

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Юрия Петровича Иваненко «Структурно-функциональная и информационная организация моторного выхода системы управления позой и ходьбой человека», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

### **Актуальность темы диссертации**

Понимание того, каким образом такие кажущиеся простыми и автоматическими движения как ходьба или бег контролируются ЦНС, давно привлекал и привлекает внимание исследователей. При этом локомоторные движения непрерывно адаптируются к внешним условиям, скорости ходьбы, смены направления, наличию препятствий на пути. Задача управления частично решается за счет оптимальной иерархической организации нейронных структур, специализирующихся в многократном повторении характерных действий. Для многих животных циклические паттерны для ходьбы, бега, дыхания, пережевывания пищи и других ритмических двигательных активностей генерируются такими нейронными структурами. Для локомоции был введен специальный термин «центральный генератор шагания». Однако, несмотря на длительную историю исследования моторной системы, мы и сегодня лишь подходим к пониманию той в высшей степени сложной организации работы мозга, которая, обеспечивает столь постоянное и привычное явление – движения. Именно эта сложная деятельность мозга – предмет исследований Ю.П. Иваненко. И уже одно это свидетельствует об актуальности его диссертационного исследования. Нельзя также не подчеркнуть, что изучение управления движениями – есть один из способов исследования работы мозга, причем способ, позволяющий проникнуть в глубочайшие тайны его работы. Исследования управления движениями, принципов функционирования двигательных программ действительно относятся к нейрокибернетике и могут дать фундаментальные результаты, выходящие за рамки узкоспециальной области физиологии движений.

Ю.П. Иваненко еще примерно 25 лет тому назад приступил к изучению процессов двигательной координации, за эти годы он стал автором более 100 работ по этой проблеме, что и дало ему полное право обобщить итоги своих многочисленных и успешных исследований в защищаемой диссертации.

### **Структура диссертации.**

Диссертация изложена на 188 страницах, содержит 58 рисунков и 11 таблиц. Список литературы включает 303 источника. Результаты опубликованы в 108 статьях в журналах, входящих в список ВАК, и в ведущих международных журналах.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов экспериментального исследования, восьми глав с изложением результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов и списка литературы.

Во введении автор дает общую характеристику проблемы и обосновывает актуальность темы диссертационного исследования и правомерность избранного подхода. Он указывает, что деятельность мозга проявляется в движениях. 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 (ЭМГ), позволяющая понять, что программируется в центральной нервной системе. В рамках этого подхода Ю.П. Иваненко сформулировал задачу разработки нового направления в исследовании структурно-функциональной организации системы управления позой и ходьбой человека, базирующегося на применении метода главных компонент к анализу ЭМГ паттернов, реконструкции пространственно-временных карт активации мотонейронных пулов спинного мозга, использовании тонической стимуляции и анализе кинематических инвариантов движения.

Обзор литературы содержит краткий, но весьма содержательный очерк современных представлений об общих принципах построения движений и, в частности системе управления локомоцией, который начинается с изложения представлений, давно уже ставших классикой, и кончается обзором работ последних лет. Центральные генераторы паттернов, взаимодействие движений и тонического фона, механизмы, лежащие в основе развития движений у детей и функционирования и развития соответствующих нейронных структур, роль системы внутреннего представления собственного тела и внешнего пространства в управлении движениями и позной регуляции – все эти вопросы рассмотрены автором сжато, но достаточно глубоко.

За обзором литературы следует глава 1 «Материалы и методы исследования». Сначала автор описывает контингент обследованных, который включал как здоровых взрослых людей, так и пациентов с повреждениями спинного мозга. Кроме того, для изучения локомоторной функции у детей, были проведены исследования шагательного «рефлекса» у 40 маленьких новорожденных детей (в возрасте 2-7 дней), кинематики ходьбы у 15 детей, только начинающих делать первые шаги (примерно в возрасте 1 года), а также у 25 детей более старшего возраста (от 1.5 года до 14 лет).

