

Министерство образования и науки РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Специальность: 06.03.01 (ОКСО 020400.62) – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Дипломная работа

КОНДИЦИОНИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ ОТВЕТОВ МЫШЦ
ГОЛЕНИ ЧЕЛОВЕКА, ВЫЗВАННЫХ ЧРЕСКОЖНОЙ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ СПИННОГО МОЗГА

Работа завершена:

"2" июня 2017 г.



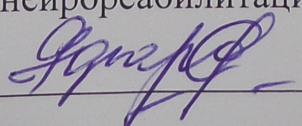
(К.Н. Спиридонова)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

к.б.н., с.н.с. НИЛ «Двигательная нейрореабилитация»,

"5" июня 2017 г.

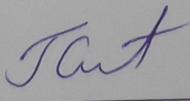


(Г.Г. Яфарова)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор,

"15" июня 2017 г.



(Г.Ф. Ситдикова)

Казань – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

	стр
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1 Методы функциональной диагностики для оценки посттравматических нарушений центральной и периферической нервной системы	7
1.2 Транскраниальная магнитная стимуляция	11
1.3 Генерация шагательных движений	14
1.4 Влияние трансспинальной и транскраниальной стимуляции на кортикоспинильную возбудимость	18
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	22
2.1 Материалы и методы	22
2.2 Результаты и их обсуждение	26
Выводы	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	37

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

MG — medial gastrocnemius — медиальная икроножная мышца

SOL — soleus — камбаловидная мышца

TA — tibialis anterior — передняя большеберцовая мышца

Amax — максимальная амплитуда ответа

ГШД — генератор шагательных движений

ЛП — латентный период

МВП — моторные вызванные потенциалы

МРЗК — мышечные рефлексы задних корешков

ПД — потенциал действия

СМ — спинной мозг

ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы

ТВП — трансспинальные вызванные потенциалы

ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция

ТПСМ — травматическое повреждение спинного мозга

ЦВМП — центральное время моторного проведения

ЧЭССМ — чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга

ЭМГ — электромиография

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине методы функциональной диагностики играют одну из ведущих ролей. Метод электромиографии, основанный на записи биопотенциалов скелетных мышц, на сегодняшний день широко применяется для изучения двигательной функции животных и человека, в исследованиях высшей нервной деятельности, для диагностики заболеваний периферической нервной системы. Совместно с другими методами (например, транскраниальной магнитной стимуляцией) возможно применение данной методики для диагностики самых разнообразных патологий, в том числе патологий центральной нервной системы, диагностики нарушения проведения по проводящим путям и других расстройств.

Предложенный недавно метод неинвазивной чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) [Городничев с соавт., 2012] активно начал применяться для исследования двигательных функций и для реабилитации пациентов с патологией спинного мозга [Gerasimenko et al., 2015]. ЧЭССМ не требует хирургического вмешательства и является технически относительно простым методом, поэтому она может применяться во многих случаях, когда обычно используют эпидуральную стимуляцию: для реабилитации локомоторных функций у спинальных пациентов, для купирования боли, для лечения детского церебрального паралича и т.п. Если при эпидуральной стимуляции электрический ток к различным сегментам спинного мозга подводят через электроды, имплантированные в эпидуральное пространство, при чрескожной их располагают паравертебрально или между остистыми отростками позвонков на коже человека. Неинвазивная ЧЭССМ на уровне грудопоясничной области у здоровых людей в состоянии покоя индуцирует полифазный потенциал действия в дистальных и проксимальных мышцах нижних конечностей. Известно, что эпидуральная стимуляция может влиять как на сенсорные, так

и на моторные нервные волокна, а также на интернейроны спинного мозга [Sayenko et al., 2014]. Математическое моделирование показало, что и ЧЭССМ способна рекрутировать те же самые нейрональные структуры: ответы на эпидуральную стимуляцию и ЧЭССМ имеют одинаковую латентность, сходную форму и сопоставимые амплитуды [Ladenbauer et al., 2010]. Однако, метод ЧЭССМ имеет следующее ограничение: так как расстояние от накожного электрода до спинного мозга значительно больше, чем от эпидурального, при применении накожных электродов для активации спинальных структур необходимы стимулы значительной амплитуды. Такие стимулы вызывают болезненные ощущения, что долгое время являлось препятствием для использования ЧЭССМ. Исходя из вышеизложенного, поиск способов облегчения вызванных ответов мышц на ЧЭССМ является актуальной задачей, что позволит расширить диапазон применения данного метода. Основываясь на анатомической ориентации кортикоспинального пути и том факте, что СМ интегрирует и передает множество сигналов, проходящих по специфическим нейрональным путям и определяющих движения человека [Knikou, 2008; Knikou, 2010], предполагается, что транскраниальная стимуляция влияет на кортикоспинальную возбудимость и может облегчать спинальные двигательные реакции у человека [Knikou, 2014].

Цель работы - оценка влияния кондиционирующей транскраниальной магнитной стимуляции на параметры ответов мышц нижней конечности, вызванных чрескожной стимуляцией спинного мозга у здоровых испытуемых.

Задачи:

1. Определить сегментарный уровень чрескожной стимуляции спинного мозга, оптимальный для регистрации вызванных потенциалов мышц голени.

2. Оценить влияние подпороговой магнитной стимуляции двигательной коры головного мозга на параметры вызванных ответов мышц голени при чрескожной электрической стимуляции спинного мозга.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Методы функциональной диагностики для оценки посттравматических нарушений центральной и периферической нервной системы

Разработка методики диагностических и реабилитационных мероприятий при нарушении двигательной функции остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. На сегодняшний день методы функциональной диагностики широко применяются в клинике для выявления различных патологий как центральной, так и периферической нервной системы. Нарушения, с которыми сталкиваются специалисты, могут быть самой разнообразной природы и нести разную степень угрозы здоровью пациента. Электромиография (ЭМГ), метод отведения и регистрации активности скелетных мышц, широко используется для диагностики неврологических расстройств периферической нервной системы [Lee et al., 2004]. В клинической практике запросы на проведение исследования чаще всего совершаются следующими специалистами: врачами общей практики (57%), ортопедами (18%), физиотерапевтами (6%), неврологами (5%), нейрохирургами (5%), ревматологами (2%), общими хирургами (1%) и другими специалистами (6%) [Fabio et al., 2013]. Электромиография как клинический метод включает в себя несколько составляющих: интерференционная поверхностная ЭМГ, стимуляционная ЭМГ (исследование М-ответа и скорости распространения возбуждения по моторным волокнам, исследование потенциала действия нерва, исследование F-волны, H-рефлекса, A-волны), ритмическая стимуляция, игольчатая ЭМГ (исследование потенциалов двигательных единиц), а также магнитная стимуляция. В зависимости от предполагаемого или уже поставленного диагноза, степени его тяжести и клинических задач, специалист уделяет большее внимание тому или иному методу. Отдельные методики, на

сегодняшний день составляющие основу клинической электромиографии, применялись еще в XIX веке [Шишкин с соавт., 2013]. В большинстве работ, связанных с изучением механизмов патологии двигательной деятельности, отмечается, что электромиографические исследования помогают определить локализацию возникающих нарушений (топическая диагностика). Проблема может быть локализована как в центральной, так и в периферической нервной системе, а также может быть связана с патологией мышцы. В целом, электромиография является важным диагностическим инструментом в диагностике нервных и мышечных заболеваний [Weiss et al., 2004].

Причиной ограничения или изменения моторики может стать, в частности, травма позвоночника, осложненная преобразованием функционального состояния спинного мозга [Тимершин с соавт., 2006]. Частота встречаемости повреждений такого характера в развитых странах составляет примерно 3 случая на 100 тысяч жителей [Yasbon et al., 1986]. Высокой остается смертность в течение первого года после травмы (примерно 27,9%) [Janssen et al., 1989], инвалидность достигает 100% [Тимершин с соавт., 2006]. Спинной мозг в результате травмы отсекается, сдавливается и размягчается центральным геморрагическим некрозом, уже в течение нескольких часов наблюдаются локальные повреждения аксонов. По причине дегенерации аксонов, гибели нейронов, пролиферации астроцитов и других патологических факторов нарушается проводниковая функция СМ, а также состояние его сегментарного аппарата, лежащего каудальнее травмы [Плещинский с соавт., 1999].

При травме спинного мозга одним из основных способов оценки его функций остается неврологический осмотр, однако при исследовании неврологического статуса используется много субъективных критериев. Это мешает сравнивать данные осмотра, контролировать изменения в статусе, анализировать результаты лечения и давать прогноз [Яфарова с соавт., 2008].

Что касается применяемых в настоящее время методов лучевой диагностики при механическом повреждении позвоночника, таких как

рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, то они, несомненно, позволяют выявить нарушения костной структуры позвонков и анатомические изменения спинного мозга, однако данные методики имеют ограничения в применении и должны использоваться в комплексной оценке состояния пациента. Определение функционального поражения нервных клеток, динамики их восстановления или угнетения представляется возможным лишь с помощью нейрофизиологических методик, что играет значительную роль в клинической практике в целом [Валеев с соавт., 2000].

Существует ряд электронейрофизиологических подходов к оценке нарушений функций спинного мозга и степени их дальнейшего восстановления. Спектр данных физиологических методик достаточно широк [Лившиц с соавт., 1990]. Исследуются нарушения как рефлекторной, так и проводящей функции спинного мозга [Плецинский с соавт., 1999]. Используются методы тестирования произвольных движений, рефлекторных ответов, определение состояния нисходящих и восходящих спинномозговых путей, а также влияние этих путей на нейронный аппарат спинного мозга [Валеев с соавт., 2000]. Анализ интерференционной электрической активности мышцы дает возможность оценить состояние самих мышц и особенности поражения спинного мозга. Спектральный анализ электромиограмм демонстрирует, например, что поражение шейного отдела спинного мозга ведет к сдвигу спектра в область низких частот [Лившиц, 1990].

Существуют некоторые разногласия в физиологических исследованиях и результатах, полученных клиническими методами. Электрофизиологические паттерны, вызванные непроизвольной и произвольной активацией мышц, произвольной модуляцией рефлекторных реакций, обнаруживают изменения в характере управления двигательной системой, не выявляемые при клиническом обследовании [Яфарова с соавт., 2008]. Эти данные могут объяснить парадоксы различия реакций у пациентов с одинаковыми повреждениями ЦНС [Sherwood et al., 1996]. В ряде случаев

изменения состояния вначале диагностируются нейрофизиологически, а уже затем клинически. Так, клинические симптомы появляются после явного изменения соматосенсорных вызванных потенциалов [Sherwood et al., 1996].

