

УДК 612.062:616.858:532.3

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ НА МОДЕЛИРОВАННУЮ МИКРОГРАВИТАЦИЮ В ВИДЕ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2020 г. А. Ю. Мейгал^{1, *}, Л. И. Герасимова-Мейгал¹, И. В. Саенко²

¹ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

²ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: meigal@petsu.ru

Поступила в редакцию 22.12.2019 г.

После доработки 17.02.2020 г.

Принята к публикации 19.04.2020 г.

В обзоре представлен опыт применения наземной модели микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ) в качестве реабилитационной меры для уменьшения симптоматики при болезни Паркинсона (БП). Установлено, что однократная краткосрочная СИ оказывает сильное влияние на гемодинамику больного с БП в виде снижения диастолического давления, улучшает структуру ритма сердца, уменьшает амплитуду и рекуррентность суммарной электромиограммы, а также выраженность мышечной ригидности. Курс из 7 отдельных СИ уменьшает мышечную ригидность и выраженность моторных симптомов по шкале UPDRS-III, степень депрессии по шкале HDRS, выраженность вегетативных симптомов по шкале Вейна. Среди тестов на время реакции, курс СИ в большей степени позитивно влияет на тесты с высокой когнитивной нагрузкой, чем на чисто моторные тесты. Полученные клинические и инструментальные физиологические данные свидетельствуют о том, что СИ позитивно влияет на многие вегетативные, аффективные и когнитивные параметры, а также на мышечную ригидность.

Ключевые слова: микрогравитация, “сухая” иммерсия, болезнь Паркинсона, мышечная ригидность, мышечный тонус, тремор, вариабельность ритма сердца, вегетативная регуляция, время реакции.

DOI: 10.31857/S0131164620050094

Болезнь Паркинсона: больше чем заболевание

Со времени своего первого описания, болезнь Паркинсона (БП) остается одной из самых исследуемых проблем неврологии. Этому есть несколько объяснений. Во-первых, БП является второй по распространенности, после болезни Альцгеймера, патологией нервной системы [1], а число больных будет расти и дальше, что связано с постепенным старением населения планеты. Во-вторых, этиология и патогенез БП до сих пор далеки от ясного понимания, так как БП обуславливается как генетическими, так и средовыми факторами [2]. Уникальной особенностью БП является длительный “доклинический” период (в среднем 4–5 лет) [3]. В-третьих, БП имеет явный экономический аспект, поскольку прямые затраты на лечение, а также непрямые расходы, связанные с реабилитацией и ранним выходом на пенсию одного пациента с БП, очень высоки [4].

Вследствие выраженного и глобального эффекта на экономику здравоохранения, разнообразии симптомов и огромное число посвященных этому заболеванию исследований, БП постепен-

но становится, особенно в странах с развитой экономикой, своего рода “модельной патологией” [5], наподобие таких модельных объектов в генетике и биологии, как *Escherichia coli*, *Arabidopsis thaliana* или *Drosophyla*. “Модельность” БП означает постепенную стандартизацию методов исследования и параметров, характеризующих болезнь. Также, “модельность” БП связана с тем, что ее симптомы удобно оцифровываются различными клиническими шкалами, а их прогрессирование во времени поддается моделированию математическими методами [6].

Далее, БП представлена несколькими узнаваемыми симптомами, такими как “классическая” двигательная триада (мышечная ригидность, тремор покоя, бради- и акинезия), характерным нарушением регуляции позы, равновесия и походки, а также специфическим расстройством “быстрой” фазы сна, нарушением цветового зрения и обоняния, когнитивными и вегетативными расстройствами [7]. Симптомы БП проливают свет на некоторые базовые физиологические механизмы через их патологическое изменение. Напри-

мер, феномен мышечного тонуса может быть лучше понят при изучении такой формы гипертонуса, как мышечная ригидность у больных с БП. Также, изучение патологического тремора у больных БП помогает понять механизмы столь частого феномена, сопровождающего активность мышц, как тремор. Аналогично, такую не вполне понятную концепцию, как “моторная команда” можно исследовать у больных БП, поскольку у них, вероятно, есть проблемы не столько с наличием, сколько с активацией и координацией этих команд [8]. Помимо этого, у больных БП имеется специфическая сгибательная поза, наблюдаются феномен “застывания” (“freezing”), а также характерные нарушения походки. Не будет преувеличением сказать, что БП – это своеобразное “окно” в центральную нервную систему, а больной с БП – не просто объект обследования и лечения, а уникальный проводник в область физиологии движения, когнитивистики, физиологии сердечно-сосудистой, пищеварительной систем.

Наконец, БП служит идеальным кандидатом для разработки систем поддержания жизнеобеспечения (*ambient assisted living*) на основе концепции Интернета вещей (*Internet of Things, IoT*) и искусственного интеллекта (окружающего интеллекта). Эти системы были бы удобны для мониторинга состояния больных с БП и могли бы базироваться на имеющихся системах видеонаблюдения и носимых инерциальных датчиках, включая смартфон [9].

