

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Павла Евгеньевича Мусиенко «Спинально-стволовые механизмы интегративного контроля позы и локомоции», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 - физиология

Диссертация П.Е. Мусиенко представляет собой законченное оригинальное исследование. Полученные им данные дают новое представление о структурно-функциональной организации системы, обеспечивающей моторный контроль в норме и о возможностях использования компенсаторных механизмов при его нарушениях.

Актуальность темы исследования. Перемещение в пространстве и поддержание позы это две важнейшие составляющие функции двигательной системы. Эволюция животного мира во многом определялась формированием сенсорных систем и развитием двигательной системы, т.к. способность целенаправленно перемещаться в пространстве является решающей для нормального функционирования организма. Эта проблема важна не только с теоретической точки зрения, но она чрезвычайно важна с практической и социальной точки зрения. Число людей с нарушениями двигательной функции в результате травмы или перенесенных патологических процессов весьма велико. Возможность восстановления или коррекции двигательных нарушений активно исследуется во многих лабораториях мира. Благодаря расширению знаний о спинальных и супраспинальных механизмах моторного контроля, а также технологическому прогрессу, в настоящее время в этом направлении достигнут значительный прогресс и появляются принципиально новые подходы для реабилитации пациентов, страдающих двигательными нарушениями. К числу таких работ, направленных на изучение соотношения спинальных и супраспинальных механизмов контроля позы и локомоции, а также возможностей коррекции двигательных нарушений, и принадлежит работа П.Е. Мусиенко «Спинально-стволовые механизмы интегративного контроля позы и локомоции». Таким образом, актуальность темы исследования не вызывает сомнения.

Содержание диссертации. Диссертация П.Е. Мусиенко изложена на 341 страницах текста, написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания методов («Общая методология»), четырех глав с

описанием экспериментальных результатов и их поглавным обсуждением, общего обсуждения и выводов. Список литературы включает 509 работ.

Литературный обзор представляет собой четкое и сжатое описание истории и современного состояния проблемы нейронального контроля локомоции и позы, а также нейрореабилитации. В обзоре вполне отражены основные этапы исследований этой проблемы. Следует отметить полноту ее рассмотрения. Важно, что автор не только перечислил основные факты, связанные с рассматриваемой проблемой, но и дал достаточно полный критический анализ развития исследований двигательной системы, изучения ее основных механизмов в прошлые годы, и состояния вопроса в настоящее время. Считаю, что этот обзор вполне можно было бы рекомендовать читателям в качестве краткого руководства по организации контроля локомоции и позы.

Глава 2-я «Общая методология»

Все эксперименты, вошедшие в диссертацию, были выполнены с соблюдением этических норм. В зависимости от экспериментальной задачи ставились острые опыты на кроликах и кошках и хронические эксперименты на крысах. Операционная техника, использованная для выключения или разобщения ряда мозговых структур, позволяла получить вполне достоверные данные об участии соответствующих отделов мозга в конкретных регуляторных механизмах. Соответствовали поставленным задачам исследования и методы стимуляции мозга – эпидуральная стимуляция спинного и головного мозга, а также локальная стимуляция моторных ядер ствола мозга стереотаксически подводимыми биполярными электродами. Регистрация параметров двигательной активности выполнялась с использованием ряда современных подходов. Сюда относятся регистрация электроэнцефалографической активности, регистрация силовых опорных реакций, кинематики движений, мультисклеточной активности корковых нейронов. Особо следует отметить, что количественные и качественные характеристики шагания регистрировались и обрабатывались с помощью многоступенчатой математической методики, дающей целостное количественное описание локомоторных паттернов. Для исследования нервных связей были использованы современные трассологические методы. Морфологический контроль локализации перерезок, разрушений и стимуляций выполнен вполне тщательно и профессионально. Не вызывает возражений и статистическая обработка результатов. Таким образом,

учитывая метод получения экспериментальных данных и их обработку, в том числе статистическую, все результаты с полным основанием **можно считать вполне достоверными.**

Последующие главы диссертации посвящены изложению экспериментальных результатов и их обоснованию. В 3-й и 4-й главах приведены данные исследования роли ствола и спинного мозга в постуральном и локомоторном контроле и о механизмах их регуляции.

