

УДК 612.886:616.858:532.5-022.213

## ВЕРТИКАЛЬНАЯ ОРИЕНТАЦИЯ В ПРОСТРАНСТВЕ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ И КУРСА ИММЕРСИЙ

© 2021 г. А. Ю. Мейгал<sup>1,\*</sup>, О. Г. Третьякова<sup>1</sup>, Л. И. Герасимова-Мейгал<sup>1</sup>, И. В. Саенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

\*E-mail: meigal@petsu.ru

Поступила в редакцию 16.07.2020 г.

После доработки 05.08.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

Целью данной работы являлась характеристика вертикальной ориентации тела у больных паркинсонизмом (БП) и здоровых молодых испытуемых (ЗМ) после однократного и курсового действия моделированной микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ), при помощи компьютерной стабилотрии. После однократной 45-минутной СИ параметры перемещения общего центра давления (ОЦД) у БП ( $n = 9$ ) и ЗМ ( $n = 12$ ) не изменялись ( $p > 0.05$ ), хотя отмечена слабая тенденция к их уменьшению. Курс СИ (7 сеансов по 45 мин в течение 30 дней) у больных БП ( $n = 17$ ) также не повлиял на параметры стабилотрии. Влияние однократной СИ не становилось более значимым к окончанию курса СИ. Применение пробы с закрытием глаз не повлияло на эффект однократной СИ и курса СИ на параметры стабилотрии. Вместе с тем, после сеанса СИ у больных с БП число баллов по шкале *UPDRS-III* снижалось на 33% ( $p < 0.05$ ), мышечная ригидность – на 37% ( $p < 0.05$ ), тремор на 27% ( $p < 0.05$ ), акинезия на 30% ( $p < 0.05$ ). Таким образом, имеется несоответствие между влиянием СИ на клинически и инструментально измеряемые величины, что может быть связано с: 1) недостаточной сложностью задания, 2) неучтенным влиянием СИ на траекторию стабилотрии отдельно во фронтальной и сагиттальной плоскости и 3) неучтенным фактором развития сигнала стабилотрии во времени.

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, стабилотрия, позный контроль, микрогравитация, “сухая” иммерсия.

**DOI:** 10.31857/S0131164621020077

Позный контроль включает в себя: 1) равновесие, т.е. функцию стабилизации тела при смещении центра тяжести при внешнем воздействии и активном движении, и 2) ориентацию тела в гравитационном поле, например, функцию вертикальности. При болезни Паркинсона (БП) изменены оба названных компонента позного контроля [1]. В частности, у больных с БП при спокойном стоянии увеличиваются основные параметры стабилотрии – длина траектории общего центра давления (ОЦД), скорость и площадь его перемещения [2, 3].

По мере прогрессирования БП позный контроль нарушается все больше [4, 5]. Функция вестибулярного аппарата у больных БП не страдает или изменена в соответствии с возрастом [6, 7], поэтому за видимые позные нарушения при БП могут отвечать другие сенсорные системы, такие как проприоцептивная, тактильная и зрительная [8–11]. На позный контроль могут влиять и неко-

торые характерные для БП моторные симптомы. Например, мышечная ригидность (избыточная жесткость суставов вследствие повышенного мышечного тонуса) при БП влияет на силу мышц, степень свободы суставов конечностей и, в конечном счете, на жесткость всего тела, что отражается на реактивности двигательной системы к пертурбациям [8]. Некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, такие как апатия, депрессия и замедление моторно-когнитивных реакций также влияют на позный контроль [12].

Прием антипаркинсонических препаратов (леводопы) вызывает снижение ригидности суставов конечностей [13], но, в то же время, приводит к увеличению скорости и длины перемещения ОЦД [14, 15], ухудшению автоматических позных реакций [13]. Эти, на первый взгляд, негативные эффекты леводопы на самом деле указывают на улучшение функции вертикальной ориентации в пространстве, так как свидетельствуют

о появлении реактивности тела на смещение ОЦД. Также, неспособность леводопы уменьшать стабилметрические параметры может быть связана с тем, что леводопа снижает ригидность мышц конечностей, но неактивна в отношении ригидности аксиальной мускулатуры, которая собственно и поддерживает вертикальную стойку [6].