Широкое применение нашли методы тестирования состояния нейронов спинного мозга путем стимуляции периферических нервов с получением рефлекторных (Н-) и моторных (М-) ответов. Интересные факты были получены при изучении Н-рефлекса. Н-рефлекс, регистрируемый в мышцах, уровень иннервации которых расположен каудальнее уровня травмы СМ, в острый период после травмы подавлен или полностью отсутствует [Валеев с соавт., 2000]. Предполагается, что степень и длительность подавления Н-рефлекса отражает степень повреждения спинного мозга [Leis et al., 1996]. В хроническом посттравматическом периоде растет соотношение Н макс/М макс, что свидетельствует о повышении рефлекторной возбудимости α -мотонейронов СМ [Calanicie et al., 1993; Старобинец с соавт., 1988]. Известно, что амплитуда Н-ответа определяется состоянием α -мотонейронов и уровнем пресинаптического торможения афферентов 1а [Персон, 1985]. Травма СМ вызывает гиперполяризацию в каудальных мотонейронах, и сопутствующие изменение Н-рефлекса является следствием усиления передачи в системе афферентов 1а [Leis et al., 1996]. У пациентов с повреждением СМ наблюдалось снижение выраженности подавления Н-рефлекса камбаловидной мышцы [Cracco et al., 1980]. Торможение Н-рефлекса, возникающее при увеличении частоты стимуляции, выражено в разной степени для проксимальных и дистальных мышц [Dimitrijevic et al., 1997]. При помощи применения метода Н-рефлекса было установлено, что при спинальной спастичности подавлено облегчающее влияние кожных афферентов на мотонейроны разгибателей, что смещает баланс активности в сторону мотонейронов сгибателей и приводит к флексорной гипертонии и флексорному спазму [Levin et al., 1987]. Нарушение передачи возбуждающих и тормозных нисходящих влияний у больных с механическими повреждениями СМ проявляется также

в исчезновении эффекта облегчения H-рефлекса икроножной мышцы при напряжении жевательных мышц или при приеме Ендрассика [Пилявский с соавт., 1989].

Электрическая стимуляция смешанных нервов применяется в том числе для получения соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), регистрируемых над различными отделами ЦНС, и в том числе в эпидуральном пространстве. Методика чаще всего применяется для оценки состояния сенсорных проводящих путей [Валеев с соавт., 2000]. ССВП являются потенциалами чувствительных проводящих путей и нейронов сегментарного аппарата и могут быть зарегистрированы с поверхности кожи [Sarnowski et al., 1975; Cracco et al., 1980]. ССВП могут быть получены не только путем стимуляции периферических нервов, но и при стимуляции непосредственно СМ с помощью эпидуральных электродов, что в свою очередь дает возможность исследовать уровень поражения СМ или дорсальных корешков. ССВП удобны для измерения скорости проведения по СМ и считаются более предпочтительными для интероперационного мониторинга [Валеев с соавт., 2000]. При тяжелых повреждениях СМ можно зарегистрировать так называемый «вызванный потенциал повреждения», свидетельствующий об изменении мембранный проводимости [Schramm et al., 1983].

1.2 Транскраниальная магнитная стимуляция

Исследование моторных вызванных потенциалов (МВП) получило развитие с введением методов стимуляции двигательной коры короткими электрическими импульсами [Merton et al., 1981; Blight et al., 1986]. В дальнейшем широкое применение получил метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [Barker et al., 1985], благодаря чему оценка структурно-функциональной организации двигательных систем стала более полной [Hess et al., 1986; Terao et al., 2002]. Метод нашел применение при

оценке состояния центральных двигательных путей при поражении спинного мозга [Brouwer et al., 1992; Dimitrijevic et al., 1988]. Преимущество ТМС перед электрической стимуляцией головного мозга заключается, в первую очередь, в ее безболезненности. Это объясняется свойством магнитного поля проникать вглубь, не повреждая поверхностные структуры тканей и не раздражая поверхностные болевые рецепторы [Валеев с соавт., 2000]. При проведении ТМС активируются нейроны двигательной коры, далее сигналы по кортикоспинальному тракту идут к мотонейронам СМ и далее непосредственно к мышцам, причем, предполагается, что ТМС активирует нейроны СМ моносинаптически [Rothwell et al., 1987]. Возбудимость кортикальных нейронов может быть оценена по вероятности разрядов и/или перистимульным гистограммам двигательных единиц. У пациентов с травмами СМ латентный период ответов на ТМС оказывался значительно увеличенным. Для оценки степени повреждения двигательных путей анализируют ответы мышц, иннервируемых зоной СМ на уровне травмы, выше места травмы и ниже ее [Валеев с соавт., 2000]. При полном повреждении спинного мозга ответы ниже уровня травмы не регистрируются, при частичном повреждении – ответы регистрируются, но со значительным увеличением латентного периода [Alexeeva et al., 1998]. Такое увеличение латентности связывают с демиелинизацией быстропроводящих волокон кортикоспинального тракта [Brouwer et al., 1992; Ugawa et al., 1995]. Так как при травмах СМ скорость проведения импульсов по периферическим нервам не изменена [Brouwer et al., 1992], то, значит, изменения возникают в пределах центральных структур, где и обнаруживается димиелинизация аксонов [Quenser et al., 1992].

Таким образом, ТМС является удобным диагностическим приемом при обследовании больных с нарушениями моторики, оценке степени повреждения спинного мозга и разработке тактики лечения [Тимершин с соавт., 2006].

Сравнение данных, полученных методами ССВП и МВП, показало, что вторые более чувствительны, но в итоге было рекомендовано использование обоих методов. По большей части это относится к интероперационным исследованиям, где сочетание данных методов является весьма желательным [Валеев с соавт., 2000]. Сочетание разнообразных методик электронейрофизиологической диагностики дает возможность оценить состояние различных спинальных систем. ТМС сочетают с определением характеристик работы отдельных двигательных единиц [Dimitrijevic et al., 1984; Hayes et al., 1989], с использованием метода построения перистимульных гистограмм, с исследованием тонических вибрационных рефлексов и ССВП [Lewko et al., 1995]. Кроме этого, предложен механизм, предполагающий сопоставление результатов ТМС с данными глобальной стимуляционной и игольчатой электромиографии [Шеин с соавт., 1994].

Одной из ключевых проблем в электронейрофизиологическом исследовании травматических повреждений спинного мозга является неполное соответствие получаемых данных клинической картине. Такое несоответствие может проявляться, например, в опережении клинических показателей данными физиологических исследований, когда изменения состояния сначала диагностируются нейрофизиологически, а только потом клинически [Валеев с соавт., 2000]. Клинические симптомы появляются после явного изменения ССВП [Schramm et al., 1983]. Также несовпадение этих показателей обнаруживается при сопоставлении количественных характеристик: пациенты со значительным восстановлением двигательной функции после травмы СМ имеют столь же низкую скорость центрального проведения, как и больные с более тяжелым поражением [Lewko et al., 1995; Alexeeva et al., 1997].

1.3 Генерация шагательных движений

Локомоция является наиболее значимым проявлением автоматических произвольных актов [Однак с соавт., 2003]. Известно, что значительная роль в регуляции локомоции принадлежит нейрональным сетям интернейронов спинного мозга, локализованных в поясничном утолщении. Эти сети были названы генераторами шагательных движений (ГШД) [Городничев с соавт., 2012]. ГШД обеспечивает координированный ритмический паттерн шагательных движений конечности [Однак с соавт., 2003]. Еще в начале XX века было установлено, что спинализированные и деафферентированные животные способны осуществлять шагание, демонстрируя, независимость спинного мозга от супраспинальных структур и сенсорных периферических рецепторов [Brown et al., 1914].

ГШД контролируется структурами ствола мозга, где были обнаружены локомоторные области [Шик с соавт., 1976]. Из перечисленного максимально изучена мезэнцефалическая локомоторная зона. Активация шагательного генератора осуществляется через систему нисходящих трактов. Шагательный генератор, представляющий собой сеть интернейронов, трансформирует нисходящий тонический поток в координированный паттерн, адресуемый к мотонейронам мышц конечностей, которые в свою очередь осуществляют локомоцию [Однак с соавт., 2003].

Согласно мнению большинства исследователей, ГШД имеются у всех млекопитающих, включая человека [Dimitrijevic et al., 1998; Городничев с соавт., 2012; Мошонкина с соавт., 2012; Мусиенко с соавт., 2013], несмотря на то, что наличие ГДШ у человека долго ставилось под сомнение [Однак с соавт., 2003]. Было показано, что с помощью эпидуральной стимуляции сегмента L₂ спинного мозга можно вызвать шагательные движения у пациентов с параплегией нижних конечностей [Dimitrijevic et al., 1998; Герасименко с соавт., 2000]. Для активации генератора существенным является место нанесения стимуляции и использование вполне определенных

частотно-амплитудных характеристик стимулирующих воздействий [Однак с соавт., 2003].

Как было отмечено ранее, в норме активность ГШД регулируется структурами головного мозга, однако при поражении проводящих путей генераторы шагания могут быть активированы с помощью эпидуральной электрической стимуляции в области поясничного утолщения [Макаровский с соавт., 2012]. В свою очередь, эпидуральная стимуляция – это один из методов лечения хронического болевого синдрома, спастики и других расстройств. Электрическое раздражение осуществляется с помощью имплантированных в эпидуральное пространство электродов. Импульсы активируют нейроны задних рогов спинного мозга, таким образом, снижают болевой эффект. Однако метод эпидуральной стимуляции сопряжен с трудностями трансплантации электродов, возможностью инфицирования и имеет ряд противопоказаний [Мошонкина с соавт., 2012]. Недавно был предложен неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений с использованием чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ), что открыло перспективу использования ЧЭССМ для изучения регуляции локомоций у здоровых испытуемых и лиц с нарушениями двигательных функций [Городничев с соавт., 2012; Мусиенко и др., 2013; Gerasimenko et. al., 2015].

С помощью электрической стимуляции накожными электродами на уровне пояснично-крестцового отдела спинного мозга добиваются селективной деполяризации сенсорных волокон задних корешков спинного мозга [Minassian et al., 2007]. Предполагается, что полученные рефлексы имеют нечто общее с Н-рефлексом [Andrews, 2015], и могут быть вызваны единичным стимулом фактически во всех группах мышц нижней конечности. Они были названы мышечными рефлексами задних корешков (МРЗК) [Minassian et al., 2007]. Одновременная стимуляция афферентов обеспечивает возможность использования ее в нейромодуляции [Holsheimer et al., 1998]. Чрескожная стимуляция спинного мозга вызвала волну интереса в научном

сообществе – модуляция МРЗК была изучена как у здоровых людей при ходьбе [Courtine et al., 2007 Harkema et al., 2011; Angeli et al., 2014; Danner et al., 2015] и специальных двигательных задачах [Hofstoetter et al., 2008], так и у пациентов с полным повреждением спинного мозга при ходьбе по беговой дорожке [Dy et al., 2010]. Была изучена связь между позицией электродов на позвоночнике и стимуляцией корешков [Krenn et al., 2015]; было охарактеризовано взаимодействие МРЗК с моторными вызванными потенциалами [Roy et al., 2014]; была установлена корреляция МРЗК с Н-рефлексом камбаловидной мышцы [Andrews, 2015]. Изучение эффектов тонической чрескожной стимуляции СМ, аналогично эпидуральной стимуляции спинного мозга на уровне поясничного отдела, показало ее возможный потенциал при контроле спинальной спастичности [Hofstoetter et al., 2014], модификации изменяемой походки [Hofstoetter et al., 2013; Hofstoetter et al., 2015] и активации поясничных локомоторных сетей после травмы спинного мозга [Minassian et al., 2015].