Дано детальное описание компонентов шагательных движений децеребрированных кошки и проведено сравнение изменения шагательных движений и постурального контроля при стимуляции спинного мозга и стимуляции мезенцефалической локомоторной области. Полученные данные позволили автору описать базовые механизмы контроля направления и ходьбы, и на этом основании заключить, что контроль со стороны мезенцефалической моторной области распространяется на передвижение вперед, в то время как спинальные механизмы контролируют движения в направлениях противоположных перемещению опоры. На основании регистрации ряда параметров движения в условиях стимуляции структур спинного среднего мозга получены данные о функциональной организации системы контроля направления шагания и выяснена роль в этом различных уровней ЦНС. Опыты с регистрацией постуральных рефлексов децеребрированных кроликов до и после спинализации позволили автору подтвердить положение о том, что для нормального функционирования нейронных сетей спинного мозга необходима нисходящая возбуждающая активность, которая может быть частично заменена электростимуляцией спинного мозга. Более того, комплексное исследование параметров, количественно описывающих кинематические, кинетические и ЭМГ характеристики паттернов шагания задних конечностей крыс, позволило выявить специфические параметры ходьбы, избирательно модулируемые нисходящими влияниями, опосредуемыми определенными моноаминовыми рецепторами. Таким образом, с полным основанием можно считать, что выявлен один из важнейших, как в теоретическом, так и в практическом плане, механизмов нисходящего локомоторного контроля. При этом чрезвычайно важно то, что благодаря использованию избирательных агонистов и антагонистов рецепторов различных типов, автору удалось выделить специфические виды локомоторного контроля, определяемые активацией

определенных рецепторов. Из этого следует, что найден подход, позволяющий путем одновременной избирательной манипуляции несколькими моноаминовыми рецепторами, эффективно модулировать локомоторную функцию. Действительно, комбинация электростимуляции с селективным нейрофармакологическим воздействием на определенные типы рецепторов может оказаться инновационным подходом для восстановления сенсомоторных функций у лиц, страдающих нейромоторными расстройствами.

Особо следует остановиться на разделе (5-я глава), посвященном исследованию нейрореабилитации постуральной и локомоторной функции после повреждения спинного мозга. Эта серия экспериментов была выполнена на крысах. В изящных экспериментах было доказано, что в определенных условиях восстановление нисходящего контроля моторной и постуральной функции спинного мозга после повреждения может осуществляться за счет ремоделирования нейронных сетей. При исследовании восстановления управления сегментарным контролем автором была использована оригинальная гибкая роботизированная система, обеспечивающая поддержку и перемещение туловища животного (крысы) в трех измерениях и вращение вокруг вертикальной оси. Благодаря этому в режиме реального времени контролировались перемещения тела животного, осуществлялась поддержка веса тела и равновесия в четырех регулируемых степенях свободы. Оказалось, что после тяжелых повреждений спинного мозга при фармакологической активации и электрической стимуляции спинного мозга применение роботизированного устройства существенно улучшало восстановление способности к естественной ходьбе. Было показано, что активация моноаминовых рецепторов разного типа модулирует индивидуальный спектр функциональных характеристик и может быть использована для преимущественной модуляции или локомоторных, или постуральных функций. При этом автором получены убедительные доказательства того, что восстановление было не только результатом функциональных перестроек, но происходила и структурная реорганизация внутриспинальных связей и путей, обеспечивающих надсегментарный контроль. Доказательства этого были получены с использованием современных нейроморфологических методов, включая трейсерные методики. Эти результаты можно с полным основанием считать новаторскими.

Наконец, 6-я глава диссертации посвящена исследованию рефлекторных механизмов, обеспечивающих сенсомоторную интеграцию при ходьбе и коррекцию при возмущающих воздействиях. Комплекс данных, полученных автором, достаточно убедительно описывает организацию основных базовых механизмов постурального контроля.

Все результаты диссертации хорошо документированы, обсуждены и сопоставлены с результатами других современных исследований в 7-й главе. Корректный анализ результатов, морфологический контроль, статистическая обработка позволили автору сделать четко сформулированные выводы, логично вытекающие из проделанной работы.

