

УДК 612.821

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ, ОСНОВАННАЯ НА СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА И ДВИГАТЕЛЬНЫХ ТРЕНИРОВКАХ

© 2023 г. Ю. К. Столбков^а, *, Ю. П. Герасименко^а, **

^аФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Поступила в редакцию 16.04.2023 г.

После доработки 25.04.2023 г.

Принята к публикации 15.05.2023 г.

В обзоре представлены данные последних лет о восстановлении двигательных функций после спинальных травм: о спонтанной нейропластичности; о пластичности, зависящей от физической активности; о результатах использования эпидуральной и чрескожной электростимуляции спинного мозга для восстановления контроля движений; о нейрофизиологических изменениях и механизмах, инициируемых спинальной электростимуляцией, которые, возможно, способствуют функциональному восстановлению после травм спинного мозга.

Ключевые слова: центральная нервная система, спинной мозг, травма, двигательная активность, пластичность, восстановление движений, спинальная электростимуляция

DOI: 10.31857/S0301179823040070, **EDN:** TOQRWK

Травма спинного мозга (ТСМ) — это событие, в результате которого большинство людей остаются инвалидами на протяжении всей жизни из-за ограниченной способности центральной нервной системы (ЦНС) к восстановлению и ограниченных терапевтических возможностей на сегодняшний день [66]. Клиническая картина травматического поражения спинного мозга характеризуется дефицитом двигательной активности, нарушениями сенсорных и вегетативных функций, нейропатическими болями [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируют от 200 до 500 тыс. новых случаев ТСМ [105]. К сожалению, современные методы терапии спинальных травм не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции ЦНС [7, 66, 87]. Поэтому поиск методов терапии, позволяющих эффективно снижать последствия ТСМ, является одним из приоритетных направлений неврологии [4].

Пластические изменения нейронных сетей считаются ключом к посттравматическому функциональному восстановлению [53]. Пластичность лежит в основе таких процессов, как обучение и память, адаптация к морфологическим изменениям в процессе развития и старения, а также в процессе функционального восстановле-

ния после травмы [81]. В литературе есть множество определений феномена нейропластичности. Общим для всех является то, что нейропластичность определяют как способность нервной ткани изменять свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов [5].

Поврежденная ЦНС сохраняет способность к нейропластичности [21], а различные виды физической (двигательной) активности — наиболее признанный метод терапии большинства последствий ТСМ [20, 34]. Физическая активность вызывает анатомические и функциональные изменения в ЦНС, влияет на дендритный спруаунг, синаптические связи, выработку и регуляцию нейротрансмиттеров, на ионный гомеостаз [20]. Известны и другие методы инициации пластических изменений после ТСМ, однако и их применение, все-таки, более эффективно в сочетании с терапией, основанной на двигательной активности [23].

Чтобы преодолеть посттравматические нарушения движений, реабилитационная терапия направлена на улучшение моторного контроля и максимальное функциональное восстановление за счет активации сохраненных после ТСМ нервных путей [32]. Что касается ходьбы, она (терапия) фокусируется на локомоторной тренировке [49, 103, 105]. При такой тренировке люди с неполной моторной и сенсорной ТСМ восстанавливали моторную функцию в парализованных конечностях [91]. Но, хотя в этих случаях и наблюдались улучшения ходьбы, в целом, они были

Сокращения: ТСМ — травма спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система; ЭССМ — электрическая стимуляция спинного мозга; BDNF — нейротрофический фактор головного мозга; TrkB — тирозинкиназный рецептор В; CREB — клеточный фактор транскрипции.

скромными, а у лиц с хронической полной моторной и тяжелой неполной ТСМ только одних тренировок было недостаточно для улучшения произвольного моторного контроля и ходьбы; в то же время у этих же людей, при добавлении к локомоторной тренировке эпидуральной спинальной электростимуляции, происходило улучшение произвольной активации мышц и ходьбы [11, 102]. Следует отметить, что ТСМ клинически классифицируется как “полная”, когда происходит полная потеря чувствительности и произвольного моторного контроля ниже уровня травмы; ТСМ считается клинически “неполной”, когда присутствует некоторая степень ощущения и/или сохраненного, но ограниченного произвольного движения [31].

Нейромодуляция с помощью электрической стимуляции спинного мозга (ЭССМ) [30] является одним из подходов для содействия нейропластичности [58] в поврежденной ЦНС, пластичности – ведущей к функциональному восстановлению [87]. Она может усилить воздействие таких методов терапии, как локомоторные тренировки. Поскольку как двигательные тренировки, так и ЭССМ обладают потенциалом для улучшения ходьбы, представляется разумным, что одновременное их применение может быть связано с более значимыми результатами [82].

Общепризнанного механизма, с помощью которого ЭССМ способствует восстановлению движений у людей с ТСМ, в настоящее время еще нет [32]. Восстановление движений базируется на пластичности многих сетей, происходящей в течение длительного периода, вследствие чего трудно точно определить фактор(ы), которые инициируют процесс восстановления и/или поддерживают восстановленное состояние [98], поэтому в обзоре представлен целый ряд нейрофизиологических изменений и механизмов, инициируемых ЭССМ, которые могут лежать в основе функционального восстановления после спинальных травм. Кроме того, в обзоре в краткой форме представлены данные последних лет о результатах преодоления двигательных дисфункций за счет внутренних возможностей ЦНС, применения физических упражнений/тренировок, спинальной электростимуляции и их комбинаций.

СПОНТАННАЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Нейронная реорганизация ЦНС после ТСМ некоторое время происходит спонтанно, приводит лишь к незначительному восстановлению, включает компенсаторный спраунтинг в соседние участки спинного мозга и ограниченную регенерацию аксонов [22]. Спонтанное нейровосстановление характерно для острой и подострой фаз (12–18 мес. после травмы) посттравматического периода и заканчивается (достигает плато) к началу хронической фазы [22]. В частности, спонтанное восстановление двигательной функции

обычно достигает плато в течение 1.5 лет после ТСМ [87].

Как показали исследования на животных, формирование обходных путей, повторно соединяющих кортикальные, стволовые и интраспинальные проекционные нейроны с денервированными сетями ниже травмы, способствует спонтанному восстановлению [14].

Спинальная травма влияет не только на спинной мозг, она немедленно инициирует изменение состояния головного мозга и запускает кортикальную реорганизацию [21]. Однако, несмотря на спонтанную реорганизацию сетей головного и спинного мозга, восстановление ЦНС остается ограниченным и достигает плато к хронической фазе посттравматического периода [22].

Нейропластичность может привести и к нежелательным результатам. Например, дезадаптивная пластичность после ТСМ вела к формированию аномальных симпатических рефлексов и усугублению дисавтономии [77]. Причем активность торакальных спинальных интернейронов типа $V\text{GluT}2^+$ влияла на структурную и функциональную пластичность в поврежденном спинном мозге, а ингибирование этих нейронов подавляло дезадаптивную пластичность после ТСМ [77].

Двигательная реабилитация играет важную роль в обеспечении того, чтобы потенциал пластичности был направлен на восстановление утраченных функций [76]. Причем специфичная для задачи проприоцептивная и другая сенсорная информация во время двигательной активности могут влиять на характер реорганизации нервных сетей [98].

ПЛАСТИЧНОСТЬ, ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Различные типы двигательной активности (например, ходьба по лестнице, использование велотренажера, локомоторная тренировка на беговой дорожке), ослабляют воспалительные процессы, повышают уровни нейротрофинов, могут улучшить сохранившиеся после ТСМ функции и направлять спинальную реорганизацию [23]. Терапия, основанная на двигательной активности – это нейротерапевтическое вмешательство, обеспечивающее активацию нервно-мышечной системы ниже и выше уровня поражения, вмешательство, которое способствует пластичности нервной системы [17]. У лиц с ТСМ она может способствовать функциональному восстановлению [9] за счет пластичности, зависящей от физической активности [23]. Помимо двигательных функций, она может способствовать поддержанию общего состояния здоровья и улучшению вегетативных ответов [11, 33, 56].

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), играет критическую роль в адаптивной пластичности ЦНС и способствует восстановлению функций

после ТСМ [23]. Даже короткие периоды выполнения упражнений повышали уровень содержания BDNF в сыворотке крови как у здоровых людей, так и у людей с ТСМ [44, 62].

Ряд исследований подтвердили критичность роли BDNF и его тирозинкиназного рецептора B (TrkB) в процессах восстановления. Когда BDNF блокировали у животных, вызываемые физической активностью снижения локомоторных нарушений [64] и спастичности [19] устранялись. Блокирование TrkB после ТСМ предотвращало функциональное восстановление, зависящее от физической активности [63, 104]. Вместе эти исследования однозначно идентифицируют BDNF/TrkB как важнейшие элементы трансформации двигательной активности в функциональное восстановление.

Современная концепция реабилитации предполагает, что повторение движений приводит к укреплению сохраненных после травмы проекций, а также к стабилизации и укреплению вновь образованных (в результате аксонального спраунтинга) нервных связей [52]. Сохраненные и вновь образованные волокна и связи интегрируются в функциональные сети с помощью интенсивной реабилитационной тренировки, восстанавливая определенную степень как структурной связности, так и двигательной функции [53].