Первоначально МРЗК были зарегистрированы в положении лежа на спине [Minassian et al., 2007]. В последующих работах стимуляция проводилась в вертикальном положении для изучения изменения возбудимости мотонейронов при ходьбе по беговой дорожке [Courtine et al., 2007; Dy et al., 2010], а также для нейромодуляции ходьбы после полной [Minassian et al., 2015] и неполной травмы спинного мозга [Hofstoetter et al., 2013]. Далее МРЗК были изучены и в положении лежа на животе [Ugawa et al., 1995], в положении «полулежа» [Knikou et al., 2013] и в сидячем положении [Roy et al., 2012].

Исследования на животных показали, что электрическая стимуляция ростральных сегментов поясничного утолщения является ключевой для инициации шагательных движений [Langlet et al., 2005; Barthelemy et al., 2007]. Далее было продемонстрировано, что эпидуральная стимуляция в присутствии серотониновых агонистов, приложенная к сегментам L₂ и S₁ СМ, облегчает локомоцию при полной разгрузке задних конечностей у крыс

с полным перерывом СМ на уровне средних сегментов грудного отдела [Courtine et al., 2009; Musienko et al., 2012]. Более того, наблюдались специфические эффекты стимуляции СМ при стимуляции на разных уровнях: верхняя поясничная стимуляция запускала нейрональные цепи, контролирующие сгибание, в то время как верхняя крестцовая стимуляция, по большей части, стабилизировала цепи, контролирующие разгибание при ходьбе [Courtine et al., 2009]. Эти данные согласуются с представлениями о том, что пояснично-крестцовое утолщение состоит не только из мотонейронных пулов, проектируемых на проксимальные и дистальные мышцы ног, но также охватывает нейрональные сети, контролирующие локомоцию и стояние [Deliagina et al., 2008; Gerasimenko et al., 2015]. Было отмечено, что у человека эпидуральная стимуляция ростральных сегментов (L_2) более эффективна для включения ритмических движений [Dimitrijevic et al., 1998], в то время как стимуляция более каудальных сегментов (S_1-S_2) позволяет повысить постуральный контроль [Harkema et al., 2011]. Данные наблюдения предопределяют возможность того, что стимуляция множественных спинальных сайтов, связанная с активацией постуральных или локомоторных сетей, может способствовать появлению координированных движений «похожих на ходьбу» и постуральных движений после травмы СМ [Sayenko et al., 2015]. Установлено, что двойная чрескожная электрическая стимуляция на уровне Th_{11} и L_1 более эффективна при вызывании здорового локомоторного поведения в сравнении со стимуляцией каждого отдельного сегмента у нетравмированных испытуемых [Gerasimenko et al., 2015].

Считается, что ЧЭССМ может быть использована для дифференциальной активации дорсальных корешков и соответствующих моторных пулов, расположенных вдоль ростро-каудальной оси пояснично-крестцового утолщения. Электрическая стимуляция множественных сайтов пояснично-крестцового утолщения может укрепить популяции моторных нейронов внутри одного пула, так же, как и активировать различные

комбинации нейронных сетей. Предполагается, что в зависимости от пространственно-временных характеристик парной стимуляции, эффекты могут быть дополняющими друг друга или конкурирующими [Sayenko et al., 2015].

Исследования Sayenko с коллегами показали, что ЧЭССМ может быть использована для активации селективных моторных пулов через дорсальные корешки и иметь модуляторный эффект, зависящий от пространственно-временных характеристик стимула. Авторы считают, что электрические стимулы, подаваемые на участки над пояснично-крестцовым утолщением, могут затрагивать разные популяции мотонейронов за счет активации сенсорных и интраспинальных связей, и таким образом, потенцировать сложные вызванные ответы СМ. Данные аспекты имеют весомую клиническую значимость при проведении электрической стимуляции СМ, особенно в тех случаях, когда существует необходимость активировать и модулировать нейрональные сети СМ во время локомоции и стояния [Sayenko et al., 2015].

1.4 Влияние трансспинальной и транскраниальной стимуляции на кортикоспинильную возбудимость

Движение скоординировано и интегрировано на разных уровнях нервной системы. Кортикоспинальные нейроны иннервируют все области серого вещества спинного мозга, включая мотонейроны, и заканчиваются билатерально в передней медиальной зоне и контрлатерально в дорсальных зонах, причем некоторые перекрестные волокна заканчиваются в двигательных ядрах [Lemon et al., 2008]. Основываясь на анатомической ориентации кортикоспинального пути и том факте, что СМ интегрирует и передает множество сигналов, проходящих по специфическим нейрональным путям и определяющих движения человека [Knikou, 2008; Knikou, 2010], предполагают, что трансспинальная и транскраниальная стимуляция влияет

на кортикоспиальную возбудимость и спинальные двигательные реакции у человека [Knikou, 2014].

Неинвазивная ЧЭССМ на уровне грудопоясничной и шейно-грудной областей у здоровых людей в состоянии покоя индуцирует полифазный потенциал действия в дистальных и проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей. Такие ПД называются здесь трансспинальные вызванные потенциалы (ТВП) [Maertens de Noordhout et al., 1988; Hunter et al., 1994; Courtine et al., 2007; Minassian et al., 2007; Hofstoetter et al., 2008]. Транскраниальная магнитная стимуляция, подаваемая на мощности 50% от максимальной амплитуды моторного вызванного потенциала (МВП) камбаловидной мышцы, увеличивает амплитуду ЧЭССМ-вызванных ТВП при произвольном сокращении стопы, причем при специфических временных задержках ТВП и МВП суммируются [Roy et al., 2014]. Это подтверждает гипотезу о том, что транскраниальная стимуляция повышает кортикоспинальную возбудимость [Knikou, 2014].

Сигмовидная природа кривых рекрутования МВП и ТВП согласуется с хорошо известным порядком рекрутования двигательных аксонов и афферентов группы I, которые являются участниками моносинаптических рефлексов [Capaday et al., 1997; Devanne et al., 1997]. Сигмовидная природа кривых рекрутования отражает также хорошо известный факт, что стимулы возрастающей силы вовлекают в работу крупные мотонейроны, которые характеризуются большой амплитудой и длительностью потенциала [Henneman et al., 1957]. Схожая форма и сигмовидная природа параметров кривых рекрутования МВП и ТВП показывает, что рекрутование кортикоспинальных структур при ТМС и спинальных структур при ЧЭССМ реализуется через одни и те же нейрональные пути. Суммация МВП и ТВП отражает вклад ПД от разных групп афферентов. Но что более важно, так это то, что ЧЭССМ и ТМС могут возбуждать одну и ту же группу двигательных единиц, и таким образом, одни и те же мотонейроны пула [Knikou, 2014].

ТВП и МВП, записанные с разных мышц, имеют разные латентности и формы, поэтому можно предположить, что они связаны с разными синаптическими событиями и имеют, таким образом, разное происхождение. Кроме того, пресинаптическое ингибиование кортикоспинальных влияний отсутствует как у животных, так и у людей [Nielsen et al., 1994; Jackson et al., 2006]. Парные электрические стимулы существенно уменьшают амплитуду второго компонента ТВП [Gerasimenko et al., 2006; Roy et al., 2014]. Основываясь на этом явлении, ТВП стали считать эквивалентными Н-рефлексу [Hofstetter et al., 2008].

Однако депрессия, возникающая при парной стимуляции с постоянной частотой, не может быть отнесена к синаптическим событиям, связанным с гомосинаптической депрессией Ia афферентной передачи [Pierrot-Deseilligny et al., 2012]. Кроме того, уменьшение амплитуды ответа при двойной стимуляции не может быть названо коротколатентным рефлексом, поскольку Н-рефлекс с SOL облегчается, когда двойные стимулы подаются в интервалах между стимулами, варьирующими от 25 до 100 мс [Katz et al., 1977; Crayton et al., 1980]. Интересно, что подавляющие взаимодействия, следующие после парной стимуляции, были обнаружены, когда стимуляция производилась на вентральной поверхности СМ, и облегчающие взаимодействия были обнаружены, когда стимулировались дорсальная поверхность и интраспинальные участки [Sharpe et al., 2014]. Временные гистограммы отдельных двигательных единиц при стимуляции СМ, полученные с помощью имплантированного в эпидуральное пространство электрода, показали, что стимуляция СМ антидромно активирует Ia афференты, что в свою очередь приводит к моносинаптическому облегчению мотонейронов и снижению реципрокного Ia-ингибиции [Hunter et al., 1994].

Было показано, что ТВП не могут быть рефлекторно-опосредованными потенциалами действия в общеизвестном смысле, но представляют собой ортодромно-возбуждающиеся ПД двигательных нервных волокон [Einhorn et

al., 2013; Knikou, 2013]. Это означает, что ТВП-возбудимость может быть использована как диагностический инструмент при исследовании неврологических нарушений.

Чреспокожная электрическая стимуляция СМ в пояснично-грудной области значительно увеличивала кортикоспинальную возбудимость при применении ТМС у испытуемых в положении полусидя на отрицательных С-Т интервалах, а затем длинно-латентные облегчение МВП в подошвенных сгибателях и разгибателях. Таким образом, в зависимости от длительности С-Т интервала между ЧЭССМ и ТМС, стимуляция СМ может увеличивать или уменьшать кортикоспинальную возбудимость [Knikou, 2014]. В отличие от этого, трансспинальные вызванные потенциалы облегчались как подпороговой, так и надпороговой ТМС. Эти данные никогда не были зарегистрированы применительно к человеку, и имеют большое клиническое значение, так как ТМС и ЧЭССМ могут быть использованы в качестве механизма для повышения спинномозговой моторной активности в случае неврологических нарушений. ТМС, проводимая при интенсивностях, которые не вызывают нисходящих двигательных серий импульсов и прямой мотонейронной разрядки, может влиять на кортикоспинальный и спинальный ответы посредством интракортикальных тормозящих и возбуждающих клеток [Davey et al., 1994; Di Lazzaro et al., 1998].

ТВП передней большеберцовой мышцы либо облегчались, либо оставались неизмененными после подпороговой ТМС. Подпороговая ТМС, подаваемая на левый M1-участок, увеличивала ТВП ТА слева (ипсилатеральные по отношению к ТМС) больше по сравнению с ТВП ТА справа (контралатеральными к ТМС), подтверждая гипотезу о том, что подпороговая ТМС может изменять амплитуду спинальных потенциалов. Аналогичный результат был также показан для ТВП PL: ипсилатеральные к ТМС ТВП облегчались больше по сравнению с ТВП, контралатеральными к ТМС [Knikou, 2014].

