



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2021.05); A61N 1/32 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2020139104, 30.11.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.11.2020

Дата регистрации:
16.06.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.11.2020

(45) Опубликовано: 16.06.2021 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70., Попова Алена
Александровна

(72) Автор(ы):

Ляховецкий Всеволод Александрович (RU),
Шкорбатова Полина Юрьевна (RU),
Горский Олег Владимирович (RU),
Мусяенко Павел Евгеньевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2418319 C2, 10.05.2011. RU
2130326 C1, 20.05.1999. CA 2888805 C, 14.07.2020.
МИНАКОВ А.Н. и др. Экспериментальное
моделирование травмы спинного мозга у
лабораторных крыс // Acta Naturae, 2018, том
10, No 3 (38), с.4-10. JACK A.S. et al. Electrical
Stimulation as a Tool to Promote Plasticity of the
Injure Spinal Cord// Journal of Neurotrauma
(см. прод.)

(54) Способ моделирования лечения больных с двигательными и висцеральными расстройствами на лабораторных животных.

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к неврологии и физиологии, и может быть использовано для моделирования лечения больных с двигательными и висцеральными расстройствами. Для этого выполняют травматическое повреждение нервной системы крыс с последующим вживлением электродов в остистые отростки L2-L4 позвонков для проведения электрической стимуляции (ЭС)

с частотой 5 Гц, длительностью импульса 0.2 мс при интенсивности 1-10 мА. При этом задние конечности животного опираются на ленту тредбана. Способ позволяет активировать локомоторную активность задних конечностей и мышц мочевыделительной системы за счет проведения ЭС с малоинвазивным вживлением электродов при его простоте и малотравматичности. 1 пр.

(56) (продолжение):

vol. 37 No 18-Published Online: 27 Aug 2020 <https://doi.org/10.1089/new.2020.7033>.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G09B 23/28 (2021.05); A61N 1/32 (2021.05)

(21)(22) Application: **2020139104, 30.11.2020**

(24) Effective date for property rights:
30.11.2020

Registration date:
16.06.2021

Priority:

(22) Date of filing: **30.11.2020**

(45) Date of publication: **16.06.2021** Bull. № 17

Mail address:

**197758, g. Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70., Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):

**Lyakhovetskij Vsevolod Aleksandrovich (RU),
Shkorbatova Polina Yurevna (RU),
Gorskij Oleg Vladimirovich (RU),
Musienko Pavel Evgenevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie "Rossijskij nauchnyj tsentr
radiologii i khirurgicheskikh tekhnologij imeni
akademika A.M. Granova" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR MODELING TREATMENT OF PATIENTS WITH MOTOR AND VISCERAL DISORDERS IN LABORATORY ANIMALS.**

(57) Abstract:

FIELD: experimental medicine.

SUBSTANCE: invention relates to experimental medicine, namely to neurology and physiology, and can be used to simulate the treatment of patients with motor and visceral disorders. For this, traumatic damage to the rat nervous system is performed, followed by implantation of electrodes into the spinous processes of L2-L4 vertebrae to conduct electrical stimulation

(ES) with a frequency of 5 Hz, pulse duration of 0.2 ms at intensity of 1-10 mA. In this case, the hind limbs of the animal rest on the treadmill tape.

EFFECT: invention allows activating the locomotor activity of the hind limbs and muscles of the urinary system due to ES with minimally invasive implantation of electrodes, with its simplicity and low trauma.

1 cl, 1 ex

RU 2 749 634 C1

RU 2 749 634 C1

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а также к физиологии движений и электрофизиологии, может быть использовано для лечения и реабилитации пациентов с нейромоторными и висцеральными расстройствами.

5 Заболевания и повреждения спинного мозга разной этиологии (травма, опухоли, лучевые повреждения и др.) представляют собой комплексную медико-социальную проблему (40-80 случаев/1млн чел/год), решение или снижение бремени которой связано с огромными материальными затратами. Количество таких больных во всем мире ежегодно увеличивается. При поражении головного и спинного мозга развивается частичная обездвиженность. Из-за нарушения нейронального контроля, кроме паралича 10 конечностей, возникают дисфункции мочевого пузыря и других тазовых органов. При этом расстройство функции мочевого пузыря является наиболее тяжелым (вплоть до летального) осложнением, которое существенно снижает качество жизни и лимитирует социальную и трудовую активность человека. Несмотря на постоянно создаваемые новые методы лечения и реабилитации, проблема восстановления движения конечностей 15 остается нерешенной. Утрата способностей к передвижению вызывает многочисленные соматические нарушения, способствует прогрессированию урологических, трофических, сердечно-сосудистых расстройств. Это снижает продолжительность и качество жизни инвалидов, приводит к огромным государственным затратам на их лечение и дополнительный уход. Несмотря на высокую актуальность, проблема остается 20 нерешенной, что во многом обусловлено неизученностью спинальных механизмов регуляции движений и возможностей их активации внешними воздействиями. Нарушения работы нижних мочевыводящих путей, в т.ч. функции накопления мочи и мочеиспускания, также широко распространены среди пациентов с поражением спинного мозга. Однако на сегодняшний день нет эффективного способа лечения нейрогенного 25 мочевого пузыря и восстановления мочевыделительной функции.