Таким образом, названные выше особенности делают БП уникальным объектом для разработки методов ранней и доклинической диагностики, реабилитации, новых видов лечения, управления заболеванием. Поскольку БП развивается преимущественно у лиц пожилого возраста, ее исследование помогает лучше понимать и процессы старения.

Реабилитация болезни Паркинсона: подходы и проблемы

Клиническая картина при БП прогрессирует относительно медленно, и это дает возможность замедления хода болезни при помощи нейропротекторных средств или превентивных реабилитационных мер, что реализуется в виде концепции “управления” БП [10]. Существует множество подходов к реабилитации БП, основанных на различных физических принципах и когнитивных практиках [11, 12]. Среди них можно назвать различные физические упражнения [13, 14], парные и сольные танцы [15, 16], гимнастика Тай Чи [17], йога [18]. В последнее время все чаще применяются практики на основе дополненной реальности и робототехники [19] и музыкотерапия [12]. По данным литературы, практически все из перечисленных методик оказывают быстрый пози-

тивный эффект на различные симптомы БП. В частности, физические упражнения приводят к увеличению мышечной силы [14], улучшению характеристик ходьбы [11], равновесия тела [20], увеличению общей активности больного БП [21]. Вместе с тем, длительность эффекта этих физиотерапевтических методик обычно не превышает двух недель [11].

В последнее десятилетие в неврологии становится популярным подход к реабилитации на основе акватерапии (гидротерапии) [22]. Акватерапия – это целый спектр методик, общим физическим фактором для которых является вода. Испытуемые могут просто погружаться в воду или выполнять в ней различные упражнения (акваэробика), плавать. Обычно акватерапия назначается в виде курса в течение 1–2 мес., с периодичностью 2 раза в нед., длительностью одной процедуры 45–60 мин. В ряде работ у больных с БП отмечается уменьшение баллов по шкале *UPDRS* (*Unified Parkinson's disease Rating Scale*, части I, II и III), улучшение после курса акватерапии выполнения двигательных тестов на 10–45% [23], улучшение функции равновесия [24], уменьшение факторов воспаления (цитокинов) в плазме крови [25], небольшое улучшение параметров походки [26, 27]. Акватерапия в виде погружения в воду в водонепроницаемых штанах уменьшает мышечную спастичность у больных в постинсультном периоде [28]. Все это указывает на то, что погружение в воду является перспективным фактором для снижения патологического гипертонуса мышц любого генеза [29]. Следует, однако, отметить, что акватерапия выполняется обычно в комплексе с упражнениями, что все-таки помещает ее в разряд лечебной физкультуры.

Микрогравитация: наземные модели и эффекты на организм

При погружении тела в жидкость (воду) возникает выталкивающая сила (сила Архимеда), которая прямо пропорциональна произведению плотности воды, ускорения свободного падения и объема вытесненной жидкости. Таким образом, модель микрогравитации, основанная на погружении тела в воду, физически базируется на снижении давления на опору (снижении опорной нагрузки, весомости). Сила тяжести (гравитация) при этом, разумеется, остается неизменной. Можно предположить, что снижение давления на опору при погружении в воду в описанных выше методиках акватерапии частично отвечает за реабилитационный эффект.

В отличие от обычной водной иммерсии, в практике космических исследований уже давно применяется технология “сухой” иммерсии (СИ). Этот метод представляет собой погружение в ванну с теплой водой, но без контакта с водой, по-

сколькx испытуемый обернут тонкой водонепроницаемой пленкой [30]. С точки зрения физики, состояние СИ вызывается следующими факторами: 1) равномерной компрессией тела испытуемого, 2) гипокинезией, 3) состоянием безопорности [31]. Важным компонентом безопорности при СИ является отсутствие прямого контакта с водой (опоры на водную среду). Все эти физические факторы транслируются в ощущение потери веса и вызывают физиологические реакции, идентичные таковым при действии реальной невесомости. Метод СИ вызывает эффекты невесомости примерно в 7 раз быстрее, чем метод антиортостатической гипокинезии (АНОГ) [32], экономически вполне доступен и хорошо контролируется инструментально.

Существуют и другие методы моделирования микрогравитации в наземных условиях, среди которых нужно назвать АНОГ и водную иммерсию [33], параболический полет [34], башню свободного падения. Эти методы теоретически можно использовать в реабилитационной практике. В частности, микрогравитация, смоделированная при помощи разгрузки (подвешивания) тела, и связанное с ней снижение чувства опоры, оказались эффективными для снижения мышечного тонуса при БП [35].

Болезнь Паркинсона плюс микрогравитация: рабочая гипотеза проекта

Одним из самых заметных эффектов как реальной невесомости во время космического полета, так и СИ на организм человека является быстрое и сильное снижение тонуса скелетных мышц, особенно разгибательных [31]. В этой связи, наша рабочая гипотеза заключается в том, что два состояния с противоположным влиянием на мышечный тонус – 1) БП, характеризующаяся мышечной ригидностью (гипертонусом) и 2) мышечная атония/гипотония при действии СИ как моделированной невесомости, при их совмещении теоретически могут дать эффект сложения в виде снижения мышечной ригидности. При погружении в состояние моделированной микрогравитации в виде СИ можно было бы ожидать модификацию и других симптомов БП. Например, известно, что в условиях реального космического полета изменяются характеристики физиологического тремора, основанные на смене ведущего афферентного входа от мышечных рецепторов к суставным [36]. На этой теоретической основе в 2014 г. нами был начат проект по изучению клинических и физиологических характеристик, прежде всего двигательных, вегетативных и когнитивных, у больных БП в условиях наземной моделированной микрогравитации, а именно в условиях СИ.