У мышей со спинальной контузией на торакальном уровне двигательные тренировки повышали мотонейрональную активность и приводили к восстановлению локомоции [89]. Двигательные тренировки крыс с ТСМ на шейном уровне способствовали прорастанию аксонов и синаптической пластичности, а также, улучшали двигательные функции передних конечностей [37].

Физические упражнения увеличивали синтез клеточного фактора транскрипции – CREB – и его фосфорилированной формы (pCREB) в спинном мозге каудальнее травмы, что было связано с улучшением функционального восстановления [63]. Кроме того, физические упражнения обращали вспять вызванное ТСМ подавление перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов ниже уровня поражения [89], а восстановление состояния перинейрональных сетей коррелировало со снижением гиперрефлексии и лучшим восстановлением локомоторной активности [89].

Синаптические влияния и связи спинальных интернейронов также претерпевали пластические изменения в результате двигательных тренировок [106, 108]. Причем как активация возбуждающих, так и модуляция тормозных интернейронов могут иметь критическое значение для функционального восстановления [106]. Пластичность, зависящая от двигательной активности, имела место и в спинальных рефлекторных путях [23], а также в путях проприоцептивной обратной связи [98]. В частности, Beverungen и соавт. [19] обнаружили, что зависимое от двигательной

активности повышение содержания котранспортера ионов калия и хлора (KCC2) у крыс с трансекцией спинного мозга обеспечивало восстановление свойств Н-рефлекса и оно критически зависило от активности BDNF.

Формирование обходных путей с помощью проприоспинальных нейронов, которые перенаправляют супраспинальные сигналы к пулам интернейронов и/или мотонейронов, расположенных ниже уровня поражения, способствует спонтанному восстановлению после ТСМ, а усиление этих механизмов двигательной тренировкой может привести к улучшению функционального восстановления [105].

Аксональный спраунтинг, вызванный спинальной травмой, усиливался за счет физической активности у мышей [67], а у генетически модифицированных мышей с отсутствием кортикопинального тракта, двигательная тренировка индуцировала коллатеральный спраунтинг нисходящих моноаминергических и руброспинальных аксонов и способствовала образованию их связей с мотонейронами [107].

Размер, плотность и общее количество различных синапсов на поясничных мотонейронах у тренированных животных с ТСМ существенно отличались от таковых у интактных животных [60], несмотря на значимое восстановление локомоторной способности, что свидетельствует о том, что восстановление после повреждения ЦНС не обязательно является восстановлением дотравматических характеристик, а является функциональной адаптацией к “новой норме” [20].

Спинальный мозг после ТСМ подвергается зависимым от физической активности пластическим изменениям, но в результате физических упражнений/тренировок люди с ТСМ, как и в случае со спонтанным восстановлением, могут достичь фазы плато функционального восстановления [56, 99], т.е. верхнего предела, за которым терапевтический эффект не повышался. Однако это плато может быть преодолено при сочетании физических упражнений/тренировок с ЭССМ.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

Нейромодуляторные стратегии, такие как ЭССМ, активируют спинальные сети, способствуя пластичности, зависящей от физической активности [23, 48]. Это способствует улучшению процессов восстановления двигательных функций после ТСМ [94]. В настоящее время известны две стратегии спинальной нейромодуляции: одна использует тоническую ЭССМ, оптимизирующую возбудимость спинальных сетей, а другая предназначена для ритмической стимуляции афферентных волокон в задних корешках, проецирующихся на определенные пулы двигательных нейронов, чтобы контролировать фазы переноса и опоры при шагании [47, 102].

ЭССМ может быть либо инвазивной (например, эпидуральной), при которой ЭССМ осуществляется с помощью хирургически имплантированных электродов на твердую мозговую оболочку спинного мозга (*dura mater*), либо неинвазивной (например, чрескожной), при которой электроды размещают на поверхности кожи над позвонками [38, 94]. Согласно литературным данным, чрескожная стимуляция воздействует на те же спинальные сети, что и эпидуральная ЭССМ [32, 50, 54].

Авторы недавно выполненных работ, в которых ЭССМ сочеталась с тренировками, основанными на физической активности, сообщали об улучшении двигательной функции, которые ранее считались невозможными в хронической стадии повреждения спинного мозга [91]. Так, у хронически парализованных лиц с диагнозом полной ТСМ, вопреки медицинскому прогнозу, восстановилась способность к выполнению движений [11, 84]. Сообщалось также о восстановлении способности к самостоятельному стоянию, способности генерировать произвольные движения туловища и ног у людей с полным моторным поражением спинного мозга после курса реабилитации, включающего двигательные тренировки в сочетании с ЭССМ [11, 43, 72].

ЭССМ продемонстрировала не только эффективность в улучшении локомоции и произвольного контроля мышц даже у людей с травмами, классифицированными как клинически полные [11, 42, 102], она показала положительные результаты при восстановлении вегетативных функций после ТСМ [26, 29, 80, 86].

Результаты совместного применения эпидуральной стимуляции и двигательных тренировок

Во время первоначального клинического применения, способность эпидуральной ЭССМ улучшать двигательную функцию после паралича не сразу была оценена, что может быть связано с тем, что: позиционирование эпидуральных электродов в ранних работах было адекватным для обезболивания, но не для двигательных ответов; в клинике низкоинтенсивная ЭССМ проводилась без тренировочного компонента [91].

Предположение о том, что эпидуральная спинальная стимуляция в сочетании с физической тренировкой может улучшить функциональные результаты у лиц с ТСМ, было впервые проверено у человека с неполным моторным и сенсорным поражением спинного мозга, у которого показатели движений улучшились в результате тренировок на беговой дорожке и при ходьбе по ровной поверхности, сочетающихся с эпидуральной стимуляцией, в большей степени, чем улучшения, которые были достигнуты при одной только физической тренировке [51].

Позднее было показано, что у 3-х человек с полным моторным поражением спинного мозга

произвольное движение возникало на фоне эпидуральной стимуляции сразу после ее первого применения [12]. После интенсивных тренировок на беговой дорожке и эпидуральной стимуляции два пациента с полным моторным поражением спинного мозга смогли самостоятельно ходить по ровной поверхности с минимальной помощью в поддержке равновесия [11]. После аналогичных воздействий, пациент с полной параплегией получил возможность самостоятельно шагать по беговой дорожке, а также ходить по ровной поверхности при использовании ходунков с передними колесами и с помощью тренера для поддержания равновесия [42]. Эти результаты были подкреплены данными, согласно которым у трех пациентов с двигательной неполной [102] и трех пациентов с сенсорно-моторной полной ТСМ [85] наблюдали восстановление двигательной функции во время пространственно-временной эпидуральной стимуляции, начиная с первого сеанса стимуляции. Причем после нескольких месяцев локомоторных тренировок, сочетавшихся с ЭССМ, двое из трех (с двигательной неполной ТСМ) показали произвольный контроль регуляции парализованных мышц ног и некоторую функциональную подвижность даже без эпидуральной стимуляции [102].

Seáñez и Capogrosso [91] отмечают, что с точки зрения клинических и научных данных, результаты работ последних лет, хотя и различавшихся по использованным методикам, удивительно согласуются: во-первых, их авторы сообщают о возможности инициировать движения с помощью ЭССМ в ранее парализованных конечностях с 1-го дня после имплантации эпидуральных электродов; во-вторых, пациенты *постепенно* приобретали возможности выполнять задачи возрастающей сложности после начала физических тренировок, сочетающихся с ЭССМ. И, возможно, первостепенной важности была информация о частичном восстановлении двигательной функции даже в отсутствие электрической стимуляции к концу тренировок. Совместно с более ранними работами, эти исследования показали, что ЭССМ в сочетании с физическими тренировками способствует нейровосстановлению и вызывает стойкие изменения, позволяющие улучшить выполнение движений (с ЭССМ и без него) [91].

Во всех этих исследованиях авторы использовали интенсивную физическую реабилитацию в сочетании с эпидуральной стимуляцией. Однако некоторые исследователи применяли ЭССМ и без интенсивных тренировок. В работе Darrow и соавт. [26] две пациентки с полной двигательной и сенсорной ТСМ показали улучшение произвольной мышечной активности под влиянием только эпидуральной стимуляции. В другом клиническом исследовании 4 из семи участников с хронической полной ТСМ, получавших эпидуральную стимуляцию в течение 5–9 месяцев без интенсивных тренировок, показали долговременное (стойкое) восстановление произвольных

движений в отсутствие электрической стимуляции [79]. Кроме того, согласно Lu и соавт. [68], у пациентов с полной двигательной ТСМ сила сжатия кисти руки под влиянием эпидуральной стимуляции повысилась в три раза (по сравнению с исходным уровнем) после 20–22 сеансов эпидуральной стимуляции шейного отдела спинного мозга, несмотря на отсутствие интенсивных физических тренировок. Причем сила сжатия кисти в отсутствие эпидуральной стимуляции также была повышенной (в паузах между тестами со стимуляцией). Эти данные свидетельствуют о том, что интенсивные и многократные тренировки могут и не потребоваться для улучшения двигательного восстановления при терапии с помощью ЭССМ, но для ответа на этот важный вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Результаты совместного применения чрескожной стимуляции и двигательных тренировок

Ю.П. Герасименко с коллегами использовали неинвазивную электрическую стимуляцию спинного мозга с помощью электродов, размещенных на коже над позвонником, получившей название чрескожной стимуляции спинного мозга [2, 38]. Впервые было показано, что чрескожная электрическая стимуляция способна активировать нейронные локомоторные сети и инициировать шагательные движения у здоровых испытуемых в условиях внешней вывески ног [39]. Позже эта технология была транслирована в клинические исследования и показала свою эффективность в восстановлении произвольного контроля движений у спинальных пациентов [41]. Было установлено, что использование сочетанной чрескожной стимуляции шейного отдела и эпидуральной стимуляции поясничного отдела спинного мозга давало наилучший эффект в регуляции шагательных движений у парализованных пациентов [13].

