DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629

Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона

А.Б. Буряк^{1,2}, А.Г. Труфанов¹, С.Н. Рашидова², А.Ю. Ефимцев³, Е.В. Кузнецова¹, М.М. Одинак¹, И.В. Литвиненко¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние депонирования железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга на II и III стадиях болезни Паркинсона (БП) с помощью МР-протоколов Susceptibility weighted imaging (SWI) и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ).

Материал и методы: были обследованы 92 пациента с БП (42 пациента со II стадией по Хен — Яру, 50 — с III стадией по Хен — Яру). Все обследуемые проходили сканирование головного мозга на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (Siemens, Германия). Применялась импульсная последовательность SWI со следующими параметрами: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875x0.71875, number of slices: 88. С целью оценки функциональности и сохранности белого вещества всем пациентам выполнялась ДТ-МРТ с определением значений фракционной анизотропии проводящих путей головного мозга.

Результаты исследования: получены данные, которые демонстрируют тесную связь накопления железа в базальных ганглиях с дисфункцией проводящих путей головного мозга. При этом функционально эти нарушения объясняют значительное количество симптомов, возникающих у пациентов с БП как на ранней, так и на более поздних стадиях. В исследовании установлены корреляционные связи, указывающие на сочетание прогрессирования процесса накопления железа в структурах экстрапирамидной системы и уменьшения степени фракционной анизотропии белого вещества головного мозга.

Заключение: полученные данные дают более широкое представление о патогенезе БП, позволяют оценить нейровизуализационные особенности при различных стадиях заболевания и объяснить клинические феномены, развивающиеся при БП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона, депонирование железа, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, магнитно-резонансная томография, диффузионно-тензорные изображения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Рашидова С.Н. и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):623–629. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629.

Effects of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions in early and advanced stages of Parkinson's disease

A.B. Buryak^{1,2}, A.G. Trufanov¹, S.N. Rashidova², A.Yu. Efimtsev³, E.V. Kuznetsova¹, M.M. Odinak¹, I.V. Litvinenko¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the effect of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions at stages 2 and 3 of Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging (SWI) and diffusion tensor imaging (DTI) MRI.

Patients and Methods: ninety-two patients with Parkinson's disease (42 patients with Hoehn and Yahr stage 2 and 50 patients with Hoehn and Yahr stage 3) were examined. All patients underwent MRI (Magnetom Trio A Tim 3.0T, Siemens, Germany). The parameters of the SWI pulse sequence were as follows: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875x0.71875, number of slices: 88. In addition, DTI MRI measured fractional anisotropy of brain pathways to assess the functions and integrity of the white matter.

Results: our findings demonstrate a strong association between iron deposition in the basal ganglia and brain pathway dysfunctions. These dysfunctions account for many symptoms occurring in early and late Parkinson's disease. In addition, the study revealed correlations demonstrating the coexistence of iron deposition progression in the extrapyramidal system and the reduction in white matter fractional anisotropy.

Conclusions: our findings provide novel data on the pathogenesis of Parkinson's disease and allow for assessing neuroimaging patterns at various disease stages and explaining clinical phenomena occurring in Parkinson's disease.

KEYWORDS: Parkinson's disease, iron deposition, susceptibility-weighted imaging (SWI), magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging (DTI).

FOR CITATION: Buryak A.B., Trufanov A.G., Rashidova S.N. et al. Effects of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions in early and advanced stages of Parkinson's disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):623–629 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) наряду с болезнью Альцгеймера является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, которые в процессе прогрессирования приводят к инвалидизации и затрагивают различные аспекты жизни пациентов. Ядром патогенеза БП является патологическое отложение белка альфа-синуклеина в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции (ЧС) и других отделах головного мозга (ГМ) с последующим их повреждением и гибелью. Таким образом, БП относится к заболеваниям, объединенным общим патогенетическим механизмом, — синуклеинопатиям [1]. Согласно теории Н. Braak по мере прогрессирования БП отложение альфа-синуклеина последовательно происходит в различных отделах ГМ, что может объяснять развитие у пациентов не только классических моторных проявлений заболевания, таких как гипокинезия, тремор покоя, ригидность мышц и присоединяющаяся позднее постуральная неустойчивость, но и немоторных симптомов (гипосмия, вегетативные нарушения, когнитивные и аффективные расстройства и т. д.) [2].

