

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

МОШОНКИНОЙ Татьяны Ромульевны «ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
МОТОРНОГО КОНТРОЛЯ ИНТАКТНОГО И ПОВРЕЖДЕННОГО
СПИННОГО МОЗГА », представленную на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность проблемы. Локомоция является жизненно важной двигательной функцией являющейся элементом разных форм поведения: перемещение в пространстве, поиск пищи, избегания опасности. В осуществлении локомоции принимают участие не только мышцы, влияющие на положение конечности, но и большинство мышц туловища, обеспечивающие не только перемещение тела, но и поддержание его равновесия в разные моменты движения. Координация активности множества мышц по современным представлениям происходит на основании управления автоматизмами, расположенными в основном на уровне спинного мозга. Следует отметить, что нейроны спинного мозга вовлечены не только в организацию локомоторной активности, но и являются элементами, участвующими в выполнении других движений. В нормальных условиях формирование, выбор и настройка потенциально возможных автоматизмов осуществляется посредством нисходящих супраспинальных влияний высших отделов ЦНС. В условиях повреждения проводящих путей спинного мозга актуальной проблемой является исследование возможности сохранения работоспособности локомоторных автоматизмов и изучение возможности их активации стимуляцией оставшихся нисходящих путей, внутриспинальных связей, афферентных входов сегментов спинного мозга ниже уровня повреждения. Именно этим вопросам посвящена диссертация Т.Р.Мошонкиной. Таким образом, актуальность исследования, представленного в диссертации не вызывает сомнений.

Обоснованность основных научных положений и выводов.

Целью работы было исследование спинальных механизмов инициации и управления локомоторными движениями при интактном и поврежденном спинном мозге. Высокий уровень работы и обоснованность полученных результатов обусловлены применением разнообразных экспериментальных подходов: морфофункциональные исследования

выполнены на крысах, инициация произвольных локомоторных движений была изучена у здоровых испытуемых и пациентах с двигательной патологией. В проведенных экспериментах были зарегистрированы разнообразные параметры: морфологические характеристики нейронов спинного мозга, кинематика движений различных суставов, электрическая активность мышц. Эксперименты и методы анализа данных были хорошо продуманы, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с законом "О защите животных от жестокого обращения".

Содержание диссертации.

Диссертация состоит из литературного обзора и 4 глав, описывающих проведенные исследования. Каждая из глав содержит собственное введение, описание методики и обсуждение, что значительно упрощает чтение диссертации.

Во второй главе диссертации описано влияние локомоторных тренировок на структуру нейронов спинного мозга после спинализации. Особое внимание было уделено исследованию участия опорных реакций в инициации движений. Было установлено, что стимуляция афферентов способствует восстановлению собственных локомоторных функций изолированного дистального участка спинного мозга и это сочетается с морфологически сохранной структурой его мотонейронов. Таким образом, впервые показано, что восстановление локомоции в ответ на длительную стимуляцию афферентов коррелирует с изменениями в структуре дистального отдела спинного мозга. В экспериментах с деафферентацией было получено, что в отсутствии супраспинальных влияний афференты продолжают участвовать в регуляции локомоторной активности. Особенно значение для сохранения локомоции имеет стимуляция рецепторов, связанных с опорными функциями.

В главе 3 описаны результаты исследования активации серотонинэргической системы спинного мозга на восстановления локомоторной функции. Было показано, что увеличение активности серотонинэргической системы, вызванное транскраниальной электрической стимуляцией или инъекцией неселективного агониста рецепторов серотонина не только приводит к улучшению локомоторной активности животных, но и способствует сохранению морфологических характеристик большинства нейронов спинного мозга, расположенных ниже места перерыва. Особенно отмечается, что в тех случаях, когда введение агониста серотониновых рецепторов сочеталось с афферентным воздействием, движения

восстанавливались в значительно большем объеме, чем при афферентном воздействии или при активации серотонинергической системы по отдельности.

В главе 4 у здоровых испытуемых локомоторные движения вызывали с помощью чрезкожной электрической стимуляцией спинного мозга. Испытуемые располагались на кушетке в положении лежа на левом боку, с ногами, размещенными на отдельных досках, которые были закреплены веревками по типу качелей к крюку в потолке экспериментальной комнаты.

Непроизвольные движения ног, вызываемые чрезкожной стимуляцией спинного мозга ростральных сегментов поясничного утолщения, полностью соответствовали характеристикам шагательных движений. Как и при произвольных шагательных движениях, в вызванных непроизвольных движениях хорошо заметны чередование сокращений одноименных мышц правой и левой ног, а также чередование активности мышц-антагонистов бедра и голени. Реконструкция траектории движений большого пальца на основании изменений углов в трех суставах правой ноги во время произвольных шагательных движений, и движений, вызванных, а также ноги (конечной точки) свидетельствует о том, что в движениях ног, вызванных чрезкожной стимуляцией спинного мозга, как и в произвольных шагательных движениях, хорошо выражены «фазы переноса» и «фаза опоры».