Tharu и соавт. [100] сообщили, что совместное применение чрескожной стимуляции и двигательной тренировки у пяти пациентов с полным цервикальным повреждением спинного мозга улучшило произвольный контроль туловища со значимым улучшением поддержания статического и динамического равновесия в положении сидя. Кроме того, у пациентов в результате такого воздействия значимо повысились диапазон движений туловища и электромиографические ответы его мышц. Для уменьшения дискомфорта, который часто сопровождает электрическую стимуляцию, некоторые исследователи использовали ЭССМ с несущей частотой величиной до 10 кГц [10, 56]. Отмечено, что даже использование модулированной частоты 5 кГц позволяло переносить почти в два раза больший ток неврологически здоровым людям [70].

Пояснично-крестцовая чрескожная стимуляция в сочетании с физиотерапией улучшала ходьбу у людей с двигательной неполной травмой

спинного мозга, при использовании как несущей частоты 10 кГц [10], так и без нее (стимуляция бифазными импульсами с частотой 50 Гц) [71]. Сочетание чрескожной стимуляции с применением экзоскелета и использованием несущей частоты 10 кГц повышало число произвольных движений, требующих меньше роботизированной помощи, у пациента с полной двигательной ТСМ [36]. Тоническая чрескожная стимуляция с несущей частотой 10 кГц давала людям с хроническим моторным и сенсорным полным параличом возможность стоять и поддерживать равновесие [90]. Кроме того, улучшение ходьбы после цервикальной и пояснично-крестцовой чрескожной ЭССМ (с несущей частотой 10 кГц), сочетавшихся с локомоторной тренировкой, было показано у двух пациентов с хронической шейной двигательной неполной ТСМ [88].

Чрескожная стимуляция шейного отдела спинного мозга улучшала двигательные функции верхних конечностей. Такая стимуляция, без использования интенсивной тренировки, улучшала силу сжатия кисти руки у 6 пациентов с шейной моторной полной, но сенсорной неполной ТСМ [35]. Цервикальная чрескожная стимуляция с несущей частотой 10 кГц в сочетании с интенсивными упражнениями для кистей и рук способствовала как немедленному, так и долговременному улучшению функции верхних конечностей у людей с хроническими шейными полными и неполными двигательными ТСМ [56, 57].

Хотя чрескожная ЭССМ обладает более низкой селективностью в отношении активации моторных пулов по сравнению с эпидуральной [27], реабилитация с помощью чрескожной ЭССМ в сочетании с тренировками, основанными на физической активности, продемонстрировала ее эффективность в обеспечении произвольных движений ног, позы, самостоятельного стояния и улучшения функций верхних и нижних конечностей у людей с хронической ТСМ [94, 95]. Причем функциональные улучшения и снижение зависимости от внешней помощи были количественно аналогичны наблюдаемым при эпидуральной стимуляции [91]. Кроме того, хотя чрескожная ЭССМ приводила к таким же улучшениям, что и эпидуральная стимуляция, но при ее применении не было необходимости в имплантации электродов [57].

Спинальная электростимуляция повышает эффективность применения двигательных тренировок

Эффективность совместного применения физических упражнений/тренировок и ЭССМ (далее, в этом разделе — парных вмешательств) для улучшения двигательных функций у людей с ТСМ была оценена в обзоре Shackleton и соавт. [92]. Из работ, которые были опубликованы до июня 2022 года, в обзор попало лишь 15 исследо-

ваний, так как только в них ответы либо на физические тренировки/упражнения, либо на ЭССМ могли быть сопоставлены с ответами на комбинированное вмешательство. Из этих работ, в которых участвовало всего 79 человек с ТСМ (из них 60 в 14 работах), 73% были проведены в течение последних пяти лет.

По сравнению с только физическими тренировками, тренировки в сочетании с ЭССМ улучшали скорость ходьбы [8, 32, 87], способность стоять без посторонней помощи [11, 51] и способность ходить без посторонней помощи [11, 93]. Исследования показали повышение двигательной активности верхних конечностей после парных вмешательств по сравнению с одной двигательной тренировкой [56, 57, 68]. Inapici и соавт. [56, 57] сообщили об улучшениях чувствительности и силы сжатия кисти руки, а также силы прижатия большого пальца к латеральной поверхности указательного пальца у всех обследованных после добавления ЭССМ к упражнениям на базе физической активности. Inapici и соавт. [56] сообщили, что двое участников исследования после курса терапии даже вернулись к прежним увлечениям, включая игру на гитаре и рисование.

Авторы обзора [92] пришли к выводу, что, несмотря на пользу методов, базирующихся на физических воздействиях и ЭССМ, как двух различных вмешательств для восстановления функций, комбинированные стратегии демонстрируют более высокие результаты. Вместе с тем они подчеркивают, что только два исследования были рандомизированными контролируемыми, в то время как остальные 13 были описаниями отдельных случаев. Кроме того, авторы отмечают также значительную вариабельность дизайнов исследований и параметров ЭССМ.

Неоднородность вмешательств вместе с неодинаковым демографическим составом участников, небольшими размерами выборки, небольшим количеством контролируемых исследований и низким методологическим качеством (в основном — описания отдельных случаев) рассматриваемых работ создают проблемы при интерпретации эффективности парных вмешательств для функционального восстановления [92].

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ, ИНИЦИИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СПИНАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

Зависимые от двигательных тренировок и применения ЭССМ пластические изменения в конечном итоге трансформируются в функциональное восстановление, однако специфические, ответственные за такую трансформацию механизмы, стоящие в значительной степени неизвестными. Эти механизмы и факторы, способствующие восстановлению после поражений

спинного мозга, интенсивно изучались, прежде всего, на животных.

В экспериментальных исследованиях впервые было показано, что крысы с анатомически полной перерезкой спинного мозга были способны осуществлять локомоцию, инициируемую эпидуральной стимуляцией, которая по своим кинематическим и кинетическим характеристикам не отличалась от локомоции интактных животных [24].

Исследования с использованием фармакологического воздействия в сочетании с эпидуральной стимуляцией у спинализированных животных показало значение моноаминергических агонистов в регуляции спинальной локомоции. На основании проведенных экспериментов были предложены коктейли из серотонинергических агонистов и норадренергических антагонистов, эффективно контролирующая локомоторную функцию у животных с повреждением спинного мозга [75]. Использование такого коктейля в сочетании с эпидуральной стимуляцией вызывало локомоцию у спинализированных крыс, не отличавшуюся от локомоции интактных животных.

На моделях контузии спинного мозга у грызунов Asboth и соавт. [14] выясняли механизмы, обеспечивающие посттравматическое восстановление, а также способность нейромодуляционной терапии и физических тренировок улучшать двигательный контроль. В их экспериментах применение ЭССМ, агонистов серотонинергических и дофаминергических рецепторов, а также локомоторных тренировок, позволили крысам восстановить супраспинальный контроль локомоции, который сохранялся без нейромодуляции даже во время выполнения ранее нетренированных естественных для крысы задач. Используя оптогенетику, инактивацию нейронных сетей и микроскопию головного и спинного мозга, эти авторы показали, что реорганизация кортико-ретикуло-спинальных связей опосредовала восстановление движений у этих животных.

Asboth и соавт. [14] реактивировали поясничные сети фармакологически, а также эпидуральной электростимуляцией пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга. Совместное применение этих воздействий сразу же восстанавливало автоматизированную (непроизвольную) локомоцию на бегущей дорожке. Крыс тренировали ходить на задних лапах на бегущей дорожке в течение 9 недель. Во время ходьбы проводили непрерывную тоническую эпидуральную стимуляцию. После тренировок все крысы могли выполнять локомоцию (при поддержке веса) во время электрохимической нейромодуляции. На фоне только одной электрической стимуляции (без химической модуляции) 88% крыс все еще могли ходить. Без какой-либо нейромодуляции 62.5% крыс все же продвигались вперед. Напротив, у нетренированных крыс двигательные улучшения были ми-

нимальными и даже с электрохимической нейромодуляцией они не могли совершать локомоцию.

Согласно Asboth и соавт. [14], моторная кора восстанавливала адаптивный контроль над парализованными конечностями во время электрохимической нейромодуляции поясничных сетей. Глутаматергические ретикулоспинальные нейроны, у которых сохранились связи с областями, лежащими ниже области повреждения, передавали корковые команды к ним. Интенсивная локомоторная тренировка на фоне нейромодуляционной терапии обеспечивала реорганизацию нейрональных связей, в результате которой корковая информация перенаправлялась через ретикулоспинальные связи. И эта реорганизация, по мнению авторов исследования, опосредовала восстановление естественной ходьбы.

Таким образом, данные, полученные на животных с ТСМ предполагают, что кортико-ретикуло-спинальные связи могут обеспечивать произвольный контроль ранее парализованных конечностей, возобновляемый с помощью ЭССМ, а зависящая от двигательной активности реорганизация этих связей, которой способствует ЭССМ, может быть основным вкладом в восстановление двигательной функции, наблюдаемой у спинальных пациентов [11, 42, 102].