Новизна научных положений и выводов. Подводя итог сказанному выше, можно заключить, что автором использованы современные и адекватные методические подходы, благодаря чему получен комплекс оригинальных экспериментальных результатов, позволивших впервые детально описать нейронные сети спинного мозга, управляющие постуральными реакциями и контролирующими основные параметры локомоторной активности. Впервые получены данные об интегративном контроле позы и локомоции на основе соматосенсорной сигнализации и разработан принципиально новый подход для мультисенсорной реабилитации, совмещающий электростимуляцию спинного мозга, направленное фармакологическое воздействие на определенные нейрорецепторы и специфическую тренировку. Впервые показана возможность искусственно активировать нейрореабилитацию, в том числе проведение информации по первым сетям в обход повреждения спинного мозга и постепенное восстановление постуральной и локомоторной функции и их произвольного контроля.

Научно-теоретическое и практическое значение.

Исследование П.Е. Мусиенко, несомненно, является существенным вкладом в теоретические представления о локомоторных функциях спинного мозга и их супраспинальном контроле. Оно существенно дополняет современные сведения об организации спинальных и супраспинальных моторных центров, о механизмах сегментарного и надсегментарного постурального и моторного контроля, и роли сенсорного компонента в этом контроле. Чрезвычайно важным является доказательство возможности пластической реорганизации нейронных цепей спинного мозга и демонстрация возможности ее искусственной

активации. При этом автором выявлены нейрохимические компоненты процессов активации спинальной реабилитации.

Практическое значение исследования, прежде всего, связаны с тем, что оно является моделью, демонстрирующей новые подходы для реабилитации и лечения больных с повреждением спинного мозга.

Анализ публикаций автора свидетельствует о том, что все исследования, послужившие основой диссертации, выполнены им лично или при его участии. По материалам исследования опубликовано 85 научных работ, из них 24 статьи в рецензируемых высокорейтинговых журналах. Автореферат и публикации достаточно полно отражают содержание и основные положения представленной работы.

Все сказанное выше позволяет дать высокую оценку оппонируемой работе. В то же время имеется ряд моментов, не умаляющих общую оценку, но заслуживающих внимания. Прежде всего, это касается иллюстраций. Сам набор иллюстраций вполне адекватно сопровождает материал диссертации. Их полнота и логика не вызывают возражений. Однако отсутствие детальных подписей к каждому рисунку и не всегда четкие указания в тексте на конкретные детали рисунка усложняют их восприятие. Также было бы лучше, если бы рисунки не были так перегружены и, в результате, так мелки.

Несколько замечаний относятся к описанию методики. Так нейрональные пути по описанию автора исследовались «путем введения трейсера Fastblue», что не совсем точно, так как само введение есть только первый шаг на пути выявления связей.

Крыс после введения биотинилированного декстран амина забивали через 18 суток. Очевидно, что это делалось под наркозом, но в тексте такого указания нет.

В порядке дискуссии предлагаю автору обсудить более детально вопрос о механизме активации процесса функциональной и структурной реабилитации спинальных функций в результате электростимуляции и фармакологического действия на катехоламиновые рецепторы. Есть ли достаточно оснований рассматривать эффект действия электростимуляции как опосредованный исключительно катехоламинергическими механизмами?

Высказанные замечания не снижают высокой оценки диссертационной работы Мусиенко Павла Евгеньевича «Спинально-стволовые механизмы интегративного контроля позы и локомоции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология. Диссертация представляет собой вполне законченное научное исследование, которое раскрывает новые принципы управления движением и обосновывает принципиально новые подходы для лечения двигательных нарушений у пациентов, страдающих повреждениями спинного мозга. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, вполне обоснованы и достоверны, обладают достаточно высоким уровнем новизны и имеют как фундаментальное, так и практическое значение.

Представленная диссертационная работа вполне удовлетворяет требованиям, предъявляемым ВАК к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 - физиология.

25 апреля 2014 года

Директор ИЭФБ РАН
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Н.П. Веселкин Н.П. Веселкин



Н.П. Веселкин
25.04.2014
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экспериментальной физиологии и биологии им. И.М. Сеченова Российской академии наук