Ранее нами было показано, что курс моделированной микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ) заметно уменьшает ригидность [16]. Однократная СИ вызывала уменьшение косвенных признаков ригидности и тремора, видимых при помощи поверхностной электромиографии (ЭМГ) [17]. У молодых здоровых испытуемых длительная (3-дневная) СИ, применяемая в качестве наземной модели микрогравитации, вызывала увеличение траектории пути, скорости и площади перемещения ОЦД, жесткости суставов [18] и нарушение моторной координации [19]. Таким образом, СИ влияет на позный контроль. По нашим данным, модель СИ еще не применялась для изучения позного контроля у больных с БП. Подобное исследование было бы интересным с физиологической точки зрения, поскольку показало бы, как СИ влияет на избыточный тонус мышц и вертикальную ориентацию человека, и с точки зрения реабилитологии, поскольку СИ потенциально могла бы улучшить позную стабильность у больных с БП.

Прием леводопы также уменьшает время моторно-когнитивных реакций, например в тесте реакции выбора [20]. Поскольку при БП леводопа оказывает общее с СИ расслабляющее действие на мышечную ригидность, то потенциально СИ может подействовать на позный контроль и при помощи ускорения моторно-когнитивных реакций. Возможность влияния моделированной микрогравитации в виде СИ на клинические двигательные симптомы и физиологические параметры у больных с БП косвенно подтверждается многочисленными работами по благоприятному действию на больных с БП т.н. “акватерапии” [21–23].

Представленные выше литературные данные позволяют предложить рабочую гипотезу о том, что проведение однократной СИ и курса СИ влияет на функцию вертикальной ориентации в пространстве у больных с БП. Влияние СИ на вертикальную стойку теоретически может проявиться в виде двух разнонаправленных эффектов: 1) увеличения перемещений ОЦД за счет увеличения реактивности двигательной системы на фоне уменьшения жесткости ее звеньев вследствие снижения мышечной ригидности и увеличения степеней свободы суставов, или 2) уменьшения перемещений ОЦД за счет улучшения поведенческого компонента позного контроля (когнитивно-эмоционального состояния) и скорости реак-

ции у больных с БП. Также предполагается, что проба с закрыванием глаз (проба Ромберга) позволит выявить наличие характерного для больных с БП феномена “*re-weighting*” (“переоценки”) вклада сенсорных систем в позный контроль [11] после воздействия СИ.

Таким образом, выяснение эффекта СИ на функцию ориентации тела в пространстве у больных с БП в сравнении со здоровыми молодыми испытуемыми и является целью данной работы. В качестве модели ориентации тела в гравитационном поле выбрана вертикальная стойка, а метриками ее оценки – параметры перемещения ОЦД при компьютерной стабилметрии, которая считается надежным методом изучения позной стабильности у больных с БП [3].

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 33 испытуемых, из них 12 здоровых молодых испытуемых и 21 больной с БП. Принципы отбора, критерии включения и невключения, и клинико-неврологическое обследование представлены в работах [16, 17]. Пять больных с БП выступили в качестве контрольной группы, т.е. проходили все те же исследования, что и другие больные с БП, но без применения курса СИ. Антропологические и клинические данные испытуемых с БП, их участие в разных разделах данной работы и применяемое лечение представлены в табл. 1. Средние данные в табл. 2. Испытуемые 3М ( $n = 12$ ) представлены группой в возрасте 19–20 лет (5 м и 7 ж).

*Структура исследования.* В Эксперименте 1 (Э1) здоровые молодые (ЗМ) испытуемые и испытуемые с БП проходили однократное короткое воздействие СИ с измерением параметров стабилметрии “до и после” СИ. В Эксперименте 2 (Э2) приняли участие больные с БП, которые прошли курс СИ и больные с БП, которые составили контрольную группу (без прохождения курса БП). В Эксперименте 3 (Э3) участвовали больные с БП и молодые испытуемые, которые согласились пройти стабилметрическое обследование до и после отдельных иммерсий в течение всего курса СИ. Исследование проводили в течение 2016–2019 гг. в Институте высоких биомедицинских технологий Петрозаводского государственного университета (ИВБМТ ПетрГУ, г. Петрозаводск).

*Однократная СИ (Э1).* СИ представляет собой погружение человека в ванну с теплой ( $T_v = 32–33^\circ\text{C}$ ) пресной водой, которая периодически фильтруется и аэрируется (комплекс МЕДСИМ, ГНЦ РФ ИМБП, Москва, Россия), но без прямого контакта с водой. Испытуемого перед погружением укладывали на ложемент, покрытый водонепроницаемой тонкой пленкой с большой площадью, которая позволяла образовывать складки