В *клинических исследованиях* показано, что реорганизация нейрональных связей, обеспечивающая произвольный контроль после ТСМ, может быть реализована при интенсивных двигательных тренировках и эпидуральной стимуляции спинного мозга. Впервые было показано, что парализованные пациенты с полным моторным поражением спинного мозга способны восстанавливать произвольный контроль движения после такого реабилитационного лечения [12, 48].

Rejs и соавт. [84] с помощью магнитно-резонансной томографии оценивали состояние спинного мозга и произвольный двигательный контроль у 13 индивидумов с хронической полной двигательной ТСМ. Ни один из участников исследования не мог модулировать активность мышц нижних конечностей, пытаясь согнуть ноги или выполнить тыльное сгибание голеностопного сустава в отсутствие эпидуральной стимуляции. И наоборот, все они были способны генерировать движения и/или активацию главных мышц, участвующих в запланированном движении, при наличии эпидуральной стимуляции. Авторы исследования обнаружили, что количество сохраненной ткани существенно различалось у разных людей, а ее количество и расположение в области поражения не были связаны со способностью генерировать произвольные движения нижних конечностей. Авторы исследования говорят об аксональном спраутинге из индивидуально специфичной сохраненной ткани, как о возможной причине восстановления произвольного контроля движений нижних конечностей при применении эпидуральной стимуляции. Так как магнит-

но-резонансная томография и произвольные двигательные функции оценивали до какой-либо физической тренировки с эпидуральной стимуляцией, авторы считают, что эти потенциальные нейронные адаптации могут быть результатом спонтанной анатомической пластичности после ТСМ. Кроме того, эти результаты могут свидетельствовать о том, что супраспинальные сигналы через сохраненные области спинного мозга, которые неодинаковы у разных людей и, следовательно, через неодинаковые супраспинально-спинальные связи, могут приводить к генерации произвольных движений нижних конечностей на фоне эпидуральной стимуляции даже в отсутствие предварительной интенсивной двигательной тренировки.

О возможности восстановления произвольных движений без интенсивных двигательных тренировок свидетельствуют также данные Режа Рино и соавт. [79], которые наблюдали их у 7 пациентов с хронической полной двигательной ТСМ при длительной эпидуральной стимуляции (среднее ежедневное использование стимуляции составляло 13.7 ± 5.8 ч, а общее время ее применения — 255.3 ± 115.3 дня). В ходе исследования, с интервалом 30–45 дней, было проведено 13 последовательных оценок состояния двигательной функции. Каждую оценку проводили в двух ситуациях — на фоне ЭССМ и без нее. Во время прохождения курса хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга у четырех пациентов наблюдали возникновение устойчивого произвольного движения даже в отсутствие стимуляции. Эти движения, выполняемые в отсутствие стимуляции, продемонстрировали прогрессивное, статистически значимое улучшение за период исследования. В результате этого у них имело место статистически значимое улучшение способности вращать педали на велотренажере без помощи двигателя тренажера. Эти данные предполагают, что долговременные ЭССМ могут вызывать пластические изменения в хронической фазе серьезно поврежденного спинного мозга и без значительной интенсивной двигательной реабилитации.

ЭССМ не только способствует реорганизации нейрональных путей, возникающей за счет двигательных тренировок. Например, недавно было показано, что ЭССМ уменьшала апоптоз в белом веществе спинного мозга, усиливала сохранение миелина и дифференцировку олигодендроцитов — процессов, способствующих моторному восстановлению после экспериментально вызванной ТСМ у крыс [65]. Олигодендроциты покрывают аксоны миелиновой оболочкой, обеспечивают их трофическую поддержку и защищают аксоны и нейроны. Потеря олигодендроцитов и демиелинизация аксонов являются патологическими явлениями, препятствующими функциональному восстановлению после ТСМ, а увеличение числа зрелых олигодендроцитов может значительно улучшить восстановление двигательных функций [55].

О влиянии ЭССМ на анатомическую пластичность свидетельствуют и данные Urban и соавт. [101], которые продемонстрировали ранее неизвестный феномен реорганизации нейрональных связей в ЦНС под влиянием многочасовой эпидуральной ЭССМ у крыс с параличом задних конечностей, возникшим вследствие ТСМ на торакальном уровне. До получения травмы у крыс был выработан условный рефлекс — резкое движение правой задней конечностью в ответ на звуковой сигнал определенной частоты. Чтобы стимулировать нейронную реорганизацию после травмы, крыс 3 раза в неделю подвергали длительным воздействиям подпороговой электростимуляции, а также проводили тренировку ходьбы на задних конечностях по бегущей дорожке. Во время подпороговой ЭССМ животные свободно передвигались по своей клетке, а длительность сеанса, как правило, составляла 3 ч. Длительность одной шагательной тренировки составляла 15 мин. Тренировки на бегущей дорожке прекращали через 1 мес. после нанесения травмы, а многочасовую стимуляцию — через 2 мес. Способность самостоятельно стоять и ходить восстанавливалась через 1 мес. после ТСМ, о чем свидетельствовали пробы с применением ЭССМ, но у животных в этот период времени отсутствовал условный рефлекс; ЭССМ стала давать возможность выполнять условный двигательный рефлекс только через 2 мес. после травмы. Согласно авторам исследования, их результаты показывают, что долговременная электрическая нейромодуляция пояснично-крестцового утолщения может способствовать формированию новых функциональных связей между высокоспецифичными супраспинальными и спинальными сетями для восстановления двигательного поведения, выученного до спинального повреждения. Эта новая связь была сформирована через 2 мес. после травмы, но оставалась бездействующей в отсутствие дополнительной ЭССМ.

Подключение остаточного (сохранившегося после травмирования) супраспинального контроля имеет решающее значение для восстановления произвольного контроля движений. Диагноз полного двигательного и сенсорного поражения ниже области травмы обычно подразумевает серьезные ограничения функционального восстановления [87]. Однако, несмотря на такой клинический диагноз, в большинстве случаев у людей сохраняется возможность некоторого остаточного, но пониженного, нисходящего супраспинального контроля. Дело заключается в том, что большинство ТСМ, в том числе и те, которые классифицированы как *клинически полные*, являются *анатомически неполными* [31] и, следовательно, не полностью отделяют спинной мозг, расположенный ниже травмы, от головного. Однако волокна, сохранившиеся после ТСМ, по какой-то причине не обеспечивают связь головного мозга с этим участком спинного мозга, т.е. они являются нефункциональными. Этот профиль называют “dis-

complete”, при нем сенсомоторная функция “функционально молчала”, но оставалась анатомически сохраненной [31]. Клинический диагноз о полном поражении спинного мозга ниже уровня травмы вовсе не означает, что сохраненные, но бездействующие после ТСМ, связи между головным и спинным мозгом не могут быть возвращены в функциональное состояние. Об этом, в частности свидетельствуют данные Angeli и соавт. [12], согласно которым произвольные движения восстанавливались на фоне эпидуральной стимуляции сразу после ее первого применения у пациентов, у которых было диагностировано полное моторное и полное сенсорное поражение спинного мозга.

Локомоторные сети, лежащие ниже уровня травмы, остаются интактными и способны обрабатывать сенсорную информацию [28]. Кроме того, после травмы могут остаться неповрежденными и некоторые проприоспинальные сети, соединяющие различные спинальные сегменты. Сохраненные после ТСМ нисходящие нервные волокна, проприоспинальные волокна, локальные сети интернейронов и мотонейронов — основа для независимого от использования восстановления моторных функций после неполного повреждения спинного мозга [25]. Хотя сами по себе они недостаточны для функционально-релевантного восстановления, они могут быть возвращены в функциональное состояние посредством повторных выполнений конкретных двигательных задач [42, 105] или электрической стимуляции спинного мозга [47].

Однако следует иметь в виду, что эффективность влияния ЭССМ зависит и от волевых усилий человека выполнять движения: в покое эффективность ЭССМ может быть низкой без сопутствующего волевого усилия, но повышаться при его наличии, что важно для развития пластичности спинальных нейронных сетей, зависящей от физической активности [97, 102].

Нисходящие пути имеют решающее значение для произвольного контроля областей, лежащих ниже места повреждения, особенно если их можно “включить” с помощью ЭССМ [87]. Даже если кортико-спинальные тракты полностью повреждены, сохраненные ретикулоспинальные и проприоспинальные тракты могут способствовать восстановлению произвольного контроля [14].

Возможным механизмом влияния ЭССМ на состояние ЦНС может быть и повышение чувствительности мотонейронов к супраспинальным сигналам, так как шейно-поясничная чрескожная ЭССМ повышала амплитуды моторных вызванных потенциалов в лучевом сгибателе запястья, инициируемых транскраниальной магнитной стимуляцией у интактных людей [78]. Кроме того, как эпидуральная, так и чрескожная ЭССМ увеличивали мышечные ответы передней конечности, индуцированные внутрикорткальной микроstimуляцией у обезьян [46].

По-видимому, ЭССМ можно рассматривать как метод, который усиливает остаточные (сохранившиеся после травмы) нисходящие сигналы о произвольном движении, одновременно обеспечивая возбуждающие влияния на мотонейроны, и тем самым улучшая двигательную функцию и силу мышц [46, 73]. Эта уникальная комбинация позволяет сопоставлять сигналы о произвольном движении с выполняемыми движениями, что может привести к пластичности, зависящей от активности, которая наблюдалась у животных и у людей с ТСМ [74, 105].