Для индукции ощущения состояния невесомости была использована медицинская система имитации невесомости – иммерсионная ванна МЕДСИМ, разработанная Институтом медико-биологических проблем РАН (г. Москва) [37]. Исследования по использованию СИ проводили по рекомендациям, принятым в Институте медико-биологических проблем РАН.

Был применен курс из 7 коротких (45 мин) однократных процедур СИ, что в сумме составляет 51/4 ч. Температуру воды в иммерсионной ванне поддерживали на уровне 32°C. Выбор столь коротких сеансов был обусловлен, прежде всего, тем, что больные с БП – это обычно пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, в частности, контролируемой артериальной гипертензией и дегенеративными заболеваниями позвоночника (остеохондроз). Также было принято во внимание действие СИ на водно-электролитный обмен и гемодинамику [33, 34]. Во время процедур акватерапии применяются похожая длительность одной процедуры, длительность всего курса и температура воды [38].

Обычно, при моделировании космических полетов используются длительные периоды непрерывной СИ (дни, недели, месяцы). Таким образом, существенным отличием наших исследований является применение очень коротких (до 45 мин) процедур СИ. На наш взгляд, применение столь необычно коротких процедур все же имеет практическое значение и для космической физиологии в связи с реальной перспективой коротких суборбитальных полетов для космических туристов, многие из которых будут людьми среднего и пожилого возраста.

В 2014–2019 гг. нами проведено свыше 300 сеансов СИ, включая 26 курсов СИ для больных с БП и сосудистым паркинсонизмом с разной стадией (1–3 по Хену и Яру) и формой заболевания [37, 39, 40]. Критерии включения и невключения больных с БП в исследование, а также сама процедура однократной СИ и ее курса подробно описана нами в опубликованных статьях [37, 39, 40]. Процедуру СИ у пациентов с БП проводили спустя 1.5–2 ч после приема антипаркинсонических препаратов. Нас интересовало влияние как однократной иммерсии, так и всего курса, а также продолжительность эффекта СИ в течение 2 мес. после курса.

При выполнении проекта были получены факты влияния моделированной микрогравитации на клиническое состояние больных с БП и функционирование их физиологических систем.

Влияние СИ на клиническое состояние при БП

Однократная СИ. После однократной СИ наблюдалось снижение количества баллов по шкале

UPDRS-III (двигательная часть) в среднем с 30 до 21 (примерно на 30%), при этом сумма баллов, соответствующих мышечной ригидности (п. 22 *UPDRS-III*) снижалась на 30–40% [41]. Сумма баллов, характеризующих акинезию (пп. 23–26 *UPDRS-III*) и тремор (пп. 20–21 *UPDRS-III*) после однократной СИ практически не изменялась. Эффект СИ в виде снижения ригидности прослеживался на протяжении нескольких часов после ее завершения.

Курс СИ. По шкале *UPDRS-I* (мышление, поведение, настроение) и шкале *UPDRS-II* (активность в повседневной жизни) статистически значимых изменений в ходе курса СИ и после него обнаружено не было, однако по шкале *UPDRS-III* (двигательные функции) отмечено уменьшение баллов к окончанию курса, однако наибольшее уменьшение количества баллов отмечено через 2 нед. после курса СИ (с 29 до 24 баллов, на 17%) [37]. Через 2 нед. после курса СИ также наблюдалось статистически значимое уменьшение мышечной ригидности (на 15%) и незначимое уменьшение проявления тремора [37]. Симптомы, связанные с акинезией практически не изменились в ходе курса СИ и после него.

Во время курса СИ наблюдалось уменьшение числа и выраженности вегетативных симптомов, оцененных по шкале Вейна (части I и II) [40]. В частности, обнаружено, что выраженность симптомов уменьшается почти на 30% к окончанию курса (после 7-й СИ), а спустя 2 нед. после курса – на 50%. Число симптомов в среднем уменьшалось на 2 (в среднем с 8 до 6), однако у разных больных исчезали разные симптомы.

Число баллов по шкале депрессии *HDRS* (*Hamilton's Depression Rating Scale*) также снижалось через 2 нед. после курса СИ примерно на 40% [37]. Спустя 2 мес. после курса СИ все названные позитивные изменения исчезали.

Таким образом, клинметрические методы, т.е. клиническое обследование с применением оценочных шкал, выявили значительное улучшение состояния больных БП. В первую очередь, улучшался их вегетативный статус и настроение, а также уменьшалась мышечная ригидность. Несмотря на то, что многие испытуемые сообщили об улучшении координации бытовых движений (застегивание пуговиц, движения во время личной гигиены, оперирование столовыми приборами), речи или походки, это все же не транслировалось в уменьшение суммы баллов по шкале *UPDRS-II* во всей группе испытуемых. Вероятно, эти позитивные изменения могли бы стать более заметными при инструментальных методах исследования. Из интересных находок можно отметить появление у одного из испытуемых с БП чувства обоняния к окончанию курса СИ, которое сохраняется уже на протяжении двух лет.

