

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича
Российской Академии Наук**

На правах рукописи

Иваненко Юрий Петрович

**Структурно-функциональная и информационная организация
моторного выхода системы управления позой и ходьбой человека**

03.01.09 Математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Москва - 2016

Работа выполнена в лаборатории нейробиологии моторного контроля Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской Академии Наук (ИППИ РАН)

Официальные оппоненты:

Герасименко Юрий Петрович

доктор биологических наук, профессор, заведующей лабораторией физиологии движений, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им.И.П.Павлова Российской академии наук

Павлова Ольга Геннадиевна

доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук»

Базиян Борис Хоренович

доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрокибернетики Института неврологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «__» _____ 201__ года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 002.077.04. при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, расположенном по адресу: 127994, г. Москва, ГСП-4, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН), а также на сайте ИППИ РАН по адресу www.iitp.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Рожкова Г.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хотя в формировании двигательных программ или «формул движения» (Бернштейн, 1947) участвуют многочисленные структуры мозга и сенсорная обратная связь, «общим конечным путем» (Шеррингтон, 1906) считается активация мотонейронов и формирование исполнительных команд к мышцам. Другими словами можно сказать, что мозг проявляется в движениях. Идеи о мышце как органе познания пространственно-временных отношений вещей и о координированной деятельности форм чувствования и мышления с двигательными реакциями тела развивал еще в 19 веке великий русский физиолог И.М. Сеченов. Поэтому изучение моторного выхода может быть использовано как средство, позволяющее взглянуть «назад» с периферии на структурную организацию и функционирование ЦНС. Одним из способов исследования работы мотонейронов является регистрация электромиографической активности, позволяющая понять, что программируется в центральной нервной системе.

Данная проблематика тесно связана с именем Н.А. Бернштейна и последующих работ академика РАН В.С. Гурфинкеля. Так, есть много оснований считать, что «вышележащий управленческий прибор» центральной нервной системы не командует детально всем процессом движения данного сегмента периферического двигательного аппарата, а лишь определяет ту «матрицу» управления, по которой подчиненный ему «центр» работает уже со значительной долей самостоятельности. Поэтому изучение «матриц» и организационных структур спинного мозга представляет большой интерес.

Локомоторные движения могут приспосабливаться к различным внешним условиям, скоростям, нагрузкам, направлению движения, той или иной походке (ходьба, бег и т.д.), а также к различным нарушениям ЦНС и опорно-двигательного аппарата. Даже если так называемые центральные генераторы шагания могут обеспечивать стереотипную ритмическую активацию мышц при фиктивной локомоции (в отсутствие движения), моторный выход в естественных условиях очень адаптируем и контекст-зависим. Более того, спинной мозг не является простым проводником сигналов от центральных структур к мышцам и обратно, а обладает значительной долей пластичности и автономии. Помимо уровня, способного генерировать реципрокную ритмическую активность, спинной мозг имеет и другие организационные уровни. Так, например, многочисленные классы спинальных интернейронов могут рассматриваться как «функциональные единицы», представляющие собой различные уровни мышечных синергий, сегментов движения или даже более интегрированного поведения.

Более того, было высказано предположение, что взаимодействие центральных и периферических отделов ЦНС может происходить не на языке отдельных мышц или информации о движениях в отдельных суставах, а на языке мышечных синергий и других так называемых «модулей», которые могут иметь как периферическое, так и центральное представительство. Например, в последнее десятилетие были обнаружены популяции нейронов дорсального спинно-мозжечкового тракта, которые кодируют и посылают в мозжечок информацию о положении стопы по отношению к телу, а не специфическую информацию об отдельных мышцах или локальных суставах, которую можно было бы ожидать, исходя из приходящего к ним сенсорного входа. Таким образом, элементы «схемы тела» присутствуют уже в спинном мозге, а не являются прерогативой только супраспинальных отделов ЦНС. Наконец, в добавление к пространственной архитектуре нейронных цепей, должна существовать также временная архитектура, связывающая воедино пространственно-временную активацию мышц при ходьбе или выполнении того или иного движения. Фактически время представляет собой важнейшую характеристику функционирования нейронных цепей.

Связь между нейронами более точно характеризуется как функциональная, а не как чисто анатомическая. Дело в том, что один и тот же интернейрон или мотонейрон может

участвовать в десятках или даже сотнях различных двигательных задач. Благодаря тому, что одни и те же интернейроны могут использоваться для разнообразных двигательных задач и форм поведения, один и тот же сенсорный стимул может приводить к разным реакциям в зависимости от предшествовавшего выбора активной «функциональной единицы». Фактически, переход от покоя к локомоции характеризуется специфической преднастройкой структур спинного мозга нисходящими сигналами, приводя к так называемому локомоторному состоянию спинного мозга (Шик, 1991).

Современные методы позволяют измерять напрямую (хотя часто инвазивными методами) активность больших ансамблей нейронов определенного типа при поддержании позы или во время движения. В последние годы функциональной картине общей активации центральных структур головного мозга человека при ходьбе начало уделяться большое внимание. Однако, сравнивая методика получения картины активации мотонейронов в спинном мозге человека находится еще в зародыше и останется чрезвычайно сложной для применения в условиях ходьбы. Помимо технических трудностей, таких как артефакты движения позвоночника или внутриспинномозговой жидкости во время ходьбы, неясно, какие конкретно нейронные структуры спинного мозга эта техника (например, техника магнитного резонанса) может изучать. Также, трудно при этом отделить активацию спинного мозга вследствие супраспинальных влияний и работы спинальных генераторов шагания от активации, обусловленной притоком периферической сенсорной информации, сопровождающей любое движение, даже пассивное. В свою очередь, анализ ЭМГ может дать картину активации мотонейронных пулов. Разработка новых методов анализа интегрированной активности и пространственно-временных характеристик моторного выхода является одной из ключевых проблем, решение которой необходимо для понимания закономерностей функционирования системы управления движениями человека.

Цель исследования

Разработка нового направления в исследовании структурно-функциональной организации системы управления позой и ходьбой человека, базирующегося на применении метода главных компонент к анализу электромиографических паттернов, реконструкции пространственно-временных карт активации мотонейронных пулов спинного мозга, использовании тонической стимуляции и анализе кинематических инвариантов движения.

Задачи исследования

Разработать комплекс методических приемов, позволяющих изучать интегральные и структурно-функциональные характеристики моторного выхода и уровней управления позой и ходьбой человека, а не только традиционные локальные характеристики активации отдельных мышц или локальные движения в суставах. К числу таких приемов можно отнести применение метода главных компонент к анализу мышечной активности, реконструкцию пространственно-временных карт активации мотонейронных пулов спинного мозга человека, анализ кинематических инвариантов движения и тоническую стимуляцию периферических и центральных структур.

Исследовать структуру и базовые механизмы организации мышечной активности при ходьбе и беге человека, характерные особенности ходьбы у детей, начинающих делать первые шаги, моторный выход спинальных генераторов шагания и пластичность локомоторной программы у здоровых людей и больных с повреждением спинного мозга.

Получить новые данные, характеризующие особенности функционирования разных уровней ЦНС при поддержании вертикальной позы человека. Применить новый подход к исследованию механизмов поддержания равновесия тела, сочетающий использование медленных поворотных платформ, стимуляцию мышечных проприоцепторов,

гальваническую стимуляцию вестибулярного аппарата и влияние направления взгляда на позные ответы.

Сформулировать представления о роли тонических влияний в управлении позой и ходьбой человека.

Научная новизна и теоретическая ценность диссертационной работы

Разработан новый подход к исследованию моторного выхода, позволяющий рассматривать функционирование исполнительных структур системы управления не на языке отдельных мышц, а на языке так называемых функциональных единиц, и исследовать модульную организацию работы управляющих структур ЦНС. Полученные результаты можно рассматривать как развитие представлений Н.А. Бернштейна об иерархических принципах многоуровневой организации движений и В.С. Гурфинкеля о роли тонических влияний и системы внутреннего представления в задачах переработки сенсорной информации, выборе позных автоматизмов и реализации движений.

Комплекс новых методических приемов и методов анализа данных позволил исследовать структурные характеристики моторного выхода на здоровом человеке неинвазивными средствами. Выполнение локомоторной задачи осуществляется не только в результате активности мышц ног, но и в результате согласованной координированной работы мышц ног, рук, а также корпуса. В частности, разработан новый метод изучения работы спинного мозга как целого, основанный на реконструкции пространственно-временных карт активации мотонейронных пулов. На основе разработанных методов получены новые научные данные об организации и координации шейного и люмбосакрального отделов спинного мозга при выполнении локомоторных задач и их пластичной реорганизации в случае повреждения спинного мозга. Работы в области исследования координации работы мотонейронных пулов являются оригинальными и способствовали углублению представлений о работе спинного мозга.

Анализ мышечной активности показал, что локомоторные программы имеют четкую временную архитектуру и могут рассматриваться как характеристический паттерн активации базовых компонент. Пространственно-временные карты активации спинного мозга также подтверждают наличие дискретных периодов активности, привязанных по времени к основным кинематическим событиям локомоторного цикла. Данная временная архитектура наблюдается при ходьбе с разной скоростью, беге, ходьбе назад и у больных с травмой спинного мозга, несмотря на различную активацию мышц.

Проведены исследования кинематических инвариантов ходьбы и механизмов компенсации веса тела локомоторной программой, как у взрослых людей, так и у маленьких детей.

Получены новые данные, характеризующие особенности функционирования разных уровней ЦНС при поддержании вертикальной позы человека, влияние направления взгляда, взаимодействия стоп с опорой, проприоцептивной и вестибулярной информации в формирование референтной вертикали.

Показано, что тонические влияния играют важную роль в преднастройке и модуляции позных и локомоторных автоматизмов. Например, позные реакции при поворотах головы, которые обычно трудно наблюдать на человеке в расслабленном состоянии, могут проявляться на фоне непрерывной вибрационной стимуляции мышечных рецепторов. Постактивационное состояние тонической возбудимости центральных структур после скручивающего усилия корпуса активирует торсионные мышечные синергии, приводя к криволинейной траектории при ходьбе. Тоническая стимуляция может также вызывать произвольные шаговые движения.

Практическая значимость работы

Полученные результаты помогут в решении актуальных прикладных задач при разработке средств и оценке эффективности двигательной реабилитации. Вопрос о

пластичной реорганизации интегральной активности мотонейронов спинного мозга является до сих пор мало исследованным. Разработанный метод интегральной активности получил международный приз компании Delsys, всемирно известного производителя систем регистрации ЭМГ. Возможно также применение полученных сведений в диагностике неврологических и ортопедических заболеваний. Исследуется возможность использования в клинике методов тонической вибрационной стимуляции для запуска и поддержания ритмических движений конечностей и реактивации спинальных генераторов шагания в условиях разгрузки опорно-двигательного аппарата на ранних стадиях реабилитации больных с поражениями спинного мозга. Нарботанные методические подходы могут также быть использованы в работах по созданию нового поколения локомоторных роботов, дающих возможность пациентам генерировать и корректировать движение конечностей, а не просто адаптироваться к фиксированному постоянному паттерну движения экзоскелетона. Так, в настоящее время исследуется возможность создания совместных проектов на стыке робототехнических и биологических подходов к решению задачи восстановления локомоторной функции, основанных на модульном принципе управления.

Положения, выносимые на защиту

- Анализ интегральной мышечной активности при ходьбе может быть использован как метод исследования активности мотонейронов и структуры локомоторной программы. Как факторный анализ, так и реконструкция интегральной активности мотонейронов спинного мозга, показывают, что выход спинальных генераторов шагания организован в виде «пульсирующей» активности. В частности, пять базовых инвариантных временных компонент могут описать более 90% всей мышечной активности при ходьбе с разной скоростью, в условиях разгрузки веса тела, при ходьбе назад и беге. Были также изучены характерные изменения пространственно-временной структуры локомоторной программы у маленьких детей в процессе развития.
- Восстановление ходьбы у больных с поражениями спинного мозга часто сопровождается существенной реорганизацией моторного выхода. Это касается в первую очередь активности проксимальных мышц. Кроме того, восстановление ходьбы у больных часто носит контекст-зависимый характер.
- На базе новых данных установлены характерные закономерности кинематики ходьбы у детей, только начинающих делать первые шаги (примерно в возрасте 1 года). Так, при разгрузке веса тела кинематика движения стопы у детей претерпевает значительные изменения в отличие от взрослых, у которых она практически не меняется. Таким образом, полная компенсация веса тела кинематической локомоторной программой приходит только с опытом. Получены новые данные о связи восприятия движения с относительной пропорцией длин сегментов ноги и локомоторной схемой тела.
- Исследования выявили характерные особенности функционирования разных уровней ЦНС при поддержании вертикальной позы человека, вклад проприоцептивной, зрительной и вестибулярной информации в формирование референтной вертикали. Получены данные о влиянии направления взора и участии рецепторов давления на подошве стопы и проприоцепции мышц и суставов стопы в выборе и поддержании равновесного положения.
- Исследования показали, что тонические влияния играют важную роль в преднастройке и выборе тех или иных активных исполнительных функциональных единиц и позных автоматизмов. Метод тонической проприоцептивной стимуляции мышечных рецепторов и постакивационная тоническая активация центральных структур (феномен Конштамма) могут быть использованы для проявления позных автоматизмов, селективной активации мышечных синергий и генерации ритмических шагательных движений.

Апробация работы:

Результаты работы докладывались на следующих научных конференциях и съездах:

Международная Конференция «Достижения биомеханики в медицине», Рига, 1986; VI Всесоюзный конгресс по теоретической и прикладной механике, Ташкент, 1986; VI Всесоюзный конгресс по мышечной биохимии, Тбилисси, 1989; XXVII Конференция молодых ученых ИППИ РАН, Москва, 1992; I Всероссийская конференция по биомеханике, Нижний Новгород 1992; International Society of Biomechanics, XIVth Congress, Paris, July 1993; II Всероссийская конференция по биомеханике, Нижний Новгород. 1994; Neurology of human spatial orientation, Ibiza, May 1995; 1st FAONS and 1st IBRO Regional Congress, Pattaya, Thailand, October 1996; II Meeting of European Neuroscience, Strasbourg, France, September 1996; Barany Society 19th Meeting, Sydney, Australia, August 1996; First workshop of the BIOMED programme “Vestibular and multisensory contribution to cortical representation of space and movement”; Paris, France, February, 1996; Society for Neuroscience, Annual Meeting, USA, 1997; 13th International Symposium “Multisensory control of posture and gait”, Paris, France, 1997; Neuroscience Meeting, Boudreaux, France, May 1997; XXXIII Международный конгресс по физиологическим наукам, "Posture and Locomotion" симпозиум, Санкт-Петербург, июнь – июль 1997; Международный симпозиум "Brain and Movement", Санкт-Петербург-Москва, июль 1997; Conference “The Languages of the Brain”, Fondation IPSEN/Harvard University, Paris, France, March 1998; Workshop of HFSP, Paris, France, June 1998; IV Всероссийская конференция по биомеханике, Нижний Новгород. 1998; III International Congress of Motor Rehabilitation, Aquas de Lindoia, Brazil, October 1998; Society for Neuroscience, 28th Annual Meeting, Los Angeles, USA, November 1998; XVII Всероссийский физиологический конгресс, Ростов-на-Дону, сентябрь 1998; 14 Symposium of the International Society for Posture and Gate Research, Waterloo, Canada, July 1999; IVth International Symposium on the Head/Neck System, Tokyo, Japan, August 1999; Meeting of the Italian Physiological Society, Rome, Italy, September 1999; Conference on Motor Control, St. Constantine, Varna, Bulgaria, September 1999; Society for Neuroscience, 29th Annual Meeting, Miami, USA, October 1999; 31th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society - EBBS, Rome, Italy, September 1999; FENS Conference, Brighton, United Kingdom, June 2000; Всероссийская конференция по биомеханике "Биомеханика-2000", Нижний Новгород, май-июнь 2000; Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting, New Orleans, USA, November 2000; Международная конференция по физиологии мышечной деятельности, Москва, ноябрь 2000; Conference on Motor Control, Varna, Bulgaria, September 2001; Society for Neuroscience, 31th Annual Meeting, San Diego, USA, November 2001; Neuroscience meeting, Orlando, USA, 2002; Motor control Conference “From Basic Motor Control to Functional Recovery-III”, Varna, Bulgaria, 2003; Society for Neuroscience, 33th Annual Meeting, New Orleans, USA, November 2003; SIAMOC Conference, Italy, 2003; Society for Neuroscience, 33th Annual Meeting, New Orleans, USA, November 2003; Marey Congress, Dijon, France, September 2004; SIAMOC, V Congresso Nazionale, Loano, Italy, October 2004; International Society for Posture and Gate Research, XVII Conference, Marseille, France; May-June 2005; SIAMOC, VI Congresso Nazionale, Pisa, Italy, October 2005; International Congress “Mountain and Sport”, Rovereto, Italy, November 2005; Society for Neuroscience, 35th Annual Meeting, USA, 2005; National Congress of the Italian Society of Neuroscience (SINS), Ischia (NA), Italy, October 2005; 16th Annual Meeting of the Neural Control of Movement Society, USA, 2006; International School “Advanced technologies for neuro-motor assessment and rehabilitation”, Bologna, Italy, June 2006; Posture Symposium «Cortical control of posture and gait» Smolenice, Slovakia, June 2006; “Thought in Action” Symposium, Rome, Italy, December 2006; “Neural control of movement” Conference, Spain, 2007; “Dynamic walking” Conference, Finland, June 2007; Conference of the International Society for Posture and Gate Research, Vermont, USA, July 2007; ISSBB III Congress, Udine, Italy, April 2008; “Neural control of movement” Conference, Florida, USA, April 2008; 5th International Posture Symposium «Translation of posture mechanisms for rehabilitation» Smolenice, Slovakia, September 2008; SIAMOC, IX Congresso Nazionale, Potenza Picena, Italy, October 2008; The First International Symposium on “Perception and action in early development”, Rome; Italy; December 2008; ISSBB IV Congress, Santa Margherita Ligure, Italy, March-April 2009; “Motor Control” Symposium, Brussels, Belgium, March 2009; “ESF Exploratory Workshop on Modularity for Versatile Motor Learning: from Neuroscience to Robotics and back”, Certaldo, Italy, April 2009; IX Congress of the Italian Society of Neurological Rehabilitation, Rome, Italy, May 2009; “Basic mechanisms underlying balance control under static and dynamic conditions” Symposium, Pavia, Italy, June 2009; International Society for Posture and Gate Research, XIX Conference, Bologna, Italy, June 2009; “Mindwalker” Workshop, Rome, Italy, January 2010; “Amarsi” Workshop, Berlin, Germany, March 2010; “Sensory-motor interaction during locomotion” Conference, Aalborg, Denmark, April 2010; “Neural control of movement” Conference, Florida, USA, April 2010; “Motor Control Summer School – VII”, Wisla, Poland, June 2010; 6th Международной междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, июнь 2010; Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, San Diego, USA, November 2010; “Neural control of movement” Conference, Puerto Rico, USA, April 2011; 7th Международной междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, июнь 2011; 6th International Posture Symposium «Translation of posture mechanisms for rehabilitation» Smolenice, Slovakia, September 2011; Society for Neuroscience, 41st Annual Meeting, Washington, USA, November 2011; “Neural control of movement” Conference, Venice, Italy, April 2012; International Society for Posture and Gate Research, XX Conference, Norway, June 2012; 8th Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и

психологии», Судак, Крым, июнь 2012; “Postural and motor perspectives” Conference, Portland, USA, January 2013; “Neural control of movement” Conference, San Juan, Puerto Rico, USA, April 2013; 9th Международной междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, июнь 2013; International Society for Posture and Gate Research Conference, Akito, Japan, June 2013; “Neural control of movement” Conference, Amsterdam, The Netherlands, April 2014; Infant Stepping Workshop, Paris, France, June 2014; 10th Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, июнь 2014; International Society for Posture and Gate Research Conference, Vancouver, Canada, July 2014; “Research in Neurorehabilitation” Conference, Belgrade, Serbia, October 2014; International Society for Posture and Gate Research Conference, Seville, Spain, June 2015; Annual Meeting of the Danish Society of Biomechanics, September, Aalborg, Denmark, September 2015; 2-я Международная Конференция «Физика живых систем: прошлое настоящее и будущее», сентябрь 2015, Долгопрудный; 2nd Autumn School of Movement Science, Berlin, October 2015.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 110 работ.