Возможным механизмом функционального восстановления вследствие ЭССМ являются и изменения возбудимости корковых и подкорковых областей головного мозга под влиянием сигналов, инициированных этой стимуляцией. Например, один сеанс цервикальной ЭССМ у лиц с неполной хронической ТСМ на шейном уровне влиял на возбудимость корковых и спинальных сетей, оказывая возбуждающее влияние на спинальном уровне и тормозное — на корковом. Причем эти параллельные физиологические эффекты влияли на величину улучшения произвольной двигательной активности [18]. Недавние исследования показали, что ЭССМ может вызывать нейропластичность головного мозга как у людей с ТСМ [18], так и у неврологически интактных участников [69].

Исследования, последовавшие за первыми сообщениями о двигательных улучшениях под влиянием спинальной электростимуляции, были направлены на выяснение механизмов действия ЭССМ и в частности на идентификацию конкретных нервных элементов, на которые ЭССМ влияет в первую очередь, и то, как они приводят к рекрутированию мотонейронов [91]. Два десятилетия доклинических и клинических исследований продемонстрировали, что спинальная электростимуляция пояснично-крестцового отдела спинного мозга может реактивировать спинальные сенсомоторные сети после повреждения спинного мозга [47]. Теоретические и экспериментальные работы свидетельствуют о том, что ЭССМ, приложенная к пояснично-крестцовому отделу спинного мозга, прежде всего активирует крупные миелинизированные афферентные волокна большего диаметра с самым низким порогом активации (афференты группы Ia), идущие в задних корешках и дорсальных столбах спинного мозга — волокна, которые образуют синаптические связи со спинальными интернейронами и мотонейронами пояснично-крестцового отдела, а также обеспечивают синаптические связи со многими спинальными сегментами [45].

На сегодняшний день в литературе преобладает точка зрения, согласно которой ЭССМ способствует восстановлению двигательной функции после ТСМ за счет рекрутирования крупных миелинизированных волокон *дорсальных корешков*, связанных с соматосенсорной и особенно с про-

приоцептивной информацией [83]. Однако следует упомянуть и недавно высказанное мнение [59] о том, что тезис, согласно которому большинство эффектов чрескожной и эпидуральной стимуляции спинного мозга, приписывают стимуляции дорсальных корешков, следовало бы заменить на тезис, согласно которому эффекты ЭССМ, обусловлены стимуляцией афферентных волокон в дорсальных столбах или афферентных волокон без уточнения места их стимуляции (исключением могут быть эффекты стимуляции копчиковых сегментов спинного мозга или конского хвоста), так как участки с самым низким порогом активации этих волокон должны находиться в областях, где они разветвляются, а их разветвление происходит в пределах долей миллиметра ниже поверхности дорсального столба, где большинство афферентных волокон разветвляются после их входа в спинной мозг.

Согласно одной из гипотез, ЭССМ через первичные афферентные волокна индуцирует моно- и полисинаптические спинальные рефлексy. Предполагается, что последовательность активации афферентов при градуальном увеличении интенсивности стимуляции спинного мозга является следующей: Ia афференты, афференты группы Ib, афференты группы II, флексорные афференты группы III и IV (FRA), спинальные интернейроны и прямая активация мотонейронов аксонов (рис. 1а). В дополнение к дорсальным корешкам и дорсальным столбам стимуляция спинного мозга может также активировать пирамидные и ретикулоспинальные пути, вентральные корешки, двигательные нейроны, задние рога и симпатические пути. Анализ показал, что генез ЭМГ-активности, сопровождающей шагательные движения, различен для мышц-разгибателей и мышц-сгибателей. Герасименко и соавт. сообщили, что у спинальных пациентов с ТСМ формирование пачечной ЭМГ-активности в мышцах-разгибателях основано на амплитудной модуляции моносинаптических ответов, тогда как в мышцах-сгибателях основная роль в этом процессе принадлежит полисинаптической рефлекторной системе (рис. 1в) [40].

Нисходящие супраспинальные сигналы, периферические сенсорные сигналы и нейромодляторные сигналы проецируются на нейронные сети, которые генерируют двигательные паттерны, адресующиеся к моторным пулам соответствующих мышц (рис. 1б, левая половина). При повторяющемся обучении, по-видимому, формируются новые синаптические связи, обеспечивая структурно-функциональную реорганизацию спинного мозга, приводящую к восстановлению двигательных функций (рис. 1б, правая половина). Логичная интерпретация этих результатов состоит в том, что существуют нейронные сети выше, внутри и ниже уровня поражения у значительного числа людей с полным, хроническим параличом, которые могут трансформироваться в

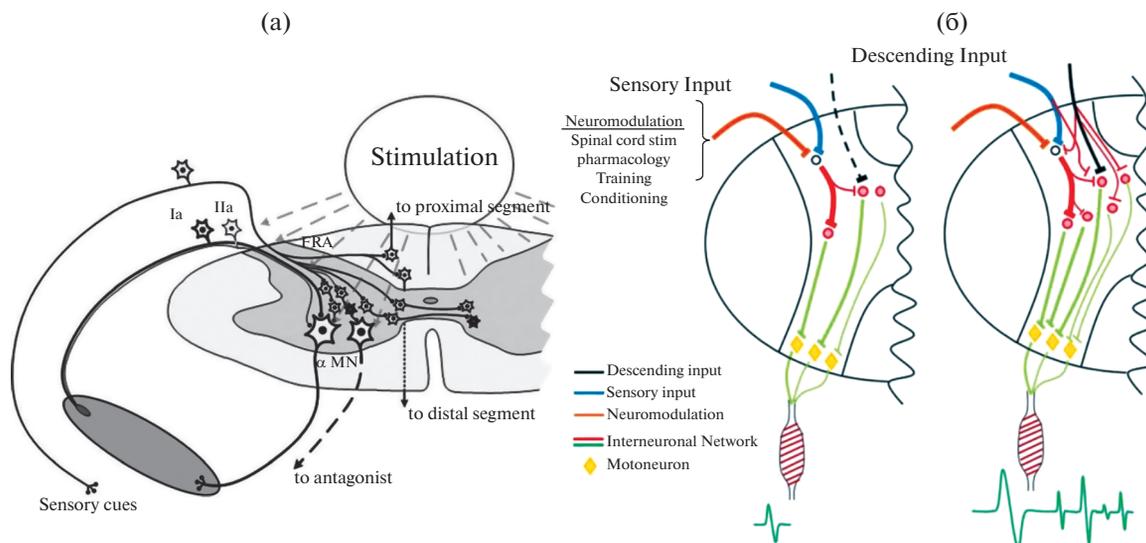


Рис. 1. (а) Нейронные структуры, активируемые при электрической стимуляции спинного мозга. В зависимости от локализации, интенсивности, конфигурации импульса и частоты, чрескожная стимуляция спинного мозга может активировать различные нейронные структуры, включая сенсорные афференты дорсальных корешков, аксоны мотонейронов, интернейроны и нейронные сети. FRA – флексорные афферентные нейроны; MN – мотонейроны. По [38] с изменениями. (б) Электрофизиологическое тестирование кортико-спинальной интеграции. По [41] с изменениями.

функциональное состояние при получении определенного критического уровня их активации.

Влияния ЭССМ на соматические рефлексы исследовали многие авторы. Кникю и соавт. [61] изучали влияние повторяющейся чрескожной ЭССМ на возбудимость Н-рефлекса камбаловидной мышцы и спинальное торможение у 10 человек с хронической ТСМ и 10 здоровых субъектов, которые получали монофазные чрескожные импульсы длительностью 1 мс с частотой 0.2 Гц при подпороговой и надпороговой интенсивности для вызова трансспинального вызванного потенциала в камбаловидной мышце. Лица с ТСМ получили в общей сложности 16.6 ± 1 сеанс стимуляции в среднем по 60 ± 2 мин за сеанс. Здоровые субъекты прошли 10 сеансов стимуляции (40 ± 0.1 мин за сеанс). Н-рефлекс камбаловидной мышцы использовали для оценки изменений в рекрутировании мотонейронов, его гомосинаптической и постактивационной депрессии. Повторяющаяся стимуляция усиливала гомосинаптическую депрессию у всех субъектов с ТСМ и оставалась неизменной у здоровых людей. Постактивационная депрессия оставалась неизменной у всех группах испытуемых. Чрескожная ЭССМ снижала тяжесть спазмов и клонуса голеностопного сустава. Согласно авторам исследования, результаты указывают на снижение рефлекторной гипервозбудимости и восстановление тормозного спинального контроля в пораженном спинном мозге человека при повторяющейся чрескожной стимуляции. Авторы исследования считают, что чрескожная стимуляция – это неинвазивный метод нейромодуляции для восстановления спинально опосредованных афферентных рефлекторных ответов после ТСМ, которая может быть эффективной терапевтической стратегией для регуляции возбу-

димости мотонейронов после ТСМ в поврежденном спинном мозге.