Вторым важным результатом стало то, что наиболее сильные позитивные изменения наблюдались не во время самого курса СИ, а спустя 2 нед. после него, что требует дополнительных методов обследования. Также, можно отметить, что однократная, “острая” иммерсия оказывает более сильный эффект, например на ригидность, чем “хроническая” иммерсия при проведении целого курса СИ.

Влияние СИ на физиологические переменные при БП

Система кровообращения. Применение СИ в качестве средства реабилитации пациентов с различной патологией требует тщательной оценки состояния организма и отбора кандидатов. Во время СИ происходят сложные изменения гемодинамики, которые могут ограничить применение этого метода у пожилых лиц и пациентов с нарушениями кровообращения. Так, СИ увеличивает венозный возврат к сердцу за счет сдавления периферических тканей, повышает сердечный выброс, вызывает перераспределение кровотока с увеличением притока крови к голове и верхней части тела, а также изменяет активность барорецепторного рефлекса и механизмов натрийуреза [33, 34]. При проведении сеанса СИ кардиогемодинамика неоднозначно изменяется в течение времени, отражая компенсаторные реакции в системе кровообращения, механизмы которых до сих пор не совсем ясны. Наиболее существенные изменения наблюдаются при длительных, многодневных исследованиях [33]. Одним из побочных явлений продолжительных сеансов СИ является ортостатическая гипотензия [34]. Как правило, у здоровых лиц адаптация гемодинамики к условиям СИ позволяет сохранять оптимальный уровень органо-тканевой перфузии и избегать развития нежелательных реакций кровообращения.

Наш опыт исследования влияния СИ на различные синдромы при БП показал необходимость тщательного отбора кандидатов на проведение программы СИ и мониторинга функции сердечно-сосудистой системы во время процедуры [42]. Анализ временных и спектральных параметров variability ритма сердца (VРС), а также динамики артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение 45-минутных сеансов СИ был выполнен у 17 пациентов с БП из всего курса СИ (10 м, 7 ж, в возрасте 51–66 лет, с тяжестью заболевания по шкале Хена и Яра 1–3). В качестве контрольной группы выступили 10 практически здоровых молодых лиц (5 м, 5 ж в возрасте 18–20 лет). В исследование были отобраны испытуемые с устойчивым синусовым ритмом на ЭКГ, с отсутствием аритмий. Для анализа VРС использованы 5-минутные

отрезки ЭКГ. Регистрация ЭКГ и анализ ВРС выполнены с помощью прибора “Поли-спектр” (Нейрософт, Россия).

У здоровых молодых лиц в течение СИ происходило статистически значимое изменение временных и спектральных характеристик ВРС, связанное с вовлечением автономной нервной системы в компенсаторные реакции системы кровообращения [42]. Выявлено увеличение к окончанию процедуры СИ значений временных параметров ВРС (*SDNN*, *RMSSD*, *pNN50*, $p < 0.01$). Возрастала мощность спектра (*TP*, $p < 0.01$), а в структуре спектра увеличивались абсолютные и относительные значения *HF*- и *LF*-компонентов ($p < 0.01$), которые отражают нейрогенные влияния на сердечную деятельность.

У пациентов с БП анализ временных и спектральных характеристик ВРС показал исходно существующее ограничение резервов нейрогенной регуляции системы кровообращения [42]. Это выражалось в уменьшенной ВРС, видимой по низким значениям таких временных параметров как *SDNN*, *RMSSD*, *pNN50*, а также низкие значения общей мощности (*TP*) и *HF*- и *LF*-компонентов спектра. В ходе сеанса СИ увеличивались значения временных параметров ВРС, общей мощности (*TP*) и доли низкочастотных компонентов спектра (*LF* и *VLF*), однако степень изменения этих параметров ВРС все же не достигала значений, которые наблюдались у молодых лиц [42]. В обеих группах к концу сеанса СИ происходило снижение стресс-индекса ($p < 0.05$).

У всех испытуемых АД находилось в пределах нормальных значений, однако несколько отличалось у исследуемых групп. У молодых лиц систолическое и диастолическое АД было в пределах 101–122 и 56–64 мм рт. ст., соответственно. У пациентов с БП систолическое и диастолическое АД находилось в пределах 111–132 и 73–82 мм рт. ст., соответственно. Во время СИ у пациентов с БП отмечено снижение диастолического АД в среднем на 10–12 мм рт. ст. ($p = 0.003$), тогда как у молодых здоровых испытуемых показатели АД существенно не изменялись [37, 42].