Структура и объем работы: Диссертация состоит из введения, девяти глав, заключения, списка использованных источников из 302 наименований, изложена на 188 стр. и содержит 58 рисунков и 11 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В течение 25 лет было проведено свыше 30 различных серий экспериментов, в каждой из которых приняло участие в среднем около 12 человек. Большинство опытов проводилось на здоровых людях без каких-либо неврологических нарушений. Кроме того, проводились исследования реабилитации локомоторной функции у больных с повреждениями спинного мозга (SCI-A, B, C и D больные по классификации ASIA, Ditunno et al. 1994). Для изучения локомоторной функции у детей, были проведены исследования шагательного «рефлекса» у 40 новорожденных детей (в возрасте 2-7 дней), кинематики ходьбы у 15 детей, только начинающих делать первые шаги (примерно в возрасте 1 года), а также 25 детей более старшего возраста (1-14 лет).

В экспериментах использовалась как серийная аппаратура для физиологических исследований, так и установки и приборы, изготовленные самостоятельно. К ним относились системы для регистрации трехмерной кинематики ходьбы (Vicon, Elite, Optotrak), электромиографической активности (многоканальные системы Delsys, BTS и др., а также 32-канальная беспроводная система фирмы Aurion и Delsys) как поверхностными, так и внутримышечными проволочными электродами, беговые дорожки (Woodway, EN-MILL), пневматическая система разгрузки веса тела при ходьбе (система WARD), подографическая система в виде тонких стелек для обуви для регистрации распределения давления на подошву при ходьбе и беге (Pedar), поворотные платформы с соответствующими приводами, неустойчивые поворотные платформы различной высоты и радиуса, устройства для фиксации и совершения движений различных частей тела (например, экзоскелетон для подвески вывешенной ноги в положении лежа), вибраторы на основе электродвигателей постоянного тока, система транскраниальной магнитной стимуляции (Magstim), тензометрические датчики для измерения сил и моментов, стабелографические платформы и потенциометрические гониометры.

Исследование локомоторной функции осуществлялось либо при ходьбе по полу, либо по беговой дорожке. Поддержание вертикальной позы исследовалось как при спокойном стоянии, так и при стоянии на подвижных и неустойчивых опорах. При изучении механизмов, связанных с компенсацией веса тела при ходьбе, использовалась либо механическая (у взрослых) либо ручная (у детей младшего возраста) частичная разгрузка веса тела. При исследовании локомоторной функции у больных с повреждением спинного мозга использовалась ходьба по беговой дорожке в сочетании с частичной разгрузкой веса тела. Для исследования реорганизации моторного выхода, связанной с переходом от ходьбы к бегу, использовалась автоматизированная система управления

скоростью беговой дорожки. При исследовании влияния тонических влияний на запуск и поддержание ритмических шагательных движений эксперименты проводились в положении лежа при полной разгрузке веса тела на стопы («шагание в воздухе») с целью минимизации внешнего сопротивления и влияния гравитации.

Для анализа моторного выхода использовался метод главных компонент (факторный анализ, анализ независимых компонент, метод положительной факторизации исходной матрицы данных) и реконструкция интегральной активности альфа-мотонейронов спинного мозга. Цель статистического анализа главных компонент состоит в том, чтобы представить набор выпрямленных и усредненных индивидуальных электромиограмм M локомоторного цикла ($m \times t$ матрица, где m – число мышц, $t=200$ – нормированное количество точек в локомоторном цикле) в виде линейной комбинации малого числа n базовых компонент ($n < m$):

$$M(t) = C \cdot K(t) + \text{остаток},$$

где C – коэффициенты ($m \times n$ матрица), K – базовые временные компоненты ($n \times t$ матрица). Базовые компоненты считались значимыми, только если они объясняли (каждая из них) как минимум 5% вариации исходных миограмм, в противном случае они не рассматривались (входили в «остаток»). Значимые компоненты (n компонент) были упорядочены согласно времени их главного пика. По своей сути метод главных компонент сходен с разложением миограмм на Фурье гармоники за исключением того, что в случае Фурье анализа базовые компоненты (гармоники) определены заранее, а в случае метода главных компонент они зависят от исходных данных и таким образом могут характеризовать их структурную организацию.

Для оценки интегральной активности альфа-мотонейронов спинного мозга использовалось проецирование электромиографической активности ипсилатеральных мышц (Табл. 1) на мотонейроны спинного мозга, иннервирующие эти мышцы. Использовались опубликованные в литературе таблицы о сегментарных источниках двигательной иннервации у человека (Sharrard 1964; Kendall et al. 1993). Несмотря на некоторую индивидуальную анатомическую вариацию (Phillips & Park 1991; Stewart 1992), эти таблицы являются достаточно надежными и основанными на интегрировании анатомических и клинических данных из многих источников. Мотонейроны различных мышц в спинном мозге расположены в виде колонок с характерной для данного сегмента группировкой мышц. Каждая мышца ног, как правило, иннервируется из 2-3 сегментов, в то время как каждый сегмент иннервирует несколько мышц (Sharrard 1964). Для реконструкции моторного выхода спинального сегмента S_j , все выпрямленные миограммы, соответствующие данному сегменту, усреднялись:

$$S_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} k_{ij} \cdot EMG_i}{n_j}$$

где n_j – число миограмм соответствующих данному j -му сегменту, k_{ij} – коэффициент i -ой мышцы (Ivanenko et al. 2006). Использовались два метода усреднения: ненормированный и нормированный. В первом случае миограммы брались в микровольтах (μV), во втором случае они нормировались на максимальную активность во всех опытах. Оба метода основаны на допущении, что выпрямленная ЭМГ пропорциональна суммарной активности мотонейронов искомой мышцы. Хотя отклонения от линейности возможны, однако в целом эта зависимость отражает соотношение суммарного разряда мотонейронов и интенсивность электромиографической активности мышцы (Hoffer et al. 1987; Day & Hulliger 2001). Использование таблиц Sharrard (1964) дает более детальную информацию об относительном количестве мотонейронов мышцы в искомом сегменте спинного мозга, чем использование дискретных таблиц Kendall et al. (1993), тем не менее, после сглаживания контурных карт активации мотонейронов результаты оказываются очень

схожими (Ivanenko et al. 2006). Интегральная активность мотонейронных пулов вычислялась на основе регистрации очень большого (до 32 одновременно) числа ипсилатеральных мышц, но не всех мышц, участвующих в локомоции. Однако, удаление одной или двух мышц из анализа почти не сказывается на картине пространственно-временной активации шейного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга, вероятно, вследствие того, что каждый сегмент иннервирует много других мышц.

Таблица 1. Регистрируемые мышцы.

мышцы шеи, рук и туловища	STER	<i>sternocleidomastoideus</i>	грудино-ключично-сосцевидная мышца
	SPLE	<i>splenius</i>	ременная мышца шеи
	TRAPS	<i>trapezius, superior portion</i>	трапециевидная мышца (ее верхняя часть)
	TRAPI	<i>trapezius, inferior portion</i>	трапециевидная мышца (ее нижняя часть)
	DELTA	<i>deltoideus, anterior portion</i>	дельтовидная мышца (ее передний пучок)
	DELTP	<i>deltoideus, posterior portion</i>	дельтовидная мышца (ее задний пучок)
	BIC	<i>biceps brachii</i>	двуглавая мышца плеча
	TRIC	<i>triceps brachii</i>	трехглавая мышца плеча
	LD	<i>latissimus dorsi</i>	широчайшая мышца спины
	RAS	<i>rectus abdominis superior portion</i>	прямая мышца живота (ее верхняя часть)
	OE	<i>obliquus externus abdominis</i>	наружная косая мышца живота
	OI	<i>obliquus internus abdominis</i>	внутренняя косая мышца живота
	EST1	<i>erector spinae (T1 vertebrae)</i>	мышца, выпрямляющая позвоночник (уровень T1)
	EST9	<i>erector spinae (T9 vertebrae)</i>	мышца, выпрямляющая позвоночник (уровень T9)
	ESL2	<i>erector spinae (L2 vertebrae)</i>	мышца, выпрямляющая позвоночник (уровень L2)
	GM	<i>gluteus maximus</i>	большая ягодичная мышца
	Gmed	<i>gluteus medius</i>	средняя ягодичная мышца
мышцы бедра	ILIO	<i>iliopsoas</i>	подвздошно-поясничная мышца
	TFL	<i>tensor fasciae latae</i>	напрягатель широкой фасции бедра
	SART	<i>sartorius</i>	портняжная мышца
	ADDL	<i>adductor longus</i>	длинная приводящая мышца
	ADDM	<i>adductor magnus</i>	большая приводящая мышца
	ST	<i>semitendinosus</i>	полусухожильная мышца
	BF	<i>biceps femoris (long head)</i>	двуглавая мышца бедра, длинная головка
	BFS	<i>biceps femoris (short head)</i>	двуглавая мышца бедра, короткая головка
	RF	<i>rectus femoris</i>	прямая мышца бедра
	VL	<i>vastus lateralis</i>	латеральная широкая мышца бедра
мышцы голень	VM	<i>vastus medialis</i>	медиальная широкая мышца бедра
	PERL	<i>peroneus longus</i>	длинная малоберцовая мышца
	PERS	<i>peroneus brevis</i>	короткая малоберцовая мышца
	LG	<i>gastrocnemius lateralis</i>	икроножная мышца, латеральная головка
	MG	<i>gastrocnemius medialis</i>	икроножная мышца, медиальная головка
	SOL	<i>soleus</i>	камбаловидная мышца
	TA	<i>tibialis anterior</i>	передняя большеберцовая мышца
мышцы стопы	EHL	<i>extensor hallucis longus</i>	длинный разгибатель большого пальца стопы
	FDHL	<i>flexor digitorum/hallucis longus</i>	длинный сгибатель пальцев и большого пальца
	EHB	<i>extensor hallucis brevis</i>	короткий разгибатель большого пальца стопы
	EDB	<i>extensor digitorum brevis</i>	короткий разгибатель пальцев стопы
	AbdDM	<i>abductor digiti minimi</i>	мышца отводящая мизинец стопы
	FDB	<i>flexor digitorum brevis</i>	короткий сгибатель пальцев стопы

Для проверки чувствительности данного метода к внутренне присущему шуму и взаимовлиянию от активности соседних мышц при регистрации ЭМГ поверхностными электродами, у нескольких испытуемых осуществлялась одновременная регистрация активности части мышц (девяти мышц ног) внутримышечными проволочными электродами. Несмотря на некоторое расхождение в характере электромиограмм, снятых поверхностными и внутримышечными электродами (частично из-за так называемой компартментализации мышцы при регистрации внутримышечным методом), получаемые карты активации люмбосакрального утолщения спинного мозга были визуально очень

схожими и содержали практически одинаковые основные «очаги» локализации мотонейронной активности.

В исследованиях регуляции позы и движений широко применяется воздействие на проприоцептивную систему путем вибрационной стимуляции мышечных рецепторов (Eklund, 1966; Гурфинкель и др., 1977). Такая стимуляция обычно вызывает укорочение стимулируемой мышцы и соответствующее движение, однако, двигательная реакция может носить контекст-зависимый характер. Этот эффект был использован в наших исследованиях для вызова и исследования проприоцептивных эффектов. Для исследования роли тонической активации центральных структур использовался также метод постактивационной возбудимости, заключающийся в непроизвольном сокращении мышц и соответствующей активации центральных структур после длительного (~20-40 с) изометрического усилия (феномен Конштампа). Для исследования участия моторной коры при поддержании позы использовался метод вызванных потенциалов активности мышц ног при транскраниальной магнитной стимуляции.

Результаты и их обсуждение

1. Паттерны ЭМГ активности при ходьбе с разной скоростью и при разгрузке веса тела

Хотя часто допускается, что несколько так называемых основных мышц (например, сгибателей и разгибателей голеностопного и тазобедренного суставов) составляют ядро локомоторной функции, тем не менее, стоит подчеркнуть, что десятки мышц активно вовлечены в ходьбу (Гурфинкель, 1976). В последние десятилетия были предприняты значительные усилия в поиске оптимальных тренировок и стратегий для восстановления нормального паттерна ЭМГ активности, например, у больных с повреждениями спинного мозга. Однако часто такие стратегии тренировки локомоторной функции и лежащие в их основе гипотезы основаны на допущении, что моторный выход является относительно инвариантным, например, в случае применения функциональной электрической стимуляции мышц (Thrasher et al., 2006) в ходе тренировки ходьбы у больных в фазу движения, когда соответствующая мышца должна быть активной. Для проверки этого допущения были проведены исследования паттернов мышечной активности в различных условиях ходьбы. Ниже приведены некоторые примеры «парадоксальной» реорганизации ЭМГ активности при изменении скорости ходьбы (Рис. 1) и разгрузке веса тела (Рис. 2), двух факторов, которые часто варьируются в ходе реабилитации локомоторной функции.

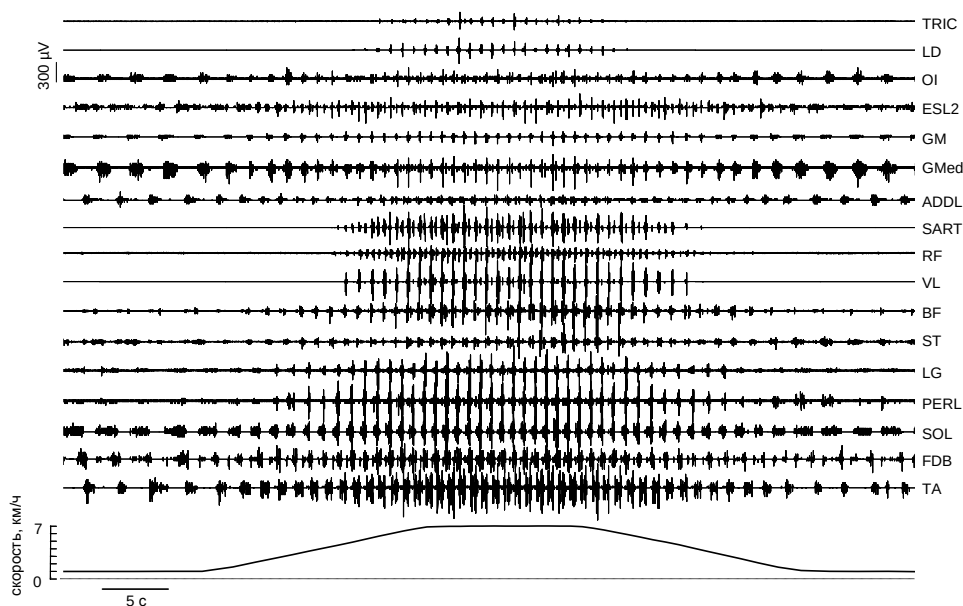


Рис. 1. Нелинейная зависимость паттернов активности различных мышц от скорости ходьбы.

Рис. 1 иллюстрирует типичный пример паттерна ЭМГ активности 17 ипсилатеральных мышц ног и туловища при медленных изменениях скорости тредбана от 1 до 7 км/ч и обратно. Можно видеть, что многие мышцы (например, RF, VL, SART, LD, TRIC) практически неактивны при малых скоростях (<4 км/ч) и значительно активируются при нормальных скоростях ходьбы. Активность дистальных мышц (TA, FDB, SOL, PERL, LG) увеличивается со скоростью. Проксимальные мышцы (BF, VL, RF, SART) становятся более активными при больших скоростях, и паттерны могут зависеть от скорости. Паттерны мышц живота и спины тоже существенно меняются со скоростью. Активность шейных мышц (splenius capitis, sternocleidomastoid) очень слабая при медленных скоростях, становится заметной при больших скоростях. В дополнение к нелинейному изменению амплитуды мышечной активности, наблюдаются также заметные модификации временных паттернов, особенно в проксимальных мышцах (например, ST, VM, GM, Gmed, TFL, SART) (Ivanenko et al. 2006). Индивидуальные различия между испытуемыми более выражены при медленных скоростях ходьбы.

Нелинейное масштабирование ЭМГ паттернов можно наблюдать также при ходьбе с различной степенью нагрузки на стопы. Примеры такой реорганизации показаны на Рис. 2 по мере того как уровень разгрузки меняется от 0 до 95% при ходьбе со скоростью 3 км/ч. Простейший вид изменений заключался в монотонном уменьшении амплитуды мышечной активности, например, разгибателей голеностопного сустава (LG). Однако изменения ЭМГ *m. tibialis anterior* были не так систематичны и зависели от скорости. При малых скоростях активность менялась незначительно с уровнем разгрузки, при промежуточных скоростях (~3 км/ч) даже слегка увеличивалась с разгрузкой, а при больших скоростях (~5 км/ч) изменения были немонотонны. Изменения активности разгибателей колена (VL) была даже более «парадоксальной»: при малых скоростях она менялась мало с разгрузкой, при промежуточных скоростях (~3 км/ч) значительно увеличивалась (Рис. 2), а при 5 км/ч уменьшалась с разгрузкой. Более сложное поведение можно было наблюдать в паттерне активности *m. biceps femoris*: главный пик активности наблюдался в самом начале фазы опоры при уровнях разгрузки <50% и в конце фазы опоры при разгрузках >50% (Рис 2). Изменения уровень активности BF были очень несистематическими за исключением высоких уровней разгрузки (75 и 95%), когда активность этой мышцы увеличивалась у большинства испытуемых.

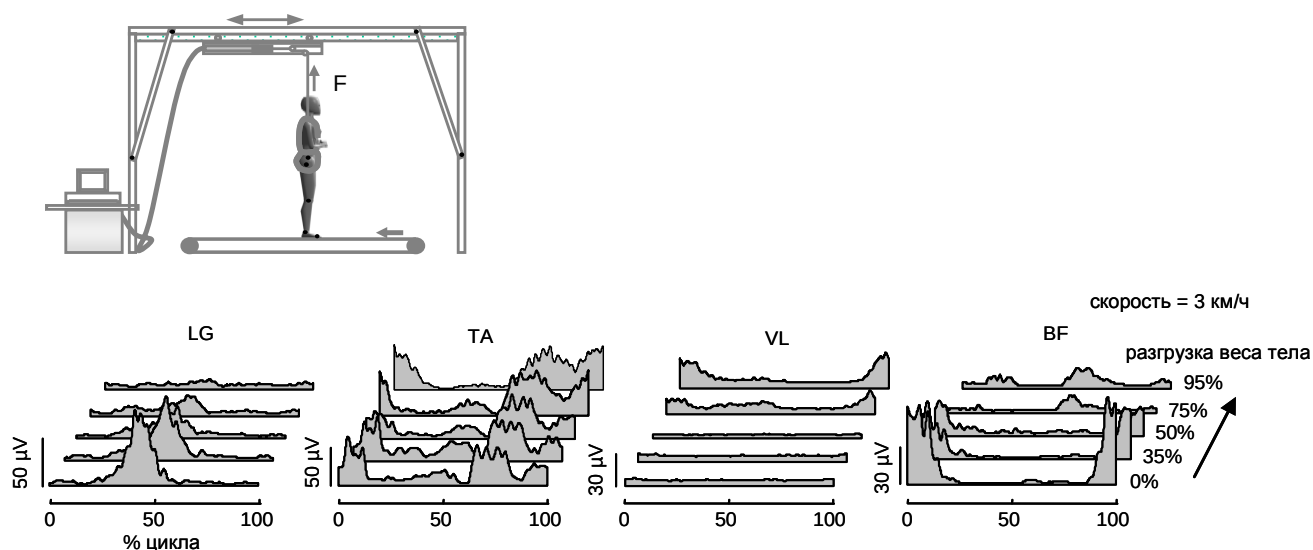


Рис. 2. Нелинейная зависимость паттерна активности мышц (см Табл. 1) от разгрузки веса тела.