Согласно современным представлениям в патогенезе БП помимо отложения альфа-синуклеина важную роль играют эксайтотоксичность и окислительный стресс [3]. Влияние эффекта возбуждающих аминокислот и образование свободных радикалов могут вносить существенный вклад в повреждение нейронов. Одним из наиболее реакционно-способных свободных радикалов является гидроксильный радикал ($\text{OH}^\bullet$) — активный компонент окислительного стресса, который характеризуется очень коротким периодом существования и молниеносно вызывает повреждение клеток посредством перекисного окисления липидов и других механизмов. Образование $\text{OH}^\bullet$ происходит преимущественно в процессе взаимодействия перекиси водорода с Fe^{2+} в ходе реакции Фентона. Таким образом, двухвалентное железо в настоящее время рассматривается как важное звено каскада патологических реакций, исходом которого является гибель клеток и, в частности, нейродегенерация [4].

В 2012 г. привычные представления о механизмах клеточной гибели были расширены в связи с обнаружением нового процесса — ферроптоза, отличающегося от известных ранее апоптоза, некроза и аутофагии [5]. Ферроптоз является новым типом регулируемой гибели клеток, который развивается при участии железа. Основу процесса составляет уменьшение активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы 4 (*glutathione peroxidase 4* (GPX4)), происходящее в результате уменьшения синтеза внутриклеточного глутатиона. В результате снижения антиоксидантной защиты и окисления Fe^{2+} происходит накопление активных форм кислорода (АФК), которые приводят к развитию окислительного стресса [6].

Цель исследования: оценить влияние депонирования железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества ГМ на II и III стадиях БП с помо-

щью МР-протоколов Susceptibility weighted imaging (SWI) и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 92 пациента с БП, которые были разделены на 2 группы. Одну группу составили 42 пациента со II стадией по Хен — Яру: средний возраст — $60,4 \pm 4,5$ года, длительность заболевания — $2,3 \pm 1,2$ года, смешанная форма у 24 (57,1%) человек, 18 (42,9%) больных с акинетико-ригидной формой заболевания. В другую группу обследуемых вошли 50 больных с III стадией по Хен — Яру: средний возраст — $66,4 \pm 4,7$ года, длительность заболевания — $7,8 \pm 5,2$ года, 23 пациента (46,0%) со смешанной формой заболевания, а 27 (54,0%) — с акинетико-ригидной формой БП.

Все обследуемые проходили сканирование ГМ на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (Siemens, Германия). Применялась импульсная последовательность SWI со следующими параметрами: TR (ms): 28, TE (ms): 20, угол поворота: 15, толщина среза (mm): 1, размер вокселя (mm): $0,71875 \times 0,71875$, количество срезов: 88.

Были определены области интереса с обеих сторон: ЧС, красное ядро (КЯ), бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), скорлупа и зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ). Количественная оценка степени депонирования железа проводилась при помощи программы SPIN (signal processing in NMR) Software. В проекции каждой зоны интереса ручным методом измерялся уровень интенсивности сигнала с последующим получением числовых значений [7, 8].

С целью оценки функциональности и сохранности проводящих путей ГМ всем пациентам выполнялась ДТ-МРТ с определением значений фракционной анизотропии (ФА) в проекции исследуемых структур. Картирование зон интереса проводилось автоматически в программе DSI Studio с использованием атласа HCP842 [9, 10].

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, США). Для определения достоверных корреляционных взаимодействий применялся критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов со II стадией БП обнаружены как односторонние (левая ЧС) корреляции со структурами белого вещества, так и двусторонние (правая ЧС) (табл. 1).

При этом на III стадии заболевания влияние депонирования железа в правой ЧС значительно расширяется (табл. 2).

Красные ядра функционально взаимосвязаны с большим количеством проводников белого вещества, и, как следствие, даже на ранней стадии БП накопление в них железа связано с дисфункцией достаточно многочисленных проводящих путей ГМ.