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы

Исследование было проведено на 10 взрослых здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 19 до 25 лет с их информированного добровольного согласия. Регистрировались вызванные потенциалы (ВП) камбаловидной (SOL) и передней большеберцовой (ТА) мышц на чрескожную электрическую стимуляцию спинного мозга на трех уровнях: Th10-11, Th11-12 и Th12-L1 (Рис. 1). Самоклеящийся накожный электрод диаметром 3 см (анод, Model BF-4, «LEAD-LOC, Inc.») помещался между остистыми отростками позвонков. Два самоклеящихся накожных электрода овальной формы размером 10.16 x 5.08 см (Model SS-3 «LEAD-LOC, Inc.»), соединенные так, чтобы они функционировали как единый электрод (катод), были помещены на гребни подвздошных костей справа и слева. Анодный и катодный электроды подсоединялись к стимулятору «Нейрософт МВП-8» (Россия), стимуляция осуществлялась одиночными электрическими стимулами длительностью 1 мс (Рис.2). Минимальная интенсивность стимуляции, при которой ответы в мышцах голени были впервые зарегистрированы, была отмечена как порог вызванных потенциалов, амплитуда стимула варьировала в диапазоне 30-100 мА, он подавался с частотой 0,1 Гц. Транскраниальная магнитная стимуляция подавалась на область первичной моторной коры одиночными стимулами (стимулятор «Нейрософт Нейро-МС/Д», Россия, Рис. 3). Использовалась круглая катушка диаметром 110 мм, размещенная в точке пересечения линии от затылочного бугра и гlabelлы, а также левого и правого козелка ушной раковины. При стимуляции поясничного утолщения катушку размещали на уровне L1 позвонка. Регистрировались моторные вызванные потенциалы ТА, SOL при увеличении интенсивности стимуляции. ТМС инициировалась одиночными импульсами частотой 0,1 Гц, при этом определялся порог ответов, а также

время центрального моторного проведения для камбаловидной (SOL) и передней большеберцовой (TA) мышц как разница между латентностями ВП мышц на кортикалную стимуляцию и стимуляцию на уровне поясничного утолщения. После того, как были определены участки кортикалной и спинальной стимуляции, были записаны ВП на ЧЭССМ от мышц SOL и TA справа и слева при интенсивности стимула, которая вызывала максимально выраженный рефлекторный компонент этих ответов (в среднем 1,5 от пороговых значений стимула); далее следовала подпороговая ТМС с последующей ЧЭССМ на интервалах между кондиционирующим и тестирующим стимулом (С-Т), которые варьировали от 0 до 150 мс и увеличивались с шагом 10 мс (Рис. 4). Интенсивность подпороговой ТМС определялась индивидуально для каждого испытуемого в размере 90% от порога ВП TA в покое, при этом моторная активность в TA на ТМС отсутствовала. Анализировались амплитудные характеристики ВП мышц SOL и TA на ЧЭССМ в контроле и при сочетании ЧЭССМ с предшествующей ТМС, при этом в каждой временной точке производилось усреднение 10 аналогичных проб.

Обработка полученных результатов производилась пакетом прикладных программ «Statistica» с применением непараметрического критерия Уилкоксона, различия считали значимыми при $p < 0.05$.

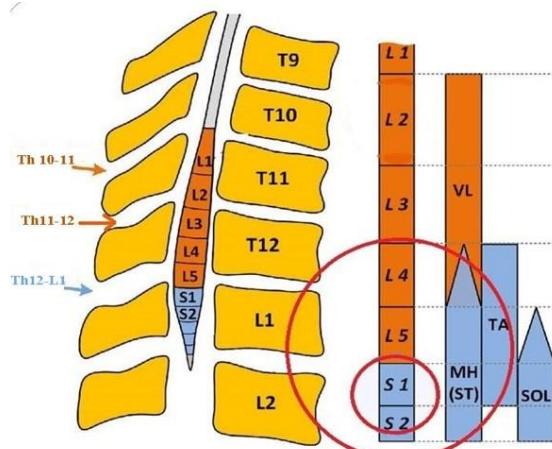


Рисунок 1 – Взаимное расположение позвонков, сегментов спинного мозга и проекции двигательных центров [Sayenko et al., 2015, с изменениями].



Рисунок 2 – Электронейромиограф «Нейро-МВП-8»

[Сайт компании «Нейрософт» <http://www.neurosoft.ru/>]



Рисунок 3 - Магнитный стимулятор «Нейрософт Нейро-МС/Д».

[Сайт компании «Нейрософт» <http://www.neurosoft.ru/>]

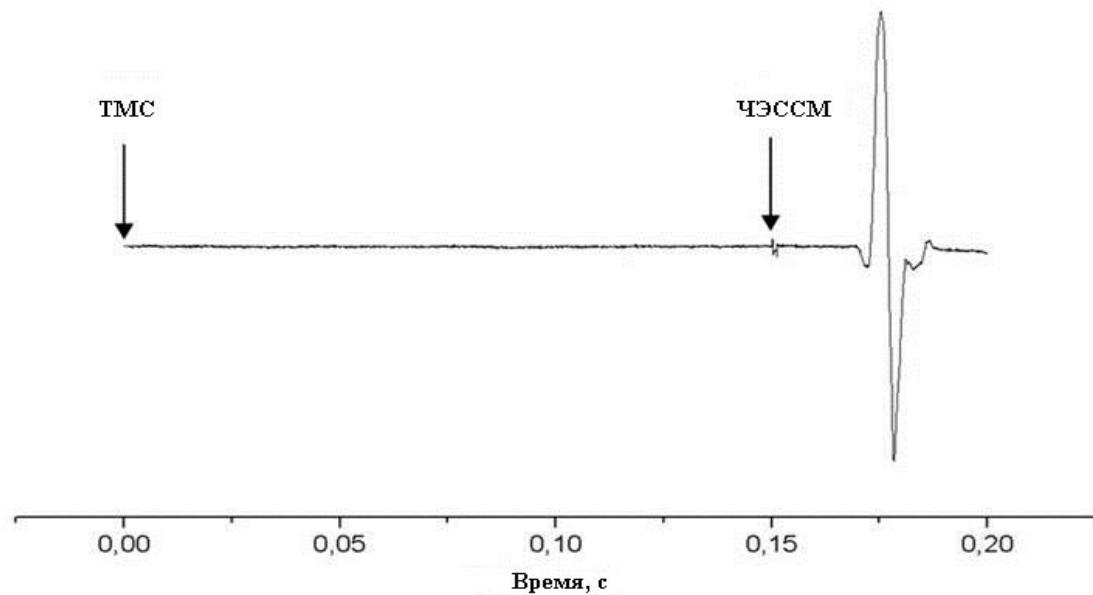


Рисунок 4 – Дизайн исследования. ТМС – Транскраниальная магнитная стимуляция. ЧЭССМ – чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга. Момент нанесения стимула показан стрелкой. По оси абсцисс обозначена эпоха записи вызванного ответа.

2.2 Результаты и их обсуждение

С целью определения оптимального сегмента для стимуляции спинного мозга у всех испытуемых были зарегистрированы вызванные потенциалы камбаловидной мышцы (SOL) и передней большеберцовой мышцы (TA) на чрескожную электрическую стимуляцию спинного мозга на уровне Th10-11, Th11-12 и Th12-L1 позвонков.

На рисунке 5 представлен пример записи ответов передней большеберцовой (A) и камбаловидной (B) мышц на чрескожную электрическую стимуляцию на уровне Th11-12 при увеличении силы стимуляции для одного из испытуемых, где каждая кривая – это результат усреднения 10 вызванных потенциалов при аналогичных условиях стимуляции. В составе вызванных потенциалов мышц голени мы выделяли два компонента – ранний (ER) и средний (MR), по мере увеличения силы стимуляции возрастала амплитуда как раннего, так и среднего компонентов ВП. Соответственно этим представлениям, в составе многокомпонентного вызванного потенциала выделяют три компонента – ранний (ER), средний (MR) и поздний (LR). Известно, что ранний компонент является результатом активации двигательных аксонов, а средний является аналогом рефлекторного ответа [Gerasimenko et al., 2015]. Поздний компонент обычно не вызывается у здоровых испытуемых в положении лежа. Его, как правило, можно наблюдать при стимуляции в положении стоя, при генерации шагательных движений или у пациентов со спинальными патологиями.

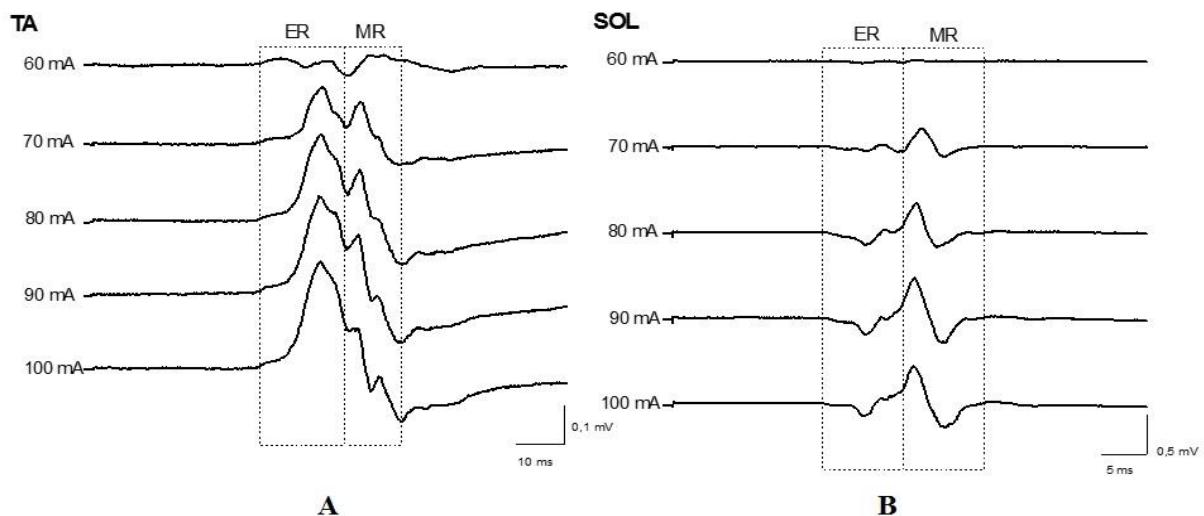


Рисунок 5 - Вызванные потенциалы передней большеберцовой (А) и камбаловидной (В) мышц на чрескожную электрическую стимуляцию на уровне Th11-12, где ER – это ранний компонент, MR – средний компонент ответов.

При стимуляции спинного мозга на уровнях Th10-11, Th11-12 и Th12-L1 определялись значения латентного периода вызванных потенциалов для SOL и TA (Рис. 6). Полученные усредненные значения латентного периода данных вызванных потенциалов можно использовать как нормативные значения этого показателя раннего и среднего компонентов ответов мышц голени при стимуляции спинного мозга на указанных уровнях. Данный результат в дальнейшем может оказаться полезным при тестировании пациентов с различной патологией спинного мозга, когда изменение латентного периода характеризирует задержку проведения импульса и будет являться диагностическим критерием.

