

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Государственного научного центра  
Российской Федерации

Института медико-биологических  
проблем Российской академии наук,  
академик РАН, д.м.н.



О.И. Орлов

« — » \_\_\_\_\_ 2017 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно практической значимости диссертационного исследования  
Мошонкиной Татьяны Ромульевны «Интегративные механизмы моторного  
контроля интактного и поврежденного спинного мозга», представленного  
к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук  
в диссертационный совет Д 002.111.01 на базе федерального  
государственного бюджетного учреждения науки Государственного  
научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических  
проблем Российской академии наук по специальности 03.03.01–физиология

#### **Актуальность исследований для науки и практики**

Диссертационная работа Мошонкиной Т.Р. посвящена изучению  
морфофункциональных свойств спинальных систем управления локомоцией  
и позы. Раскрытие принципов и закономерностей построения таких сложно  
организованных, многоуровневых систем представляет собой задачу  
исключительной важности, как в теоретическом, так и в прикладном  
аспектах. В первую очередь, интерес к результатам этих исследований

предъявляет медицина, в практике которой нарушения в деятельности систем управления движениями, обуславливаемые изменениями в работе интегративных двигательных механизмов, составляют большой раздел.

Вместе с тем, являясь высокоадаптивными и высокоорганизованными, системы двигательного контроля ЦНС обладают рядом качеств, недостижимых пока для современной техники, и в этом плане изучение их важно также для формирования технических решений. Сказанное определяет большую научную и практическую значимость данной работы.

### **Анализ результатов исследований и их научная новизна**

Актуальность представленной работы трудно переоценить. Автором впервые в большом числе экспериментов, выполненных, как на животных, так и с участием человека – здоровых добровольцев и пациентов, страдающих тяжелыми двигательными расстройствами – показано, что спинной мозг млекопитающих обладает нейронными ансамблями и связями, достаточными для активации в отсутствие супраспинальных связей двигательного локомоторного паттерна, и что принципиально важное значение в этих условиях играют афферентные влияния.

В хронических экспериментах на животных с полной перерезкой спинного мозга навязанная локомоторная активность (тренировки на тредбане) закономерно сопровождалась появлением движений задних конечностей и восстановлением функций поддержки веса тела. Морфологические исследования поясничного утолщения при этом выявили в изолированном от супраспинальных влияний спинном мозге у тренировавшихся животных нормализацию структуры мотонейронов, интернейронов и афферентного звена. Деафферентация задних конечностей при спинализации обуславливала утрату способности к восстановлению двигательных навыков и разрастание глии, что свидетельствует о важной

роли афферентов в процессах нормализации морфофункциональных свойств изолированного спинного мозга.

Восстановление локомоций и нормализация локомоторного паттерна, в частности, восстановление фазы опоры у спинализированных крыс, существенно облегчались при системном введении дополнительно агониста серотонинергических рецепторов. Результаты гистологических исследований при этом свидетельствовали о том, что при введении агониста рецепторов серотонина число сохранных мотонейронов, морфологически неизменных нервных клеток в поясничном отделе спинного мозга увеличивалось в 2–3 раза, почти все мотонейроны и клетки дорсальных рогов спинного мозга не выявляли признаков деструкции, а в промежуточной зоне (слой 7) число нервных клеток без признаков деструкции достигло 70%.

Экспериментальные результаты, полученные на животных, были подтверждены в работе данными исследований с участием человека, в которых у здоровых испытуемых автором впервые были продемонстрированы возможности управления спинальными локомоторными сетями с помощью многоуровневой чрескожной стимуляции спинного мозга и также с применением накожных матриц, расположенных над спинным мозгом и его корешками. При этом впервые показана также возможность управления постуральными локомоторными функциями и их взаимодействием при межсегментарной стимуляции спинного мозга, а также стимуляции афферентов – вибростимуляции мышц и сухожилий верхних и нижних конечностей, стимуляции опорной поверхности стоп.