2. Анализ главных компонент ЭМГ активности

Несмотря на существенные вариации активности многих мышц, тем не менее, есть и инвариантные характеристики паттернов активности, диктуемые биомеханикой (например, активация разгибателей голеностопного сустава в фазу опоры), а также инвариантная временная структура локомоторной программы. Применение метода главных компонент (Рис. 3А) показало, что кроме пространственной архитектуры мышечной активации (т.е. мышечных синергий), существует и четко выраженная временная архитектура. Действительно, временной паттерн мышечной активации может быть реконструирован для каждой из 32 регистрируемых мышц с помощью линейной комбинации только пяти базовых временных компонент. Общим элементом базовых временных компонент, полученным с помощью различных статистических методов (факторный анализ, анализ независимых компонент, метод положительной факторизации), является наличие пика активности в определенную фазу локомоторного цикла. Действительно, с помощью пяти дискретных гауссиановых компонент (Рис. 3А) можно описать примерно 90% вариации всей ЭМГ активности.

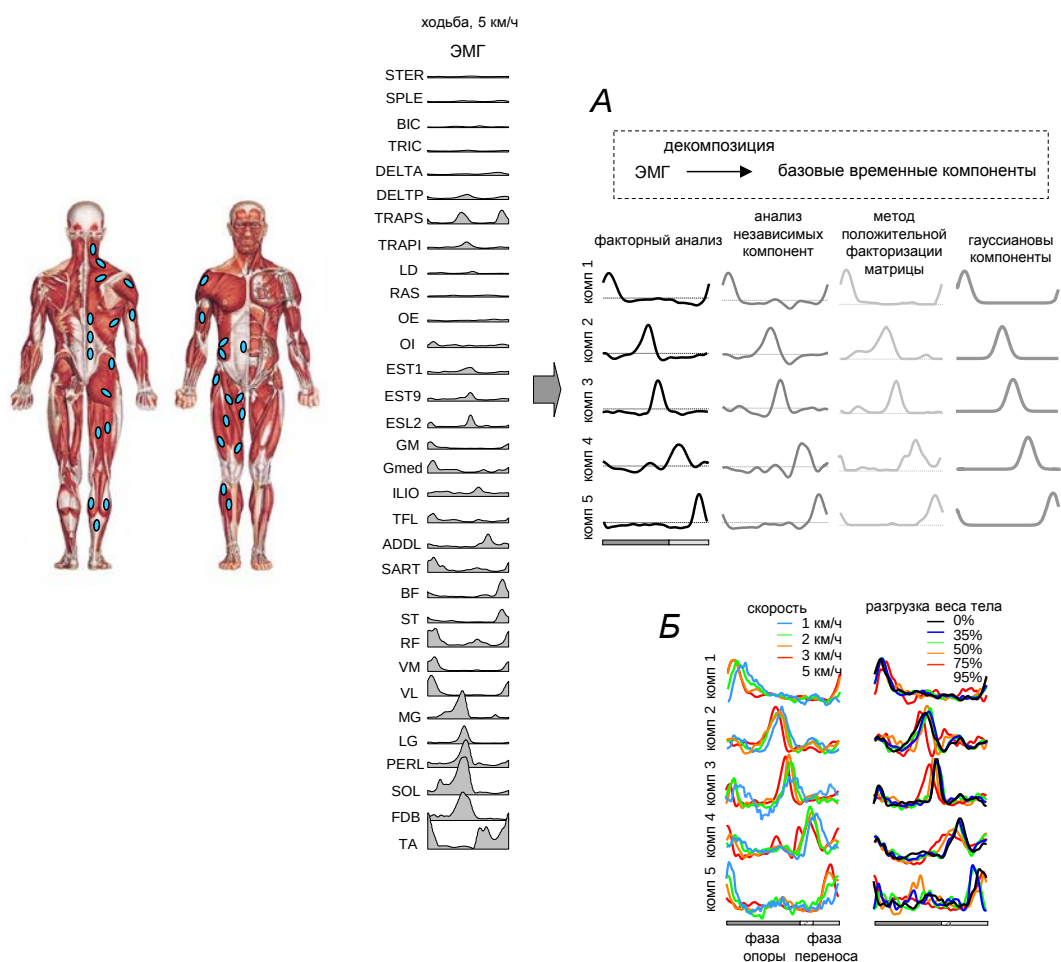


Рис. 3. Базовые временные компоненты ипсилатеральной ЭМГ активности, полученные с помощью анализа главных компонент (А), при ходьбе с разной скоростью и разной разгрузкой веса тела (Б). Локомоторная программа может быть представлена как последовательность пяти основных временных пиков активности, которые объясняют более 90% вариации ЭМГ всех мышц.

Базовые компоненты были исследованы для разных локомоторных условий (ходьба с разной скоростью, при разгрузке веса тела, беге, ходьбе вприпрыжку, ходьбе назад, при ходьбе и одновременном выполнении ряда произвольных движений). Во всех случаях были обнаружены пять значимых временных компонент, которые описывали более 90% вариации ЭМГ активности, и длительность главного пика компонент (оцениваемая как ширина пика на высоте половины от максимальной) была пропорциональна длительности

локомоторного цикла (~14% длительности цикла). Компоненты более высокого порядка (шестая, седьмая и т.д) обычно были очень вариабельны от испытуемого к испытуемому, и каждая из них объясняла не более 3-5% вариации ЭМГ активности, поэтому эти компоненты скорее всего отражали «шум» или некоторые индивидуальные различия и поэтому не рассматривались.

«Пульсирующая» природа большей части моторного выхода (Рис. 3) находится в согласии с недавними работами о «пульсирующих» базовых элементах в спинальных нейронных структурах животных (Giszter et al. 2007). Более того, было установлено, что пять базовых временных компонент были очень схожими при ходьбе с разной скоростью и при разгрузке веса тела (Рис. 3Б), а также в других условиях (ходьбе назад). При низких скоростях (1 км/ч) и высоких уровнях разгрузки (>75%) наблюдалось некоторая вариабельность базовых компонент, вероятно, вследствие низкой активности некоторых мышц в этих условиях. Однако, в целом результаты показали схожую последовательность пяти основных пиков активности, привязанным по времени к основным событиям локомоторного цикла. Более того, две ипсилатеральные компоненты (3-я и 5-я, Рис. 3) совпадают с двумя контралатеральными компонентами (т.е. являются сдвинутыми на полцикла компонентами 1 и 3), вероятно, в результате синхронной работы мышц на левой и правой стороне тела. Эта временная картина может быть результатом как ритмической активности центральных генераторов шагания, так и ее модуляции сенсорными входами.

3. Пространственно-временная структура активации мотонейронных пулов

Для характеристики моторного выхода был также разработан новый метод исследования пространственно-временной структуры активации мотонейронных пулов спинного мозга человека, заключающийся в проектировании ЭМГ активности на соответствующие мотонейроны. Активационные карты мотонейронов отражают состояние выхода спинальных генераторов шагания, который включает разнообразные интернейронные цепи и их сенсорную модуляцию, а также модулирующие влияния супраспинальных структур (например, ствола мозга). Несмотря на контекст-зависимый характер активности индивидуальных мышц в разных локомоторных задачах, спинальные карты активации отражают существенные черты работы спинальных структур. Карты охватывают спинальные уровни C2-S2, соответствующие уровням иннервации регистрируемых мышц. В общем, каждая мышца иннервируется несколькими сегментами (Sharrard 1964; Kendall et al. 1993), и каждый сегмент иннервирует несколько мышц (в качестве примера, на Рис. 4А обозначены мышцы, иннервируемые сегментами S1 и L3).

Рис. 4 иллюстрирует картины активации мотонейронов при ходьбе и беге. Наиболее очевидным является «пульсирующая» природа моторного выхода, распределенная среди нескольких сегментов спинного мозга и соответствующая по времени базовым временным компонентам, полученным при анализе главных компонент. При беге одна из компонент (комп 2) сдвинута влево, остальные четыре пика активности (комп 1, 3, 4 и 5) совпадают по времени с теми, полученными при ходьбе с той же скоростью. Однако, так же, как и при ходьбе, две компоненты (комп 3 и 4) сдвинуты ровно на полцикла по отношению к двум другим компонентам (комп 1 и 2), отражая, таким образом, билатеральную синхронизацию работы мышц левой и правой частей тела.

На Рис. 5 показаны пространственно временные карты активации мотонейронов при ходьбе и беге с разной скоростью. Интенсивность активации почти каждого спинального сегмента увеличивается со скоростью, в то время как базовая временная структура остается относительно инвариантной. Тем не менее, можно видеть существенные различия при ходьбе и беге. Кроме уже упомянутого сдвига 2-й компоненты в сакральных сегментах спинного мозга влево, бег отличается от ходьбы временным распределением активности шейных сегментов вследствие различного движения рук при этих двух основных формах локомоции у человека. При ходьбе, активность шейных сегментов соответствует компонентам 2 и 5, а при беге компонентам 1 и 3.

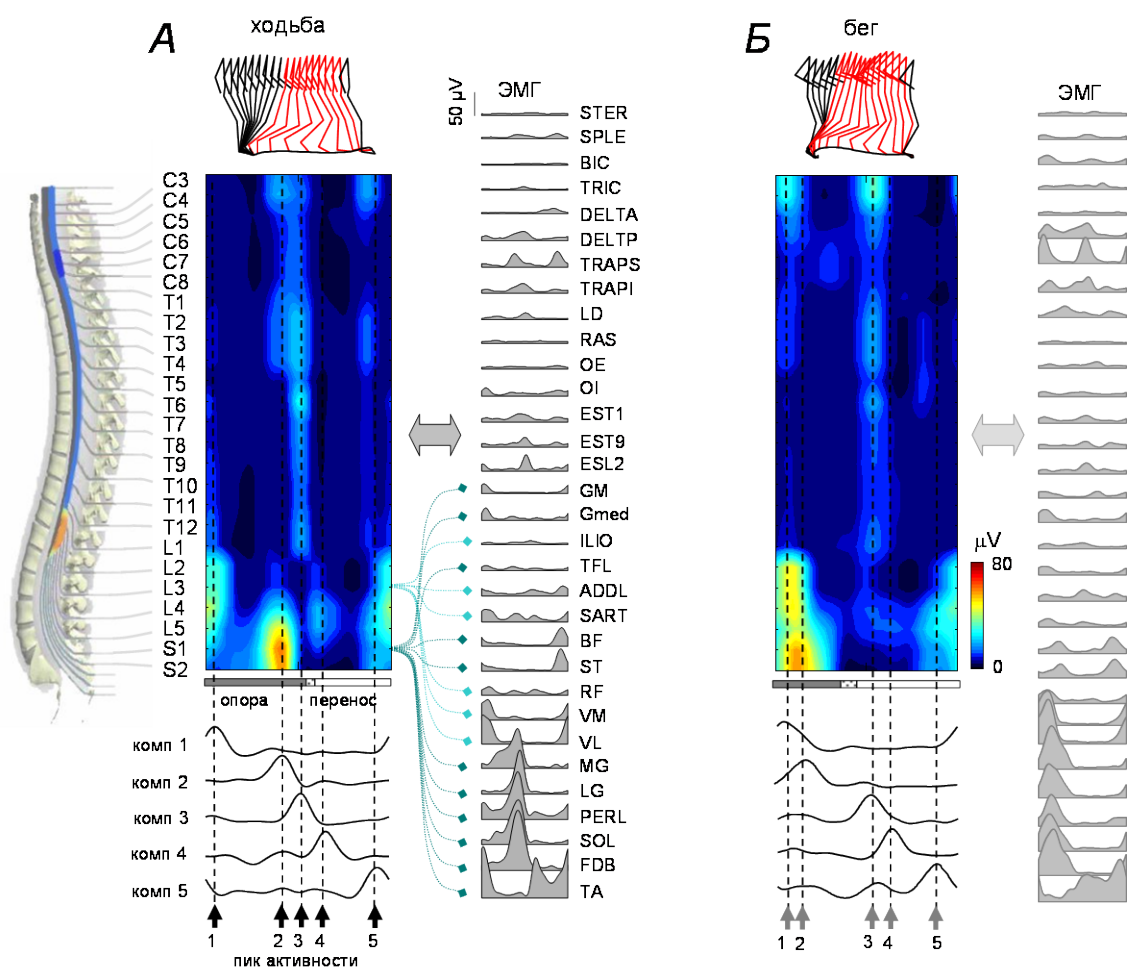


Рис. 4. Метод пространственно-временной активации мотонейронов спинного мозга человека при ходьбе и беге (7 км/ч). Можно видеть, что пять базовых временных компонент, полученных с помощью статистического анализа главных компонент (см. Рис 3), соответствуют пяти основным «очагам» локализации МН активности в локомоторном цикле. При бега одна из компонент (2) сдвинута влево к началу фазы опоры.

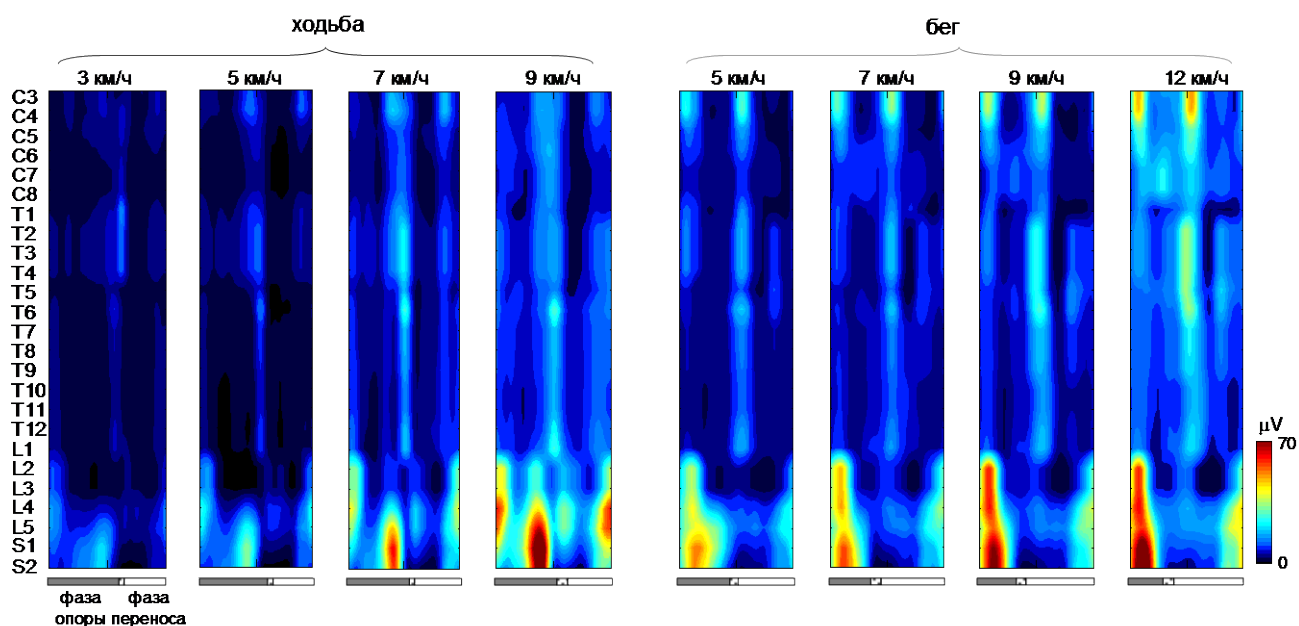


Рис. 5. Пространственно-временная активация мотонейронов спинного мозга человека при ходьбе и беге с разной скоростью.

Данные, представленные на Рис. 5, получены с использованием ненормализованной ЭМГ активности. Поэтому полученные интенсивности отражают в какой-то мере суммарное число активированных мотонейронов каждой мышцы и частоты их разряда. Интересно отметить, что уровни активации относительно умеренные при ходьбе со скоростью вплоть до 7 км/ч и заметно возрастают при скорости 9 км/ч, даже по сравнению с бегом. Более детальная картина активации пояснично-крестцового отдела спинного мозга рассмотрена ниже.

4. Оценка интенсивности активации мотонейронов пояснично-крестцового отдела спинного мозга

Чтобы охарактеризовать относительную интенсивность активации мотонейронов в различные фазы локомоторного цикла, активность в фазу опоры и переноса оценивалась отдельно. Анализ фокусировался на пояснично-крестцовом сплетении, т.к. оно содержит мотонейроны всех мышц ног. Мотонейроны различных мышц упорядочены в так называемые моторные колонки (Sharrard, 1955, Рис. 6А). Хотя классификация мышц, активных в фазу переноса и опоры, ясна в большинстве случаев (Гурфинкель 1976), некоторая неопределенность все же существует. Например, *m. gluteus maximus* при беге имеет два четких пика, один в начале фазы опоры (как и при ходьбе), а другой в начале фазы переноса. Также некоторые мышцы фазы опоры начинают активироваться еще в конце фазы переноса, а некоторые мышцы фазы переноса начинают или заканчивают свою активность в фазу опоры. Тем не менее, для иллюстрации моторные колонки, которые имеют основную активность в фазу опоры и фазу переноса, показаны схематично на Рис. 6А красным цветом. В общем, моторные колонки сгибательных мышц расположены более медиально и каудально, чем у разгибательных мышц (Sharrard, 1955). Соответственно, есть тенденция более медиальной активации мотонейронов в фазу переноса (Рис. 6А). Из этой схематичной картины (Рис. 6А) очевидно, что каждый люмбосакральный сегмент активируется как в фазу опоры, так и в фазу переноса. Эти результаты поддерживают идею о том, что фаза переноса не является чисто пассивной, а требует энергетических затрат (Marsh et al., 2004).

Рис. 6Б,В показывает средние уровни активации мотонейронов люмбосакрального утолщения спинного мозга при ходьбе и беге с разной скоростью. Средний уровень активности может рассматриваться только как качественный показатель при его использовании в качестве показателя энергетических затрат (т.к. энергетические затраты мышц определяются также скоростью укорочения). Тем не менее, он качественно соответствует недавним данным, полученным с помощью оценки интенсивности кровотока разных мышц у животных (Marsh et al., 2004). В целом, распределение активности мотонейронов в фазу опоры и переноса относительно независимо от скорости, как при ходьбе, так и при беге. Единственное различие состояло в относительно меньшем уровне активности мотонейронов при беге в фазу переноса. Частично это связано с более короткой продолжительностью фазы опоры. Спонтанный переход от ходьбы к бегу и обратно у человека происходит при скорости примерно 7 км/ч. При этом у человека есть уникальная возможность исследовать особенности и отклонения моторных паттернов при непредпочтительных скоростях локомоции (т.е. при беге с малой скоростью и ходьбе с большой скоростью), что было бы очень трудно осуществить на животных. Ходьба при высоких скоростях характеризовалась резким увеличением суммарной активности как в фазу опоры, так и в фазу переноса (Рис. 6Б), а также по сравнению с бегом (Рис. 6В). В свою очередь бег с малыми скоростями (5 км/ч) требовал также значительно большей активации мотонейронов, чем ходьба с той же скоростью. Таким образом, общий уровень активации характеризует оптимальную скорость перехода от ходьбы к бегу (~7 км/ч).