Во всем мире продолжают научные исследования, в том числе, моделирование лечения спинальных больных на лабораторных животных, направленные на восстановление двигательных способностей при повреждении спинного мозга (Новые 30 нейрореабилитационные технологии: от эксперимента в клинику. Новосибирск, 2018. 100 с., ISBN 978-5-6041549-2). Один из наиболее перспективных подходов основывается на искусственном управлении и тренировке нейронных сетей спинного мозга, которые могут генерировать локомоторные паттерны (Training locomotor networks. Brain Res Rev. 2008. Vol.57. P.241–254). Как экспериментальные, так и клинические работы показали 35 обнадеживающие результаты, свидетельствующие о нейропластичности спинальных сетей и возможности вызывать высокий уровень их активности при электрической стимуляции (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. Vol.377. P.1938–1947.).

На сегодняшний день исследователи уделяют особое внимание эпидуральной 40 стимуляции (ЭС) для восстановления двигательных функций при поражении спинного (A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. J Neurosci. 2013. Vol. 33. P. 19326-40) и головного мозга (Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait // Elife. – 2018. – Vol. 7. – P. e37727.). Установлено, что стимуляция поясничных или крестцовых сегментов 45 может активировать спинальные сети и приводить к улучшению функции ходьбы у крыс, кошек и человека (Новые нейрореабилитационные технологии: от эксперимента в клинику. Новосибирск, 2018. 100 с., ISBN 978-5-6041549-2). Локомоция по движущейся ленте тредбана вызывалась при тонической ЭС у хронических спинальных крыс (Plasticity

of spinal cord reflexes after a complete transection in adult rats: relationship to stepping ability // J Neurophysiol. – 2006. – Vol.96. – P.1699–1710) и дещеребрированных кошек (Distribution of Spinal Neuronal Networks Controlling Forward and Backward Locomotion. J Neurosci. 2018 May 16;38(20):4695-4707. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2951-17.2018. Epub 2018 Apr 20.).

5 Локомоторную активность парализованных конечностей у пациентов с тяжелым повреждением спинного мозга удавалось вызвать в ответ на стимуляцию поясничных сегментов (Spinal locomotor generators in humans: problems in assessing effectiveness of stimulations. Med Tekh. 1998. Vol.4. P.24-7). Клинические работы, в которых эпидуральная стимуляция использовалась во время регулярных тренировок (Epidural spinal-cord stimulation facilitates recovery of functional walking following incomplete spinal-cord injury. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2004 Mar;12(1):32-42. doi: 10.1109/TNSRE.2003.822763.), дают возможность полагать, что такой подход стимулирует нейропластические изменения, способствуя восстановлению локомоторной функции, в том числе, у пациентов с тяжелыми формами повреждения спинного мозга и полной моторной 10 плегией (Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // Nat Med. – 2018. doi: 10.1038/s41591-018-0175-7).

Нейронные механизмы, лежащие в основе инициации локомоторной активности при электростимуляции спинного мозга, во многом неясны. Электрофизиологические записи и компьютерное моделирование (A computational model for epidural electrical stimulation 15 of spinal sensorimotor circuits. J Neurosci. 2013. Vol. 33. P. 19326-40) позволяют предположить, что механизмом такого метода является стимуляция афферентных входов в дорсальной части спинного мозга и дорсальных корешков. Через усиление афферентного входа достигается эффект тонической активации локомоторных нейрональных сетей спинного мозга, к которым проецируются соответствующие 20 афферентные пути.

В настоящее время известны различные способы лечения больных с двигательными расстройствами с помощью ЭС спинного мозга.