### **Научно-практическая значимость работы**

Результаты исследований, свидетельствующих о роли афферентов и серотонинергической системы в организации локомоторных движений, а также разработанные новые методы управления произвольными локомоторными движениями человека были транслированы автором в

клиническую практику. При этом были получены данные, указывающие на высокую перспективность применения неинвазивной стимуляции спинного мозга в двигательной реабилитации.

Так, у здоровых испытуемых было показано, что стимуляция афферентов, в частности, вибростимуляция мышц и сухожилий верхних и нижних конечностей, а также стимуляция опорной поверхности стоп меняет паттерн шагательных движений, вызываемых неинвазивной стимуляцией спинного мозга, приближая его к паттерну естественных локомоций.

В клинических исследованиях неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга в сочетании с механотерапией влияла у пациентов с хроническими полными и неполными параплегиями на функциональное состояние спинальных нейрональных локомоторных сетей, улучшая неврологические показатели. Фармакологическая активация серотониновых рецепторов при этом усиливала эффекты стимуляции спинного мозга. Применение неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга одновременно с локомоторными тренировками у пациентов, страдающих детским церебральным параличом, сопровождалось нормализацией двигательных функций и координацией движений, что предполагает наличие в спинном мозге возможности перенастройки работы патологически развивающихся спинальных локомоторных сетей.

### **Обоснованность и достоверность развиваемых в работе положений**

Выносимые автором на защиту положения и сформулированные выводы работы в полной мере отражают результаты исследований, будучи основаны на обширном экспериментальном материале, который был получен в ходе выполнения большого числа экспериментов, проведенных на различных экспериментальных объектах (животные, испытатели-добровольцы, пациенты, страдающие двигательными нарушениями различной этиологии) с использованием разнообразных методов и подходов —

как, например, использование клинических моделей в качестве инструмента для изучения адаптивных процессов в ЦНС.

Здесь следует отметить, что указанная широта исследований не нарушает присущего работе внутреннего единства, нашедшего четкое отражение также в выбранной автором форме представления материала. Сформулировав во введении к работе четыре основные задачи, включающие:

- а) изучение спинальных механизмов инициации и управления локомоторными движениями при интактном и поврежденном спинном мозге;
- б) доказательства существования в спинном мозге человека нейронных локомоторных сетей, неинвазивно воздействуя на которые, можно управлять их активностью и
- в) определение возможности трансляции результатов выполненных исследований в практику нейрореабилитации двигательных нарушений, автор использует их же в качестве положений, выносимых на защиту, посвящая каждому положению соответствующую экспериментальную главу. Такое построение работы, существенно облегчающее понимание логики исследований и их взаимосвязи, позволило автору предельно четко и достаточно коротко (190 страниц) изложить обширный и весьма разнообразный материал исследований.

При этом, однако, укороченными оказались также разделы обсуждения и теоретического анализа полученных результатов, которые рассматриваются в диссертации, в основном, в конце каждой экспериментальной главы, и вопросы, представляющие интерес для дискуссии и, соответственно, для определения предмета дальнейших исследований, остаются нерассмотренными. Так, например, большое внимание в диссертации уделено фармакологической регуляции деятельности спинальных нейронных сетей при введении агониста серотонической системы. Однако известно, что в норме серотонин попадает в структуры спинного мозга по нисходящим бульбоспинальным путям (Fuxe, 1965), которые после полной перерезке спинного мозга дегенерируют. Было бы интересно, по-видимому, объяснить механизмы действия серотонина в изолированном спинном мозге.

Далее, заслуживают внимания ряд вопросов, касающихся эффектов неинвазивной стимуляции спинного мозга в регуляции шагательных движений у клинически здоровых испытуемых, чем и какими факторами определяются различия в реакции на эту стимуляцию у различных индивидуумов, что именно вносит такая стимуляция в регуляцию шагания и др.

Представляется важным понимание механизмов нормализующего влияния неинвазивной электростимуляции в случаях патологии спинальных локомоторных сетей и др.