Наше исследование показало, что оптимальное функционирование системы кровообращения в ходе кратковременной СИ обусловлено активацией нейрогенных (симпатического и парасимпатического) звеньев автономной нервной системы [42]. Организм пациентов с БП имел недостаточную реактивность нейрогенного звена регуляции, однако тщательный контроль основных показателей гемодинамики и мониторинг ЭКГ позволяют безопасно использовать метод СИ для реабилитации пожилых испытуемых.

Двигательная система. Функция двигательной системы оценивалась при помощи линейных и нелинейных параметров поверхностной интер-

ференционной электромиограммы (иЭМГ) при изометрическом сокращении двуглавой мышцы, стабилотрии и метода видеозахвата движения. Установлено, что однократная СИ вызвала изменение многих параметров иЭМГ. В частности, после СИ процент рекуррентности иЭМГ (*REC%*) снижался на 15–20% ($p < 0.05$), время взаимной информация (*MI*) и энтропия (*SampEn*) достоверно повышались, что в сумме свидетельствует об уменьшении пропорции одинаковых фрагментов на ЭМГ, уменьшении предсказуемости и регулярности сигнала ЭМГ и, соответственно, тремора [39]. Амплитуда ЭМГ также снижалась после однократной процедуры СИ, особенно в состоянии “без нагрузки”, что можно интерпретировать как ослабление мышечного тонуса (ригидности) у больных с БП [39] после однократной СИ.

Параметры стабилотрии (длина, скорость и площадь перемещения центра давления тела), характеризующие вертикальную стойку человека, после однократной СИ, по предварительным измерениям, уменьшались в среднем на 20%, но статистически незначимо [41]. При действии курса СИ параметры стабилотрии практически не изменялись [41]. Влияние курса СИ на скорость вставания со стула во время *TUG*-теста, по данным видеозахвата движения, было статистически незначимым [41].

Когнитивные функции. Когнитивные функции у пациентов с БП были инструментально оценены при помощи различных вариантов психофизических тестов на время реакции, которые в настоящее время считаются серьезным исследовательским инструментом [43]. Нейрональные сети и нейрохимические механизмы, лежащие в основе этих реакций, уже хорошо идентифицированы [44, 45]. Батарей из нескольких психофизических и клинических тестов позволяет достаточно полно оценить качество когнитивных и поведенческих процессов центральной нервной системы здорового человека или пациента [46, 47].

Для разведочного изучения когнитивных функций у больных с БП в условиях СИ мы использовали варианты зрительно-моторной реакции (ЗМР) с различной когнитивной нагрузкой: 1) время простой ЗМР (*simple reaction time*, *SRT*) [48], 2) время реакции выбора между стимулами (*choice reaction time*, *CRT*) [49], 3) время реакции на различение стимулов (*SRT* в условиях создания помех) в парадигме “*Go/NoGo*” [44], и 4) реакция на движущийся объект как вариант задания на предсказание столкновения объектов (*prediction motor task*, *PMT*). Также был использован теплинг-тест (*tapping-test*) для выделения моторного времени, оценки времени детекции сигнала и времени центральной обработки [48, 49]. Соответственно, эти реакции позволяют оценить такие важные когнитивные функции, как опозна-

ние сигнала, принятие решения, внимание, оперирование категорией “время” (*timing*) [44, 48–50].

В группе из 10 испытуемых – больных БП установлено, что исследованные параметры модифицировались во время курса СИ и после него в разной степени [51]. В частности, время такого несложного теста, как *SRT*, не изменялось. Время несколько более сложной реакции (*SRT* в условиях помех, реакция на устойчивость внимания) уменьшилось на 8% спустя 2 нед. после курса. Время наиболее сложной реакции (*CRT*) уменьшилось на 25% через 2 нед. после курса СИ. Число ударов кистью за 30 с (*tapping-test*) и число точных попаданий в реакции на движущийся объект практически не изменялись в ходе курса СИ и после него [51]. В контрольной группе БП, не проходивших курс СИ, не обнаружено динамики ни одного из исследуемых параметров.

Ограничения и трудности, возникающие при выполнении проекта

1. Данное исследование было серьезно ограничено тем, что многие полезные для проекта клинометрические шкалы в настоящее время являются платными или требуют координации с правообладателем (в виде внесения полученных результатов в общую базу данных), например, *UPDRS-MDS*, *MMSE*, *STAI*, *FAB*, *SCOPA-AUTO* и другие. Поэтому, клинометрическая часть данного проекта ограничена несколькими шкалами, имеющимися в свободном доступе (*UPDRS*, *HDRS*, шкала Вейна).

2. Большое количество тестов и обследований, которые проводятся перед и после процедурой “сухой” иммерсии, очень утомительно для пожилого испытуемого, поскольку тестирование может занимать до 2 ч и более за один визит в лабораторию.

3. Некоторое количество испытуемых по разным причинам вышло из проекта, в том числе после прохождения всего курса. В результате недополучены данные о состоянии испытуемых через 2 нед. и, особенно, через 2 мес. после окончания курса, что снизило возможности статистической обработки данных. Несколько испытуемых были отстранены от участия в проекте по причине серьезного изменения АД во время процедуры СИ.