Таблица 1. Корреляционные связи уровня накопления железа в структурах экстрапирамидной системы с ФА проводящих путей ГМ у пациентов со II стадией БП ($p < 0,05$)

Table 1. Correlations between iron deposition in the extrapyramidal system and fractional anisotropy of brain pathways in stage 2 of Parkinson's disease ($p < 0.05$)

Структура / Structure	r
Substantia nigra dextra:	
<i>tractus parietopontini sinistrum</i>	0,65
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,72
<i>capsula extrema dextra</i>	0,77
<i>tractus rubrospinalis dextrum</i>	0,71
Nucleus ruber dextrum:	
<i>tractus corticospinalis dextrum</i>	0,65
<i>fornix dextrum</i>	0,69
<i>tractus frontopontinus sinistrum</i>	0,78
<i>fasciculus superior longitudinalis sinistrum</i>	0,80
Putamen dexter:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,78
<i>tractus parietopontini sinistrum</i>	0,71
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,68
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,80
Globus pallidus dextrum:	
<i>pedunculus cerebellaris inferior dextrum</i>	0,72
<i>fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum</i>	0,68
Nucleus caudatus dextrum:	
<i>radiatio acustica sinistra</i>	0,71
<i>tractus temporo-pontinus sinistrum</i>	0,70
<i>fasciculus occipitalis verticalis sinistrum</i>	0,76
<i>commissura anterior</i>	0,66
<i>pedunculus cerebellaris inferior dextrum</i>	0,68
Nucleus dentatus dextrum:	
<i>fasciculus inferior longitudinalis dextrum</i>	0,79
Substantia nigra sinistra:	
<i>tractus parieto-pontini sinistrum</i>	0,67
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,65
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,70
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,73
Nucleus ruber sinistrum:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,63
<i>tractus parieto-pontini sinistrum</i>	0,66
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,63
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,74
Putamen sinister:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,72
<i>tractus parieto-pontini sinistrum</i>	0,77
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,61
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,67
Globus pallidus sinistrum:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,61
<i>tractus parieto-pontini sinistrum</i>	0,69
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,74
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,78
Nucleus caudatus sinistrum:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,71
<i>tractus parietopontini sinistrum</i>	0,74
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,73
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,67
Nucleus dentatus sinistrum:	
<i>fasciculus inferior longitudinalis dextrum</i>	0,75

Таблица 2. Корреляционные связи уровня накопления железа в структурах экстрапирамидной системы с ФА проводящих путей ГМ у пациентов с III стадией БП ($p < 0,05$)

Table 2. Correlations between iron deposition in the extrapyramidal system and fractional anisotropy of brain pathways in stage 3 of Parkinson's disease ($p < 0.05$)

Структура / Structure	r
Substantia nigra dextra:	
<i>radiatio optica sinistra</i>	0,72
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,82
<i>radiatio acustica sinistra</i>	0,72
<i>capsula extrema dextra</i>	0,85
<i>fasciculus longitudinalis superior dextrum</i>	0,71
<i>tractus rubrospinalis dextrum</i>	0,86
<i>tractus corticospinalis dextrum</i>	0,68
Nucleus ruber dextrum:	
<i>tractus corticospinalis dextrum</i>	0,78
<i>fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum</i>	0,76
Putamen dexter:	
<i>tractus frontopontinus sinistrum</i>	0,76
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,85
<i>fasciculus superior longitudinalis sinistrum</i>	0,77
<i>pedunculus cerebellaris medius</i>	0,70
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,71
Globus pallidus dextrum:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,70
<i>radiatio optica sinistra</i>	0,67
<i>fasciculus occipitalis verticalis dextrum</i>	0,67
<i>pedunculus cerebellaris medius</i>	0,75
<i>pedunculus cerebellaris inferior dextrum</i>	0,70
Nucleus caudatus dextrum:	
<i>commissura anterior</i>	0,76
<i>tractus rubrospinalis sinistrum</i>	0,71
Nucleus dentatus dextrum:	
<i>radiatio acustica sinistra</i>	0,81
<i>tractus temporo-pontinus sinistrum</i>	0,79
<i>fasciculus occipitalis verticalis sinistrum</i>	0,72
<i>commissura anterior</i>	0,88
Substantia nigra sinistra:	
<i>radiatio optica sinistra</i>	0,68
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,87
<i>radiatio acustica dextra</i>	0,70
Nucleus ruber sinistrum:	
<i>tractus corticospinalis dextrum</i>	0,83
<i>fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum</i>	0,68
Putamen sinister:	
<i>tractus frontopontinus sinistrum</i>	0,67
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,80
<i>fasciculus superior longitudinalis sinistrum</i>	0,68
<i>pedunculus cerebellaris medius</i>	0,75
Globus pallidus sinistrum:	
<i>tractus corticothalamicus sinistrum</i>	0,73
<i>radiatio optica sinistra</i>	0,71
<i>fasciculus occipitalis verticalis dextrum</i>	0,68
<i>pedunculus cerebellaris medius</i>	0,70
<i>commissura anterior</i>	0,67
<i>radiatio acustica dextra</i>	0,67
Nucleus caudatus sinistrum:	
<i>fasciculus arcuatus sinistrum</i>	0,77