Амплитуда вызванных движений увеличивается при добавлении к стимуляции на уровне T11, стимуляции на других уровнях, L1 и/или C5. Таким образом, показано, что неинвазивная электростимуляция спинного мозга на двух и более уровнях увеличивает амплитуду шагательных движений и, следовательно, может быть использована для управления этими движениями. Еще в одной серии экспериментов была исследована возможность управления непроизвольными движениями у здоровых испытуемых с использованием накожных электродных матриц для отдельной стимуляции спинного мозга или корешков спинного мозга. Было установлено, что распределение стимуляции между разными структурами в пределах поясничного утолщения, приводит к изменению амплитуды и координации шагательных движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах и обеспечивает возможность управления этими движениями.

Увеличение амплитуды шагательных движений наблюдалось, если во время чрезкожной стимуляции спинного мозга производилась дополнительная стимуляция афферентов: вибростимуляция мышц и сухожилий верхних и нижних конечностей, стимуляция опорной поверхности стоп.

В главе 5 представлены результаты применения разработанной методики управления локомоторными движениями для пациентов с двигательной патологией.

В одной серии исследования приняли участие 10 пациентов с параличами, вызванными заболеванием или травмой грудного отдела позвоночника с продолжительностью паралича больше года. Во время принудительных шагательных движений проводили чрезкожную стимуляцию спинного мозга на двух уровнях, фиксируя электроды между остистыми отростками позвонков T11-T12 и L1-L2. Кроме этого одна группа пациентов получала агонист серотонина – буспирон. Во время последующих тестирований, которые проводили во время и после окончания стимуляции, у всех 10 пациентов выявлены изменения измеряемых неврологических характеристик разной степени. В группе пациентов, принимавших буспирон, изменения всех регистрируемых показателей количественно и качественно были более значимыми, чем в группе принимавших плацебо. Исследование показало, что неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга в сочетании с механотерапией влияет на неврологические показатели пациентов с хроническими полными и неполными нижними параплегиями вертеброгенной природы, то есть может перенастраивать спинальные локомоторные сети человека в отсутствие нормальных супраспинальных влияний. Активация серотониновых рецепторов усиливает эффект стимуляции спинного мозга и, с точки зрения трансляции результатов физиологических исследований в практическую медицину, может рассматриваться как дополнительный ресурс нейрореабилитации.

На следующем этапе исследования, применяя метод чрезкожной стимуляции спинного мозга на пациентах детского возраста с ДЦП, исследовали может ли активация локомоторных нейронных сетей с помощью электростимуляции не только восстанавливать локомоторные функции, утраченные из-за нарушения связей нормально функционировавших сетей с вышележащими отделами двигательной системы, но и корректировать работу ненормально развивающихся спинальных локомоторных сетей, способствовать «нормализации» функций. В исследовании приняли участие 28 детей, разделенные на две группы. Пациентов во время процедуры помещали в систему ортезов и систему поддержки веса тела аппарата Локомат (Носома, Швеция) и у одной группы проводили чрезкожную стимуляцию спинного мозга, а у другой стимуляции не было. После проведенных процедур в обеих группах наблюдалась «нормализация» (приближению к показателям, полученным на нормально развивавшихся сверстниках) двигательных функций. Это проявляется как при проведении стандартных клинических исследований, так и при использовании оригинальных физиологических методов (определение степени ко-активации). При этом в группе, в которой использовали

локомоторные тренировки с чрезкожной стимуляцией спинного мозга «нормализация» была более выражена.

Автор предполагает, что механизм активации шагательных движений чрезкожной стимуляцией спинного мозга, вероятно, заключается в том, что чрезкожная стимуляция спинного мозга, воздействует на спинальные локомоторные сети, активируя входящие в спинной мозг афференты дорсальных корешков.

Научно-теоретическое и практическое значение и новизна полученных результатов.

Исследование Мошонкиной являются существенным вкладом в фундаментальные представления об интегративных механизмах моторного контроля спинного мозга. В исследовании локомоторных движений у крыс после повреждения спинного мозга научная новизна работы связана с получением данных о корреляции морфологических изменений структуры нейронов спинного мозга со степенью восстановления локомоции. Сочетая в одном эксперименте поведенческие и иммуногистохимические методы, впервые было продемонстрировано, что серотонинэргическая система способствует активации спинальных локомоторных сетей с помощью афферентного воздействия. В проведенных экспериментах описаны изменения нейронов спинного мозга, связанные с нарушением моторных функций, и предложены способы, позволяющие замедлить деградацию нейронов спинного мозга. Важным результатом является доказательство возможности сохранения структуры нейронов спинного мозга при тренировке локомоторных движений.