4. Большое разнообразие клинических форм и стадий БП и сосудистого паркинсонизма, а также возраста больных не позволяет быстро формировать однородные группы испытуемых. Вероятно, эти факторы влияют на высокую степень индивидуальности реакции испытуемых на однократную СИ и курс СИ [37].

Перспективы исследования

В целом, мы оцениваем предварительные данные по применению курса СИ для снижения выраженности симптомов БП как многообещающие. Вместе с тем, данное исследование было ограничено инструментально. Например, данные об улучшении когнитивного состояния больных с БП после курса СИ, полученные при помощи достаточно простых тестов на время реакции, требуют верификации и объяснения при помощи других методик, например, электроэнцефалографии и основанных на ней методиках определения коннективности мозга [52], а также вызванных потенциалов [53, 54]. Мы предполагаем, что улучшение когнитивного состояния больных с БП после курса СИ может быть также частично связано и с изменением гемодинамики, в том числе мозга, что также потребует ее инструментальной оценки. Нами также запланировано применение методов оценки вегетативной нервной системы во время всего курса СИ, например, кожных симпатических потенциалов, пробы с управляемым глубоким дыханием, ортостатическая проба.

Изучение двигательной функции во время курса СИ, например локомоции, потребует применения инерциальных датчиков, что выполняется в настоящее время. Также выполняется оценка параметров ЭМГ во время всего курса СИ. Проводится более подробное исследование функции вертикальной стойки и позных реакций. Например, стабилметрия будет использована для оценки вклада (*re-weighting*) различных сенсорных систем (зрительной, проприоцептивной, вестибулярной) в общую вертикальную устойчивость человека в ходе курса СИ. Нами также планируется определение уровня дофамина в крови, а также в мозгу, что потребует применения методов нейровизуализации.

ВЫВОДЫ

1. Методики применения технологии СИ, используемые авторами, оказывают позитивное влияние на клинические симптомы и физиологические параметры двигательной и вегетативной систем, а также на когнитивные функции и аффективную сферу больных с болезнью Паркинсона. Наибольшее влияние СИ оказывает, как и предполагалось, на мышечную ригидность, тремор, а также на психофизические задания с высокой когнитивной нагрузкой. По данным клинического обследования, акинезия практически не изменяется под действием курса СИ. Также, пока не обнаружено данных, указывающих на улучшение выполнения двигательных заданий, например, во время *TUG*-теста.

2. Однократная короткая СИ оказывает сильное позитивное действие на параметры гемоди-

намики и показатели регуляции ритма сердца, на мышечную ригидность.

3. Максимальное улучшение функций и клинического состояния наблюдалось не к окончанию курса СИ, а через 2 нед. после него, что заставляет предполагать наличие долгосрочных реакций организма на СИ в виде изменения гормонального статуса организма и инициации процессов нейропластичности, что требует дальнейшего исследования.

4. Временное улучшение настроения и двигательной функции в виде снижения ригидности послужило у ряда испытуемых с БП хорошим стимулом для начала занятиями физкультурой, которые, по данным литературы, имеют собственный реабилитационный эффект.

Этические нормы. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом при Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Карелия и ПетрГУ (Протокол № 31 от 18.12.2014).