Таблица 2. Корреляционные связи уровня накопления железа в структурах экстрапирамидной системы с ФА проводящих путей ГМ у пациентов с III стадией БП ($p < 0,05$). Окончание

Table 2. Correlations between iron deposition in the extrapyramidal system and fractional anisotropy of brain pathways in stage 3 of Parkinson's disease ($p < 0.05$)

Структура / Structure	r
Nucleus dentatus sinistrum:	
<i>radiatio acustica sinistra</i>	0,67
<i>tractus temporo-pontinus sinistrum</i>	0,69
<i>fasciculus occipitalis verticalis sinistrum</i>	0,67
<i>commissura anterior</i>	0,76
<i>fasciculus inferior longitudinalis sinistrum</i>	0,83
<i>fasciculus inferior longitudinalis dextrum</i>	0,75
<i>fasciculus uncinatus dextrum</i>	0,67

На развернутой стадии БП корреляционные связи ослабевают и приобретают симметричный характер. Корреляции степени интенсивности сигнала в скорлупе на II стадии заболевания были одинаковыми как справа, так и слева. На III стадии БП симметричность взаимодействия отмечалась в отношении левых лобно-мостового тракта, дугообразного и верхнего продольного пучков, а также средней ножки мозжечка.

Взаимосвязи БШ по мере увеличения в нем содержания железа были достаточно разнообразны и характеризовались односторонними связями у пациентов со II стадией БП. В то же время на III стадии БП корреляционные взаимодействия отложения железа в БШ демонстрируют большее разнообразие.

ХЯ продемонстрировали разнообразные корреляции с различными структурами белого вещества ГМ на II стадии БП. При этом у пациентов с III стадией БП общее количество корреляционных взаимодействий ХЯ значительно уменьшается.

При анализе корреляционных взаимодействий накопления железа в ЗЯ оказалось, что на II стадии БП существует единственная двусторонняя корреляция с уровнем ФА в правом нижнем продольном пучке. При переходе в III стадию отмечается значительное увеличение вклада избыточного содержания железа в ЗЯ в дисфункцию проводников белого вещества ГМ.

Обсуждение

Выполненный анализ уровня депонирования железа в ЧС продемонстрировал двусторонние корреляционные взаимодействия с показателями ФА левого теменно-понтинного тракта и левого дугообразного пучка. Дугообразный пучок соединяет две важные области, участвующие в организации и понимании речи: область Брока в нижней лобной извилине и область Вернике в задней части верхней височной извилины. Показано, что структура дуги соответствует различным функциональным областям височной, теменной и лобной долей [11].

С учетом двусторонней связи, обеспечиваемой наружной капсулой между двумя важнейшими корковыми центрами речи — областью Брока и областью Вернике, представляется вероятным, что эта структура белого вещества ГМ играет важную роль в регуляции и обеспечении функций речи [12]. Учитывая, что она же обеспечивает

связь между такими структурами расширенной лимбической системы, как инсулярная кора и ограда, можно предположить также участие наружной капсулы в регуляции эмоций.

Корково-таламический путь представляет собой структуру, состоящую из миелинизированных волокон белого вещества ГМ, являющуюся компонентом таламокортикальной петли, благодаря которой осуществляется передача информации от различных отделов коры ГМ в таламус. Предполагается, что дисфункция таламокортикального пути, как проводника коррекционного воздействия таламуса на движения глаз, приводит к возникновению саккадических движений глаз, наблюдаемых при БП.

На III стадии заболевания влияние депонирования железа в ЧС значительно расширяется. Накопление металла в проекции правой ЧС продолжает коррелировать с ФА в области правой внешней капсулы и красноядерно-спинномозгового пути, а также правого верхнего продольного пучка и пирамидного пути с этой же стороны. Снижение ФА в проекции зрительной и слуховой лучистости не приводит к отчетливым нарушениям зрительной и слуховой систем ГМ, поэтому их поражение может рассматриваться с точки зрения системности нейродегенеративного процесса. Единственная гипотеза, которую можно выдвинуть, — это участие дисфункции данных структурных образований в формировании зрительных и слуховых галлюцинаций при развитии психотической симптоматики у пациентов с БП и деменцией.