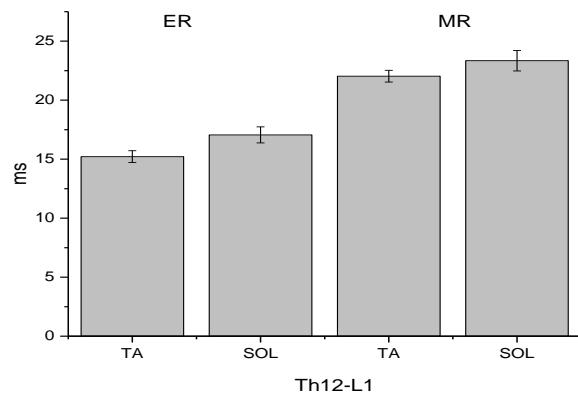
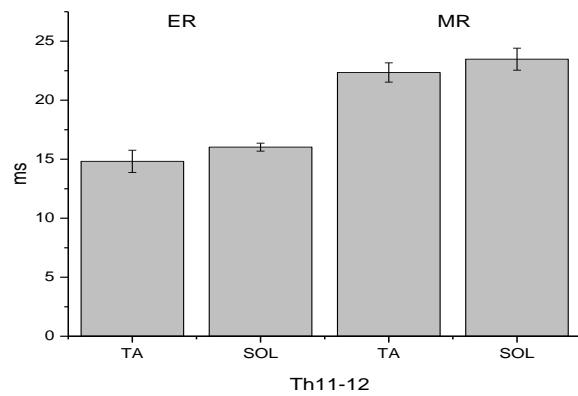
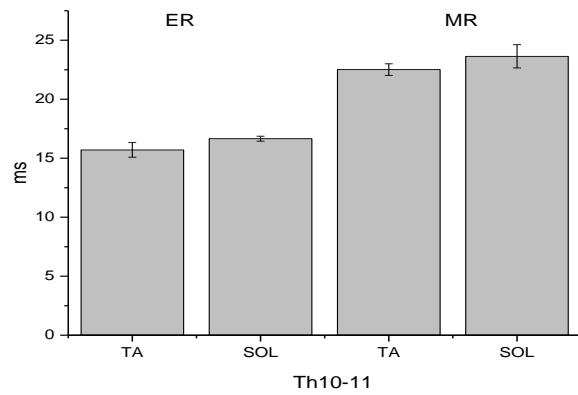
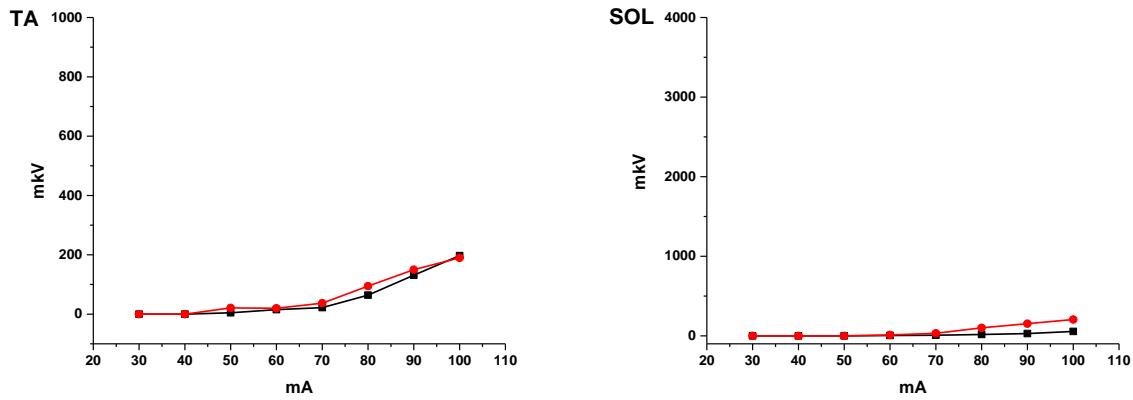


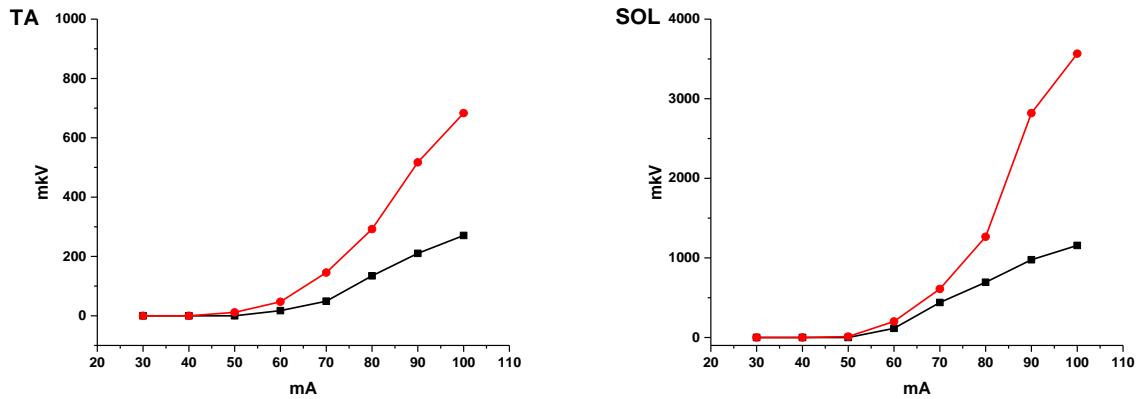
Рисунок 6 - Усредненные значения латентного периода вызванных потенциалов при стимуляции спинного мозга на уровне Th10-11, Th11-12 и Th12-L1, где ER – ранний компонент, MR – средний компонент ответов.

Известно, что кривые рекрутования демонстрируют зависимость амплитуды ответа от силы стимула. Нами были построены усредненные кривые рекрутования вызванных ответов мышц голени при стимуляции спинного мозга на уровне Th10-11, Th11-12 и Th12-L1 (Рис. 7). Чёрным отмечен ранний компонент, красным – средний компонент вызванных ответов. При увеличении силы стимуляции от 0 до 100 мА наблюдалось увеличение амплитуды как раннего, так и среднего компонента ответов при стимуляции на разных уровнях. Порог среднего компонента (MR) был ниже, чем для раннего компонента ответа (ER), что согласуется с представлениями других авторов [Gerasimenko et al., 2015]. Известно, что ЧЭССМ затрагивает различные элементы спинного мозга в зависимости от локализации электродов, интенсивности стимула и других факторов – таких как форма импульса и частота стимуляции: при низких интенсивностях стимулов происходит преимущественное вовлечение низкопороговых афферентных волокон, которое сопровождается слабым рекрутированием моторных аксонов, при увеличении интенсивности стимула нарастает число активированных двигательных аксонов [Gerasimenko et al., 2015].

Th10-11



Th11-12



Th12-L1

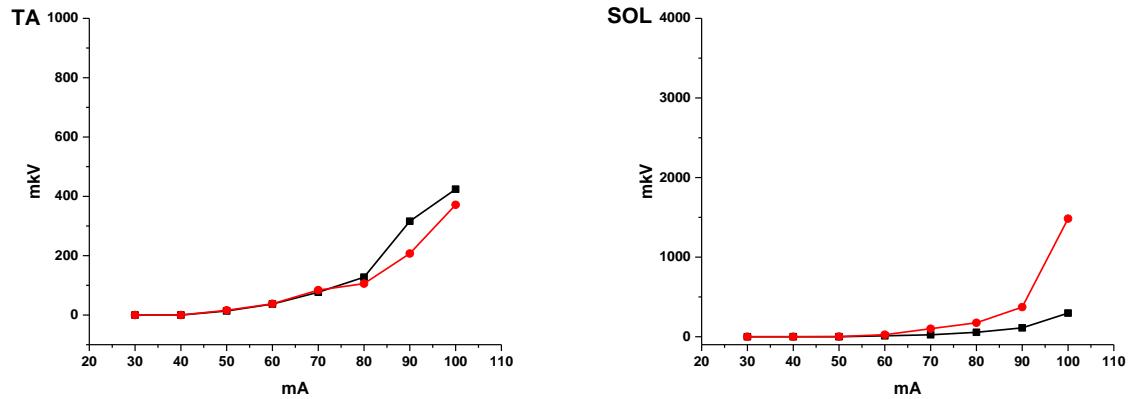


Рисунок 7 - Усредненные кривые рекрутования для m. Tibialis anterior и m. Soleus на уровнях Th10-11, Th11-12 Th12-L1.

Порог возникновения ER-компонентов в наших исследованиях в среднем составил для ТА $65,83 \pm 5,90$ и для SOL $73,33 \pm 6,18$ мА. Порог возникновения MR-компонентов в среднем составил для ТА $59,17 \pm 2,60$ и для SOL $59,58 \pm 2,34$ мА (Рис. 8).

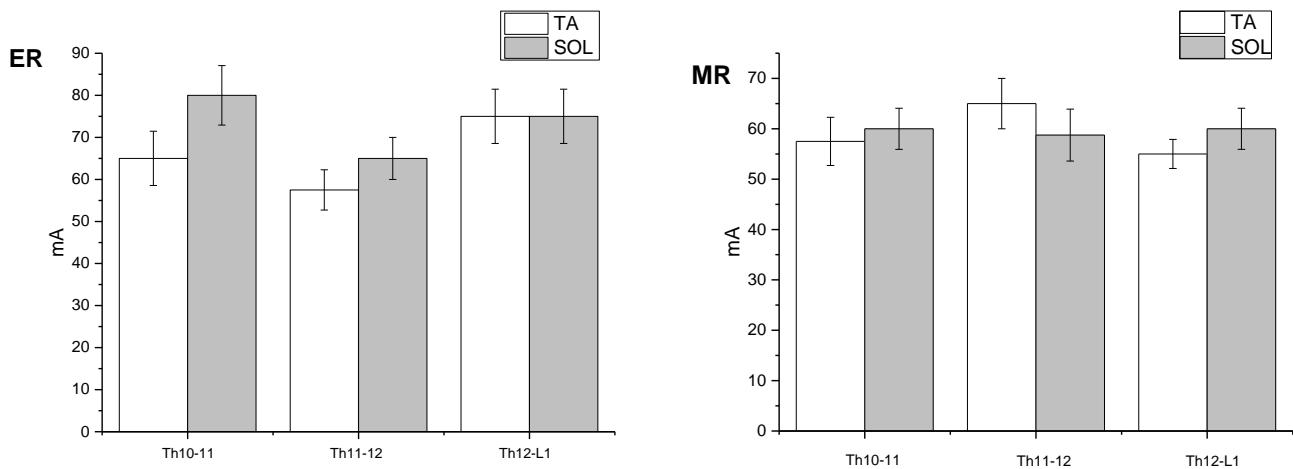


Рисунок 8 - Пороги ER-компонентов и MR-компонентов вызванных ответов m. Tibialis anterior и m. Soleus на чрескожную электрическую стимуляцию спинного мозга на разных уровнях стимуляции.

Определяли максимальную амплитуду раннего (ER) и среднего (MR) компонентов вызванных потенциалов SOL и TA при стимуляции спинного мозга на разных уровнях (Рис. 9). Оказалось, что стимуляция на уровне Th11-12 является самой оптимальной: максимальная амплитуда ВП мышц голени на ЧЭССМ была наибольшей. Амплитуда раннего компонента ответа для SOL составила в среднем $2234,20 \pm 52,60$ мкВ, амплитуда среднего компонента ответа - $4652,40 \pm 1978,51$ мкВ, для ТА значения составили в среднем $475,72 \pm 184,71$ и $891,53 \pm 167,20$ мкВ, соответственно.