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 0752-2020-0007).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P. et al.* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence // *Eur. J. Epidemiol.* 2011. V. 26. Suppl. 1. S1.
2. *Tysnes O.B., Storstein A.* Epidemiology of Parkinson's disease // *J. Neural Transm.* 2017. V. 124. № 8. P. 901.
3. *Berendse H.W., Ponsen M.M.* Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract // *J. Neural Transm.* 2006. Suppl. 70. P. 321.
4. *Noyes K., Liu H., Li Y. et al.* Economic burden associated with Parkinson's disease on elderly Medicare beneficiaries // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 3. P. 362.
5. *Pasluosta C.F., Gassner H., Winkler J. et al.* Parkinson's disease as a working model for global healthcare re-structuring: The internet of things and wearables technologies / *Proceedings of the 5th EAI International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare – "Transforming healthcare through innovations in mobile and wireless technologies"*. (MOBI-HEALTH'15). 2015. <https://doi.org/10.4108/eai.14-10-2015.2261705>
6. *Lebouvier T., Tasselli M., Paillusson S. et al.* Biopsable neural tissues: toward new biomarkers for Parkinson's disease? // *Front. Psychiatry.* 2010. V. 1. P. 128.
7. *Rodriguez-Oroz M.C., Jahanshahi M., Krack P. et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms // *Lancet Neurology.* 2009. V. 8. № 12. P. 1128.
8. *Latash M.L.* Neurophysiological basis of movement. *Human Kinetics: Champaign, IL (USA).* 1998. 269 p.
9. *Meigal A., Korzun D., Gerasimova-Meigal L. et al.* Ambient intelligence At-Home Laboratory for human everyday life // *Int. J. Embedded Real-Time Communication Syst.* 2019. V. 10. № 2. P. 117.
10. *Siderowf A., Stern M.B.* Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006. V. 6. № 4. P. 295.
11. *Tomlinson C.L., Herd C.P., Clarke C.E. et al.* Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. V. 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>
12. *Bukowska A.A., Krężałek P., Mirek E. et al.* Neurologic music therapy training for mobility and stability rehabilitation with Parkinson's disease – a pilot study // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. V. 9. P. 710.
13. *Goodwin V.A., Richards S.H., Taylor R.S. et al.* The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. № 5. P. 631.
14. *Flach A., Jaegers L., Krieger M. et al.* Endurance exercise improves function in individuals with Parkinson's disease: A meta-analysis // *Neurosci Lett.* 2017. V. 659. P. 115.
15. *Shanahan J., Morris M.E., Bhriain O.N. et al.* Dancing for Parkinson disease: a randomized trial of Irish set dancing compared with usual care // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017. V. 98. № 9. P. 1744.
16. *Dos Santos Delabary M., Komeroski I.G., Monteiro E.P. et al.* Effects of dance practice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in people with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis // *Aging Clin. Exp. Res.* 2018. V. 30. № 7. P. 727.
17. *Liu H.H., Yeh N.C., Wu Y.F. et al.* Effects of Tai Chi Exercise on reducing falls and improving balance performance in Parkinson's disease: a meta-analysis // *Parkinson's Dis.* 2019. V. 2019. Article ID 9626934. <https://doi.org/10.1155/2019/9626934>
18. *Green E., Huynh A., Broussard L. et al.* Systematic review of Yoga and balance: effect on adults with neuromuscular impairment // *Am. J. Occup. Ther.* 2019. V. 73. № 1. P. 7301205150p1.
19. *Asakawa T., Sugiyama K., Nozaki T. et al.* Can the Latest Computerized Technologies Revolutionize Conventional Assessment Tools and Therapies for a Neurological Disease? The Example of Parkinson's Disease // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2019. V. 59. № 3. P. 69.
20. *Klamroth S., Steib S., Devan S., Pfeifer K.* Effects of exercise therapy on postural instability in Parkinson disease: a meta-analysis // *J. Neurol. Phys. Ther.* 2016. V. 40. № 1. P. 3.
21. *Combs-Miller S.A., Moore E.S.* Predictors of outcomes in exercisers with Parkinson disease: A two-year longitudinal cohort study // *NeuroRehabilitation.* 2019. V. 44. № 3. P. 425.
22. *Vivas J., Arias P., Cudeiro J.* Aquatic therapy versus conventional land-based therapy for Parkinson's disease: an open-label pilot study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011. V. 92. № 8. P. 1202.
23. *Ayán C., Cancela J.* Feasibility of 2 different water-based exercise training programs in patients with Parkinson's disease: a pilot study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 93. № 10. P. 1709.
24. *Volpe D., Giantin M.G., Maestri R., Frazzitta G.* Comparing the effects of hydrotherapy and land-based ther-