Известен «Способ лечения больных с поражением спинного мозга» (патент RU 2204423), включающий эпидуральную электростимуляцию поясничного утолщения 25 спинного мозга с эффектом координированных локомоторных движений, вызываемых при облегченном положении больного, лежащего на спине или на боку с подвешенными на балканских рамах ногами. При этом пациенты осуществляют процедуры самостоятельно с помощью имплантированной на постоянной основе системы для хронической стимуляции, включающей пару проволочных электродов, установленных 30 на уровне Th12-L1 позвонков, соединенных с погружной частью стимулятора - приемником, имплантированным в переднюю брюшную стенку, и наружно расположенный передатчик, который связан индуктивной связью с приемником. Стимуляцию осуществляют импульсами тока прямоугольной формы длительностью 0,5-1 мс, амплитудой 0,1-7 мА, с индивидуально подобранной частотой в диапазоне 2- 35 100 Гц, обеспечивающей координированный «шагательный» характер вызванных электростимуляцией движений ног.

Недостаток данного способа заключается в том, что он является инвазивным и состоит в наложении стимулирующих электродов на поверхность твердой мозговой 40 оболочки спинного мозга с последующей электрической стимуляцией спинного мозга ниже уровня поражения. Реализация этого метода лечения требует сложного оперативного вмешательства для постановки электродов и специфического медицинского обслуживания на весь период работы стимулирующих электродов на поверхности спинного мозга для предотвращения воспалительных реакций, отторжения

электродов и др.

К сожалению, известные на сегодняшний день способы ЭС отличаются высокой инвазивностью, что ограничивает показания применения у пациентов и имеет соответствующие риски. Существует также способ неинвазивной ЭС (патент RU 2529471), который заключается в воздействии на спинной мозг при положении стимулирующих электродов на коже, что позволяет ускорить процесс реабилитации, увеличить амплитуду и улучшить координацию вызываемых движений. Однако кожная стимуляция характеризуется меньшей специфичностью в рекрутировании спинальных сенсомоторных сетей по сравнению с эпидуральной стимуляцией (Non-invasive transcutaneous spinal cord stimulation facilitates locomotor activity in decerebrated and spinal cats. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2013 Aug;99(8):917-27; Mapping of the Spinal Sensorimotor Network by Transvertebral and Transcutaneous Spinal Cord Stimulation. *Front Syst Neurosci*. 2020; 14: 555593), а также нестабильностью позиционирования стимулирующих электродов и трудностью его использования в ходе экспериментов на животных для исследования алгоритмов нейромодуляции нейронных сетей.

Все это побудило нас приступить к разработке нового, малоинвазивного метода вживления электродов для проведения ЭС.

Наиболее близким является «Способ моделирования и обучения лечению больных с хроническим поражением спинного мозга» (патент RU 2418319), который взят нами в качестве прототипа.

Суть способа-прототипа заключается в том, что крысам выполняют травматическое повреждение спинного мозга на нижнегрудном уровне Th9. Вживляют электроды в L2 и S1 сегменты спинного мозга и через две недели проводят хроническую эпидуральную стимуляцию. Стимулируют одновременно L2 и S1 сегменты с частотой 40 Гц при интенсивности 4-7 В, при условии, что задние конечности крыс опираются на ленту тредбана.

Несмотря на то, что способ показал высокую эффективность, он не лишен недостатков. Крысы демонстрировали хорошо координированную локомоторную активность с правильной постановкой стопы с выраженной фазой опоры. Вместе с тем, как и в ранее описанном методе, предложенный способ является высоко инвазивным, что сопряжено с травматичностью хирургической процедуры вживления электродов в спинной мозг, а также возможностью развития воспалительных и дегенеративных изменений в тканях вокруг хронически вживленного имплантата. Кроме того, последующее удаление электродов или реимплантация также требует массивного оперативного вмешательства с длительным послеоперационным лечением и уходом.

Технический результат настоящего изобретения состоит в активации локомоторной активности задних конечностей и мышц мочевыделительной системы при проведении ЭС за счет малоинвазивного вживления электродов в районе остистых отростков L2-L4 позвонков.

Этот результат достигается тем, что в известном способе моделирования лечения больных с двигательными расстройствами и висцеральными расстройствами на лабораторных животных, включающем травматическое повреждение нервной системы крыс, вживление электродов для проведения электрической стимуляции животного и проведение ее с помощью биполярных электродов, при том, что задние конечности животного опираются на ленту тредбана, согласно изобретению, электроды для проведения электрической стимуляции вживляют в остистые отростки L2-L4 позвонков, а электрическую стимуляцию выполняют с частотой 5 Гц и длительностью импульса 0.2 мс при интенсивности 1-10 мА.