На II стадии БП депонирование железа в правом КЯ показало сильную корреляцию с уровнем ФА в ипсилатеральных корково-спинномозговом пути и своде мозга, а также в контралатеральных лобно-мостовом пути и верхнем продольном пучке.

Свод мозга представляет собой пучок белого вещества, состоящий из миелинизированных проекционных, ассоциативных и комиссуральных волокон, и является крайне важным проводящим путем ГМ. Согласно современным наблюдениям повреждение данной структуры может приводить к нарушению эпизодической памяти, а при двустороннем поражении обнаружена связь с развитием у пациентов антероградной и ретроградной амнезии [13]. Являясь основным эфферентным путем от гиппокампа к передним ядрам таламуса, мамиллярным телам и префронтальной коре, свод мозга также содержит холинергические тракты от ядер перегородки к базальным отделам переднего мозга. Предполагается, что свод ГМ играет ключевую роль в обеспечении некоторых когнитивных функций, а его повреждение является причиной развития нарушений эпизодической памяти, исполнительных функций и скорости обработки информации [14].

Лобно-мостовой путь представляет собой ассоциацию из волокон белого вещества, передающих информацию из основных структур лобной доли в собственные ядра моста. В дальнейшем собственные ядра моста направляют аксоны к мозжечку и образуют мосто-мозжечковый путь, заканчивающийся передачу обработанной информации из лобных долей ГМ [15]. Поражение этого проводника приводит к расстройству поддержания равновесия и формированию постуральной неустойчивости, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и начале перехода БП в позднюю стадию.

Левое КЯ показало связи с ипсилатеральными корково-таламическим путем, затылочно-мостовым путем, ду-

гообразным пучком и нижним продольным пучком одноименной стороны, что полностью совпало с результатами, полученными в ходе анализа левой ЧС. Таким образом, можно констатировать одновременное отрицательное воздействие на вышеперечисленные структуры как со стороны ЧС, так и со стороны КЯ.

На III стадии БП корреляционные взаимодействия депонирования железа в КЯ ослабевают и приобретают симметричный характер. Отмечается взаимосвязь накопления металла в обоих КЯ с уровнем ФА в правом корково-спинномозговом пути и правом дорзальном продольном пучке.

Дорсальный продольный пучок состоит из диффузного пути ствола мозга, расположенного в перивентрикулярном сером веществе, включающем восходящие висцеральные сенсорные аксоны и нисходящие аксоны гипоталамуса [16]. Он обеспечивает связь различных отделов вегетативной нервной системы, и его дисфункция при БП может приводить к развитию таких вегетативных симптомов, как гиперсаливация, которая иногда отмечается уже в начале заболевания, а также падение артериального давления, присоединяющееся на более поздних стадиях заболевания.

Корреляционные взаимодействия накопления железа в скорлупе со структурами белого вещества ГМ были одинаковыми как справа, так и слева. Таким образом, отмечалось двустороннее взаимодействие с левыми корково-таламическим путем, теменно-мостовым путем, дугообразным и нижним продольным пучком. Эти связи полностью дублируют аналогичные корреляции левой ЧС и левого КЯ, что в очередной раз демонстрирует негативную синергичность процессов ферроптоза, происходящих в базальных ганглиях ГМ.

На III стадии БП отмечалось изменение совокупности корреляционных связей накопления железа в скорлупе с проводниками белого вещества ГМ. Так, обе скорлупы взаимодействовали со снижением ФА в лобно-мостовом пути, левом дугообразном пучке и верхнем продольном пучке также с левой стороны. Кроме того, содержание железа в правой скорлупе коррелировало с ФА контралатерального корково-таламического пути.

Кроме этого, впервые отмечена двусторонняя корреляция со степенью функциональности средней ножки мозжечка, которая представляет собой концентратор входящей информации от мышц тела. Таким образом, нарушение проведения центростремительной импульсации в мозжечок может приводить к нарушению регуляции тонуса поперечно-полосатой мускулатуры и, как следствие, вносить свой вклад в формирование ригидности мышц при БП.