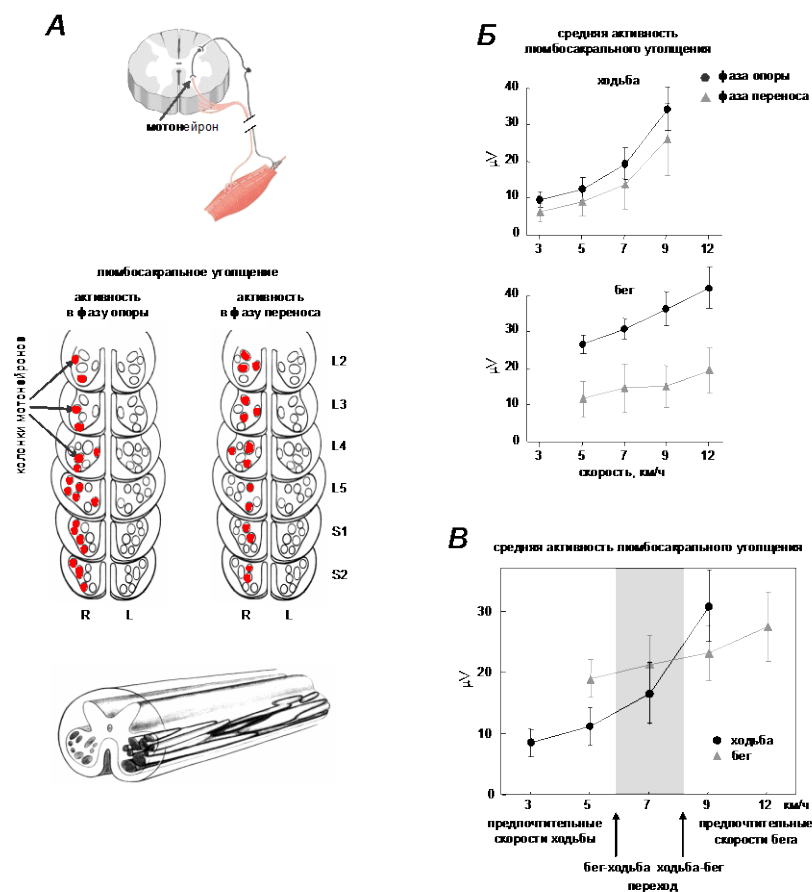


Рис. 6. Средние уровни активации мотонейронов пояснично-крестцового утолщения спинного мозга при ходьбе и беге.

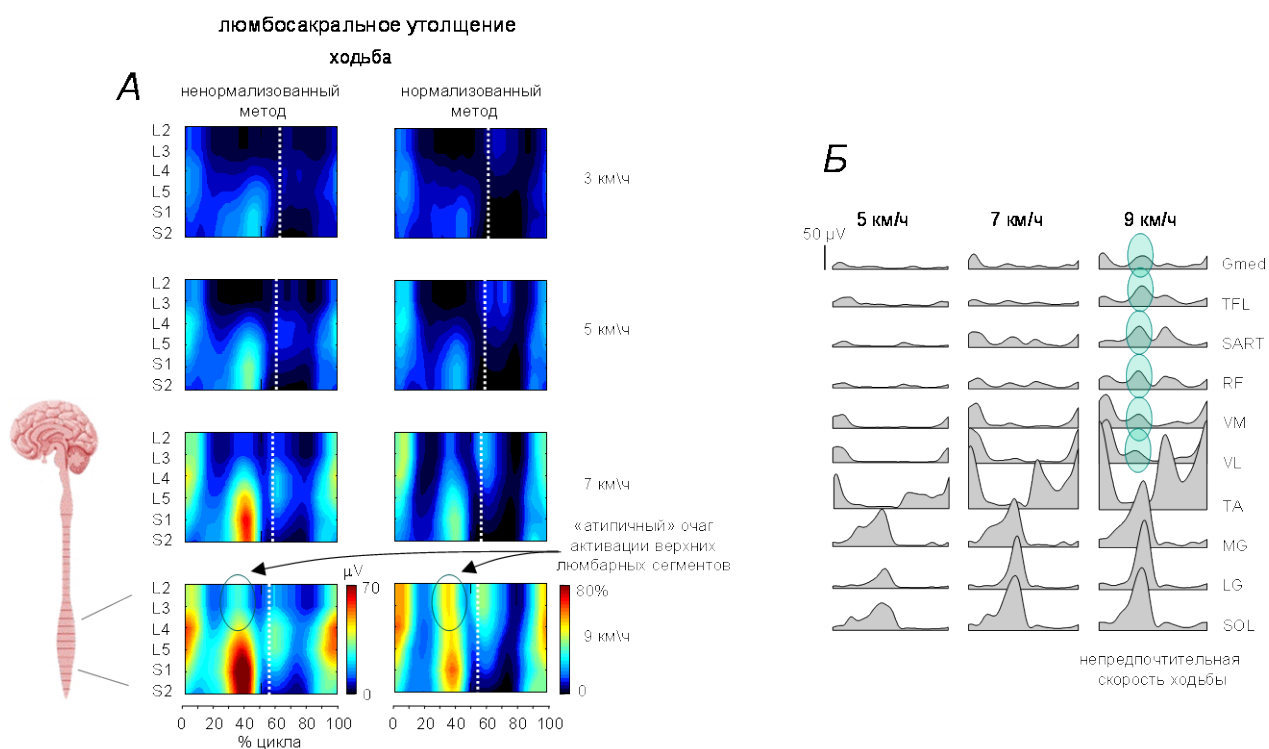


Рис. 7. Пространственно-временная активация мотонейронов пояснично-крестцового отдела спинного мозга при ходьбе с разной скоростью.

Кроме резкого увеличения суммарной активности, ходьба и бег при неоптимальных скоростях характеризовались другими отличительными особенностями. Рис 7 иллюстрирует зависимость от скорости распределение активности базовой компоненты 2 при ходьбе. Как правило, эта компонента ассоциируется при нормальной ходьбе (1-7 км/ч) с активацией сакральных сегментов, соответствующей активации дистальных разгибателей (например, SOL, LG, MG) во второй половине фазы опоры. Однако при очень высоких скоростях ходьбы (9 км/ч) наблюдалась четкая активация люмбарных сегментов (вследствие «атипичного» пика активности многих мышц бедра, RF, SART, TFL, Gmed; VL, VM, Рис. 7Б). Бег при малых скоростях (5 км/ч) также отличался от больших скоростей относительно более длительной активацией сакральных сегментов в фазу опоры. Вследствие этого, хотя в целом уровень активации мотонейронов всего пояснично-крестцового отдела и люмбарных сегментов монотонно уменьшался с уменьшением скорости бега, активность сакральных сегментов даже слегка увеличивалась при скорости 5 км/ч.

Была охарактеризована также картина активации люмбосакрального отдела спинного мозга у здоровых людей при различных локомоторных условиях (ходьбе назад, ходьбе на месте и др.). Некоторые из поверхностных и более глубоких мышц ноги имеют достаточно сложную архитектуру, и нельзя исключить возможности взаимовлияния от других соседних мышц при записи ЭМГ активности (например, iliopsoas, peroneus). Тем не менее, регистрируемые электромиограммы в целом соответствовали записям, полученным в других лабораториях или с помощью биомеханического моделирования активности этих мышц при ходьбе. При использовании внутримышечного отведения ЭМГ активности, как активационные карты, так и базовые временные компоненты были схожими с теми, которые были получены при регистрации электромиограмм поверхностными электродами. Кроме того, суммарный паттерн активности люмбосакрального утолщения был очень схожим, если из анализа устранялась любая из регистрируемых мышц. Поэтому, хотя нельзя исключить каких-то количественных отклонений при включении большего числа мышц в рассмотрение, интенсивность и «пульсирующая» природа активности мотонейронов подтверждалась при использовании записей, полученных различными регистрирующими системами, в том числе анализом усредненных электромиограмм, опубликованных в литературе другими авторами (Winter, 1991).

5. Пространственно-временная организация активности мотонейронов у человека и других животных

Степень, с которой полученные данные об интенсивности и паттерне активности мотонейронов можно перенести на других двуногих животных, неизвестна, тем не менее, существенная часть активности мотонейронов в фазу переноса (Рис. 6) соответствует данным, полученным при ходьбе и беге птиц (Marsh et al., 2004). Кроме исследования кровотока, эти авторы также регистрировали и иллюстрировали ЭМГ активность многих мышц, которая была организована качественно в виде зависящей от фазы «пульсирующей» активности. Однако, анализ главных компонент и реконструкция мотонейронной активности спинного мозга у других двуногих животных пока еще не проводились.

Единственной работой, показывающей пространственно-временную структуру активации люмбосакральных сегментов спинного мозга кошки при нормальной ходьбе, является работа Yakovenko et al. (2002), использующая схематичную активацию мышц задних конечностей и известные из литературы анатомические данные о локализации мотонейронов этих мышц (Vanderhorst and Holstege 1997). Рис. 8 изображает сравнительную картину активации мотонейронов человека и кошки при ходьбе с нормальной скоростью. Можно видеть как схожие (осциллирующий характер), так и

отличительные (различная локализация и число основных периодов активности) черты активации. Различия могут объясняться разной биомеханикой двуногой и четвероногой ходьбы, например, перекатом стопы при двуногой ходьбе и соответствующей разницей в активности разгибательных мышц в фазу опоры (Рис. 8). Симметрии и организации моторного выхода уделяется также значительное внимание с теоретической точки зрения, например, для предсказания архитектуры работы нейронных цепей при различных походках (Golubitsky et al. 1999). Поэтому представляло бы значительный интерес применение разработанных методов анализа главных компонент и реконструкции активности мотонейронных пулов к характеристике моторного выхода у других животных.

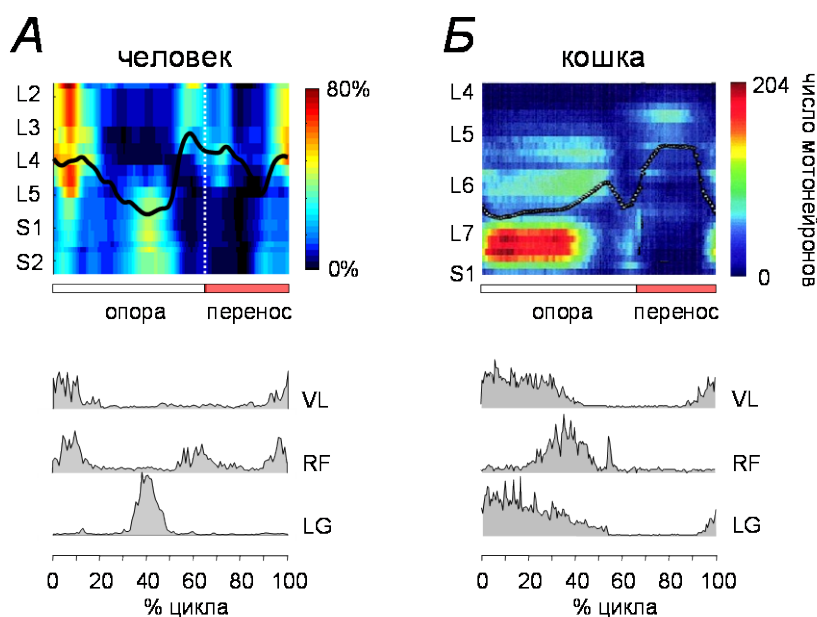


Рис. 8. Пространственно-временная активация люмбосакральных сегментов у человека (А) и кошки (Б) при ходьбе с нормальной скоростью. Обе активационные картины получены при использовании внутримышечного отведения ЭМГ активности. Данные на кошке взяты из литературы (Yakovenko et al., 2002).

7. Реорганизация локомоторного выхода в процессе развития

Большой интерес также представляют механизмы, лежащие в основе функционирования и развития нейронных структур, ответственных за локомоторную функцию. Маленькие дети способны выполнять шагательные движения сразу после рождения при условии, что их тело поддерживается и нагрузка на ноги уменьшена (не более ~30% веса тела, Рис. 9). Такой шагательный «рефлекс» обычно исчезает спустя 1-2 месяца после рождения и появляется вновь к 6-8 месяцу. В это время происходят большие изменения в весе и пропорциях тела. Ритмические «шагательные» движения ног можно даже наблюдать до рождения в утробе матери с помощью ультразвуковой аппаратуры (de Vries et al. 1982). Похожие локомоторные паттерны наблюдаются у многих животных в раннем периоде развития, хотя большинство животных начинает ходить после рождения намного раньше, чем человек.

Как примитивные шагательные движения у новорожденных детей эволюционируют и переходят в сложную ходьбу у взрослых людей остается не совсем ясным. Существуют различные точки зрения на развитие двигательных функций (см обзоры Forssberg 1999; Thelen et al. 2002; Yang et al. 2006): 1) стереотипный характер мышечной активации с возрастом складывается путем постепенного оптимального выбора из первоначально большого варибельного репертуара движений, наблюдаемого у маленьких детей, 2) первоначальная примитивная активация исчезает и постепенно заменяется новой,

присущей для более сложных движений у взрослых, и 3) первоначальный «примитивный» паттерн мышечной активности сохраняется, но совершенствуется и дополняется новыми элементами по мере развития. Соответственно, эти гипотезы предполагают различные подходы к интерпретации развития нейронных структур с возрастом.

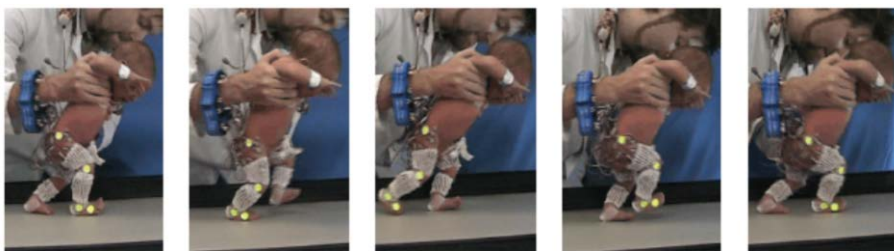


Рис. 9. Иллюстрация локомоторного цикла у новорожденного ребенка (на третий день после рождения). Слева направо: начало фазы опоры правой ноги, середина фазы опоры, конец фазы опоры, середина фазы переноса и конец фазы переноса.

Для исследования этой проблемы и попытки установить, какая из гипотез является наиболее правдоподобной, мы сравнили локомоторный выход у новорожденных детей (2-7 дней от роду), детей, начинающих делать первые шаги (в возрасте ~1 года), детей дошкольного возраста (2-4 года рождения) и взрослых. Регистрировали кинематику ходьбы, силу реакции опоры и двустороннюю ЭМГ активность 24 мышц ног. Рис 10А иллюстрирует усредненные электромиограммы у всех четырех групп испытуемых. У новорожденных общая ЭМГ активность модулировалась в среднем синусоидально, многие разгибательные мышцы активировались вместе в фазу опоры, а сгибательные мышцы в фазу переноса. Дети, только начинающие ходить (в возрасте ~1 года), демонстрировали более сложный и вариабельный профиль ЭМГ активности, сходный во многом с профилем у дошкольных детей и взрослых, хотя синусоидальная модуляция могла наблюдаться у ряда мышц (Рис. 10А). Соответственно, анализ главных компонент двусторонней мышечной активности 24 мышц показал, что две первоначальные базовые компоненты у новорожденных сохраняются и дополняются двумя новыми компонентами у детей, начинающих делать первые независимые шаги. С возрастом мышечная активность становится всё более «дискретной», с пиками активности в определенные фазы движения. Таким образом, результаты говорят в пользу гипотезы 3 (см. выше).

Пространственно-временная структура активации люмбосакральных сегментов на Рис 10Б также иллюстрирует чередующийся двусторонний локомоторный выход (мышечной активности левой и правой ног) с двумя доминирующими компонентами у новорожденных детей. Несмотря на некоторую вариабельность мышечной активности от цикла к циклу, этот чередующийся регулярный паттерн указывает на более простую организацию нейронных структур у новорожденных. Отличительной особенностью ходьбы новорожденных является недостаточная мотонейронная активность или полное ее отсутствие в конце фазы переноса ноги и начале опоры. Кроме того, характерная особенность шагания у новорожденных детей состояла в более высокой активации люмбарных сегментов по сравнению с сакральными. Это соответствует также градиенту (от верхних к нижним сегментам спинного мозга) возбудимости нейронных структур, найденному у животных (Cazalets and Bertrand 2000; Lev-Tov et al. 2000; Viney et al. 2002; Kiehn 2006). Из этих данных можно сделать вывод, что развитие локомоторной функции у человека начинается с более простой попеременной активности мышц сгибателей и разгибателей и включает постепенную функциональную реорганизацию нейронных структур.

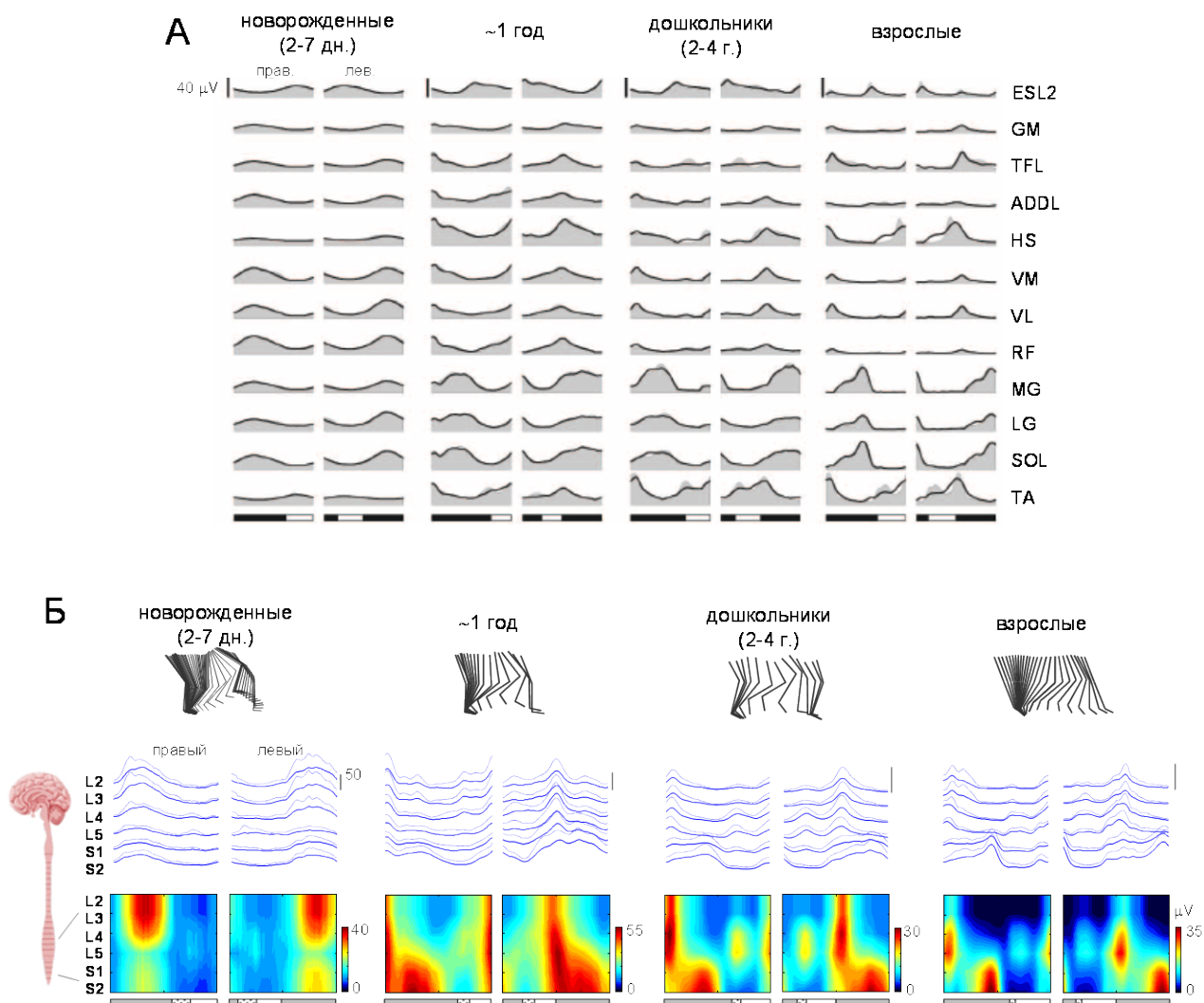


Рис. 10. Усредненная активность мышц ног (А) и пространственно-временная активация люмбосакральных сегментов (Б) у новорожденных (2-7 дн.), детей, только начинающих ходить (~1 год), детей дошкольного возраста (2-4 г.) и взрослых. Закрашенная область на панели А представляет усредненные миограммы, а сплошные линии – миограммы, реконструированные с помощью базовых компонент.