Хирургический доступ при вживлении электродов для электростимуляции в районе остистых отростков позвонков является методически простым и малотравматичным. При таком воздействии двигательная активность парализованных животных инициируется малоинвазивно через позвонок, без необходимости ламинектомии и сложной хирургической имплантации электродов и последующего трудоемкого медицинского ухода, а также при отсутствии рисков, связанных с вживленным электродом на поверхности спинного мозга. Кроме собственно активации двигательной системы было показано, что предлагаемый способ трансвертебральной стимуляции может быть использован для активации мышц мочевого пузыря.

При выполнении электрической стимуляции с частотой 5 Гц и длительностью импульса 0.2 мс при интенсивности 1-10 мА появляется тоническая мышечная активность, переходящая во вспышки активности, которые следуют в локомоторном ритме с чередованием работы флексоров и экстензоров и реципрокностью активностью в дистальных и проксимальных сегментах конечности, свойственных для координированной ходьбы реципрокностью.

Указанная совокупность существенных признаков заявляемого способа обеспечивается чрескостной стимуляцией афферентных каналов, несущих информацию в спинной мозг, что позволяет добиться эффекта восстановления моторной функции, но при минимальной травматичности процедуры. Это позволяет активировать системы генерации шагательного ритма и системы регуляции мышечного тонуса, что обеспечивает координированную ходьбу при нарушенном супраспинальном контроле. При этом такая трансвертебральная стимуляция приводит к активации мышц мочевого пузыря.

Кроме того, другая особенность заявляемого способа состоит в его технической простоте и быстрой скорости применения. При этом вызываются шагательные движения у парализованных животных после нарушения супраспинальных влияний.

Этот результат открывает перспективу использования предложенного способа для восстановления двигательных и висцеральных функций у пациентов с нарушением супраспинальной регуляции спинальных нейронных сетей.

Сущность способа поясняется примерами:

Пример 1.

Способ исследовался на лабораторных крысах (вес 250-300 г). Травматическое повреждение нервной системы крысы проводили на преколликкулярном-постмамиллярном уровне по стандартной методике (A detailed surgical method for mechanical decerebration of the rat. *Exp. Physiol.* 97 693–698. m10.1113/expphysiol.2012.064840), в соответствии с международными стандартами, под глубоким наркозом. Парализованные обездвиженные животные тестировались через несколько часов после децеребрации. При этом тело подвешивалось в специальном гамаке, конечности свободно располагались на тредбане. В остистые отростки L2-L4 позвонка вживлялся проволочный электрод для проведения электростимуляции. Стимуляция осуществлялась с частотой 5 Гц, длительностью импульса 0.2-0.5 мс при интенсивности 1-10 мА. Осуществлялась видеорегистрация локомоторной активности на тредбане при воздействии электрической трансвертебральной стимуляции (5 Hz, 1 mA, 0.2 ms), кроме этого, регистрировалась активность мышц задних конечностей и мочевого пузыря. У всех животных после включения стимуляции появлялась тоническая активность мышц, переходящая во вспышки активности и ходьбу животного по тредбану. При этом трансвертебральная стимуляция приводила к активации мышц мочевого пузыря.

Таким образом, мы пришли к выводу, что предлагаемый способ позволяет при малоинвазивном воздействии вызывать локомоторную активность задних конечностей и активировать мышцы мочевыделительной системы. А также предложенный способ является легко выполнимым, что открывает возможности для дальнейшего изучения

5

нейрофизиологических механизмов двигательного и висцерального контроля. Назначение - в физиологии движений для моделирования двигательного поведения, исследования регуляции позы и локомоции на стволовом и спинальном уровнях, а также в медицине для создания малоинвазивных методов лечения и реабилитации людей с вертебро-спинальной патологией.

10

(57) Формула изобретения

Способ моделирования лечения больных с двигательными и висцеральными расстройствами на лабораторных животных, включающий травматическое повреждение нервной системы крыс, вживление электродов для проведения электрической стимуляции животного и проведение ее с помощью биполярных электродов, притом что задние конечности животного опираются на ленту тредбана, отличающийся тем, что электроды для проведения электрической стимуляции вживляют в остистый отросток L2-L4 позвонков, после чего электрическую стимуляцию выполняют с частотой 5 Гц, длительностью импульса 0.2 мс при интенсивности 1-10 мА.

15

20

25

30

35

40

45