Взаимосвязи БШ по мере увеличения в нем содержания железа были достаточно разнообразны и характеризовались односторонними связями. Так, правый БШ показал корреляции с ипсилатеральными нижней ножкой мозжечка и дорзальным продольным пучком, а левый БШ — с корково-таламическим путем, теменно-мостовым трактом, а также дугообразным и нижним продольным пучком одноименной стороны. Стоит отметить, что корреляционные связи слева являлись идентичными таковым в левой ЧС, КЯ и скорлупе.

Впервые в ходе проведения корреляционного анализа была выявлена связь с нижней ножкой мозжечка, которая состоит из множества как входящих, так и нисходящих волокон.

Функцией нижней ножки мозжечка является обеспечение процесса интеграции проприоцептивного сенсорного ввода с моторными вестибулярными функциями, такими как поддержание равновесия и осанки. Становится понятным, что нарушение нормальной деятельности данного образования может приводить к нарушению вышеописанных функций и развитию или усугублению постуральной неустойчивости при БП.

На III стадии БП отмечается уже двусторонняя связь БШ с левым корково-таламическим путем, а также присоединение левой зрительной лучистости, правого вертикального затылочного пучка и средней ножки мозжечка. Вертикальный затылочный пучок состоит из длинных нервных волокон, образующих связи между различными областями затылочной доли ГМ. Его функция до конца еще не изучена, однако исследования показывают, что она связана не только с обеспечением синтеза визуальной информации, но и с когнитивными функциями, поскольку его повреждение может привести к алексии.

На II стадии БП ХЯ продемонстрировали разнообразные корреляции с различными структурами белого вещества ГМ. Повышенное депонирование железа в правом ХЯ оказывало отрицательное влияние на функцию контралатеральных слуховой лучистости, височно-мостового пути и вертикального затылочного пучка, а также передней комиссуры и правой нижней ножки мозжечка. Накопление железа в левом ХЯ обуславливало дисфункцию корково-таламического и теменно-мостового путей, дугообразного и нижнего продольного пучков на одноименной стороне. Таким образом, корреляционные взаимодействия ХЯ повторяют аналогичные в случаях уже рассмотренных выше базальных ганглиев, подчеркивая общую направленность патологического процесса. На более поздней стадии заболевания влияние накопления железа в ХЯ на дисфункцию белого вещества ГМ значительно уменьшается и состоит в снижении ФА в передней комиссуре и левом красном ядре-спинномозговом пути в отношении правого ХЯ и дисфункции ипсилатерального дугообразного пучка в отношении левого ХЯ.

При анализе корреляционных взаимодействий накопления железа в ЗЯ оказалось, что на II стадии БП существует единственная двусторонняя корреляция с уровнем ФА в правом нижнем продольном пучке. При переходе в III стадию отмечается значительное увеличение влияния избыточного содержания железа в ЗЯ на дисфункцию проводников белого вещества ГМ. Двусторонние взаимодействия отмечаются в отношении левых слуховой лучистости, височно-мостового тракта, вертикального затылочного пучка, а также передней комиссуры. Кроме этого, левое ЗЯ продемонстрировало дополнительные односторонние связи с обоими нижними продольными пучками и правым крючковидным пучком.

Для крючковидного пучка выявленная корреляция является единственной за все время проведения корреляционного анализа. Анатомически данный тракт соединяет части лимбической системы (например, миндалевидное тело) в височной доле с орбитофронтальной корой [17], также он является одним из самых молодых проводящих путей ГМ. В настоящее время представления о функциях крючковидного пучка остаются темой для дискуссий. По-видимому, данный тракт вовлечен в формирование ассоциативной и эпизодической памяти, а также участвует в осуществлении лингвистической и социально-эмоцио-

нальной памяти. Кроме того, согласно современным представлениям, изменения структуры крючковидного пучка сопровождаются такими психическими и неврологическими заболеваниями, как шизофрения, тревожные расстройства и болезнь Альцгеймера [18].

Таким образом, полученные данные демонстрируют крайне обширное влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию различных путей ГМ. При этом эти нарушения объясняют значительное количество симптомов, возникающих у пациентов с БП как на ранней, так и на более поздних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании установлены корреляционные связи, указывающие на сочетание прогрессирования процесса накопления железа в структурах экстрапирамидной системы и уменьшения степени ФА проводников ГМ. Выявлены структуры белого вещества, нарушение целостности которых коррелирует со степенью накопления железа в базальных ганглиях, что находит отражение в клинической картине БП и ее осложнений. Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе БП, оценить нейровизуализационные особенности при различных стадиях заболевания и обосновать клинические феномены, развивающиеся при БП. Также установлено, что в прогрессировании болезни важное значение имеет накопление железа в подкорковых структурах, что подтверждает тезис о роли ферроптоза в генезе нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, современные методики нейровизуализации МРТ, в частности SWI и ДТ-МРТ, расширяют возможности исследования патогенеза БП и ее осложнений.