7. Пластичность и реорганизация моторного выхода у больных с повреждениями спинного мозга

Положительный терапевтический эффект от тренировки ходьбы у больных с повреждениями спинного мозга был найден и описан во многих клинических исследованиях. Как правило, в начале тренировки ходьбы по тредбану или в случае больных с тяжелой травмой спинного мозга (полным отсутствием связи между вышележащими и нижележащими структурами) вес тела у больных частично разгружен с помощью вертикальной подвески, и движениям ног оказывается помощь, если необходимо (либо руками двух физиотерапевтов либо с помощью специальных локомоторных роботов). Были проведены исследования реорганизации моторного выхода в ходе и после 1-4 месяцев ежедневной тренировки ходьбы по тредбану у 11 больных с различной степенью повреждения спинного мозга (SCI-A,B,C и D больные по классификации ASIA, Maynard et al. 1997).

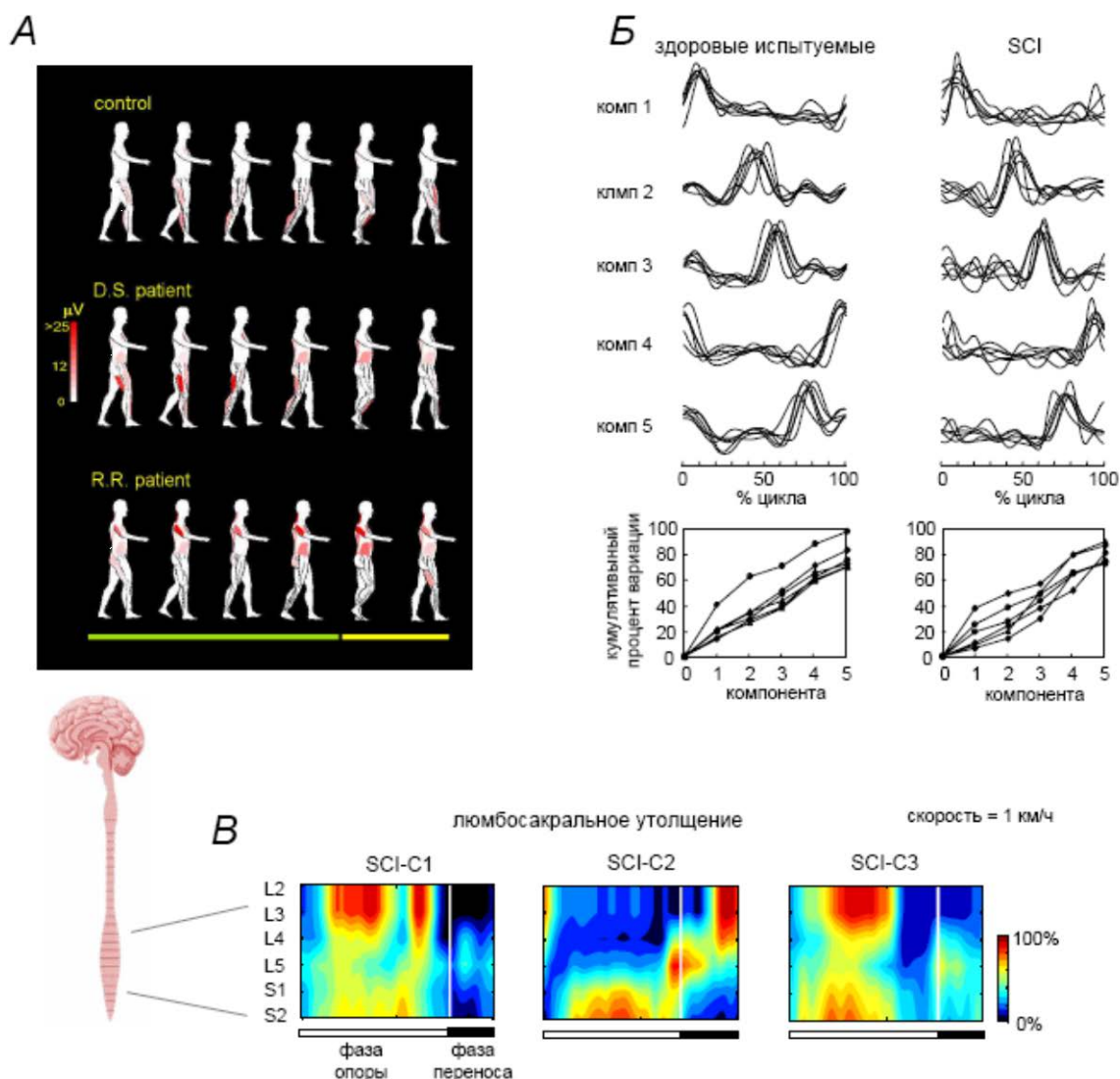


Рис. 11. Моторные паттерны у больных с повреждением спинного мозга. А – распределение и интенсивность активности ипсилатеральных мышц в различные фазы локомоторного цикла, схематически представленное для здорового испытуемого (сверху), больного с неполной (в центре) и полной (снизу) параплегией нижних конечностей. Б – временной ход пяти базовых компонент у 6 здоровых испытуемых и больных с повреждением спинного мозга при ходьбе со скоростью 2 км/ч. В – примеры реорганизации интенсивности активности люмбосакральных сегментов у больных с неполным нарушением проводимости.

В конце реабилитационного периода больные были способны осуществлять самостоятельно ходьбу по тредбану в лабораторных условиях (SCI-A и В больные с частичной разгрузкой веса тела), хотя часто ЭМГ активность мышц заметно отличалась от паттернов активности у контрольной группы здоровых испытуемых, регистрируемых в тех же условиях (Рис. 11А). В частности, у больных наблюдалось в целом повышенная активность проксимальных мышц и мышц туловища. Ходьба у больных, по-видимому, в большей степени зависела от супраспинальных (в том числе кортикальных) структур и была более произвольной, чем у здоровых людей, у которых она более автоматическая (Grasso et al. 2004). Поэтому, хотя спинной мозг человека и способен «интерпретировать» сенсорные сигналы при ходьбе (Beres-Jones and Harkema 2004), эта «интерпретация» может быть неоднозначной. Например, у больных часто наблюдается «атипичная» активация четырехглавой мышцы бедра в середине-конце фазы опоры и соответствующая повышенная активность мотонейронов верхних люмбарных сегментов спинного мозга (Рис. 11В, больные С1 и С3).

Тем не менее, хотя временные паттерны активации индивидуальных мышц варьировали сильно у больных, они могли быть описаны с помощью пяти базовых временных компонент, сходных по форме с теми, найденными у контрольной группы здоровых испытуемых (Рис. 11Б). Все пять компонент были найдены у большинства больных, хотя у двух из них одна из компонент отсутствовала, возможно, вследствие отсутствия или очень низкой активности у мышц ног. Важным наблюдением явилось то, что данная временная компонента могла быть представлена в активности мышц, иннервируемых как ниже, так и выше уровня повреждения спинного мозга. Поэтому инвариантная временная структура локомоторной программы скорее всего является результатом работы распределенной сети локомоторных генераторов шагания и сенсорной обратной связи, привязанной по времени к основным кинематическим событиям локомоторного цикла.

Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что спинной мозг обладает способностью к пластической реорганизации при тренировке локомоторной функции. Однако существенной особенностью тренировки может являться ее контекст зависимый характер. Например, спинальные кошки могут быть дифференцированно тренированы для ходьбы и стояния, и положительные эффекты тренировки часто не могут переноситься с одного условия на другое (Hodgson et al. 1994). Кроме того, реорганизация спинальных центров и рефлексов длится у больных, только пока они регулярно поддерживают локомоторную активность (Witz et al. 2001), и деградация спинальной нейронной активности может происходить, если двигательная локомоторная активность не поддерживается (Dietz and Müller 2004; Gazula et al. 2004). Наши эксперименты подтвердили контекст-зависимый характер эффекта тренировки у больных с повреждением спинного мозга. Рис. 12 иллюстрирует такой пример. После стандартной ежедневной процедуры тренировки ходьбы по тредбану в течение одного месяца, данный больной мог ходить по тредбану уже самостоятельно без разгрузки веса тела со скоростью 2-3 км/ч (Рис. 12Б, вторая колонка). Однако, когда мы его попросили идти назад с небольшой скоростью (2 км/ч), он не смог этого сделать, и стопы практически не отрывались (не поднимались), а пассивно влеклись по тредбану (Рис. 12Б, третья колонка). После 2 недель тренировки ходьбы назад больной научился это делать самостоятельно (Рис. 12Б, четвертая колонка), однако, не мог совершать шагание на месте (Рис. 12Б, пятая колонка), поскольку не был тренирован для этого условия.

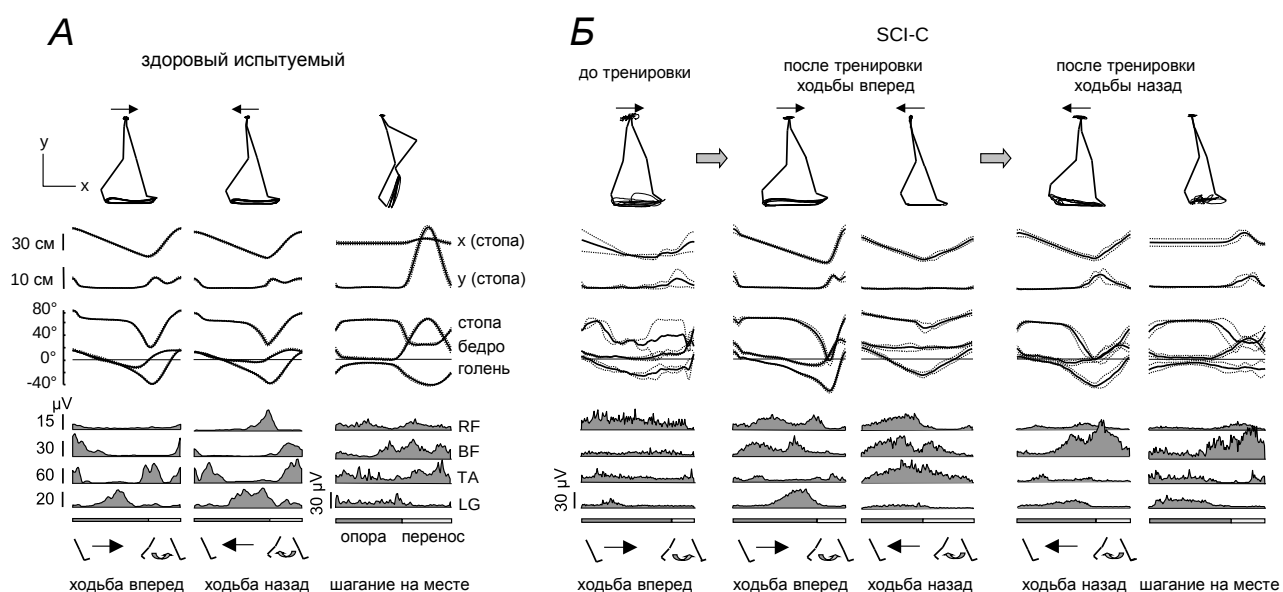


Рис. 12. Контекст-зависимый характер тренировки локомоторной функции.

Таким образом, после повреждения спинного мозга локомоторная функция может восстанавливаться до определенной степени в результате тренировки ходьбы, однако, реорганизация моторного выхода может существенно отличаться у разных больных. Механизмы, лежащие в основе этой реорганизации и реабилитации локомоторной функции у людей, еще не до конца выявлены. Сложность проблемы заключается в феномене пластичности. Компенсаторные механизмы могут охватывать как нижестоящие, так и вышестоящие структуры, и зависеть от сегментарного уровня повреждения спинного мозга. Во многих случаях восстановление ходьбы сопровождается обучением новым паттернам ЭМГ активности, а не простой реактивацией генераторов шагания. Тем не менее, есть и инвариантные черты моторного выхода, а именно, временная структура основных пиков мышечной активности (Рис. 11Б). Иерархия моторного выхода подчиняется принципу двигательной эквивалентности (motor equivalence), согласно которому та же самая или сходная кинематическая задача может быть осуществлена различными эффекторами, в частности, из-за избыточности нейромышечной системы (Lashley 1933). Традиционные подходы, связанные с рассмотрением работы малого числа мышц (например, только активности дистальных мышц, TA и Sol), дают ограниченный взгляд на структурно-функциональную организацию моторного выхода. Поэтому разработанные новые методы оценки интегральной активности мотонейронов и демонстрация распределенной пластичности моторного выхода могут быть существенными для понимания функционирования работы ЦНС при ее различных повреждениях и нарушениях опорно-двигательного аппарата.

8. Кинематика ходьбы у взрослых людей и у маленьких детей, только начинающих делать первые шаги

Были исследованы особенности координации движения ног при локомоции у здоровых людей. Было показано, что у людей разные походки отличаются не только наличием или отсутствием фазы двойной опоры (при беге) или разным поведением центра масс тела в фазу опоры при ходьбе и беге, но и характеризуются специфическим паттерном межсегментной координации (Рис 13).

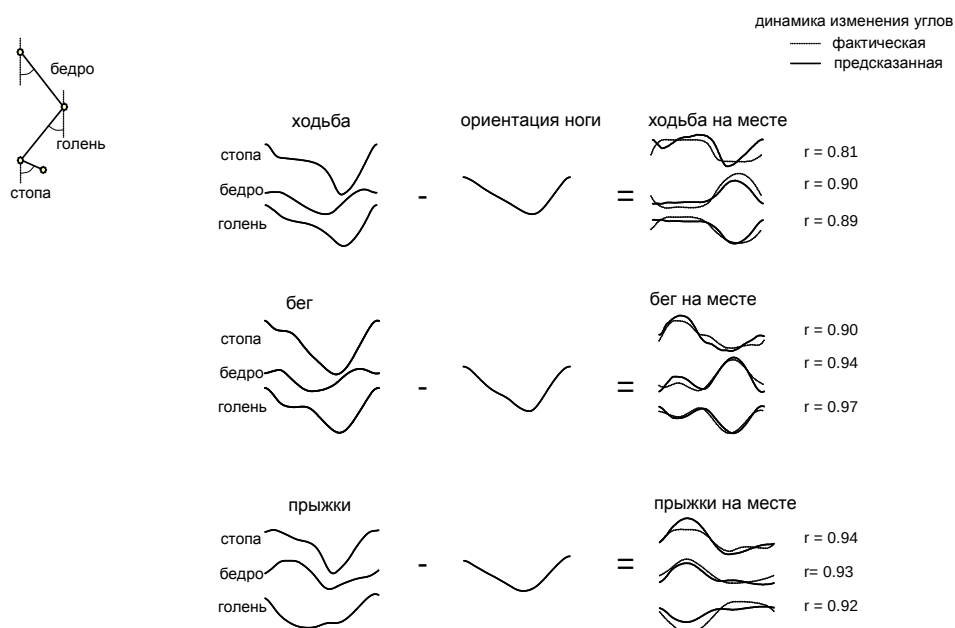


Рис. 13. Ковариация углов при локомоторных движениях, совершаемых с естественной скоростью (ходьба, бег и прыжки двумя ногами, левая колонка) и на месте (правая колонка). Характерная для данной походки ковариация углов в локомоторном цикле может быть получена путем линейной комбинации изменения углов при движениях на месте и ориентации ноги (линии, соединяющей ось тазобедренного сустава и голеностопа).

В частности, было показано, что координацию движения сегментов ноги (α_i – углы наклона бедра, голени и стопы относительно вертикали, Рис. 13 слева) можно рассматривать как комбинацию двух независимых компонент (PC_j , $j=1,2$; W – коэффициенты, 3×2 матрица):

$$\alpha_i(t) = W \cdot PC_j(t),$$

одна (PC_1) связана с изменением ориентации ноги в сагиттальной плоскости (периодические движения стопы вперед и назад), другая (PC_2) связана с укорочением ноги в фазу переноса (PC_1 и PC_2 объясняют ~96-99% вариации исходных иглов, Ivanenko et al. 2007). Причем, вторая компонента имеет особо важное функциональное значение. Например, минимальное расстояние от носка ноги до поверхности земли в фазу переноса составляет всего лишь примерно 5-10 мм (Бернштейн, 1967) и находится под постоянным автоматическим контролем ЦНС, чтобы избежать спотыканий и падения. Рис. 13 иллюстрирует временной ход изменения ориентации трех основных сегментов ноги относительно вертикали (бедра, голени и стопы) при ходьбе, беге и прыжках. Можно видеть, что компонента, связанная с ковариацией углов при укорочении ноги (при движениях на месте), зависит от походки и может быть получена путем вычитания изменения ориентации ноги из фактического изменения углов, записанных при ходьбе, беге и прыжках. Кроме того, используя комплексные переменные, движение дистальной точки ноги (D) при разных походках можно аппроксимировать в полярных координатах ориентации и длины ноги:

$$D = (L_0 + PC_2^*) \cdot e^{PC_1^*} \cdot i$$

где L_0 – начальная длина ноги (в начале фазы опоры), а PC_1^* и PC_2^* – главные компоненты углов бедра, голени и стопы, характеризующие изменения ориентации и длины ноги в цикле шага, соответственно (Ivanenko et al. 2007).

Сравнение кинематики ходьбы у взрослых людей и детей, только начинающих делать первые независимые (без поддержки) шаги в жизни, показало две существенные особенности. Во-первых, координационная компонента, связанная с поднятием стопы в фазу переноса, заметно увеличена у детей. Действительно, минимальное расстояние от носка до пола существенно выше, а движение стопы напоминает эллиптическую траекторию (Рис. 14А, левая циклограмма). Более того, эта особенность, по-видимому, не является прямым следствием неустойчивой ходьбы у детей, т.к. при поддержке за руку или за корпус характерные движения стопы в фазу переноса практически не меняются. Во вторых, кинематика движения ног зависит от нагрузки на стопы, в то время как у взрослых она практически не меняется (изменения веса тела хорошо компенсируются у взрослых).

