметра – средняя спектральная мощность, пиковая частота, амплитуда пика – значимо изменялись в зависимости от медикаментозного состояния. Два дополнительных параметра потенциально могут раскрыть больше информации о состоянии пациента, это позволяет говорить о том, что высокочастотный β-поддиапазон имеет большее значение при анализе медикаментозного состояния. В то время как средняя спектральная мощность и амплитуда пика взаимосвязаны, и можно ожидать их согласованного изменения, изменения в частоте пика осцилляций может отражать принципиально иные процессы в нейронных сетях – например, вовлечение дополнительных популяций нейронов, что, предположительно, облегчает моторный контроль при БП [[22](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R22)], или переход между разными функциональными состояниями [[23](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R23)]. Результаты немногочисленных исследований, изучающих изменение частоты осцилляций в связи с болезнью Паркинсона и уровнем дофамина, неоднозначны [[24](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R24), [25](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R25)]. Но часть из них демонстрирует конкордантные сдвиги между частотой и уровнем дофамина [[26](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R26)], что соответствует нашим наблюдениям (повышение частоты пика β-осцилляций при переходе из выключенного во включенное состояние) и говорит, что пиковая β-частота является потенциальным биомаркером двигательных нарушений.

Наблюдаемые различия характеристик активности в двух β-поддиапазонах хорошо укладываются в рамки представления о пространственном и функциональном разделении их источников. *A. Oswal et al.* получили свидетельства в пользу функциональной сегрегации двух поддиапазонов: согласно результатам их исследования, низкочастотные β-осцилляции связаны с “непрямым” путем, который соединяет кору и базальные ганглии через стриатум, а высокочастотный β-поддиапазон – с “гиперпрямым” путем, соединяющим дополнительную моторную область коры с СТЯ напрямую [[14](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R14)]. Взяв за основу наблюдаемые в клиническом исследовании явления, авторы разработали вычислительную модель для симуляции нейронных процессов, способных генерировать эмпирически наблюдаемые ритмические осцилляции. В нее включили два парных возбуждающе-тормозных сетевых генератора: кортикальную сеть с проекциями к подкорковым структурам, порождающую высокочастотную β-активность в базальных ганглиях (“гиперпрямой” путь), и реципрокные подкорковые контуры, способные генерировать низкочастотные β-осцилляции (“непрямой” путь). Согласно этой модели, при БП может повышаться активность в “гиперпрямом” пути, что выражается в усилении высокочастотной β-активности и, вероятно, опосредует возникновение избыточной синхронизации осцилляций в низкочастотном β-диапазоне в подкорковых структурах, которая, в свою очередь, может служить основой развития двигательных дисфункций. Эта модель хорошо согласуется с результатами нашего исследования, указывающими на разную специфичность низкочастотного и высокочастотного β-поддиапазонов по отношению к двигательным симптомам (лекарственная терапия и разные паркинсонические симптомы).

Как же пространственное разделение источников осцилляций в двух β-поддиапазонах связано со специфичностью к разным двигательным симптомам? В литературе существуют свидетельства в пользу того, что в основе симптомов гипокинезии и ригидности могут лежать разные нейрофизиологические механизмы. *M.D. Johnson et al.* в исследовании на макаках-резусах показали, что снижение степени выраженности ригидности и гипокинезии на фоне *DBS* стимуляции коррелирует с активацией разных нейронных путей [[27](https://sciencejournals.ru/view-article/?j=chelfiz&y=2023&v=49&n=5&a=ChelFiz2370036Saifulina#R27)]. Это позволяет предположить, что нарушения двигательного контроля, выражающиеся в повышенном мышечном тонусе (ригидность) и замедленности произвольных движений (гипокинезия), обусловлены разными нейронными источниками, которые, в свою очередь, могут генерировать осцилляции в разных β-поддиапазонах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что низкочастотная β-активность отражает двигательные симптомы неспецифически, в то время как высокочастотные β-осцилляции более специализированы и отражают только ригидность. Данные настоящего исследования подтверждают гипотезу о функциональной специализации двух β-поддиапазонов и свидетельствуют в пользу дифференциального анализа осцилляций в широком β-диапазоне в дальнейших исследованиях.

***Этические нормы.*** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва).

***Информированное согласие.*** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

***Финансирование работы.*** Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-15-00344) (регистрация электрофизиологических данных), а также гранта Программы “Мозг” АНО “Научный центр перспективных междисциплинарных исследований "Идея” (анализ данных).

***Конфликт интересов.*** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

***Вклад авторов в публикацию.*** А.С. Седов и Е.М. Белова разрабатывали концепцию и дизайн исследования, редактировали рукопись. В.И. Филюшкина, Е.М. Белова и А.А. Томский организовали сбор данных. А.А. Гамалея проводила клиническую оценку пациентов. К.Э. Сайфулина выполнила обработку данных, статистический анализ и написала первый вариант рукописи. Все авторы прочитали и одобрили представленную версию.