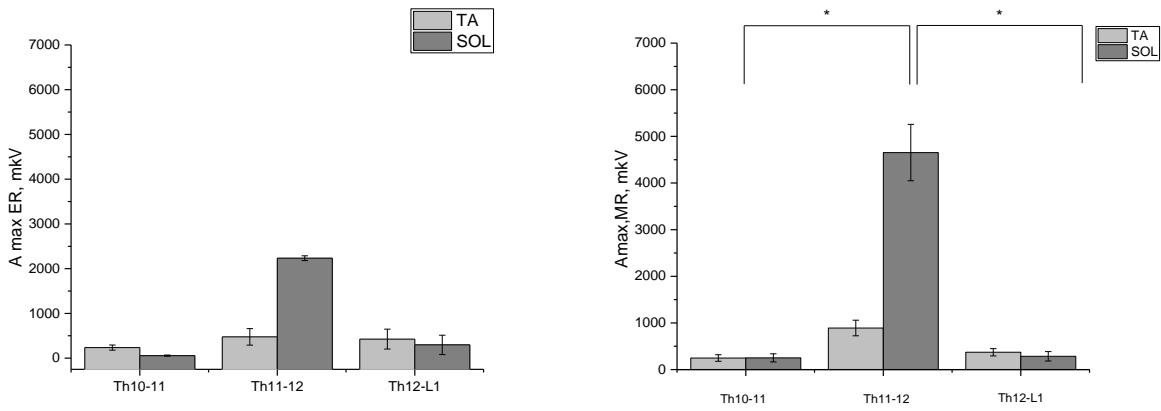


Рисунок 9 - Средние значения максимальных амплитуд вызванных потенциалов мышц голени на чрескожную электрическую стимуляцию спинного мозга, где ТА – передняя большеберцовая мышца, SOL – камбаловидная мышца, ER – ранний компонент ответа, MR – средний компонент ответа. По оси абсцисс обозначены уровни стимуляции спинного мозга, по оси ординат – значения максимальных амплитуд ER и MR.

Нами были проведены исследования влияния подпороговой ТМС на вызванные потенциалы ТА и SOL при ЧЭССМ на уровне Th11-12. Регистрировали ответы ТА и SOL на ТМС корковых представительств первичной моторной зоны этих мышц с целью подбора оптимального места стимуляции. ТМС подавалась на область первичной моторной коры в точке, которой пересекались линии затылочного бугра и гlabelллы и левого и правого козелка ушной раковины. Интенсивность стимуляции постепенно увеличивалась и регистрировались ВП ТА и SOL на ТМС, вызывающую аналогичные ВП по амплитуде, равные примерно 50 мкВ. Определялись: латентный период ВП, а также ЛП ответов мышц голени на магнитную стимуляцию поясничного утолщения СМ с целью определения времени центрального моторного проведения. Для ТА ВЦМП составило в среднем $16,12 \pm 1,74$ мс, для SOL $16,34 \pm 1,59$ мс. Интенсивность ТМС в сериях экспериментов в сочетании с ЧЭССМ подбиралась на уровне 90% от полученных значений порога ответов мышц голени на ТМС. После того, как были определены участки кортикальной спинальной стимуляции, были

записаны ВП от мышц ТА и SOL в контроле, а также при сочетании стимуляции СМ и подпороговой ТМС на С-Т интервалах, которые варьировали от 0 до 150 мс, где ТМС являлась кондиционирующей. На каждом С-Т интервале были записаны 10 ВП на частоте 0,1 Гц.

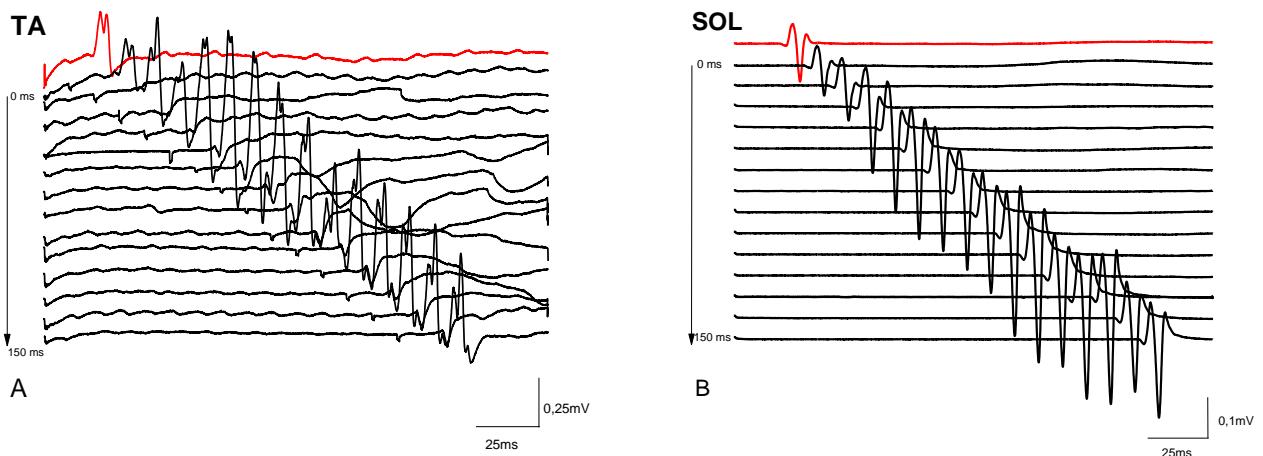


Рисунок 10 - Вызванные потенциалы *m. Tibialis anterior* (A) и *m. Soleus* (B) при сочетании подпороговой транскраниальной магнитной стимуляции с последующей чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга на уровне Th11-12 позвонков (исп. 4) с задержками между стимулами от 0 до 150 мс, где красная кривая – контроль, черные кривые – вызванные потенциалы при определенных задержках.

На рисунке 10 представлены примеры полученных кривых с задержками от 0 до 150 мс у одного из испытуемых. Наблюдается возрастание амплитуды ответов с увеличением времени задержки в условиях сочетания ЧЭССМ с предшествующей ТМС по сравнению с контролем (без ТМС).

Обобщенные результаты влияния ТМС на ответы мышц голени при ЧЭССМ по всем испытуемым представлены на рисунке 11, где за 100 % принята амплитуда ответов в контроле, т.е. без применения ТМС. Видно, что ТМС облегчала ответы мышц голени при задержках между стимулами 20 мс и более как для *m. Soleus*, так и для *m. Tibialis anterior*, что вполне объяснимо,

так как ВЦМП для этих мышц составило в среднем 17 мс. Для SOL эффект был существенно более выражен, это может быть связано с тем, что SOL является мышцей-антигравитантом и в норме находится под более выраженным тормозным супраспинальным контролем. Максимальное облегчение наблюдается на задержке 90 мс (в среднем амплитуда ответов была больше в 3,5 раза). Для передней большеберцовой мышцы облегчение ответов также наблюдалось, начиная с задержки 20 мс, однако увеличение амплитуды было менее выражено, чем для камбаловидной мышцы. Тот факт, что ТМС значимо облегчает реакцию SOL на ЧЭССМ, свидетельствует о перспективности использования данного подхода для восстановления постуральной устойчивости пациентов со спинальной патологией.

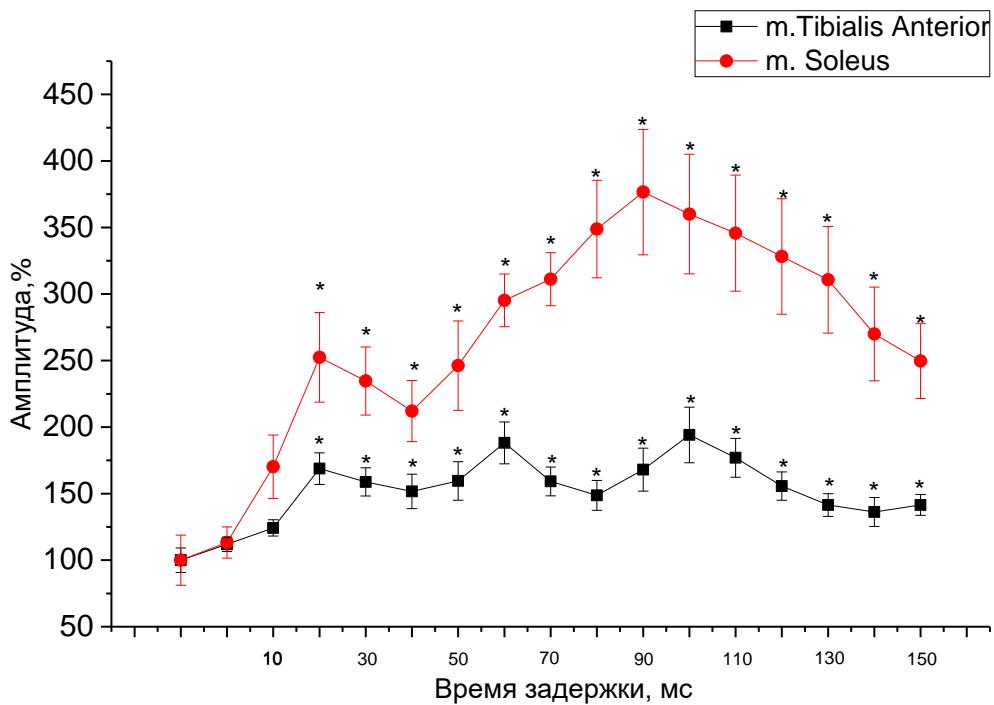


Рисунок 11 – Влияние подпороговой транскраниальной магнитной стимуляции на максимальную амплитуду вызванных потенциалов m. Tibialis anterior и m. Soleus при чрескожной электрической стимуляции спинного мозга на уровне Th11-12 позвонков, где по оси абсцисс – время задержки между стимулами, по оси ординат – амплитуда вызванных ответов, выраженная в %.

* - статистически значимые различия по сравнению с контролем (100%),

$p<0.05$

Таким образом, подпороговая транскраниальная магнитная стимуляция усиливает ответы мышц голени на ЧЭССМ, что расширяет диапазон применения метода чрескожной стимуляции. По нашим представлениям полученные нами результаты имеют практическую значимость как для диагностики и реабилитации в медицине, так и в фундментальных исследовательских целях. Сочетание ТМС с ЧЭССМ может быть использовано для разработки реабилитационных процедур при патологиях, сопровождающихся нарушением функции спинного мозга.