Рис. 14Б иллюстрирует характерные изменения кинематики движения стопы при разгрузке веса тела у ребенка, только начинающего ходить, и у взрослого человека. У ребенка при разгрузке веса тела поднятие стопы в фазу переноса сильно уменьшается, и движения ноги напоминают маятниковые движения с заметным выбросом ноги вперед. Запись кинематики ходьбы у детей различного возраста показала, что как траектория стопы в фазу переноса, так и ее зависимость от разгрузки веса тела, меняются в течение первых 3-5 месяцев от начала независимой ходьбы. После этого начального периода, кинематика ходьбы начинает напоминать ходьбу взрослого человека, хотя более тонкая настройка и оптимизация продолжается годы и постоянно адаптируется к медленному увеличению роста и веса ребенка.

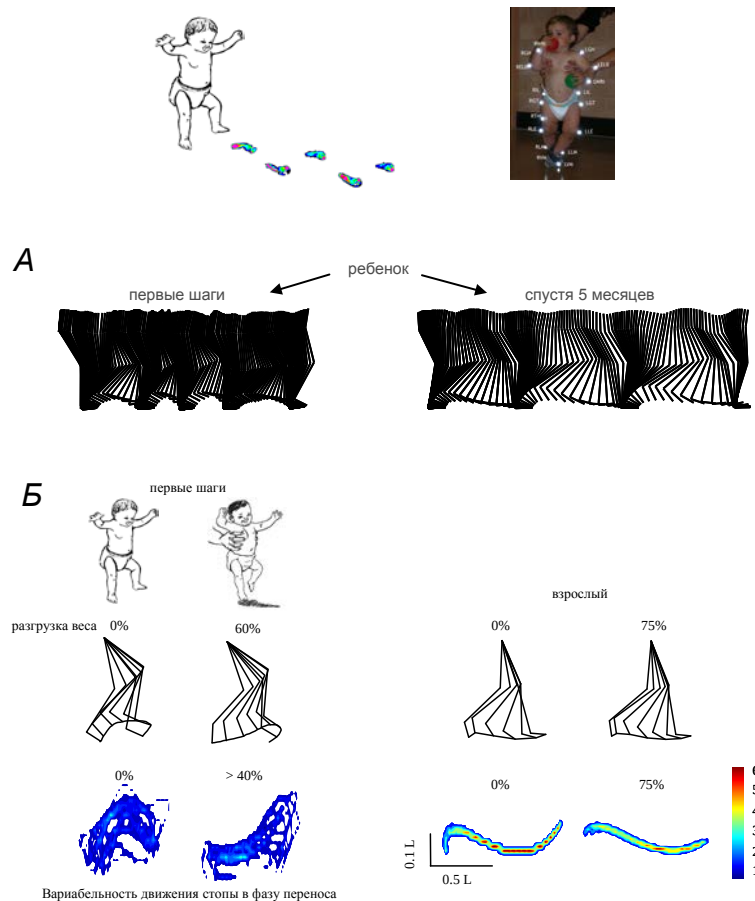


Рис. 14. Характерные особенности кинематики ходьбы у детей, только начинающих делать первые шаги в жизни.

9. Функциональные уровни системы поддержания вертикальной позы человека

В последние годы многие физиологи уделяют внимание проблеме роли системы отсчета в управлении движениями. Изучение этой проблемы особенно важно для понимания механизмов сенсомоторного взаимодействия в осуществлении целенаправленных движений. Этот вопрос имеет также большое значение для изучения позы, т.к. поза включает и ориентацию в пространстве. Кроме того, многие заболевания ЦНС и опорно-двигательного аппарата сопровождаются нарушениями позы, в связи с чем понимание механизмов выбора референтного положения и поддержания равновесия может быть важным для оценки эффективности двигательной реабилитации. Преобладающее мнение состоит в том, что задача поддержания вертикальной позы может быть сведена к задаче сохранения ориентации тела в поле силы тяжести, и в этом случае гравитационная вертикаль должна быть естественной «референтной вертикалью». Многочисленные работы, исследовавшие позы на различные фазические (быстрые) возмущения, указывают на то, что система поддержания позы может хорошо компенсировать отклонения от референтного положения. Однако механизмы, участвующие в выборе самой позы, могут существенно отличаться от механизмов, компенсирующих отклонения от этой позы. Так как в выборе референтного положения участвуют тонические структуры, для исследования этого вопроса мы применяли супермедленные возмущения опорной поверхности как метод изучения тонических компонент.

Рис. 15 иллюстрирует «дихотомию» позного контроля. Действительно, супермедленные синусоидальные (Рис. 15А) или одноразовые (Рис. 13Б) движения опорной платформы выявили парадоксальную картину: большие (несколько десятков мм) отклонения общего центра масс от положения равновесия компенсировались очень

медленно, с фазовой задержкой 10 с и более. В то же время происходил непрерывный процесс корректировки положения тела относительно этого нового, непрерывно меняющегося положения, выраженный в мелких высокочастотных колебаниях. Таким образом, поддержание равновесия происходило не относительно привычного вертикального положения, а относительно нового, медленно и продолжительно устанавливающегося референтного положения. Полученные данные указывают на то, что вместе с системой регуляции позы существует дополнительный контроль референтного положения («уставки») для этой системы, который устанавливается «по своим правилам».

Различные сенсорные системы (проприоцепция, вестибулярные входы и зрительная информация) участвуют в поддержании вертикальной позы. Можно ожидать, что если бы испытуемый имел абсолютную гравитационную вертикаль (например, на основе вестибулярных входов), то его тело сохраняло бы неизменное положение в пространстве и только голеностопный сустав отрабатывал бы движения платформы с усилением, равным единице и фазовым сдвигом 180° . Однако, результаты эксперимента (Рис.15) сильно отличаются от этой идеализированной картины: ориентация тела в гравитационном поле вследствие медленных колебаний платформы не остается постоянной и, поэтому, гравитационная вертикаль не является абсолютной референтной вертикалью. Эти отличия могут быть также и следствием неспособности исполнительской системы правильно и точно компенсировать отклонения от референтного положения. Но это предположение полностью опровергают результаты экспериментов, в которых испытуемый имел обратную связь по экрану осциллографа. В этих условиях испытуемые не испытывали трудностей в поддержании неизменного положения центра масс.

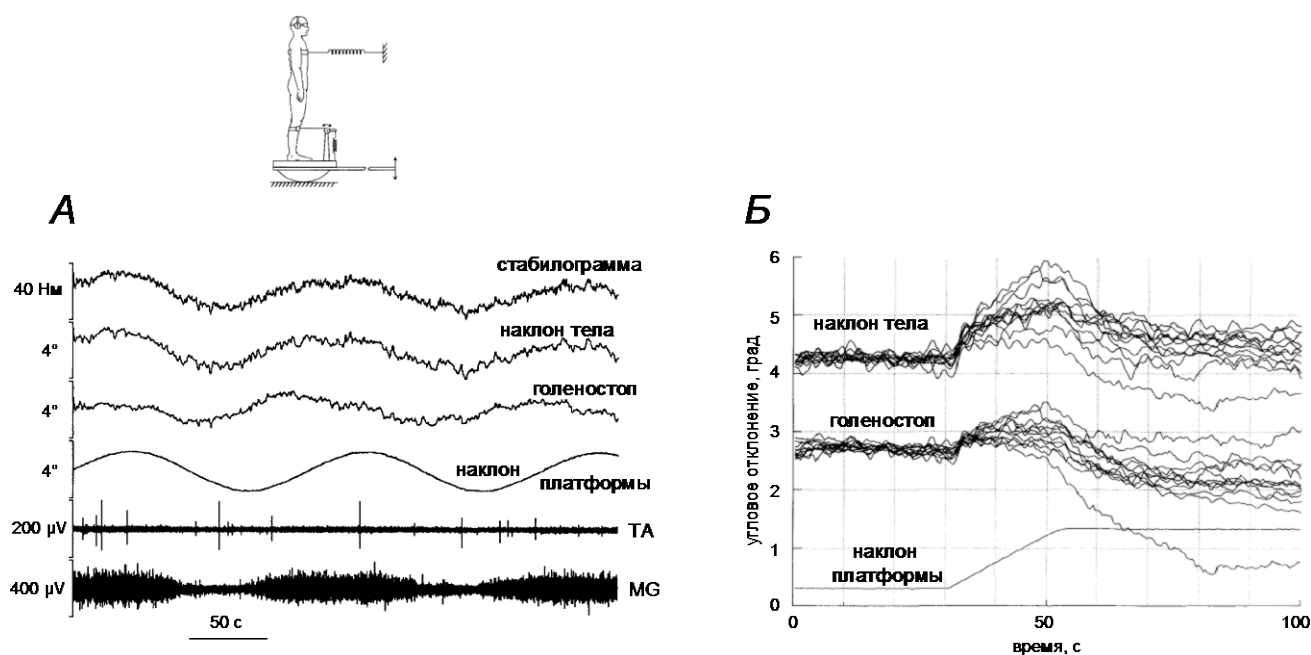


Рис. 15. Позные ответы на медленные синусоидальные (3 град, А) и одноразовые (1 град, Б) наклоны опорной платформы. На рисунке Б показаны наложенные друг на друга позные ответы у 12 испытуемых. Испытуемые стояли с закрытыми глазами.

Можно было бы предположить значительную роль зрения в этой оценке референтного положения, но зрение было исключено в наших экспериментах. Даже после включения полного зрения поведение тела на поворотной платформе не претерпевало существенных изменений. Таким образом, зрение также не является главным источником информации для оценки референтного положения, по крайней мере, в процессе спокойного стояния.

Нельзя исключить, что привычная конфигурация тела сохраняется в памяти и воспроизводится на основе «чувства положения». Однако, трудно определить подобный 'эталон' для многозвенной кинематической цепи. Кроме того, при представлении тела человека перевернутым маятником с подвижностью в голеностопном суставе, угол в этом суставе должен оставаться постоянным в течение колебаний платформы. Экспериментальные данные показывают, что это не так (Рис. 15). Записи ЭМГ-активности мышц также показали, что активность мышц ног коррелировала со средним положением проекции общего центра масс (ОЦМ), а не с изменениями угла в голеностопном суставе (Рис. 15А). К тому же стоит отметить, что заметная деформация мягких тканей и сводов стопы при наклонах тела (Gurfinkel et al., 1994) и сопровождающееся парадоксальное укорочение саркомеров мышечных волокон при общем растяжении икроножных мышц (Logan et al., 2004) не позволяют однозначно ассоциировать изменения угла в голеностопном суставе с длинами мышц голени и наклонами тела.

Следующим кандидатом на роль референтного положения является положение проекции ОЦМ в пределах опорного контура на основе распределения давления на стопы и величин моментов мышц («чувства усилия») в голеностопном суставе. В принципе положение ОЦМ может быть использовано как один из основных компонентов референтного положения, хотя и не единственный, т.к. наличие больших задержек в его установлении (оцениваемых по среднему положению стабилотраммы, Рис. 15) свидетельствует о наличии выбора между этим компонентом и другими (например, углом в голеностопном суставе).

Таким образом, остается предположить, что референтное положение для поддержания вертикальной позы конструируется на основе многих источников и не основывается на единственном параметре или сенсорном входе. Вероятно, среди этих источников главная роль принадлежит тактильно-проприоцептивной информации: стимуляции рецепторов давления на подошве стопы, изменению взаимоположения костей, образующих свод стопы, стимуляции рецепторов суставных капсул и многочисленных связок, изменению длины и напряжения мышц стопы, области голеностопного сустава и туловища (Гурфинкель и др., 1992, 1995). При отклонении тела на твердой устойчивой опоре все эти сигналы согласованы и позволяют определить изменение положения проекции массы тела относительно стоп. При условии медленных возмущений опорной поверхности все компоненты кинестетического комплекса референтного положения перестают быть однозначно связанными друг с другом, и само это положение может измениться с движением платформы. Почему же для установки референтного положения в условиях супермедленных наклонов платформы требуется достаточно долгое время, 10с и более? Так, например, для восстановления равновесия после внезапного внешнего возмущения позы требуется обычно около 1.5 с. Времена задержек, полученные в нашем эксперименте (Рис. 15), примерно на порядок больше и не могут быть объяснены ни задержками обратной связи, ни инерцией механических сегментов. Возможно, что система поддержания позы рассматривает референтное положение как консервативный параметр, который не должен подвергаться быстрым изменениям и поэтому новое референтное положение устанавливается гораздо медленнее (десятки секунд), чем происходят текущие коррекции положения ОЦМ при поддержании вертикальной позы.

Следует также отметить, что изменение устойчивости позы приводит к качественным изменениям в переработке проприоцептивной информации центральной нервной системой (Иваненко и Талис 1995; Солопова и др. 2002). Переработка сенсорной информации, вероятно, осуществляется с использованием схемы тела, а подвижная опора под ногами, также как инструменты или предметы, используемые при манипуляциях рукой (Iriki et al. 1996), может включаться в постуральную схему тела с соответствующим изменением роли тех или иных сенсорных входов (Ivanenko et al. 1997, 2002).

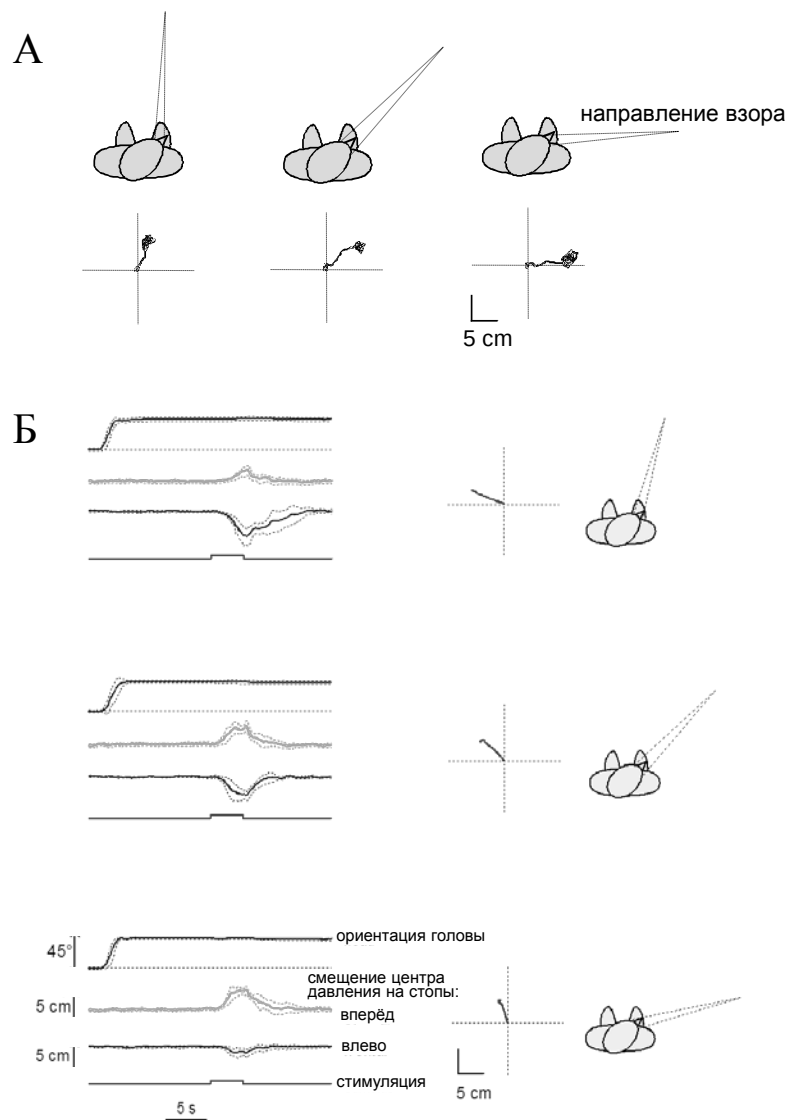


Рис. 16. Влияние направления взора на позные реакции. А – влияние направления взора (схематически показано на верхних рисунках) на позные ответы на вибростимуляцию мышц шеи (смещение центра давления на стопы, нижние рисунки). Б – влияние направления взора (схематически показано справа) на позные ответы на гальваническую стимуляцию вестибулярного аппарата (смещение центра давления на стопы). В первом случае (вибростимуляция мышц шеи, А), смещения тела происходили в направлении взора, а втором (гальваническая стимуляция, Б) ортогонально к нему (в направлении анода), однако в обоих случаях взор влиял на позные ответы.

Не только ориентация головы, но и направление взора (например, при стоянии с закрытыми глазами или фиксации точечного источника света в темноте) может оказывать существенное влияние на направление позных реакций в ответ на вибрационную стимуляцию мышц шеи или на гальваническую стимуляцию вестибулярного аппарата при спокойном стоянии (Рис. 16). В целом, результаты исследований свидетельствуют о том, что проприоцептивный вход от мышечных рецепторов шеи и вестибулярные сигналы интегрируются в систему управления позой и интерпретируются в контексте внутреннего представления об ориентации головы и системы отсчета, связанной со зрением.

Полученные результаты могут служить аргументами в пользу существования двух уровней регуляции в системе поддержания вертикальной позы человека. Низший уровень - уровень оперативного контроля - осуществляет задачу поддержания проекции ОЦМ в пределах маленькой территории вокруг референтной точки, предписанной более высоким уровнем. Эти уровни также возможно отличаются принципами использования сенсорной информации. На оперативном уровне регулирование вполне может использовать для компенсации отклонений механизмы обратной связи по зрению, сигналам ускорений или

отклонений, поступающим от вестибулярного аппарата, также как и полисинаптические проприоцептивные рефлексy. На уровне выработки референтного положения компоненты афферентного притока от разных звеньев тела используются не в качестве простых сигналов отклонения, а в обработанной форме удобных для описания состояния и динамики поддержания позы в системе внутреннего представления. Подобное описание должно содержать в себе информацию о положении проекции ОЦМ, границ устойчивости и т.д. Внутреннее представление о положении тела является мультимодальным конструктом, формирующимся в ЦНС на базе кинестетических входов с использованием механизмов схемы тела и алгоритмов обработки текущей информации о взаимодействии с окружением.

11. Роль тонических влияний в преднастройке и выборе позных и локомоторных автоматизмов.

Тоническая активация периферических и центральных структур может не только изменять внутреннее представление о референтном положении тела, но и быть существенным инструментом ЦНС в преднастройке моторных программ и активации тех или иных «функциональных единиц». Для исследования роли тонических влияний применялся метод тонической вибрационной стимуляции мышечных рецепторов, а также метод постактивационной возбудимости центральных структур после длительного (~20-40 с) изометрического усилия (феномен Конштамма).

Вопрос о наличии или отсутствии шейных влияний на тонус мышц конечностей у человека начал дискутироваться сразу же после того, как такие влияния были обнаружены на децеребрированных кошках в работах Магнуса. Однако, было показано, что у здоровых взрослых людей шейные влияния на мускулатуру конечностей обычно отсутствуют. С другой стороны, у новорожденных младенцев, а также у больных с некоторыми формами мозговой патологии, шейные влияния обнаруживаются. Несмотря на все эти данные, а также многочисленные клинические наблюдения, вопрос о наличии шейных влияний у здорового взрослого человека нельзя считать решенным, так как эффекты, обнаруживаемые иногда при больших мышечных усилиях, не характерных для естественной тонической активности, можно объяснять иррадиацией возбуждения, синкинезиями, а использование клинического материала имеет ограниченную доказательную силу.