Электрическая стимуляция, воздействуя на спинной мозг через афферентные волокна, проходящие в дорсальных корешках, обеспечивает подпороговое возбуждение интернейронов и моторных нейронов, расположенных дистальнее очага поражения [18]. Эта модуляция сетей спинного мозга повышает их чувствительность к остаточному (частично сохранившемуся после спинального поражения) супраспинальному контролю [56] и сенсорным сигналам, возникающим при движениях туловища и конечностей [74]. Посредством комплекса этих влияний, спинальная электростимуляция способствует улучшению произвольного контроля движений, включая локомоцию и функцию верхних конечностей [92].

Полисинаптическая активация, затрагивающая спинальные интернейроны и проприоспинальные нейроны, приводит к модуляции возбудимости спинного мозга [15, 74]. То, что сигналы, индуцированные спинальной электростимуляцией, активируют интернейроны через ряд полисинаптических связей, недавно подтвердили Skinnider и соавт. [96] в экспериментах на мышах с ТСМ. Согласно этим авторам, эпидуральная ЭССМ, вызывавшая локомоцию, приводила к активации возбуждающих (V2a) и тормозных (V1/V2b) интернейронов, которые были расположены в поясничных сегментах и имели синапсы от проприоцептивных афферентов. Эти данные подтверждают, что индуцированные ЭССМ афферентные сигналы активируют как возбуждающие, так и тормозные интернейроны спинного мозга, что указывает на комплексный характер

функционального восстановления, наблюдаемого во время и после применения ЭССМ [87].

Спинальная электрическая стимуляция может оказывать влияние на различные спинальные сети через проприоспинальные интернейроны. Показано, что цервикальная чрескожная ЭССМ подавляла амплитуду Н-рефлекса камбаловидной мышцы у неврологически интактных людей [15]. Так как проприоспинальные нейроны, связывающие шейную и поясничную локомоторные сети, участвуют в передаче локомоторных команд из супраспинальных локомоторных областей, эти данные указывают и на то, что команды из головного мозга, распространяющиеся по проприоспинальным цепям, возможно, могут быть модулированы с помощью ЭССМ [78]. Можно предположить, что активируя длинные проприоспинальные нейроны, ЭССМ, направленные на одну функцию, могут косвенно влиять и на другие функции. Например, одно из недавно выполненных исследований продемонстрировало улучшение функции нижних мочевыводящих путей под влиянием чрескожной ЭССМ, которая была предназначена для улучшения моторной функции верхних конечностей [56].

Исследования последних лет показали, что после курса спинальной электростимуляции, сочетающейся с интенсивными физическими тренировками или без них, функциональные улучшения могут сохраняться в отсутствие ЭССМ [56, 57, 79, 102]. Некоторые улучшения движений могли сохраняться в течение многих месяцев после окончания терапии с использованием ЭССМ, что указывает на структурно-функциональную нейропластичность в поврежденной ЦНС [56, 79]. Как свидетельство улучшений за счет нейропластичности, эпидуральная стимуляция как с интенсивной тренировкой [82], так и без нее [79] могла вызывать улучшения двигательной функции за пределами периода электрической стимуляции у лиц с хронической полной двигательной ТСМ.

ЭССМ позволяет более интенсивно заниматься физическими упражнениями людям с ТСМ, так как она способствует активации ослабленных или парализованных мышц [16, 56]. Gad и соавт. [36] показали, что ЭССМ способствовала повышению уровня физического усилия, которое пациент мог генерировать. Улучшение сенсомоторной функции может быть и результатом большего набора упражнений, которые могут выполнять лица с ТСМ благодаря применению ЭССМ [36]. Такое увеличение диапазона физической активности, поднимает вопрос: являются ли улучшения от применения парных вмешательств результатом более широкого набора упражнений, которые могут выполнять люди с ТСМ, или электрическая стимуляция спинальных сетей способствует пластичности через создание благоприятной для пластичности среды [92]. О том, что ЭССМ, повидимому, повышает пластические возможности ЦНС, на наш взгляд, свидетельствует то, что плато в сенсомоторном восстановлении (т.е. верхний

предел улучшений, за которым терапевтический эффект не повышался), достигнутое после применения только физических тренировок, может быть преодолено при добавлении ЭССМ без увеличения набора физических упражнений.

Выше мы уже отмечали, что ЭССМ влияет и на вегетативные функции. Важно то, что оказывая влияние на вегетативные функции, ЭССМ тем самым может повышать вероятность восстановления двигательных. Действительно, улучшая гемодинамическую стабильность посредством ЭССМ, можно избежать эпизодов гипотензии и гипертензии во время физической реабилитации, что позволяет увеличивать частоту и интенсивность тренировок для обеспечения большего нейропластического восстановления, зависящего от активности [92]. Кроме того, ЭССМ может уменьшить энергетические затраты на ходьбу и увеличить физическую работоспособность [51]. В свою очередь снижение прилагаемых усилий может позволить увеличить диапазон возможных упражнений и улучшить их переносимость, тем самым способствуя долговременной нейропластичности, зависящей от физической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травмы спинного мозга (ТСМ) связаны с высоким уровнем инвалидности, с огромным социально-экономическим воздействием на пострадавшего, на его семью, общество и систему здравоохранения [1, 6, 31, 92, 105]. Несмотря на успехи в области нейрореабилитации, терапия нарушений, вызванных ТСМ, по-прежнему является сложной задачей как для ученых, так и для клиницистов [53]. Электростимуляция спинного мозга – это новая развивающаяся стратегия нейромодуляции для восстановления двигательной функции, а недавние исследования с ее использованием продемонстрировали впечатляющие улучшения в произвольном контроле этих функций.

Реабилитационные мероприятия, базирующиеся на двигательной активности, при применении их совместно с ЭССМ, свидетельствуют о том, что ЭССМ способствует восстановлению двигательных функций у лиц с ТСМ. Для повышения результатов реабилитационных мероприятий с ее участием, необходимо выяснение механизмов, за счет которых она повышает эффективность функционального восстановления. Это позволит оптимизировать параметры стимуляции и персонализировать протоколы реабилитации.

В настоящее время результаты эпидуральной и чрескожной стимуляции спинного мозга при парализующих хронических повреждениях спинного мозга ограничены наблюдательными и нейрофизиологическими исследованиями на относительно небольшом количестве субъектов, поэтому необходимы хорошо спланированные исследования для консолидации наших теоретических и

практических знаний в области контроля движений у человека [31].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что интеграция сенсорной информации о движениях туловища и конечностей, тренировка конкретных двигательных задач и оптимизация возбудимости спинальных нейронных сетей человека являются критическими спинальными механизмами функционального восстановления [47].

Ответ ЦНС на ЭССМ состоит из целого ряда событий на разных уровнях, каждое из которых имеет свои временные вариации и, по-видимому, свою “степень” влияния на функциональное восстановление. Применение ЭССМ связано с различными формами пластичности, включая образование новых нейрональных связей, предотвращение апоптоза, прорастание аксонов, и многих других изменений, которые, вероятно, способствуют функциональному восстановлению. Такая поливариантность влияний на состояние ЦНС указывает на целесообразность применения ЭССМ при ТСМ, так как “...травма спинного мозга создает сложный набор многочисленных нарушений и осложнений, которые вызывают потребность в программах реабилитации, включающих множество целей и процессов...” [23].

Исследование выполнено в рамках реализации Программы НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологическому здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виссарионов С.В., Солохина И.Ю., Икоева Г.А. и др. Двигательная реабилитация пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы методом неинвазивной электростимуляции спинного мозга в сочетании с механотерапией // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 8–12.
2. Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А. и др. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: нвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 2. С. 46–56.
3. Минаков А.Н., Чернов А.С., Асютин Д.С. и др. Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3(38). С. 4–10.
4. Новосёлова И.Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (литературный обзор) // Российский нейрохирургический журн. им. профессора А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 4. С. 84–92.
5. Павлов К.И., Мухин В.Н. Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 1) // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14. № 3. С. 119–136.
6. Прудникова О.Г., Качесова А.А., Рябых С.О. Реабилитация пациентов в отдаленном периоде травмы спинного мозга: метаанализ литературных данных // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 8–16.
7. Смирнов В.А., Гринь А.А. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 4 // Нейрохирургия. 2020. Т. 22. № 1. С. 83–92.
8. Abualait T.S., Ibrahim A.I. Spinal direct current stimulation with locomotor training in chronic spinal cord injury // Saudi. Med. J. 2020. V. 41. P. 88–93.
9. Al'joboori Y.D., Edgerton V.R., Ichiyama R.M. Effects of rehabilitation on perineural nets and synaptic plasticity following spinal cord transaction // Brain Sci. 2020. V. 10. Article 824.
10. Alam M., Ling Y.T., Wong A.Y. et al. Reversing 21 years of chronic paralysis via non-invasive spinal cord neuromodulation: a case study // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020. V. 7. P. 829–838.
11. Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. P. 1244–1250.
12. Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harkema S.J. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans // Brain. 2014. V. 137. P. 1394–409.
13. Angeli C.A., Gerasimenko Y. Combined cervical transcatheterous with lumbosacral epidural stimulation improves voluntary control of stepping movements in spinal cord injured individuals // Front. Bioeng. Biotechnol. 2023. V. 11. Article 1073716.
14. Asboth L., Friedli L., Beauparlant J. et al. Cortico–reticulo–spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. № 4. P. 576–88.
15. Barss T.S., Parhizi B., Mushahwar V.K. Transcutaneous spinal cord stimulation of the cervical cord modulates lumbar networks // J. Neurophysiol. 2020. V. 123. P. 158–166.
16. Beck L., Veith D., Linde M. et al. Impact of long-term epidural electrical stimulation enabled task-specific training on secondary conditions of chronic paraplegia in two humans // J. Spinal Cord Med. 2021. V. 44. P. 800–805.
17. Behrman A.L., Argetsinger L.C., Roberts M.T. et al. Activity-based therapy targeting neuromuscular capacity after pediatric-onset spinal cord injury // Top. Spinal Cord. Inj. Rehabil. 2019. V. 25. № 2. P. 132–149.
18. Benavides F.D., Jo H.J., Lundell H. et al. Cortical and subcortical effects of transcutaneous spinal cord stimulation in humans with tetraplegia // J. Neurosci. 2020. V. 40. P. 2633–2643.
19. Beverungen H., Klaszky S.C., Klaszky M., Côté M.P. Rehabilitation decreases spasticity by restoring chloride homeostasis through the brain-derived neurotrophic factor-KCC2 pathway after spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2020. V. 37. P. 846–859.
20. Bilchak J.N., Caron G., Côté M.P. Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 9. Article 4858.
21. Brown A.R., Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury // Neural Regen. Res. 2019. V. 14. № 12. P. 2054–2062.
22. Burns A.S., Marino R.J., Kalsi-Ryan S. et al. Type and timing of rehabilitation following acute and subacute spinal cord injury: a systematic review // Glob. Spine J. 2017. V. 7. P. 175s–194s.