Литература/References

- Fayyad A., Salim S., Majbour N. et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *J Neurochem*. 2019;150(5):626–636. DOI: 10.1111/jnc.14809.
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- Mat Taib C.N., Mustapha M. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):422–433. DOI: 10.17305/bjbm.2020.5181.
- Ren J.X., Sun X., Yan X.L. et al. Ferroptosis in Neurological Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:218. DOI: 10.3389/fncel.2020.00218.
- Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- Haacke E.M., Tang J., Neelavalli J. et al. Susceptibility mapping as a means to visualize veins and quantify oxygen saturation. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(3):663–676. DOI: 10.1002/jmri.22276.
- Tang J., Liu S., Neelavalli J. et al. Improving susceptibility mapping using a threshold-based K-space/image domain iterative reconstruction approach. *Magn Reson Med*. 2013;69(5):1396–1407. DOI: 10.1002/mrm.24384.
- Yeh F.C., Panesar S., Fernandes D. et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage*. 2018;178:57–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027.
- Silex V., Chang K., Fischl B. et al. Anatomical Cuts: Hierarchical clustering of tractography streamlines based on anatomical similarity. *Neuroimage*. 2018;166:32–45. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.058.
- Phillips O.R., Clark K.A., Woods R.P. et al. Topographical relationships between arcuate fasciculus connectivity and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(11):1788–1801. DOI: 10.1002/hbm.21147.

- Makris N., Pandya D.N. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Struct Funct*. 2009;213(3):343–58. DOI: 10.1007/s00429-008-0199-8.
- Senova S., Fomenko A., Gondard E. et al. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):547–559. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322375.
- Rabin J.S., Perea R.D., Buckley R.F. et al. Synergism between fornix microstructure and beta amyloid accelerates memory decline in clinically normal older adults. *Neurobiol Aging*. 2019;81:38–46. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.005.
- Kamali A., Kramer L.A., Frye R.E. et al. Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(4):809–17. DOI: 10.1002/jmri.22330.
- Kiernan J.A., Rajakumar R. Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint, Wolters Kluwer Health; 10th edition; 2013:448.
- Metoki A., Alm K.H., Wang Y. et al. Never forget a name: white matter connectivity predicts person memory. *Brain Struct Funct*. 2017;222(9):4187–4201. DOI: 10.1007/s00429-017-1458-3.
- Kierońska S., Sokal P., Dura M. et al. Tractography-Based Analysis of Morphological and Anatomical Characteristics of the Uncinate Fasciculus in Human Brains. *Brain Sci*. 2020;10(10):709. DOI: 10.3390/brainsci10100709.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Буряк Андрей Борисович — врач-невролог неврологического отделения № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-7099-1311.

Труфанов Артем Геннадьевич — д.м.н., доцент кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0003-2905-9287.

Рашидова Севара Наримановна — ординатор кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-3371-6721.

Ефимцев Александр Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2249-1405.

Кузнецова Евгения Викторовна — преподаватель кафедры организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0001-7612-792X.

Одинак Мирослав Михайлович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0002-7314-7711.

Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, начальник кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0001-8988-3011.

Контактная информация: Буряк Андрей Борисович, buriak.md@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.08.2021.

Поступила после рецензирования 07.09.2021.

Принята в печать 30.09.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey B. Buryak — neurologist of Neurological Department No. 2, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7099-1311.

Artem G. Trufanov — Dr. Sc. (Med.), associate professor of M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2905-9287.

Sevara N. Rashidova — resident of Academician S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3371-6721.

Aleksandr Yu. Efimtsev — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of X-ray Diagnostics and Medical Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center, 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2249-1405.

Evgeniya V. Kuznetsova — lecturer of the Department of the Providing Army (Forces) with Medical Equipment, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7612-792X.

Miroslav M. Odinak — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7314-7711.

Igor V. Litvinenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8988-3011.

Contact information: Andrey B. Buryak, buriak.md@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.08.2021.

Revised 07.09.2021.

Accepted 30.09.2021.