В диссертации описан новый неинвазивный способ вызова шагательных движений у здоровых испытуемых посредством чрезкожной электрической стимуляции спинного мозга. Доказана возможность управления спинальными локомоторными сетями человека с помощью неинвазивных воздействий на спинной мозг. Новизна результатов состоит в том, что существенно подкрепляющие гипотезу существования у здорового человека спинальных локомоторных сетей.

Практическая значимость разработанных способов активации локомоторных движений продемонстрирована в гл. 5. Использование неинвазивной стимуляции спинного мозга приводит к улучшению двигательных навыков у пациентов с нарушением движений, что показывает перспективность применения неинвазивной стимуляции спинного мозга в двигательной реабилитации.

Эти результаты определяют практическое значение исследования, заключающееся в разработке методик реабилитации пациентов с моторными нарушениями.

Замечания.

Представляется, что обсуждение в дискуссии механизмов чрезкожной стимуляции спинного мозга, приводящей к произвольным локомоторным движениям, позволило бы расширить современные представления об интеграции нисходящих и периферических влияний на моторные функции спинного мозга. Возможно, следовало бы обсудить особенности активации локомоторных движений, вызванных стимуляцией спинного мозга, по сравнению с активацией нисходящими влияниями (см. Мусиенко и соавт., 2012).

В диссертации не затрагивается вопрос о том, насколько стимуляция спинного мозга специфична именно для восстановления двигательных функций. Вероятно, такая обширная стимуляция может оказывать влияние на различные системы, в регуляции которых принимают участие структуры спинного мозга, например, на вегетативную систему.

Использование установки с горизонтальной вывеской ног является эффективным подходом, который позволяет избежать влияния силы тяжести на вызванные движения. Вместе с тем, возникает вопрос о том, насколько ритмические движения в таких условиях соответствуют шагательным движениям в вертикальном положении. На стр.83 указано, что у некоторых испытуемых периоды движений в бедре и колене не согласованы при стимуляции на разных уровнях спинного мозга. Возможно, отсутствие взаимодействия с опорной поверхностью облегчает генерацию ритмики, но ослабляют синхронизацию движений в разных суставах. Тем более, что в диссертации подчеркивается определяющая роль опорных реакций для активации локомоции.

В тексте встречаются некоторые неудачные выражения. Так на стр.33 написано об «участии икроножного нерва в функции поддержки веса тела», а на стр.54. указано, что «что квипазин одинаково активирует экстензорный (n. tibialis ant.) и флексорный (n. peroneus) нервы». На рис. 4.5 стрелки А Б не соответствуют движению ноги.

Указанные замечания не касаются сути исследования и не ставят под сомнение научную новизну и личный вклад автора.

Заключение.

Результаты диссертации опубликованы в 29 статьях в рецензируемых журналах. Анализ публикаций автора свидетельствует о том, что все исследования были выполнены лично автором или при его активном участии. Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражает содержание диссертации. Значимость и новизна полученных результатов подтверждена 9 патентами.

Все вышесказанное позволяет дать высокую оценку работе МОШОНКИНОЙ Татьяны Ромульевны «ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОТОРНОГО КОНТРОЛЯ

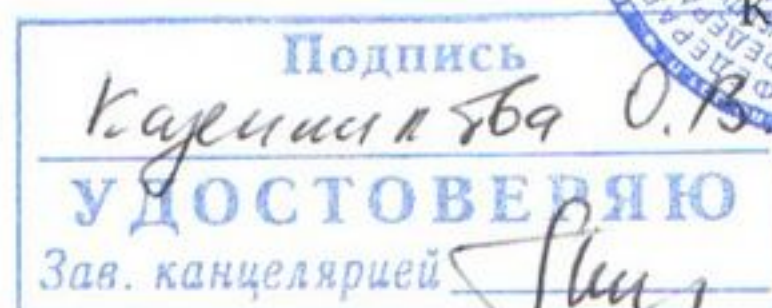
ИНТАКТНОГО И ПОВРЕЖДЕННОГО СПИННОГО МОЗГА ». Диссертация является законченной работой, экспериментальные результаты достоверны, а их интерпретация дана на высоком научном уровне. Таким образом, представленная работа является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены экспериментальные результаты и разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физиологии движения, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент, ведущий научный сотрудник
лаборатории нейробиологии моторного контроля
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт проблем передачи
информации им. А.А. Харкевича Российской академии
наук, доктор биологических наук



Казенников Олег Васильевич

4 сентября 2017 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича
Российской академии наук (ИППИ РАН)

127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д.19 стр. 1.

Телефон: +7 (495) 650-28-95

Факс: +7 (495) 650-05-79

e-mail: kazen@iitp.ru