23. *Côté M.P., Murray M., Lemay M.A.* Rehabilitation strategies after spinal cord injury: inquiry into the mechanisms of success and failure // *J. Neurotrauma*. 2017. V. 34. № 10. P. 1841–1857.
24. *Courtine G., Gerasimenko Y., van den Brand R. et al.* Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. № 10. P. 1333–42.
25. *Courtine G., Sofroniew M.V.* Spinal cord repair: advances in biology and technology // *Nat. Med.* 2019. V. 25. P. 898–908.
26. *Darrow D., Balsler D., Netoff T.I. et al.* Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2019. V. 36. P. 2325–2336.
27. *de Freitas R.M., Sasaki A., Sayenko D.G. et al.* Selectivity and excitability of upper-limb muscle activation during cervical transcutaneous spinal cord stimulation in humans // *J. Appl. Physiol.* 2021. P. 131. № 2. P. 746–59.
28. *Diaz-Rios M., Guertin P.A., Rivera-Oliver M.* Neuromodulation of spinal locomotor networks in rodents // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. P. 1741–1752.
29. *DiMarco A.F., Geertman R.T., Tabbaa K. et al.* Effects of lower thoracic spinal cord stimulation on bowel management in individuals with spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021. V. 102. P. 1155–1164.
30. *Dimitrijevic M.R., Gerasimenko Y., Pinter M.M.* Evidence for Spinal Central Pattern Generator in Humans // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998. V. 860. P. 360–376.
31. *Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A.* Spinal cord injuries, human neuropathology and neurophysiology // *Acta Myol.* 2020. V. 39. № 4. P. 353–358.
32. *Estes S., Zarkou A., Hope J.M. et al.* Combined transcutaneous spinal stimulation and locomotor training to improve walking function and reduce spasticity in subacute spinal cord injury: a randomized study of clinical feasibility and efficacy // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. Article 1167.
33. *Evans R.W., Shackleton C.L., West S. et al.* Robotic locomotor training leads to cardiovascular changes in individuals with incomplete spinal cord injury over a 24-week rehabilitation period: a randomized controlled pilot study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021. V. 102. P. 1447–1456.
34. *Filipp M.E., Travis B.J., Henry S.S. et al.* Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. P. 7–19.
35. *Freyvert Y., Yong N.A., Morikawa E. et al.* Engaging cervical spinal circuitry with non-invasive spinal stimulation and buspirone to restore hand function in chronic motor complete patients // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. Article 15546.
36. *Gad P., Gerasimenko Y., Zdurowski S. et al.* Weight bearing over-ground stepping in an exoskeleton with non-invasive spinal cord neuromodulation after motor complete paraplegia // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. Article 333.
37. *Gallegos C., Carey M., Zheng Y. et al.* Reaching and grasping training improves functional recovery after chronic cervical spinal cord injury // *Front. Cell Neurosci.* 2020. V. 14. Article 110.
38. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T. et al.* Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2015. V. 58. № 4. P. 225–231.
39. *Gerasimenko Y., Moshonkina T., Savochin A. et al.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113. № 3. P. 834–842.
40. *Gerasimenko Y., Daniel O., Regnaud J. et al.* Mechanisms of locomotor activity generation under epidural spinal cord stimulation // *NATO Science Series Sub Series I Life and Behavioural Sciences*. 2001. V. 326. P. 164–171.
41. *Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M. et al.* Noninvasive reactivation of motor descending control after paralysis // *Neurotrauma*. 2015. V. 32. № 24. P. 1968–1980.
42. *Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al.* Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat. Med.* 2018. V. 24. P. 1677–1682.
43. *Gill M.L., Linde M.B., Hale R.F. et al.* Alterations of spinal epidural stimulation-enabled stepping by descending intentional motor commands and proprioceptive inputs in humans with spinal cord injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2021. V. 14. Article 590231.
44. *Goldhardt M.G., Andreia A., Dorneles G.P. et al.* Does a single bout of exercise impact BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients? // *Funct. Neurol.* 2019. V. 34. P. 158–166.
45. *Greiner N., Barra B., Schiavone G. et al.* Recruitment of upper-limb motoneurons with epidural electrical stimulation of the cervical spinal cord // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. Article 435.
46. *Guiho T., Baker S.N., Jackson A.* Epidural and transcutaneous spinal cord stimulation facilitates descending inputs to upper-limb motoneurons in monkeys // *J. Neural. Eng.* 2021. V. 18. № 4. Article 046011.
47. *Harkema S., Angeli C., Gerasimenko Y.* Historical development and contemporary use of neuromodulation in human spinal cord injury // *Curr. Opin. Neurol.* 2022. V. 35. № 4. P. 536–543.
48. *Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J. et al.* Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study // *Lancet*. 2011. V. 377. P. 1938–1947.
49. *Harkema S., Hillyer J., Schmidt-Read M. et al.* Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 93. № 9. P. 1588–97.
50. *Harmsen I.E., Hasanova D., Elias G.J. et al.* Trends in clinical trials for spinal cord stimulation // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2021. V. 99. P. 123–134.
51. *Herman R., He J., D’Luzansky S. et al.* Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured // *Spinal Cord*. 2002. V. 40. P. 65–68.
52. *Hilton B.J., Tetzlaff W.* A brainstem bypass for spinal cord injury // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. P. 457–458.
53. *Hofer A.S., Schwab M.E.* Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. V. 32. № 6. P. 828–835.
54. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Binder H., Minassian K.* Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: Elic-