### **Внедрение результатов исследования в практику и их обоснованность**

Неинвазивный метод чрескожной стимуляции, а также разработанные автором другие методы управления произвольными локомоторными движениями человека активно внедряются в практику нейрореабилитации двигательных нарушений. В клинических исследованиях показана перспективность применения неинвазивной стимуляции спинного мозга у детей, страдающих ДЦП. Разработаны и переданы в клинику ряд необходимых для нейрореабилитации технологий, как то: современный многофункциональный тренажер, обеспечивающий возможности восстановления двигательных координаций и утраченных двигательных функций у больных с полными и гемиплегиями; многоканальный электростимулятор и др.

Особого внимания заслуживает использованный автором в работе опыт привлечения к изучению физиологических механизмов спинальной деятельности клинических моделей, существенно облегчивший и ускоривший процессы трансляции результатов теоретических исследований в клиническую практику.

### **Личный вклад автора**

Все результаты, представленные к защите, получены лично диссертантом или при ее непосредственном участии. Автор осуществлял постановку целей и задач исследований, разработку экспериментальных моделей и опытных установок, проведение экспериментов, обработку и интерпретацию результатов, написание диссертационных материалов и статей по полученным результатам.

### **Оценка объёма, структуры и содержания работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных экспериментальных исследований и их обсуждения, общего заключения, восьми выводов и списка цитированной литературы из 250 наименований. Работа изложена на 190 страницах, содержит 44 рисунка, 3 таблицы и 3 приложения.

Основные результаты диссертационных исследований опубликованы в 76 научных публикациях, перечисленных в приложении к тексту диссертации, среди них 29 статей высоко рейтинговых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также 9 патентов на изобретения, 1 глава в коллективной монографии и 1 методические клинические рекомендации.

Материалы исследований многократно докладывались на российских и международных симпозиумах, конференциях, конгрессах.

К работе имеются некоторые замечания и вопросы, требующие разъяснения. Часть из них нашла свое место в соответствующих разделах отзыва, другие не являются принципиальными, как-то: в тексте диссертации и автореферата встречаются опечатки, несогласование времен, неудачные выражения. Однако отмеченные погрешности не принципиальны, не вносят изменений в логику работы, ее содержание, выводы и не снижают высокого уровня ее научной и практической значимости.

## **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты исследования рекомендуется использовать специалистам в области медицинской физиологии, неврологии, нейрореабилитации, а также в робототехнике и мехатронике для построения антропоморфных устройств.

Основные положения работы должны быть использованы в учебном процессе при чтении лекций, проведении практических занятий на медицинских и биологических факультетах высших учебных заведений на кафедрах, обеспечивающих переподготовку и усовершенствование специалистов медико-биологического профиля.

### **Заключение**

Диссертация Мошонкиной Т.Р. является научной квалификационной работой, направленной на раскрытие принципов и закономерностей построения сложных многоуровневых спинальных систем управления локомоцией и позой, без знания которых невозможно развитие новых методов и технологий нейрореабилитации двигательных нарушений. Совокупность теоретических и прикладных результатов этих исследований по праву квалифицируется как новое крупное научное достижение в решении важной научной проблемы. В целом диссертация Мошонкиной Т.Р. «Интегративные механизмы моторного контроля интактного и поврежденного спинного мозга» полностью соответствует требованию ВАК Министерства образования и науки РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, а соискатель, Мошонкина Татьяна Ромульевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01-физиология.



Отзыв обсужден на совместном заседании лабораторий 0-053, 0-061, 0-062, 0-063, 0-064 Института медико-биологических проблем РАН 6 сентября 2017г., протокол № 3.

Зав. лабораторией физиологии  
мышечной деятельности (лаб. 0-053),  
доктор биологических наук, профессор



О.Л. Виноградова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации –  
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук  
Адрес: 123007, Российская Федерация, Москва, Хорошевское ш., д.76а  
Телефон: 8-499-195-23-63  
E-mail: [info@imbp.ru](mailto:info@imbp.ru)

Подпись доктора биологических наук, профессора Виноградовой О.Л.  
заверяю

Заместитель директора Института по науке,  
доктор медицинских наук, профессор



Л.Б. Буравкова