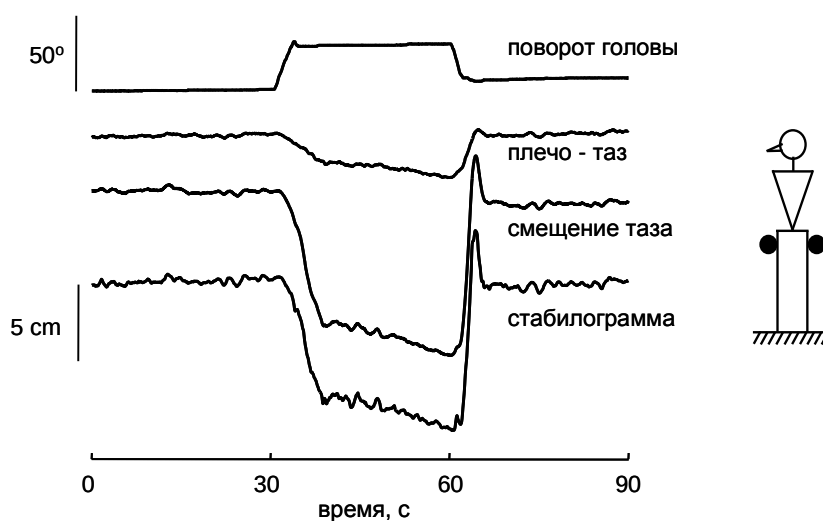


Рис. 17. Боковые смещения корпуса при повороте головы на фоне билатеральной вибрации *m. tensor fascia latae* (схематически показано справа). Вибрация (~0.8 мм, 60 Гц) была включена в течение всей записи. Смещения тела (в центральной части записи) происходили в сторону, противоположную той, куда испытуемый поворачивал голову.

Поэтому нам представлялось важным выяснить вопрос о наличии или отсутствии шейных влияний в условиях спокойной позы с близкой к нормальному уровню тонической активности мышц. Простейший вариант опыта, в котором можно обнаружить шейные влияния, представлен на рис. 17. На фоне сбалансированной двусторонней мышечной (*tensor fascia latae*) вибрации хорошо прослеживаются асимметричные изменения положения корпуса, возникающие в ответ на поворот головы. Чем больше поворот головы, тем сильнее вызванная им асимметрия. При этом стоит отметить, что простой поворот головы (при отсутствии вибрации) не приводил к изменениям позы, а вызывал эффект только при наличии фонового уровня возбудимости центральных структур вследствие тонической активации проприоцепторов проксимальных мышц (*m. tensor fascia latae*).

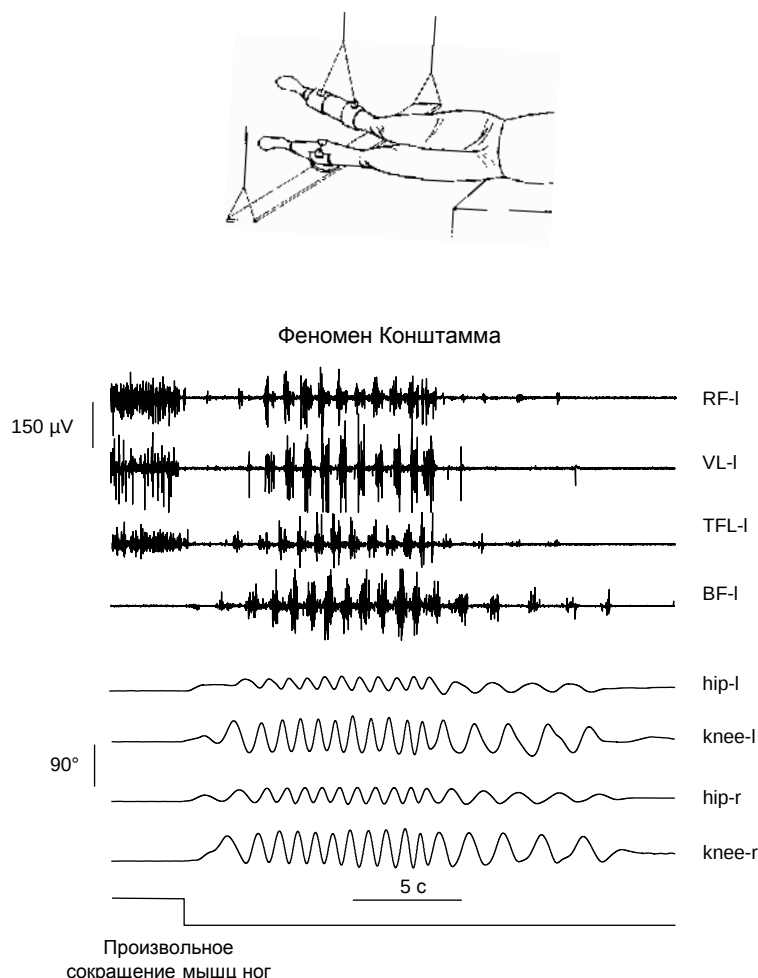


Рис. 18. Пример записи произвольных шагательных движений, наблюдаемых после прекращения длительного (30 с) произвольного изометрического усилия мышц ног. Испытуемый лежал на боку. Обе ноги были подвешены так, чтобы обеспечить свободное движение в горизонтальной плоскости в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах.

Другой пример тонических влияний на вызов локомоторных автоматизмов показан на Рис. 18. В этом случае был использован метод постактивационной возбудимости центральных структур с целью инициации произвольных шагательных движений в условиях разгрузки нижних конечностей. Во время предварительного изометрического усилия при выпрямленном положении ног, испытуемый напрягал мышцы левой ноги в переднем направлении (см. активность RF, VL и TFL), а правой - в заднем направлении. Сразу после прекращения усилия можно отметить возникновение ритмических движений, постепенное нарастание амплитуды и частоты колебаний и соответствующей ЭМГ

активности и их последующий спад. Длительность непроизвольных ритмических движений (~25 с) примерно совпадала с длительностью непроизвольного постактивационного напряжения мышц в статических условиях (феномен Конштамма). Таким образом, как применение неспецифического раздражения афферентных проприоцептивных входов (Гурфинкель и др. 1998), так и тоническая постактивационная возбудимость центральных структур (Рис. 18), могут вызывать непроизвольные шагания. Таким образом, определенная тоническая активация спинного мозга (Шик 1983) может являться необходимым фактором для запуска ритмических движений, т.е. перевода центрального генератора шагания в активное состояние.

Асимметричные постактивационные изменения возбудимости центральных структур могут влиять на траекторию ходьбы. Рис. 19 иллюстрирует контекст-зависимый характер таких влияний. Например, поздний постэффект изометрического вращательного усилия проявляется в непроизвольном скручивании корпуса, длящемся примерно 20-30 с (Рис. 19А). Если при этом испытуемого с закрытыми глазами просили идти вперед, то можно было наблюдать непроизвольное отклонение траектории ходьбы в сторону предварительного вращательного усилия (Рис. 19Б).

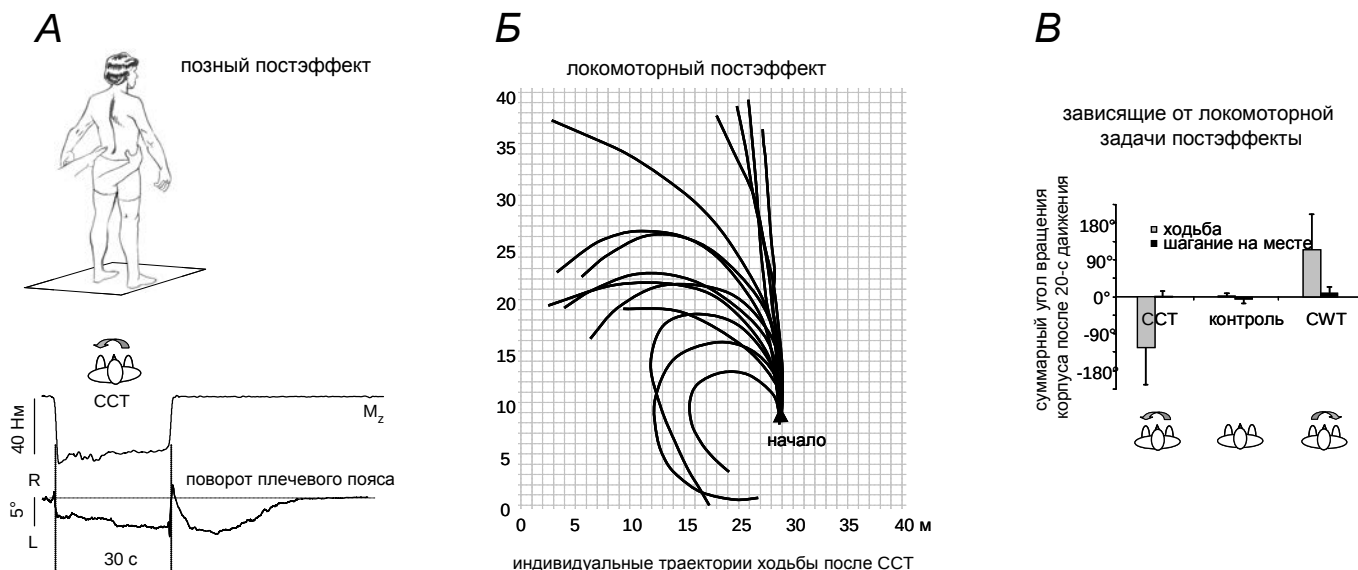


Рис. 19. Взаимодействие непроизвольной постконтракционной активности с локомоторными движениями. А – испытуемый совершал длительное (~30 с) изометрическое вращательное усилие корпуса (против часовой стрелки, налево) в положении стоя (экспериментатор создавал противодействующее усилие), после чего можно было наблюдать небольшое непроизвольное скручивающее усилие корпуса (феномен Конштамма) - поздний постэффект. Б – локомоторный постэффект. Если после прекращения скручивающего усилия испытуемого просили идти вперед с закрытыми глазами, то он вместо этого совершал криволинейную траекторию (на рис. Б показаны наложенные траектории 14 испытуемых). В – непроизвольное постактивационное вращение корпуса наблюдалось при ходьбе, однако отсутствовало при шагании на месте. ССТ - скручивающее произвольное усилие против часовой стрелки (налево), CWT - по часовой стрелке (направо).

Маловероятно, что постэффект (Рис. 19Б) зависел от чисто периферических факторов, таких как постактивационные изменения в частоте разряда мышечных веретен вследствие их тиксотропных свойств (см, например, Gilhodes et al. 1992). Действительно, тиксотропный постэффект должен был бы сильно уменьшиться после первого же цикла ходьбы (Gurfinkel et al. 1990; Proske et al. 1993). Однако отклонение траектории наблюдалось в течение 20-50 с после начала ходьбы и примерно соответствовало длительности непроизвольного изометрического постактивационного напряжения мышц (феномен Конштамма, Рис. 19А). Поэтому более вероятно, что постактивационная возбудимость центральных структур вызывала активацию вращательной синергии.

Изменение направления движения после 20 с ходьбы в среднем составляло около 100° (Рис. 19В). Однако при ходьбе на месте постэффект отсутствовал (Рис. 19В), возможно, потому, что вращение корпуса имеет меньшее значение при шагании на месте. Стоит отметить, что при нормальной ходьбе вследствие движения ног происходят небольшие систематические вращательные движения таза в каждом шаге, которые компенсируются вращением плеч в противоположную сторону и движением рук (Saunders et al. 1953). Асимметричная активация этой вращательной синергии корпуса после изометрического скручивающего усилия, вероятно, «накладывается» на локомоторную программу и вызывает отклонения траектории при ходьбе (Рис. 19Б).

В совокупности, полученные данные могут указывать на важную роль состояния «готовности» в проявлении позной и локомоторной активности. Совершение даже самого простейшего движения вовлекает многочисленные структуры мозга, которые могут успешно взаимодействовать только, если они соответственно подготовлены к этому. Поэтому подготовленность нейронных структур к принятию моторной команды является важным аспектом совершения того или иного движения. На основе полученных результатов можно предположить, что система управления напоминает замок с двумя ключами: один ключ - для преднастройки нижестоящих структур, вследствие их относительно диффузной активации, а другой – для активации моторной программы. Полученные результаты развивают и продолжают традиции российской школы физиологии движений, а концепция «замка с двумя ключами» (Гурфинкель и др. 1999) может оказаться плодотворной в будущих исследованиях по нейробиологии двигательных программ.

ВЫВОДЫ

1. Исследования пространственно-временных характеристик движения и мышечной активности показали наличие определенной структурно-функциональной организации моторного выхода. Реконструкция интегральной активности мотонейронов спинного мозга человека и анализ главных временных компонент ЭМГ активности показывают, что выход спинальных генераторов шагания организован в виде «пульсирующей» активности, имеющей четкую временную архитектуру. Временная архитектура локомоторной программы у людей складывается постепенно в течение первого года жизни и имеет отличительные особенности в сравнении с животными. Эта структурная организация моторного выхода характерна для различных локомоторных движений: ходьбы с разной скоростью, бега, ходьбы назад и ходьбы в условиях разгрузки веса тела.
2. Разработанные методы оценки интенсивности интегральной активности мотонейронов могут быть использованы для мониторинга пластических изменений моторного выхода в ходе реабилитации локомоторной функции. Восстановление ходьбы у больных с поражениями спинного мозга часто носит контекст-зависимый характер и сопровождается существенной реорганизацией моторного выхода. Тем не менее, временная архитектура локомоторной программы сохраняется.
3. Модульная архитектура кинематики ходьбы человека проявляется в специфической ковариации угловых изменений, которая зависит от походки. Анализ кинематических инвариантов ходьбы показывает, что изменения нагрузки на стопы хорошо компенсируются локомоторной программой, несмотря на то, что временной паттерн активности мышц может существенно варьировать. У детей, только начинающих делать первые шаги в жизни, кинематика движения стопы при разгрузке веса тела претерпевает значительные изменения в отличие от взрослых, у которых она практически не меняется. Таким образом, вес тела является важным контролируемым параметром, и его компенсация локомоторной программой приходит только с опытом.

- Получены новые данные о связи восприятия движения с относительной пропорцией длин сегментов ноги и локомоторной схемой тела.
4. Получены новые данные, характеризующие особенности функционирования разных уровней ЦНС при поддержании вертикальной позы человека, роль проприоцептивной, зрительной и вестибулярной информации в формировании референтной вертикали. Внутреннее представление о положении тела является мультимодальным конструктом, формирующимся в ЦНС на базе кинестетических входов с использованием механизмов схемы тела и алгоритмов обработки текущей информации о взаимодействии с окружением. Результаты могут служить аргументами в пользу существования двух уровней регуляции: уровня выработки референтного положения и уровня оперативного контроля относительно этого положения. Эти уровни могут отличаться принципами использования сенсорной информации.
 5. Различные методы тонической стимуляции нейронных структур выявили существенную роль тонической активации в изменении состояния «готовности» нейромышечного аппарата к принятию исполнительных команд или переводу тех или иных позных и локомоторных автоматизмов в активное состояние. В итоге сформулированы представления о роли тонических влияний в преднастройке и активации моторных программ и позных автоматизмов.
 6. Полученные результаты развивают представления Н.А. Бернштейна об иерархических принципах многоуровневой организации движений.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. **Иваненко** Ю.П. Трение и тиксотропия пассивных скелетных мышц. // Физиология человека – 1986, Т. 12. №2. С. 229-235.
2. Гурфинкель В.С., **Иваненко** Ю.П. Низкопороговые реакции мышц человека в покое. // Физиология человека – 1987, Т.13. №2. С. 317-323.
3. Гурфинкель В. С., Левик Ю. С., **Иваненко** Ю. П. Однозначно ли соотношение сила-жесткость активных мышц?// Физиология человека – 1987. Т. 13. С. 653-658.
4. Гурфинкель В.С., **Иваненко** Ю. П., Левик Ю. С. Диссипативные процессы в пассивной скелетной мышце человека// Биофизика – 1989. Т. 34. С. 499-503.
5. **Иваненко** Ю.П., Талис В.Л. Эффект неустойчивости опоры на постуральные вибрационные реакции человека. // Физиология человека – 1995. Т. 21. №1. С.116-124.
6. Гурфинкель В. С., **Иваненко** Ю.П., Левик Ю. С. Линейное расслабление мышцы человека после зубчатых тетанусов различной длительности.// Физиология человека – 1995. Т.21. №1. С. 67-73.
7. Гурфинкель В.С., **Иваненко** Ю.П., Левик Ю.С. Соотношение сила-жесткость скелетной мышцы зависит от уровня активации сократительного аппарата и предыстории сокращения// Физиология человека – 1999. Т. 25. № 3. С. 95-101.
8. **Иваненко** Ю.П., Талис В.Л., Казенников О.В. Постуральные реакции на вибрацию Ахилловых сухожилий и шейных мышц при стоянии на неустойчивой опоре. // Физиология человека – 1999. Т. 25. №2. С. 107-113.
9. Солопова И.А., **Иваненко** Ю.П., Левик Ю.С. Позные вибрационные реакции человека во фронтальной плоскости при стоянии на различных типах неустойчивых опор.// Физиология человека – 2002. Т. 28. № 3. С. 76-81.
10. Солопова И.А., Казенников О.В., Денискина Н.В., **Иваненко** Ю.П., Левик Ю.С. Сравнение ответов мышц ног на транскраниальную магнитную стимуляцию при стоянии на устойчивой и неустойчивой опоре.// Физиология человека – 2002. Т. 28. № 6. С.80-85.
11. Солопова И.А., Денискина Н.В., Казенников О.В., **Иваненко** Ю.П., Левик Ю.С. Исследование возбудимости спинальных мотонейронов при стоянии в обычных и усложненных условиях.// Физиология человека – 2003, Т. 29, № 3. С. 189-191.
12. Левик Ю.С., Шлыков В.Ю., Гурфинкель В.С., **Иваненко** Ю.П., Движения глаз, вызываемые изменениями внутреннего представления о конфигурации тела.// Физиология человека – 2005. Т. 31. № 5. С. 1-5.