Далее диссертант переходит к изложению основных методических подходов к решению поставленных в работе задач. Поскольку задачи эти достаточно сложны, а спектр методик, допустимых к использованию на человеке, ограничен, то Ю. П. Иваненко

пришлось проявить незаурядное искусство экспериментатора в сочетании с изощренными методами математического анализа. При постановке многочисленных экспериментов автором использовалась как серийная аппаратура для физиологических исследований, так и установки и приборы, изготовленные самостоятельно. Это системы для регистрации трехмерной кинематики ходьбы, электромиографической активности, стабилографические платформы для регистрации сил взаимодействия стоп с опорой при ходьбе, беговые дорожки, пневматическая система разгрузки веса тела при ходьбе, экзоскелетон “Mindwalker” для ходьбы больных с поражениями спинного мозга, подографическая система для обуви для регистрации распределения давления на подошву при ходьбе и беге человека, поворотные платформы с соответствующими приводами, неустойчивые поворотные платформы, разные по высоте и радиусу кривизны основания, устройства для фиксации и совершения движений различных частей тела, вибраторы на основе электродвигателей постоянного тока, система транскраниальной магнитной стимуляции, прибор для гальванической стимуляции вестибулярного аппарата, тензометрические датчики для измерения сил и моментов, потенциометрические гoniометры. Автор широко использует современные методы анализа данных. Для анализа моторного выхода им был разработан оригинальный комплекс методик, позволяющий исследовать пространственно-временную структуру локомоторной программы человека. Для анализа координации угловых изменений бедра, голени и стопы в плоскости движения при ходьбе человека использовался метод главных компонент, метод корреляции угловых изменений, а также параметры, характеризующие траекторию и пространственную вариабельность движения стопы в fazu переноса и центра масс тела. Цель статистического анализа главных компонент состояла в том, чтобы представить набор выпрямленных и усредненных индивидуальных ЭМГ локомоторного цикла в виде линейной комбинации малого числа базовых компонент. Для оценки интегральной активности альфа-мотонейронов спинного мозга автор предложил оригинальную методику проецирования ЭМГ активности большого числа мышц на мотонейроны спинного мозга, иннервирующие эти мышцы. Ввиду разнообразия поставленных экспериментов и большого количества используемых методик Ю.П. Иваненко, в случае необходимости, приводит более подробные описания также в соответствующих разделах описания полученных результатов.

Глава 2 озаглавлена: «Паттерны ЭМГ активности при ходьбе с разной скоростью и при разгрузке веса тела». В этой главе исследована реорганизация активности мышц при изменении условий ходьбы – разной скорости, разгрузке, ходьбе в экзоскелете, создающем моменты в основных суставах. Оказалось, что гипотезы, основанные на

допущении, что моторный выход при ходьбе является относительно инвариантным, не всегда подтверждаются. Автором продемонстрированы убедительные примеры нелинейной реорганизации ЭМГ активности при изменениях условий ходьбы.

Глава 3 посвящена анализу главных компонент ЭМГ активности. Применение метода главных компонент показало, что при локомоции кроме пространственной архитектуры мышечной активации (т.е. мышечных синергий), существует и выраженная временная архитектура. Временной паттерн мышечной активации для 32 регистрируемых мышц может быть реконструирован с помощью линейной комбинации пяти базовых временных компонент. Во всех случаях эти компоненты описывали более 90% вариации ЭМГ активности, и длительность главного пика компонент была пропорциональна длительности локомоторного 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. Наблюдавшаяся временная картина может быть результатом как ритмической активности центральных генераторов шагания, так и ее модуляции сенсорными входами.