Выводы

1. Для активации мышц голени чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга на уровне Th11-12 позвонков является оптимальной.
2. Подпороговая транскраниальная магнитная стимуляция облегчает ответы мышц голени на чрескожную электрическую стимуляцию спинного мозга.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) **Alexeeva, N.** Central cord syndrome of cervical spinal cord injury: Widespread changes in muscle recruitment studied by voluntary contraction and transcranial magnetic stimulation [Text] / N. Alexeeva, J. G. Broton, S. Suys, B. Calancie // Exp. Neurology. – 1997. – V.148. – P. 399-406.
- 2) **Alexeeva, N.** Central cord syndrome of cervical spine cord injury: widespread changes in muscle recruitment studied by voluntary contraction and transcranial magnetic stimulation [Text] / N. Alexeeva, J. G. Broton, S. Suys, B. Calanicie // Exp. Neurol. – 1998. - № 5 – P. 112 – 117.
- 3) **Andrews, J. C.** Post-activation depression in the human soleus muscle using peripheral nerve and transcutaneous spinal stimulation [Text] / J. C. Andrews, R. B. Stein, F. D. Roy // Neurosci Lett. – 2015. – P. 144 – 149.
- 4) **Angeli, C. A.** Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans [Text] / C. A. Angeli, V. R Edgerton, Y. P. Gerasimenko // Brain, a journal of neurology – 2014. – Vol. 137. - Iss. 5. - P. 1394-1409.
- 5) **Barker, A. T.** Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [Text] // Lancet. – 1985. - № 1 – P. 1106 - 1007.
- 6) **Barthelemy, D.** Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats [Text] / D. Barthelemy, H. Leblond, S. Rossignol // J. Neurophysiol. - № 97. – 2007. – P. 1986–2000.
- 7) **Blight, A. R.** Motor evoked potentials in CNS trauma [Text] / Lancet. – 1986. - № 3. – P. 207 - 214.
- 8) **Brouwer, B.** [Text] / B. Brouwer, J. Bugaresti, P. Ashby // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol. 55. - P. 20 - 24.
- 9) **Brown, T.G.** On the nature of the fundamental activity of the nervous centers; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in

progression? And a theory of evolution of function in the nervous system [Text] / T. G. Brown // J. Physiol. - 1914. - Vol.48. - P.18-46.

10) **Calanicie, B.** Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo- and hyperexcitability after spinal cord injury in man. [Text] / B. Calanicie, I. G. Broton // J. Electroenceph., clin. Neurophysiology. – 1993. – Vol. 89. – P. 177-186.

11) **Capaday, C.** Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects C. Capaday // J. Neurosci Methods. – 1997. - №74. - P. 201–218.

12) **Courtine, G.** Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans [Text] / G. Courtine, S. J. Harkema, C. J. Dy, Y. P. Gerasimenko, P. Dyhre-Poulsen // J. Physiol. 582. – 2007. – P. 1125–1139.

13) **Courtine, G.** Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans [Text] / G. Courtine, S. J. Harkema, C. J. Dy, Y. P. Gerasimenko, P. Dyhre-Poulsen // J. Physiol. Lond. – 2007. - №582. - P. 1125–1139.

14) **Courtine, G.** Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input [Text] / G. Courtine, Y. Gerasimenko, R. van den Brand, A. Yew, P. Musienko, H. Zhong, B. Song, Y. Ao, R. M. Ichiyama, I. Lavrov, R. R. Roy, M. V. Sofroniew, V. R. Edgerton // Nat. Neurosci. - № 12. – 2009. – P.1333–1342.

15) **Cracco, R. Q.** Spinal Evoked potentials [Text] / R. O. Cracco, J. B. Cracco, R. Sarnowski, H. B. Vogel // Prog. clin. Neurophysiol. – 1980. - №7. – P. 87 – 104.

16) **Crayton, J. W.** An oscillatory component of the H-reflex [Text] / J. W. Crayton, R. R. Rued // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1980. - №43. - P. 239–242.

17) **Danner, S. M.** Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators [Text] / S. M. Danner, U. S. Hofstoetter, J.

Ladenbauer, F. Rattay, K. Minassian // Artif. Organs. – 2015. - №35. – P. 257–262.

- 18) **Davey, N. J.** Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man [Text] / N. J. Davey, P. Romaiguere, D. W. Maskill, P. H. Ellaway // J. Physiol. Lond. – 1994. - №477. - P. 223–235.
- 19) **Deliagina, T. G.** Spinal and supraspinal postural networks [Text] / T. G. Deliagina, I. N. Beloozerova, P. V. Zelenin, G. N. Orlovsky // Brain Res. Rev. - 2008. - № 57. — P. 212–221.
- 20) **Devanne, H.** Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway [Text] / H. Devanne, B. A. Lavoie, C. Capaday // Exp. Brain Res. – 1997. – Vol. 114. - P. 329–338/
- 21) **Di Fabio, R.** Requests for electromyography in Rome: a critical evaluation [Text] / R. Di Fabio, C. Castagnoli, A. Madrigale, M. Barrella, M. Serrao, F. Pierelli // Funct.Neurol. -2013. – P. 281–284.
- 22) **Di Lazzaro, V.** Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans [Text] / V. Di Lazzaro, A. Oliviero, P. Profice, E. Saturno, F. Pilato, et al. // Clin. Neurophysiol. – 1998. – №109. - P. 397–401.
- 23) **Dimitrijevic, M.** Evidence for a spinal central pattern generator in humans [Text] / M. Dimitrijevic, Y. Gerasimenko, M. Pinter // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. - Vol. 860. – P. 360.
- 24) **Dimitrijevic, M. D.** Suprasegmentally induced motor unit activity in paralyzed muscles in patients with established spinal cord injury [Text] / M. D. Dimitrijevic, M. M. Dimitrijevic, J. Faganol, A. M. Sherwood // Ann. Neurol. – 1984. – Vol. 16. – P. 216 – 221.
- 25) **Dimitrijevic, M. R.** Intracortical inhibition of lower limb motor-evoked potentials after paired transcranial magnetic stimulation [Text] / M. R. Dimitrijevic, D. S. Stokić, W. B. McKay, L. Scott, A. M. Sherwood // Exp. Brain Res. – 1997. - №117(3). - P.437-43.

26) **Dimitrijevic, M. R.** Assesment of corticospinal tract integrity in human chronic spinal cord injury [Text] / M. R. Dimitrijevic, W. J. Eton, A. M. Sherwood // Non-invasive stimulation of brain and spinal cord: fundamental and clinical applications. Eds. M. Rossini at al – N.Y. – 1988. – P. 243 – 253.

27) **Dy, C. J.** Phase-dependent modulation of percutaneously elicited multisegmental muscle responses after spinal cord injury [Text] / C. J. Dy, Y. P. Gerasimenko, V. R. Edgerton, P. Dyhre-Poulsen, G. Courtine, S. J. Harkema // J. Neurophysiol. – 2010.- P. 103 – 105.

28) **Einhorn, J.** Cervicothoracic multisegmental transpinal evoked potentials in humans [Text] / J. Einhorn, A. Li, R. Hazan, M. Knikou // PLoS ONE. – 2013. -8 (10). - e76940.

29) **Gerasimenko, Y.** Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans [Text] / Y. Gerasimenko, R. Gorodnichev, A. Puhov // Journal of Neurophysiology 1 February. – 2015. - Vol. 113. - №3. – P. 834-842.

30) **Gerasimenko, Y. P.** Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats [Text] / Y. P. Gerasimenko, I. A. Lavrov, G. Courtine, R. M. Ichiyama, C. J. Dy, et al. // J. Neurosci Methods. – 2006. - № 157. - P. 253–263.

31) **Harkema, S.** Chen Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study [Text] / S. Harkema, Y. Gerasimenko, J. Hodes, J. Burdick, C. Angeli, Y. // Lancet. Elsevier Ltd. – 2011. – P. 1938 – 1947.

32) **Hayes, K. C.** Reinforcement of subliminal flexion reflexes by transcranial magnetic stimulation of motor cortex in subjects with spinal cord injury [Text] / K. C. Hayes, R.D. Allatt, D.L. Wolfe, T. Kasai, J. Hsieh // Electroenceph. Clin. Neurophys. – 1989. – Vol. 85. – P. 102 – 109.

33) **Henneman, E** Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge [Text] / E. Henneman // Science. – 1957. - №126. - P. 1345–1347.

34) **Hess, C. W.** Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation [Text] / C. W. Hess, K. R. Mills, N. M. F. Murray // Lancet. – 1986. – Vol. 2. – P. 335 - 358.

35) **Hofstoetter, U. S.** Modification of reflex responses to lumbar posterior root stimulation by motor tasks in healthy subjects [Text] / U. S. Hofstoetter, K. Minassian, C. Hofer, W. Mayr, F. Rattay, et al. // Artif. Organs. – 2008. - №32. - P. 644–648.

36) **Hofstoetter, U. S.** Augmentation of Voluntary Locomotor Activity by Transcutaneous Spinal Cord Stimulation in Motor-Incomplete Spinal Cord-Injured Individuals [Text] / U. S. Hofstoetter, H. Kern // Artif. Organs. - 2015.

37) **Hofstoetter, U. S.** Effects of transcutaneous spinal cord stimulation on voluntary locomotor activity in an incomplete spinal cord injured individual [Text] / U. S. Hofstoetter, H. Kern, W. Mayr // Biomed Tech (Berl). – 2013.

38) **Hofstoetter, U. S.** Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury [Text] / U. S. Hofstoetter, W. B. McKay, K. E. Tansey, W. Mayr, H. Kern, K. Minassian // J. Spinal Cord Med. – 2014.

39) **Holsheimer, J.** Concepts and methods in neuromodulation and functional electrical stimulation: an introduction [Text] / J. Holsheimer // Neuromodulation. – 1998. – P.57 – 61.

40) **Hunter, J. P.** Segmental effects of epidural spinal cord stimulation in humans [Text] / J. P. Hunter, P. Ashby // J. Physiol. Lond. – 1994. - №474: P. 407–419.

41) **Jackson, A.** Tests for presynaptic modulation of corticospinal terminals from peripheral afferents and pyramidal tract in the macaque [Text] / A.

Jackson, S. N. Baker, E. E. Fetz // *J. Physiol. Lond.* – 2006. - №573. - P. 107–120.

42) **Janssen, L.** Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. A review. [Text] / L. Janssen, Hansebout R.R. // *Spine*. – 1989. –Vol.14. – P. 23 – 32.

43) **Katz, R.** Conditioning of H reflex by a preceding subthreshold tendon reflex stimulus [Text] / R. Katz, C. Morin, E. Pierrot-Deseilligny, R. Hibino // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1977. - № 40. - P. 575–580.

44) **Knikou, M.** Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions [Text] / M. Knikou // *Clin. Neurophysiol.* – 2010. - №121. – P. 1655–1668.

45) **Knikou, M.** Neurophysiological characteristics of human leg muscle action potentials evoked by transcutaneous magnetic stimulation of the spine [Text] / M. Knikou // *Bioelectromagnetics*. – 2013. - №34. - P. 200–210.

46) **Knikou, M.** Neurophysiological characterization of transspinal evoked potentials in human leg muscles [Text] / M. Knikou // *Bioelectromagnetics*. – 2013.

47) **Knikou, M.** The H-reflex as a probe: Pathways and pitfalls [Text] / M. Knikou // *J. Neurosci Methods*. – 2008. - № 171. - P. 1–12.

48) **Knikou, M.** Transspinal and Transcortical Stimulation Alter Corticospinal Excitability and Increase Spinal Output [Text] / M. Knikou // *PLOS ONE*. – 2014. - Vol. 9. - Is. 7.

49) **Krenn, M.** Selectivity of transcutaneous stimulation of lumbar posterior roots at different spinal levels in humans [Text] / M. Krenn, A. Toth, S. M. Danner, U. S. Hofstoetter, K. Minassian, W. Mayr // *Biomed Tech (Berl)*. – 2013.

50) **Langlet, C.** Mid-lumbar segments are needed for the expression of locomotion in chronic spinal cats [Text] / C. Langlet, H. Leblond, S. Rossignol // *J. Neurophysiol.* № 93. – 2005. – P. 2474–2488.