- apy on balance in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study // *Clin. Rehabil.* 2014. V. 28. № 12. P. 1210.
25. *Pochmann D., Peccin P.K., da Silva I.R.V. et al.* Cytokine modulation in response to acute and chronic aquatic therapy intervention in Parkinson disease individuals: A pilot study // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 674. P. 30.
 26. *Carroll L.M., Volpe D., Morris M.E. et al.* Aquatic exercise therapy for people with Parkinson disease: a randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017. V. 98. № 4. P. 631.
 27. *Silva A.Z.D., Israel V.L.* Effects of dual-task aquatic exercises on functional mobility, balance and gait of individuals with Parkinson's disease: A randomized clinical trial with a 3-month follow-up // *Complement. Ther. Med.* 2019. V. 42. P. 119.
 28. *Cronin N.J., Valtonen A.M., Waller B. et al.* Effects of short term water immersion on peripheral reflex excitability in hemiplegic and healthy individuals: A preliminary study // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2016. V. 16. № 1. P. 58.
 29. *Terrens A.F., Soh S.E., Morgan P.E.* The efficacy and feasibility of aquatic physiotherapy for people with Parkinson's disease: a systematic review // *Disabil. Rehabil.* 2018. V. 40. № 24. P. 2847.
 30. *Navasiolava N.M., Custaud M.-A., Tomilovskaya E.S. et al.* Long-term dry immersion: review and prospects // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 7. P. 1235.
 31. *Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al.* Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // *Front Physiol.* 2019. V. 10. P. 284.
 32. *Demangel R., Treffel L., Py G. et al.* Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 13. P. 4301.
 33. *Watenpaugh D.E.* Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 904.
 34. *Shelhamer M.* Parabolic flight as a spaceflight analog // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 12. P. 1442.
 35. *Ganesan M., Sathyaprabha T.N., Pal P.K., Gupta A.* Partial body weight-supported treadmill training in patients with Parkinson disease: impact on gait and clinical manifestation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015. V. 96. № 9. P. 1557.
 36. *Gallasch E., Kozlovskaya I., Löscher W.N. et al.* Arm tremor and precision of hand force control in a short and long term flight on the Mir-Space-Station // *Acta Astronaut.* 1994. V. 33. P. 49.
 37. *Meigal A., Gerasimova-Meigal L., Saenko I., Subbotina N.* Dry immersion as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: a feasibility study // *Phys. Med. Rehab. Kuror.* 2018. V. 28. № 5. P. 275.
 38. *Plecash A.R., Leavitt B.R.* Aquatherapy for neurodegenerative disorders // *J. Huntingtons Dis.* 2014. V. 3. № 1. P. 5.
 39. *Miroshnichenko G.G., Meigal A., Saenko L. et al.* Parameters of surface electromyogram suggest that dry immersion relieves motor symptoms in patients with parkinsonism // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 667.
 40. *Мейгал А.Ю., Герасимова-Мейгал Л.И., Саенко И.В. и др.* Влияние "сухой" иммерсии как аналога микрогравитации на неврологические симптомы при паркинсонизме // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2017. Т. 51. № 7. С. 53.
 41. *Мейгал А.Ю., Герасимова-Мейгал Л.И., Третьякова О.Г., Саенко И.В.* Состояние двигательных и когнитивных функций у больных паркинсонизмом при проведении программы коротких микрогравитационных воздействий / Тез. Всерос. конференции с международным участием "Интегративная физиология", посвященной 170-летию со дня рождения И.П. Павлова (24–26 сентября, 2019). Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. Санкт-Петербург, 2019. С. 153.
 42. *Gerasimova-Meigal L., Meigal A.* Time- and Frequency-domain Parameters of Heart Rate Variability and Blood Pressure in Parkinson's disease Patients under Dry Immersion / *Front. Physiol. Conference Abstract: 39th ISGP Meeting & ESA Life Sciences Meeting.* 2019. <https://doi.org/10.3389/conf.fphys.2018.26.00011>.
 43. *Lindenberger U.* Human cognitive aging: Corriger la fortune? // *Science.* 2014. V. 346. № 6209. P. 572.
 44. *Criaud M., Poisson A., Thobois S. et al.* Slowness in movement initiation is associated with proactive inhibitory network dysfunction in Parkinson's disease // *J. Parkinsons Dis.* 2016. V. 6. № 2. P. 433.
 45. *Avanzino L., Pelosin E., Vicario C.M. et al.* Time processing and motor control in movement disorders // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 631.
 46. *Vlagsma T.T., Koerts J., Tucha O. et al.* Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2016. V. 38. № 8. P. 844.
 47. *Rickards T.A., Cranston C.C., Touradji P., Bechtold K.T.* Embedded performance validity testing in neuropsychological assessment: Potential clinical tools // *Appl. Neuropsychol. Adult.* 2018. V. 25. № 3. P. 219.
 48. *Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al.* Factors influencing the latency of simple reaction time // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 131.
 49. *Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al.* Age-related slowing of response selection and production in a visual choice reaction time task // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 193.
 50. *Conte A., Leodori G., Ferrazzano G. et al.* Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration // *Clin. Neurophysiol.* 2016. V. 127. № 9. P. 2985.
 51. *Meigal A., Gerasimova-Meigal L., Tretjakova O. et al.* Motor-cognitive functions in Parkinson's disease patients across the program of "Dry" immersion: A pilot study / *Front. Physiol. Conference Abstract: 39th ISGP Meeting & ESA Life Sciences Meeting.* <https://doi.org/10.3389/conf.fphys.2018.26.00010>

52. Lazarev I.E., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Resting state brain activity during long-term dry immersion // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2018. V. 89. № 7. P. 642.
53. Lee M.S., Lee M.J., Conte A., Berardelli A. Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: Pathophysiological correlates and role in motor control deficits // *Clin. Neurophysiol.* 2018. V. 129. № 2. P. 442.
54. Acket B., Amirova L., Gerdelat A. et al. Dry immersion as a model of deafferentation: A neurophysiology study using somatosensory evoked potentials // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 8. P:e0201704.

Physiological Reactions of Patients with Parkinson's Disease on Modeled Microgravity Induced by "Dry" Immersion. Pilot Research

A. Yu. Meigal^{a,*}, L. I. Gerasimova-Meigal^a, I. V. Saenko^b

^a*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

^b*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: meigal@petsu.ru

The study was aimed at investigating physiological reactions of patients with Parkinson's disease (PD) on a modeled ground-based microgravity induced by "dry" immersion (DI) technique and to evaluate the rehabilitation potential of DI. It has been found that a single one 45-min DI procedure exerts profound effect on hemodynamics of subjects with PD in a form of significant decrease of the diastolic blood pressure, heart rate and improvement of heart rate structure seen as increased total power of spectrum and variability. Also, after a single DI the surface electromyogram becomes less predictable and regular and its amplitude was also decreased, what indicates on decreased tremor intensity and attenuated rigidity. The program of 7 DI procedures resulted in decrease of muscle rigidity (clinimetrically assessed by the UPDRS-III scale), decreased by 40% depression score (HDRS scale), decreased by 50% score of autonomic symptoms (Vein's scale). Reaction time has rather improved in the tests with higher cognitive load, than in the predominantly motor tasks. We conclude that the program of short DI procedures promises rehabilitation potential in regard with patients with PD.

Keywords: microgravity, "dry" immersion, Parkinson's disease, muscle rigidity, muscle tone, tremor, heart rate variability, autonomic regulation, reaction time.