В главе четыре описывается пространственно-временная структура активации мотонейронных пулов. Ю.П. Иваненко разработал новый метод исследования пространственно-временной структуры активации мотонейронных пулов спинного мозга человека, заключающийся в проектировании ЭМГ активности на соответствующие мотонейроны. Эти активационные карты мотонейронов отражают состояние выхода спинальных генераторов шагания, который включает разнообразные интернейронные цепи и их сенсорную модуляцию, а также модулирующие влияния супраспинальных структур. Спинальные карты ясно показывают наличие пространственно-временных «очагов» активации мотонейронных пулов. При этом, карты активации обычно содержали практически одинаковые основные «очаги» локализации мотонейронной активности, даже если из анализа удалялась одна или несколько мышц. Наиболее очевидной характеристикой карт активации при ходьбе и беге является «пульсирующая» природа спинального моторного выхода, распределенная среди нескольких сегментов спинного мозга и соответствующая по времени базовым времененным компонентам, полученным при анализе главных компонент. В этой главе особенно интересен раздел, посвященный тому как «примитивные» шагательные движения у новорожденных детей эволюционируют и переходят в сложную ходьбу у взрослых людей. Автор показал, что первоначальный «примитивный» паттерн мышечной активности сохраняется, но совершенствуется и дополняется новыми элементами по мере развития. Две первоначальные базовые главные 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. Сделан вывод, что развитие локомоторной функции у человека начинается с более простой попеременной активности мышц сгибателей и разгибателей и включает постепенную функциональную реорганизацию нейронных структур.

В пятой главе рассматривается реорганизация моторного выхода у больных с повреждениями спинного мозга. Показано, что хотя временные паттерны активации индивидуальных мышц у больных сильно варьировали, они могли быть описаны с помощью базовых временных компонент, сходных по форме с найденными у контрольной группы здоровых испытуемых. Был подтвержден контекст-зависимый характер эффекта тренировки у больных с повреждением спинного мозга.

В шестой главе описывается кинематика ходьбы у людей и её изменение в ходе индивидуального развития. Показано, что у людей разные походки отличаются не только наличием или отсутствием фазы двойной опоры (при беге), амплитудой движения в суставах или разным поведением центра масс тела в fazu опоры при ходьбе и беге, но и специфическим паттерном координации угловых поворотов сегментов ноги. В частности, было показано, что координацию движения сегментов ноги (бедро, голень, стопа) при ходьбе можно рассматривать как комбинацию двух независимых компонент. При этом одна связана с изменением ориентации ноги в сагиттальной плоскости (периодические движения стопы вперед и назад), другая – с укорочением ноги в fazu переноса. Очень интересны данные о «локомоторной схеме тела», в частности о том, как меняется восприятие пройденного пути после удлинения конечностей с помощью аппарата Елизарова или у здоровых на ходулях. Хотя испытуемые знали об увеличении длины голени и правильно воспринимали положение стопы относительно корпуса при простом сгибании и разгибании угла в тазобедренном суставе в статических условиях (при стоянии с закрытыми глазами), однако, они делали ошибки при ходьбе, переоценивая пройденный путь. Причиной систематических ошибок в восприятии пройденного пути могла быть особенность обработки проприоцептивной информации в динамических условиях.

Седьмая глава озаглавлена «Функциональные уровни системы поддержания вертикальной позы человека». Автор делает вывод, 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. Вероятно, 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 центра масс. В этом разделе анализируются также особенности поддержания равновесия на неустойчивой опоре и роль зрения и проприоцепции в формировании постуральной системы отсчета.

В восьмой главе исследуется роль тонических влияний в преднастройке и выборе позных и локомоторных автоматизмов. Совершение даже самого простейшего движения вовлекает многочисленные структуры мозга, которые могут успешно взаимодействовать только тогда, когда они соответственно подготовлены к этому. Поэтому подготовленность нейронных структур к принятию моторной команды является важным аспектом совершения того или иного движения. На основе полученных диссертантом 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.

Девятая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Эта глава относительно невелика, так как элементы обсуждения уже содержались в каждом из разделов экспериментальных результатов. Несмотря на это она очень насыщена фактическим материалом, опирается на большой объем современных литературных данных и закономерно подводит читателя к заключительной части работы «Выводам». Пересказывать выводы в отзыве, видимо, нет необходимости. Достаточно подчеркнуть, что они являются вполне обоснованными, базирующими на надежном базисе собственных экспериментальных данных, анализа литературы и глубокого понимания теоретических представлений основоположников физиологии движений.