- 51) **Lee, D. H.** Clinical nerve conduction and needle electromyography studies [Text] / D. H. Lee, G. C. Claussen, S. Oh // J. Am. Acad. Orthop. Surg. - 2004. – P. 276–287.
- 52) **Leis, A. A.** Spinal motoneuron excitability after acute spinal cord injury in humans [Text] / A. A, Leis, M. F. Kronenberg // J. Neurology. – 1996. – Vol. 47. – P. 231.
- 53) **Lemon, R. N.** Descending pathways in motor control [Text] / R.N. Lemon //Annu. Rev. Neurosci. – 2008. - № 31. - P. 195–218.
- 54) **Levin, M.** [Text] / M. Levin, C. E. Chapman // J. Electroenceph., clin. Neurophysiol. – 1987. – Vol. 67. – P. 486 – 487.
- 55) **Lewko, J. P.** Neurophysiological assessment of the motor and sensory spinal pathways in chronic spinal cord injury [Text] / J. P. Lewko, I. M. Tarkka, M. R. Dimitrijevic // Restorative Neurology and Neuroscience. – 1995. – Vol.7.– P.225 - 234.
- 56) **Maertens de Noordhout, A. M.** Percutaneous electrical stimulation of lumbosacral roots in man [Text] / A. M. Maertens de Noordhout, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, B. L. Day, C. D. Marsden // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1988. - №51. - P. 174–181.
- 57) **Merton, P. A.** Scope of a technique for electrical stimulation on human brain, spinal cord and muscle [Text] / P. A. Merton, D. K. Hill, H. B. Morton // Lancet. – 1981. - № 1. – P. 597 – 600.
- 58) **Minassian, K.** Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord [Text] / K. Minassian, I. Persy, F. Rattay, M. R. Dimitrijevic, C. Hofer, H. Kern // Muscle Nerve 35. – 2007. – P. 327–336.
- 59) **Minassian, K.** Spinal Rhythm Generation by Step-Induced Feedback and Transcutaneous Posterior Root Stimulation in Complete Spinal Cord-Injured Individuals [Text] / R. Minassian , U. S. Hofstoetter, S. M. Danner, W. Mayr // Neurorehabil Neural Repair. – 2015.

60) **Musienko, P.** Somatosensory control of balance during locomotion in decerebrated cat [Text] / P. Musienko, G. Courtine, J. E. Tibbs, V. Kilimnik, A. Savochin, A. Garfinkel, R. R. Roy, V.R. Edgerton, Y. Gerasimenko // J. Neurophysiol. № 107. – 2012. - P. 2072–2082.

61) **Nielsen, J.** Is presynaptic inhibition distributed to corticospinal fibres in man? [Text] / J. Nielsen, N. Petersen // J. Physiol. Lond. – 1994. - № 477. - P. 47–58.

62) **Pierrot-Deseilligny, E.** Spinal and corticospinal mechanisms of movement [Text] / E. Pierrot-Deseilligny, D. Burke // Cambridge University Press, New York. – 2012.

63) **Quensel, R. M.** Observations on the pathology of human [Text] / R. M. Quensel, R. P. Bunge // J. Neuroradiol. – 1992. – Vol. 34. – P. 85-94.

64) **Rothwell, I. C.** Motor cortex stimulation in intact man [Text] / I. C. Rothwell, P. D. Thompson, B. L. Day // General characteristics of EMG responses in different muscles. – 1987. – Vol. 119. – P. 1173 – 1190.

65) **Roy, F. D.** Interaction of transcutaneous spinal stimulation and transcranial magnetic stimulation in human leg muscles [Text] / F. D. Roy, D. Bosgra, R. B. Stein // Exp. Brain Res. 2014. - №232. - P.1717–1728.

66) **Roy, F.D.** Effect of percutaneous stimulation at different spinal levels on the activation of sensory and motor roots [Text] / F. D. Roy, G. Gibson, R. B. Stein // Exp. Brain Res. – 2012. - № 223. - P. 281–289.

67) **Sarnowski, R. L.** Spinal Evoked potentials [Text] / R. L. Sarnowski, R. Q. Cracco, H. B. Vogel // J. Neurosurg. – 1975. – Vol. 43. – P. 329 – 336.

68) **Sayenko, D. G.** Effects of paired transcutaneous electrical stimulation delivered at single and dual sites over lumbosacral spinal cord [Graphical material] / D. G. Sayenko, D. A. Atkinson, T. R. Moshonkina, S. J. Harkema, Y. P. Gerasimenko // J. Neuroscience Letters. – 2015.

69) **Sayenko, D. G.** Spinal segment-specific transcutaneous stimulation differentially shapes activation pattern among motor pools in humans [Text]

/ D. G. Sayenko, D. A. Atkinson, C. J. Dy, K. M. Gurley, V. L. Smith // J. Appl. Physiol. – 2015.

70) **Schramm, J.** Clinical signs and evoked response alternations associated with chronic experimental cord compression [Text] / J. Schramm, T. Shigeno, M. Brock // J. Neurosurg. – 1983. – Vol. 58. – P. 734 – 741.

71) **Sharpe A. N.** Upper-limb muscle responses to epidural, subdural and intraspinal stimulation of the cervical spinal cord [Text] / A. N. Sharpe, A. Jackson // J. Neural. Eng. – 2014. - №11 (1): 016005.

72) **Sherwood, A. M.** [Text] / Sherwood A. M., McKey W.B., Dimitrijevic M. R. // J. Muscle – Nerve. – 1996. – Vol. 19. – P. 329 – 336.

73) **Terao, Y.** [Text] / Y. Terao, Y. Ugawa // J. Clinical Neurophysiology – 2002. – Vol. 19. – P. 322 – 343.

74) **Ugawa, Y.** Electrical stimulation of human descending motor tracts at general levels [Text] // Y. Ugawa, K, Genba-Shimizu, I. Kanazawa // Canad. J. Neurol. Sci. – 1995. – Vol. 22. – P. 36 – 42.

75) **Weiss, L.** Easy EMG [Text] / L. Weiss, J. K. Silver, J. Weiss // Oxford, UK: Butterworth-Heinemann. – 2004. – P. 288.

76) **Yasbon, D.** Spinal Injury [Text] / D. Yasbon // Norwalk, 1986.

77) **Валеев, Е. К.** Проблемы электрофизиологического исследования при механических повреждениях спинного мозга повреждения [Текст] / Е. К. Валеев, И. Н. Плещинский, Г. Г. Яфарова // Актуальные вопросы диагностики и лечения больных в клинике – Сборник научных трудов, посвященный 65-летию со дня основания кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета – Казань. – 2000. – С. 146-156.

78) **Герасименко, Ю. П.** Управление локомоторной активностью человека и животных в условиях отсутствия супраспинальных влияний [Текст] / Ю. П. Герасименко, А. Н. Макаровский, О. А. Никитин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. - Т.86. - № 11. - С.1502 - 1511.

79) **Городничев, Р. М.** Чреспокожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека [Текст] / Р. М. Городничев, Е. А. Пивоварова, А. Пухов, С. А. Моисеев, А. А. Савохин, Т. Р. Мошонкина, Н. А. Щербакова, Килимник, В. А. Селионов, И. Б. Козловская, Р. Эджертон, Ю. П. Герасименко // Физиология человека. - 2012. - Т. 38. - № 2. - С. 46-56.

80) **Лившиц, А. В.** Хирургия спинного мозга [Текст] / А. В. Лившиц // Москва: Медицина. – 1990. – С. 350.

81) **Макаровский, А.Н.** Эпидуральная многоканальная электростимуляция спинного мозга в системе хирургического лечения вертеброгенных спинномозговых расстройств [Текст] / А. Н. Макаровский, В. В. Олейник, Ю. М. Балыкин, Ю. П. Герасименко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. - № 3. - С. 61-67.

82) **Мошонкина, Т. Р.** Регуляция локомоторной активности при помощи эпидуральной и чреспокожной электрической стимуляции спинного мозга у животных и человека [Текст] / Т. Р. Мошонкина П. Е. Мусиенко, И. Н. Богачева, Н. А. Щербакова, О. А. Никитин, А. А. Савохин, А. Н. Макаровский, Р. М. Городничев, Ю. П. Герасименко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. - № 3. - С. 129-137.

83) **Мусиенко, П. Е.** Инициация локомоторной активности у децеребрированных и спинальных кошек при неинвазивной чреспокожной электрической стимуляции спинного мозга [Текст] / П. Е. Мусиенко, И. Н. Богачева, А. А. Савохин, В. А. Килимник, О. В. Горский, Ю. П. Герасименко // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2013. - Т. 98. - № 8. - С. 917-927.

84) **Однак, М. М.** Анатомо-физиологические аспекты центральных нарушений двигательных функций (проблемная лекция) [Текст] / М. М

Однак, Д. А. Искра, Ю. П. Герасименко // Журнал невропатологии и психиатрии. –2003. – Т. 103. – № 6. – С. 68-71.

85) **Персон, Р. С.** [Текст] / Р.С. Персон // Спинальные механизмы управления мышечным сокращением –М., 1985.

86) **Пилявский, Ф. И.** [Текст] / Ф. И. Пилявский, И. А. Яхница // Физиология человека. – 1989. - № 6. - С. 145 – 147.

87) **Плещинский, И. Н.** Электрофизиологические исследования посттравматических нарушений двигательной функции спинного мозга [Текст] /И. Н. Плещинский, Е. К. Валеев, Г. Г. Яфарова, Н. Л. Алексеева // Казанский медицинский журнал. – 1999. - Т. 80. – С. 293 – 295.

88) Сайт компании «Нейрософт» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.neurosoft.ru/>

89) **Старобинец, М. Х.** [Текст] / М. Х. Старобинец, Л. Д. Волкова // Физиология человека. – 1998. – №2. – С. 237 – 247.

90) **Тимершин, К. И.** Торако-люмбальная позвоночно-спинальная травма: оценка состояния проводниковой функции спинного мозга методом транскраниальной магнитной стимуляции [Текст] / К. И. Тимершин, А. А. Еремеев, И. Н. Плещинский // Казанский медицинский журнал. - В. 2. - Т. 87. - 2006.

91) **Шеин, А. П.** Магнитоиспульсная стимуляция в диагностике и лечении травм и заболеваний позвоночника и спинного мозга [Текст] / А. П. Шеин, А. Т. Худяев, Г. А. Криворучко // Тез. Докл. Итоговой науч.-практ. Конф. НИТЦ «ВТО». - Казань. – 1994.

92) **Шик, М. Л.** Управление наземной локомоцией млекопитающих животных [Текст] / М. Л. Шик // Физиология движения - Л.: Наука. - 1976. - С. 234-275.

93) **Шишкин, А. В** Проблема применения электромиографии с целью повышения эффективности тренировочного и соревновательного

процессов в адаптивном спорте [Текст] / А. В. Шишкин, А. Е. Митин, С. О. Филиппова // Современные проблемы науки и образования. – 2013.

94) **Яфарова, Г. Г.** Функциональное состояние двигательных центров спинного мозга в условиях его травматического повреждения [Текст] / Г. Г. Яфарова, Т. В. Балтина, И. Н. Плещинский // Казань: ЗАО «Новое знание». - 2008. – С. 68.