13. Селионов В.А., Солопова И.А., **Иваненко** Ю.П. Активация шагания электрической стимуляцией в условиях разгрузки и его изменения под действием афферентных влияний. // Физиология человека – 2009, Т. 35, № 3, С. 42-52.
14. Солопова И. А., Селионов В. А., Жванский Д. С., Иваненко Ю. П., Черникова Л. А. Исследование тонуса мышц ног у больных паркинсонизмом в условиях разгрузки. // Физиология человека – 2014, том 40, № 2, С. 14–21.
15. Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP, Levik YS. Some properties of linear relaxation in unfused tetanus of human muscle. *Physiol Res.* 1992 41(6):437-43.
16. Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP, Levik YS. The contribution of foot deformation to the changes of muscular length and angle in the ankle joint during standing in man. *Physiol. Res.* 1994 43: 371-377.
17. Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP, Levik YS, Babakova IA. Kinesthetic reference for human orthograde posture. *Neuroscience* 1995 68: 229-243.
18. Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP, Levik YS. The influence of head rotation on human upright posture during balanced bilateral vibration. *Neuroreport.* 1995 7(1):137-40.
19. **Ivanenko** YP, Grasso R. Integration of somatosensory and vestibular inputs in perceiving the direction of passive whole-body motion. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1997 5(4):323-7.
20. **Ivanenko** YP, Grasso R, Israël I, Berthoz A. The contribution of otoliths and semicircular canals to the perception of two-dimensional passive whole-body motion in humans. *J Physiol.* 1997 502 (Pt 1):223-33.
21. Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP, Levik YS. Muscle resistance to slow ramp weakly depends on activation level. *Neuroscience.* 1997 80(1):299-306.
22. **Ivanenko** YP, Levik YS, Talis VL, Gurfinkel VS. Human equilibrium on unstable support: the importance of feet-support interaction. *Neurosci Lett.* 1997 235(3):109-12.
23. **Ivanenko** YP, Viaud-Delmon I, Siegler I, Israël I, Berthoz A. The vestibulo-ocular reflex and angular displacement perception in darkness in humans: adaptation to a virtual environment. *Neurosci Lett.* 1998 241(2-3):167-70.
24. Grasso R, Prévost P, **Ivanenko** YP, Berthoz A. Eye-head coordination for the steering of locomotion in humans: an anticipatory synergy. *Neurosci Lett.* 1998 253(2):115-8.
25. **Ivanenko** YP, Talis VL, Kazennikov OV. Support stability influences postural responses to muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci.* 1999 11(2):647-54.
26. Viaud-Delmon I, **Ivanenko** YP, Grasso R, Israël I. Non-specific directional adaptation to asymmetrical visual-vestibular stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1999 7(4):507-10.
27. Viaud-Delmon I, **Ivanenko** YP, Berthoz A, Jouvent R. Sex, lies and virtual reality. *Nat Neurosci.* 1998 1(1):15-6.
28. **Ivanenko** YP, Grasso R, Lacquaniti F. Effect of gaze on postural responses to neck proprioceptive and vestibular stimulation in humans. *J Physiol.* 1999 519 Pt 1:301-14.
29. **Ivanenko** YP, Viaud-Delmon I, Sémont A, Gurfinkel VS, Berthoz A. Eye movements during torso rotations in labyrinthine-defective subjects. *J Vestib Res.* 1999; 9(6):401-12.
30. Grasso R, **Ivanenko** YP, McIntyre J, Viaud-Delmon I, Berthoz A. Spatial, not temporal cues drive predictive orienting movements during navigation: a virtual reality study. *Neuroreport.* 2000 11(4):775-8.
31. **Ivanenko** YP, Viaud-Delmon I, Mayer E, Valenza N, Annoni JM, Rohr A, Guyot JP, Berthoz A, Landis T. Lack of anticipatory gaze-orienting responses in patients with right brain damage. *Neurology.* 2000 54(8):1656-61.
32. **Ivanenko** YP, Grasso R, Lacquaniti F. Neck muscle vibration makes walking humans accelerate in the direction of gaze. *J Physiol.* 2000 525 Pt 3:803-14.
33. **Ivanenko** YP, Solopova IA, Levik YS. The direction of postural instability affects postural reactions to ankle muscle vibration in humans. *Neurosci Lett.* 2000 292(2):103-6.
34. **Ivanenko** YP, Grasso R, Lacquaniti F. Influence of leg muscle vibration on human walking. *J Neurophysiol.* 2000 84(4):1737-47.
35. Viaud-Delmon I, **Ivanenko** YP, Berthoz A, Jouvent R. Adaptation as a sensorial profile in trait anxiety: a study with virtual reality. *J Anxiety Disord.* 2000 14(6):583-601.
36. **Ivanenko** YP, Grasso R, Macellari V, Lacquaniti F. Control of foot trajectory in human locomotion: role of ground contact forces in simulated reduced gravity. *J Neurophysiol.* 2002 87(6):3070-89.
37. **Ivanenko** YP, Grasso R, Macellari V, Lacquaniti F. Two-thirds power law in human locomotion: role of ground contact forces. *Neuroreport.* 2002 13(9):1171-4.
38. Lacquaniti F, **Ivanenko** YP, Zago M. Kinematic control of walking. *Arch Ital Biol.* 2002 140(4):263-72. Review.
39. Solopova I.A., Kazennikov O.V., Deniskina N.B., Levik Y.S., **Ivanenko** Y.P. Postural instability enhances motor responses to transcranial magnetic stimulation in humans. // *Neuroscience Letters.* – 2003. 337 (1). P.25-28.
40. **Ivanenko** YP, Grasso R, Zago M, Molinari M, Scivoletto G, Castellano V, Macellari V, Lacquaniti F. Temporal components of the motor patterns expressed by the human spinal cord reflect foot kinematics. *J Neurophysiol.* 2003 90(5):3555-65.

41. Zago M, Bosco G, Maffei V, Iosa M, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Internal models of target motion: expected dynamics overrides measured kinematics in timing manual interceptions. *J Neurophysiol.* 2004 91(4):1620-34.
42. **Ivanenko** YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Five basic muscle activation patterns account for muscle activity during human locomotion. *J Physiol.* 2004 556(Pt 1):267-82.
43. Grasso R, **Ivanenko** YP, Zago M, Molinari M, Scivoletto G, Castellano V, Macellari V, Lacquaniti F. Distributed plasticity of locomotor pattern generators in spinal cord injured patients. *Brain.* 2004 127(Pt 5):1019-1034.
44. Grasso R, **Ivanenko** YP, Zago M, Molinari M, Scivoletto G, Lacquaniti F. Recovery of forward stepping in spinal cord injured patients does not transfer to untrained backward stepping. *Exp Brain Res.* 2004 157(3):377-382.
45. **Ivanenko** YP, Dominici N, Cappellini G, Dan B, Cheron G, Lacquaniti F. Development of pendulum mechanism and kinematic coordination from the first unsupported steps in toddlers. *J Exp Biol.* 2004 207(Pt 21):3797-810.
46. Zago M, Bosco G, Maffei V, Iosa M, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Fast adaptation of the internal model of gravity for manual interceptions: evidence for event-dependent learning. *J Neurophysiol.* 2005 93(2):1055-68.
47. **Ivanenko** YP, Dominici N, Cappellini G, Lacquaniti F. Kinematics in newly walking toddlers does not depend upon postural stability. *J Neurophysiol.* 2005 94(1):754-63.
48. **Ivanenko** YP, Cappellini G, Dominici N, Poppele RE, Lacquaniti F. Coordination of locomotion with voluntary movements in humans. *J Neurosci.* 2005 25(31):7238-53.
49. **Ivanenko** YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Spinal cord maps of spatiotemporal alpha-motoneuron activation in humans walking at different speeds. *J Neurophysiol.* 2006 95(2):602-18.
50. **Ivanenko** YP, Wright WG, Gurfinkel VS, Horak F, Cordo P. Interaction of involuntary post-contraction activity with locomotor movements. *Exp Brain Res.* 2006 169(2):255-60.
51. Cappellini G, **Ivanenko** YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Motor patterns in human walking and running. *J Neurophysiol.* 2006 95(6):3426-37.
52. **Ivanenko** YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Motor control programs and walking. *Neuroscientist.* 2006 12(4):339-48. Review.
53. Glasauer S, Schneider E, Grasso R, **Ivanenko** YP. Space-time relativity in self-motion reproduction. *J Neurophysiol.* 2007 97(1): 451-61.
54. Dominici N, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Control of foot trajectory in walking toddlers: adaptation to load changes. *J Neurophysiol.* 2007 97(4): 2790-801.
55. **Ivanenko** YP, Dominici N, Lacquaniti F. Development of independent walking in toddlers. *Exerc Sport Sci Rev.* 2007 35(2): 67-73. Review.
56. **Ivanenko** YP, Cappellini G, Dominici N, Poppele RE, Lacquaniti F. Modular control of limb movements during human locomotion. *J Neurosci.* 2007;27(41): 11149-61.
57. Talis VL, Grishin AA, Solopova IA, Oskanyan TL, Belenky VE, **Ivanenko** YP. Asymmetric leg loading during sit-to-stand, walking and quiet standing in patients after unilateral total hip replacement surgery. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2008 23(4): 424-33.
58. **Ivanenko** YP, d'Avella A, Poppele RE, Lacquaniti F. On the origin of planar covariation of elevation angles during human locomotion. *J Neurophysiol.* 2008 99(4): 1890-8.
59. **Ivanenko** YP, Cappellini G, Poppele RE, Lacquaniti F. Spatiotemporal organization of alpha-motoneuron activity in the human spinal cord during different gaits and gait transitions. *Eur J Neurosci.* 2008 27(12): 3351-68.
60. Dominici N, Daprati E, Nico D, Cappellini G, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Changes in the limb kinematics and walking distance estimation after shank elongation. Evidence for a locomotor body schema? *J Neurophysiol.* 2009 101(3): 1419-29.
61. **Ivanenko** YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects. *Brain Res Bull.* 2009 78(1): 13-21.
62. Selionov VA, **Ivanenko** YP, Solopova IA, Gurfinkel VS. Tonic central and sensory stimuli facilitate involuntary air-stepping in humans. *J Neurophysiol.* 2009 101(6): 2847-58.
63. Cappellini G, **Ivanenko** YP, Dominici N, Poppele RE, Lacquaniti F. Motor patterns during walking on a slippery walkway. *J Neurophysiol.* 2010 103(2): 746-60.
64. Dominici N, **Ivanenko** YP, Cappellini G, Zampagni ML, Lacquaniti F. Kinematic strategies in newly walking toddlers stepping over different support surfaces. *J Neurophysiol.* 2010 103(3): 1673-84.
65. Cappellini G, **Ivanenko** YP, Dominici N, Poppele RE, Lacquaniti F. Migration of motor pool activity in the spinal cord reflects body mechanics in human locomotion. *J Neurophysiol.* 2010 103(2):746-60.
66. Logan D, Kiemel T, Dominici N, Cappellini G, **Ivanenko** Y, Lacquaniti F, Jeka JJ. The many roles of vision during walking. *Exp Brain Res* 2010 206(3):337-50.
67. Gravano S, **Ivanenko** YP, Maccioni G, Macellari V, Poppele RE, Lacquaniti F. A novel approach to mechanical foot stimulation during human locomotion under body weight support. *Hum Mov Sci* 2011 30(2):352-67.

68. Zampagni ML, Brigadoi S, Schena F, Tosi P, **Ivanenko** YP. Idiosyncratic control of the center of mass in expert climbers. *Scand J Med & Sci Sports* 2011 21(5):688-99.
69. **Ivanenko** YP, Dominici N, Daprati E, Nico D, Cappellini G, Lacquaniti F. Locomotor body schema. *Hum Mov Sci* 2011 30(2):341-51.
70. **Ivanenko** YP, Sylos Labini F, Cappellini G, Macellari V, McIntyre J, Lacquaniti F. Gait transitions in simulated reduced gravity. *J Appl Physiol*. 2011 110(3):781-8.
71. Solopova IA, Tihonova DY, Grishin AA, **Ivanenko** YP. Assisted leg displacements and progressive loading by a tilt table combined with FES promote gait recovery in acute stroke. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(1):67-77.
72. Sylos Labini F, **Ivanenko** YP, Cappellini G, Gravano S, Lacquaniti F. Smooth changes in the EMG patterns during gait transitions under body weight unloading. *J Neurophysiol*. 2011 106(3):1525-36.
73. Gizzi L, Nielsen JF, Felici F, **Ivanenko** YP, Farina D. Impulses of activation but not motor modules are preserved in the locomotion of subacute stroke patients. *J Neurophysiol*. 2011 106(1):202-10.
74. Leurs F, **Ivanenko** YP, Bengoetxea A, Cebolla AM, Dan B, Lacquaniti F, Cheron GA. Optimal walking speed following changes in limb geometry. *J Exp Biol*. 2011 214(Pt 13):2276-82.
75. Dominici N, **Ivanenko** YP, Cappellini G, d'Avella A, Mondì V, Cicchese M, Fabiano A, Silei T, Di Paolo A, Giannini C, Poppele RE, Lacquaniti F. Locomotor primitives in newborn babies and their development. *Science*. 2011 334(6058):997-9.
76. Sylos Labini F, Meli A, **Ivanenko** YP, Tufarelli D. Recurrence quantification analysis of gait in normal and hypovestibular subjects. *Gait Posture*. 2012 35(1):48-55.
77. Wright WG, **Ivanenko** YP, Gurfinkel VS. Foot anatomy specialization for postural sensation and control. *J Neurophysiol*. 2012 107(5):1513-21.
78. Maclellan MJ, **Ivanenko** YP, Cappellini G, Sylos Labini F, Lacquaniti F. Features of hand-foot crawling behavior in human adults. *J Neurophysiol*. 2012 107(1):114-25.
79. Minetti AE, **Ivanenko** YP, Cappellini G, Dominici N, Lacquaniti F. Humans running in place on water at simulated reduced gravity. *PLoS One*. 2012 7(7):e37300.
80. Lacquaniti F, **Ivanenko** YP, Zago M. Patterned control of human locomotion. *J Physiol*. 2012 590(Pt 10):2189-99.
81. Cheron G, Duvinage M, De Saedeleer C, Castermans T, Bengoetxea A, Petieau M, Seetharaman K, Hoellinger T, Dan B, Dutoit T, Sylos Labini F, Lacquaniti F, **Ivanenko** Y. From spinal central pattern generators to cortical network: integrated BCI for walking rehabilitation. *Neural Plast*. 2012; 2012:375148.
82. Lacquaniti F, **Ivanenko** YP, Zago M. Development of human locomotion. *Curr Opin Neurobiol*. 2012, 22(5):822-8.
83. **Ivanenko** YP, Cappellini G, Solopova IA, Grishin AA, Maclellan MJ, Poppele RE, Lacquaniti F. Plasticity and modular control of locomotor patterns in neurological disorders with motor deficits. *Front Comput Neurosci*. 2013 7:123.
84. Lacquaniti F, **Ivanenko** YP, d'Avella A, Zelik KE, Zago M. Evolutionary and developmental modules. *Front Comput Neurosci*. 2013 7:61.
85. Maclellan MJ, **Ivanenko** YP, Catavittello G, La Scaleia V, Lacquaniti F. Coupling of upper and lower limb pattern generators during human crawling at different arm/leg speed combinations. *Exp Brain Res*. 2013 225(2):217-25.
86. Bruijn SM, Massaad F, Maclellan MJ, Van Gestel L, **Ivanenko** YP, Duysens J. Are effects of the symmetric and asymmetric tonic neck reflexes still visible in healthy adults? *Neurosci Lett*. 2013 556:89-92.
87. Selionov VA, Solopova IA, Zhvansky DS, Karabanov AV, Chernikova LA, Gurfinkel VS, **Ivanenko** YP. Lack of non-voluntary stepping responses in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2013 235C:96-108.
88. Sylos-Labini F, **Ivanenko** YP, Cappellini G, Portone A, Maclellan MJ, Lacquaniti F. Changes of Gait Kinematics in Different Simulators of Reduced Gravity. *J Mot Behav*. 2013 45(6):495-505.
89. Hoellinger T, Petieau M, Duvinage M, Castermans T, Seetharaman K, Cebolla AM, Bengoetxea A, **Ivanenko** Y, Dan B, Cheron G. Biological oscillations for learning walking coordination: dynamic recurrent neural network functionally models physiological central pattern generator. *Front Comput Neurosci*. 2013; 7:70.
90. **Ivanenko** YP, Dominici N, Cappellini G, Di Paolo A, Giannini C, Poppele RE, Lacquaniti F. Changes in the spinal segmental motor output for stepping during development from infant to adult. *J Neurosci*. 2013 33(7):3025-3036.
91. **Ivanenko** YP, Wright WG, St George RJ, Gurfinkel VS. Trunk orientation, stability and quadrupedalism. *Frontiers in Movement Disorders*. 2013 4:20.
92. Maclellan MJ, **Ivanenko** YP, Massaad F, Bruijn SM, Duysens J, Lacquaniti F. Muscle Activation Patterns are Bilaterally Linked during Split-Belt Treadmill Walking in Humans. *J Neurophysiol*. 2014 111(8):1541-52.
93. Zelik KE, La Scaleia V, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Can modular strategies simplify neural control of multidirectional human locomotion? *J Neurophysiol*. 2014 111(8):1686-702.

94. La Scaleia V, **Ivanenko** YP, Zelik KE, Lacquaniti F. Spinal motor outputs during step-to-step transitions of diverse human gaits. *Front Hum Neurosci*. 2014 8:305.
95. Logan D, **Ivanenko** YP, Kiemel T, Cappellini G, Sylos-Labini F, Lacquaniti F, Jeka JJ. Function dictates the phase dependence of vision during human locomotion. *J Neurophysiol*. 2014 112(1):165-80.
96. Anson E, Agada P, Kiemel T, **Ivanenko** Y, Lacquaniti F, Jeka J. Visual control of trunk translation and orientation during locomotion. *Exp Brain Res*. 2014 232(6):1941-51.
97. Sylos-Labini F, **Ivanenko** YP, Maclellan MJ, Cappellini G, Poppele RE, Lacquaniti F. Locomotor-like leg movements evoked by rhythmic arm movements in humans. *PLoS One*. 2014 9(3):e90775.
98. Sylos-Labini F, La Scaleia V, d'Avella A, Pisotta I, Tamburella F, Scivoletto G, Molinari M, Wang S, Wang L, van Asseldonk E, van der Kooij H, Hoellinger T, Cheron G, Thorsteinsson F, Ilzkovitz M, Gancet J, Hauffe R, Zanov F, Lacquaniti F, **Ivanenko** YP. EMG patterns during assisted walking in the exoskeleton. *Front Hum Neurosci*. 2014 8:423.
99. La Scaleia V, **Ivanenko** YP, Zelik KE, Lacquaniti F. Spinal motor outputs during step-to-step transitions of diverse human gaits. *Front Hum Neurosci*. 2014 8:305.
100. Martino G, **Ivanenko** YP, Serrao M, Ranavolo A, d'Avella A, Draicchio F, Conte C, Casali C, Lacquaniti F. Locomotor patterns in cerebellar ataxia. *J Neurophysiol*. 2014 112(11):2810-21.
101. Solopova IA, Selionov VA, Kazennikov OV, **Ivanenko** YP. Effects of transcranial magnetic stimulation during voluntary and non-voluntary stepping movements in humans. *Neurosci Lett*. 2014 579:64-9.
102. Sylos-Labini F, Lacquaniti F, **Ivanenko** YP. Human locomotion under reduced gravity conditions: biomechanical and neurophysiological considerations. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547242.
103. La Scaleia V, Sylos-Labini F, Hoellinger T, Wang L, Cheron G, Lacquaniti F, **Ivanenko** YP. Control of Leg Movements Driven by EMG Activity of Shoulder Muscles. *Front Hum Neurosci*. 2014 8:838.
104. Maffei V, Indovina I, Macaluso E, **Ivanenko** YP, A Orban G, Lacquaniti F. Visual gravity cues in the interpretation of biological movements: neural correlates in humans. *Neuroimage*. 2015 104:221-30.
105. Wang S, Wang L, Meijneke C, van Asseldonk E, Hoellinger T, Cheron G, **Ivanenko** Y, La Scaleia V, Sylos-Labini F, Molinari M, Tamburella F, Pisotta I, Thorsteinsson F, Ilzkovitz M, Gancet J, Nevatia Y, Hauffe R, Zanow F, van der Kooij H. Design and Control of the MINDWALKER Exoskeleton. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014 23(2):277-86.
106. Zelik KE, La Scaleia V, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Coordination of intrinsic and extrinsic foot muscles during walking. *Eur J Appl Physiol*. 2014 115(4):691-701.
107. Catavittello G, **Ivanenko** YP, Lacquaniti F. Planar covariation of hindlimb and forelimb elevation angles during terrestrial and aquatic locomotion of dogs. *PLoS One* 2015 10(7):e0133936.
108. Martino G, **Ivanenko** YP, d'Avella A, Serrao M, Ranavolo A, Draicchio F, Cappellini G, Casali C, Lacquaniti F. Neuromuscular adjustments of gait associated with unstable conditions. *J Neurophysiol*. 2015 114(5):2867-82.
109. Solopova IA, Selionov VA, Sylos-Labini F, Gurfinkel VS, Lacquaniti F, **Ivanenko** YP. Tapping into rhythm generation circuitry in humans during simulated weightlessness conditions. *Front Syst Neurosci*. 2015 9:14.
110. d'Avella A, Giese M, **Ivanenko** YP, Schack T, Flash T. Editorial: Modularity in motor control: from muscle synergies to cognitive action representation. *Front Comput Neurosci*. 2015 9:126.