- tation of posterior root-muscle reflexes // *PloS One*. 2018. V. 13. № 1. P. e0192013–e0192013
55. *Imai T., Katoh H., Suyama K. et al.* Amiloride promotes oligodendrocyte survival and remyelination after spinal cord injury in rats // *J. Clin. Med.* 2018. V. 7. № 3. Article 46.
 56. *Inanici F., Brighton L.N., Samejima S. et al.* Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2021. V. 29. P. 310–319.
 57. *Inanici F., Samejima S., Gad P. et al.* Transcutaneous electrical spinal stimulation promotes long-term recovery of upper extremity function in chronic tetraplegia // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2018. V. 26. P. 1272–1278.
 58. *James N.D., McMahon S.B., Field-Fote E.C., Bradbury E.J.* Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury // *Lancet. Neurology*. 2018. V. 17. P. 905–917.
 59. *Jankowska E., Hammar I.* The plasticity of nerve fibers: the prolonged effects of polarization of afferent fibers // *J. Neurophysiol.* 2021. V. 126. P. 1568–1591.
 60. *Khalki L., Sadlaoud K., Lerond J. et al.* Changes in innervation of lumbar motoneurons and organization of premotor network following training of transected adult rats // *Exp. Neurol.* 2018. V. 299. P. 1–14.
 61. *Knikou M., Murray L.M.* Repeated transspinal stimulation decreases soleus H-reflex excitability and restores spinal inhibition in human spinal cord injury // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 9. Article e0223135.
 62. *Leech K.A., Hornby T.G.* High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2017. V. 34. P. 1240–1248.
 63. *Li X., Wang Q., Ding J. et al.* Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury // *Mol. Pain*. 2020. V. 16. P. 1–12.
 64. *Li X., Wu Q., Xie C. et al.* Blocking of BDNF-TrkB signaling inhibits the promotion effect of neurological function recovery after treadmill training in rats with spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2019. V. 57. P. 65–74.
 65. *Li G., Fan Z.K., Gu G.F. et al.* Epidural spinal cord stimulation promotes motor functional recovery by enhancing oligodendrocyte survival and differentiation and by protecting myelin after spinal cord injury in rats // *Neurosci. Bull.* 2020. V. 36. P. 372–384.
 66. *Loy K., Bareyre F.M.* Rehabilitation following spinal cord injury: how animal models can help our understanding of exercise-induced neuroplasticity // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. P. 405–412.
 67. *Loy K., Schmalz A., Hoche T. et al.* Enhanced voluntary exercise improves functional recovery following spinal cord injury by impacting the local neuroglial injury response and supporting the rewiring of supraspinal circuits // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. P. 2904–2915.
 68. *Lu D.C., Edgerton V.R., Modaber M. et al.* Engaging cervical spinal cord networks to reenact volitional control of hand function in tetraplegic patients // *Neurorehabilit. Neural Repair*. 2016. V. 30. № 10. P. 951–962.
 69. *Manson G., Atkinson D.A., Shi Z. et al.* Transcutaneous spinal stimulation alters cortical and subcortical activation patterns during mimicked-standing: A proof-of-concept fMRI study // *Neuroimage Rep.* 2022. V. 2. № 2. Article 100090.
 70. *Manson G.A., Calvert J.S., Ling J. et al.* The relationship between maximum tolerance and motor activation during transcutaneous spinal stimulation is unaffected by the carrier frequency or vibration // *Phys. Rep.* 2020. V. 8. Article e14397.
 71. *McHugh L.V., Miller A.A., Leech K.A. et al.* Feasibility and utility of transcutaneous spinal cord stimulation combined with walking-based therapy for people with motor incomplete spinal cord injury // *Spinal Cord. Ser. Cases*. 2020. V. 6. Article 104.
 72. *Mesbah S., Gonnelli F., Angeli C.A. et al.* Neurophysiological markers predicting recovery of standing in humans with chronic motor complete spinal cord injury // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. Article 14474.
 73. *Minassian K., McKay W.B., Binder H., Hofstoetter U.S.* Targeting lumbar spinal neural circuitry by epidural stimulation to restore motor function after spinal cord injury // *Neurotherapeutics*. 2016. V. 13. № 2. P. 284–94.
 74. *Moraud E.M., Capogrosso M., Formento E. et al.* Mechanisms underlying the neuromodulation of spinal circuits for correcting gait and balance deficits after spinal cord injury // *Neuron*. 2016. V. 89. P. 814–828.
 75. *Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O. et al.* Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 25. P. 9264–78.
 76. *Nagappan P.G., Chen H., Wang D.Y.* Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury // *Military Med. Res.* 2020. V. 7. Article 30.
 77. *Noble B.T., Brennan F.H., Wang Y. et al.* Thoracic VGLuT21 Spinal Interneurons Regulate Structural and Functional Plasticity of Sympathetic Networks after High-Level Spinal Cord Injury // *J. Neurosci.* 2022. V. 42. № 17. P. 3659–75.
 78. *Parhizi B., Barss T.S., Mushahwar V.K.* Simultaneous cervical and lumbar spinal cord stimulation induces facilitation of both spinal and corticospinal circuitry in humans // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. Article 615103.
 79. *Peña Pino I., Hoover C., Venkatesh S. et al.* Long-Term Spinal Cord Stimulation After Chronic Complete Spinal Cord Injury Enables Volitional Movement in the Absence of Stimulation // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 35.
 80. *Phillips A.A., Squair J.W., Sayenko D.G. et al.* An autonomic neuroprosthesis: noninvasive electrical spinal cord stimulation restores autonomic cardiovascular function in individuals with spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. P. 446–451.
 81. *Quilgars C., Bertrand S.* Activity-dependent synaptic dynamics in motor circuits of the spinal cord // *Current Opinion Physiology*. 2019. V. 8. P. 44–49.
 82. *Rejc E., Angeli C.A., Atkinson D., Harkema S.J.* Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Article 13476.
 83. *Rejc E., Angeli C.A., Ichiyama R.M.* Editorial: Advances in Spinal Cord Epidural Stimulation for Motor and Autonomic Functions Recovery After Severe Spinal Cord Injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2022. V. 15. Article 820913.
 84. *Rejc E., Smith A.C., Weber K.A. et al.* Spinal cord imaging markers and recovery of volitional leg movement with spinal cord epidural stimulation in individuals with clinically motor complete spinal cord injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 559313.
 85. *Rowald A., Komi S., Demesmaeker R. et al.* Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores

- trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat. Med.* 2022. V. 28. P. 260–271.
86. Sachdeva R., Nightingale T.E., Pawar K. et al. Noninvasive neuroprosthesis promotes cardiovascular recovery after spinal cord injury // *Neurotherapeutics*. 2021. V. 18. P. 1244–1256.
 87. Samejima S., Henderson R., Pradarelli J. et al. Activity-dependent plasticity and spinal cord stimulation for motor recovery following spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2022. V. 357. Article 114178.
 88. Samejima S., Caskey C.D., Inanici F. et al. Multisite transcutaneous spinal stimulation for walking and autonomic recovery in motor-incomplete tetraplegia: a single-subject design // *Phys. Ther.* 2022. V. 102. P. 1–12.
 89. Sanchez-Ventura J., Gimenez-Llort L., Penas C., Udina E. Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2021. V. 336. Article 113533.
 90. Sayenko D.G., Rath M., Ferguson A.R. et al. Self-assisted standing enabled by non-invasive spinal stimulation after spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2019. V. 36. № 9. P. 1435–50.
 91. Seáñez I., Capogrosso M. Motor improvements enabled by spinal cord stimulation combined with physical training after spinal cord injury: review of experimental evidence in animals and humans // *Bioelectronic Medicine*. 2021. V. 7, Article 16.
 92. Shackleton C., Hodgkiss D., Samejima S. et al. When the whole is greater than the sum of its parts: Activity-based therapy paired with spinal cord stimulation following spinal cord injury // *J. Neurophysiol.* 2022. V. 128. P. 1292–1306.
 93. Shapkova E.Y., Pismennaya E.V., Emelyannikov D.V., Ivanenko Y. Exoskeleton walk training in paralyzed individuals benefits from transcutaneous lumbar cord tonic electrical stimulation // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 416.
 94. Singh G., Lucas K., Keller A. et al. Transcutaneous Spinal Stimulation From Adults to Children: A Review // *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2023. V. 29. № 1. P. 16–32.
 95. Siu R., Brown E.H., Mesbah S. et al. Novel Noninvasive Spinal Neuromodulation Strategy Facilitates Recovery of Stepping after Motor Complete Paraplegia // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 13. Article 3670.
 96. Skinnider M.A., Squair J.W., Kathe C. et al. G. Cell type prioritization in single-cell data // *Nat. Biotechnol.* 2021. V. 39. P. 30–34.
 97. Taccola G., Sayenko D., Gad P. et al. And yet it moves: recovery of volitional control after spinal cord injury // *Prog. Neurobiol.* 2018. V. 160. P. 64–81.
 98. Takeoka A., Arber S. Functional local proprioceptive feedback circuits initiate and maintain locomotor recovery after spinal cord injury // *Cell Reports*. 2019. V. 27. Issue 1. P. 71–85e3.
 99. Tefertiller C., Rozwod M., VandeGriend E. et al. Transcutaneous electrical spinal cord stimulation to promote recovery in chronic spinal cord injury // *Front. Rehabil. Sci.* 2022. V. 2. Article 740307.
 100. Tharu N.S., Alam M., Ling Y.T. et al. Combined Transcutaneous Electrical Spinal Cord Stimulation and Task-Specific Rehabilitation Improves Trunk and Sitting Functions in People with Chronic Tetraplegia // *Biomedicine*. 2022. V. 11. № 1. Article 34.
 101. Urban L.S., Thornton M.A., Ingraham Dixie K.L. et al. Formation of a Novel Supraspinal-Spinal Connectome that Relearns the Same Motor Task after Complete Paralysis // *J. Neurophysiol.* 2021. V. 126. Issue 3. P. 957–966.
 102. Wagner F.B., Mignardot J-B., Le Goff-Mignardot C.G. et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury // *Nature*. 2018. V. 563. P. 65–71.
 103. Wernig A., Müller S., Nanassy A., Cagol E. Laufband therapy based on ‘rules of spinal locomotion’ is effective in spinal cord injured persons // *Eur. J. Neurosci.* 1995. V. 7. P. 823–829.
 104. Ying X., Xie Q., Yu X. et al. Water treadmill training protects the integrity of the blood-spinal cord barrier following SCI via the BDNF/TrkB-CREB signalling pathway // *Neurochem. Int.* 2021. V. 143. Article 104945.
 105. Yu P., Zhang W., Liu Y. et al. The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury // *Int. Rev. Neurobiol.* 2019. V. 147. P. 199–217.
 106. Zavvarian M.M., Hong J. M.G. The functional role of spinal interneurons following traumatic spinal cord injury // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 127.
 107. Zhang W., Yang B., Weng H. et al. Wheel running improves motor function and spinal cord plasticity in mice with genetic absence of the corticospinal tract // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. Article 106.
 108. Zholudeva L.V., Abraira V.E., Satkunendrarajah K. et al. Spinal interneurons as gatekeepers to neuroplasticity after injury or disease // *J. Neurosci.* 2021. V. 41. № 5. P. 845–854.

Neurorehabilitation Based on Spinal Cord Stimulation and Motor Training

Y. K. Stolbkov¹, * and Yu. P. Gerasimenko¹, **

¹*Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Abstract—The review presents recent data on the recovery of motor functions after spinal injuries: on spontaneous neuroplasticity; about plasticity, depending on physical activity; about the results of using epidural and transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord to restore movement control; on neurophysiological changes and mechanisms initiated by spinal electrical stimulation that may contribute to functional recovery after spinal cord injury.

Keywords: central nervous system, spinal cord, injury, motor activity, plasticity, movement recovery, spinal electrical stimulation