### **Замечания по диссертации и автореферату**

Работа такого объема и сложности, естественно, не могла быть свободной от некоторых недостатков. В связи с большим разнообразием используемых методик и экспериментальных подходов, возможно, следовало бы выделить подраздел «выводы» в каждой из экспериментальных глав. Это облегчило бы чтение. Встречаются, хотя и довольно редко, не вполне удачные выражения и опечатки. Хотелось бы, чтобы диссертант прокомментировал с точки зрения нормы и патологии следующий интересный факт, полученный им в диссертации: «...хотя временные паттерны активации индивидуальных мышц варьировали сильно у больных, они могли быть описаны с

помощью базовых временных компонент, сходных по форме с найденными у контрольной группы здоровых испытуемых».

Следует, однако, подчеркнуть, что отмеченные замечания не затрагивают основного содержания работы, не критичны с точки зрения аргументации автора и ни в коей мере не ставят под сомнение сделанные в итоге выводы.

**Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации позволяют** заключить, что объем проделанной Ю.П. Иваненко экспериментальной и теоретической работы очень велик, большинство результатов совершенно новые, и на их основе сделан вывод о том, что выход спинальных генераторов шагания организован в виде «пульсирующей» активности, имеющей четкую временную архитектуру. Эта 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. Сформулированы также представления о роли тонических влияний в преднастройке и активации моторных программ и позных автоматизмов. Таким образом, Ю.П. Иваненко внес существенный вклад в понимание организации управления движениями и позой.

Достоверность полученных в ходе диссертационной работы результатов и теоретических выводов обеспечивается надежностью и объективностью примененных методов регистрации физиологических параметров, репрезентативностью выборок и подтверждается использованными методами обработки данных.

#### **Практическая ценность результатов.**

Полученные данные важны для ученых, работающих в области физиологии движений, сенсорной и сравнительной физиологии, нейрофизиологии. Сделанные автором выводы могут послужить источником новых идей и для специалистов по спортивной физиологии и двигательной реабилитации. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Институте проблем передачи информации РАН, Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, Научном центре неврологии, а так же в курсах лекций по физиологии в ВУЗах биологического и медицинского профиля. В частности, применяемые методики и полученные диссидентом данные могут быть использованы в интерфейсе мозг – компьютер для частичного или полного восстановления движений при частичной параплегии нижних конечностей.

**Соответствие диссертации специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика определяется всем характером исследования.** Изучение механизмов управления движениями является признанным и бурно развивающимся разделом нейронауки, этот раздел является мультидисциплинарным и тесно связан с нейрофизиологией, биомеханикой и сенсорной и моторной физиологией. Работы в области исследования принципов управления движениями являются оригинальными и способствуют углублению представлений о высших уровнях управления позой и движениями. Следует подчеркнуть, что в работе широко используются современные математические методы анализа и представления данных. Полученные результаты можно рассматривать как развитие представлений об иерархических принципах многоуровневой организации движений и существенный вклад в понимание механизмов переработки сенсорной информации и использования этой информации для управления позой и движениями. Таким образом, диссертация Ю.П. Иваненко полностью соответствует специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

**Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.**

### **Заключение**

Диссертация Ю.П. Иваненко «Структурно-функциональная и информационная организация моторного выхода системы управления позой и ходьбой человека» представляет собой законченное научное исследование и по своей актуальности, высокому методическому уровню, новизне полученных результатов и обоснованности представленных выводов, а также научно-практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Ю.П. Иваненко заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,

заведующий лабораторией нейрокибернетики

Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научный центр неврологии»

125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

e-mail: baz123@yandex.ru, телефон +74959178007

Базян Борис Хоренович

Подпись Базяна Б.Х. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук



Евдокименко Анна Николаевна

30 марта 2016 г.