Таблица 1. Антропологические и клинические данные испытуемых с БП

№	Возраст и пол	Участие в разделах исследования	Рост (см), вес (кг)	Стаж БП (годы)	UPDRS-III (баллы)	Стадия по Хену и Яру	Клиническая форма	LED* (мг/день)
1	66 ж	Э1	156, 53	7	41	2	БП, РД	188
2	68 ж	Э1, Э2	164, 90	8	32	2.5	СП, РД	169 <i>Benserazid 25</i> <i>Piribedil 75</i>
3	62 м	Э1, Э2	180, 69	7	29	2	БП, ДР	822 <i>Piribedil 200</i>
4	57 м	Э1, Э2	178, 63	6	37	2.5	БП, Д	388 <i>Piribedil 200</i>
5	70 м	Э1, Э2, Э3	176, 74	2	37	3	БП, Д	187.5
6	53 м	Э1, Э2, Э3	171, 81	5	33	1.5	БП, АР	200 <i>Piribedil 150</i>
7	61 м	Э1, Э2, Э3	188, 83	6	15	1	БП, Д	312.5
8	58 ж	Э1, Э2, Э3	158, 65	нд	26	2	БП, Д	<i>Piribedil 150</i>
9	47 м	Э1, Э2, Э3	182, 81	3	15	1	БП, АР	Нет лечения
10	71 м	Э2	170, 51	8	23	2	БП, Д	<i>Trihexyphenidil 6</i>
11	66 ж	Э2	160, 67	2	8	2	СП, Д	188 <i>Trihexyphenidil 6</i>
12	68 м	Э2	167, 78	3	26	2	БП, АР	375
13	58 м	Э2	170, 60	нд	29	3	БП, Д	675
14	69 м	Э2	179, 69	4	25	3	БП, Д	250
15	65 ж	Э2	152, 78	7	13	1	СП, АР	1100
16	63 ж	Э2	162, 55	9	22	3	БП, АР	250
17	50 м	Э2, контр.	171, 94	4	20	2	БП, Д	450
18	55 м	Э2, контр.	178, 86	6	28	2	БП, Д	450
19	46 м	Контр.	186, 114	3	15	1.5	БП, Д	550
20	65 м	Контр.	164, 59	7	33	2	БП, Д	850
21	69 м	Контр.	173, 93	4	33	2	БП, Д	1062.5

Примечание: \* – LED (*levodopa equivalent dose*) рассчитана по формуле [24]. Также указаны препараты, не имеющие эффект эквивалентный леводопе, АР – акинетики-ригидная, Д – дрожательная форма, СП – сосудистый паркинсонизм, нд – нет данных.

**Таблица 2.** Усредненные данные по группам с однократной СИ, курсом СИ и контрольной группе

Группа	Возраст и пол	Рост (см), вес (кг)	Стаж БП (годы)	UPDRS-III (баллы)	Стадия по Хену и Яру	LED* (мг/день)
СИ	60.2 ± 7.4 3 ж, 6 м	172.5 ± 11 73.2 ± 11.7	5.5 ± 2.1	29.4 ± 9.3	1.9 ± 0.68	324 ± 234
Курс СИ	61.2 ± 7.2 3 ж, 6 м	171 ± 9.6 73.2 ± 12.2	4.9 ± 2.2	24.6 ± 8.3	2.1 ± 0.7	507 ± 299
Контр.	57 ± 9.8 5 м	174.4 ± 8.4 89 ± 19.8	4.8 ± 1.6	25.8 ± 8.0	1.9 ± 0.2	575 ± 189

и заворачивать в них испытуемого. Испытуемого также обертывали индивидуальной хлопчатобумажной простыней для комфортного контакта с пленкой. После 5 мин спокойного лежания, необходимых для привыкания к обстановке, измерения артериального давления (АД) и прикрепления электродов для электрокардиографии (ЭКГ) ложемент опускали в воду и испытуемый оказывался погруженным в воду завернутым в складки пленки. Над уровнем воды оставались лицо и верхняя часть груди. Руки испытуемый держал скрещенными на груди или вытягивал вдоль туловища. Процедура СИ длилась 45 мин, в течение которых на 15, 30 и 45-й мин измеряли АД и записывали ЭКГ для мониторинга возможных экстрасистол. Столь необычно короткое время СИ связано с тем, что испытуемые были людьми пожилыми и имели болезнь Паркинсона. В отличие от ЗМ-испытуемых, которые хорошо переносят более длительные сеансы СИ [19], у некоторых больных с БП имелась контролируемая артериальная гипертензия и остеохондроз, а также повышенная чувствительность мочевого пузыря к наполнению. В целом, это ограничивало сеанс однократной СИ временем в 45 мин [16] за счет риска повышения АД и появления боли в позвоночнике. Стабилометрию производили до и после СИ. Участвовало 9 больных с БП и 12 ЗМ. Исследование начинали в фиксированное время после приема антипаркинсонических препаратов (обычно в 9 ч утра).

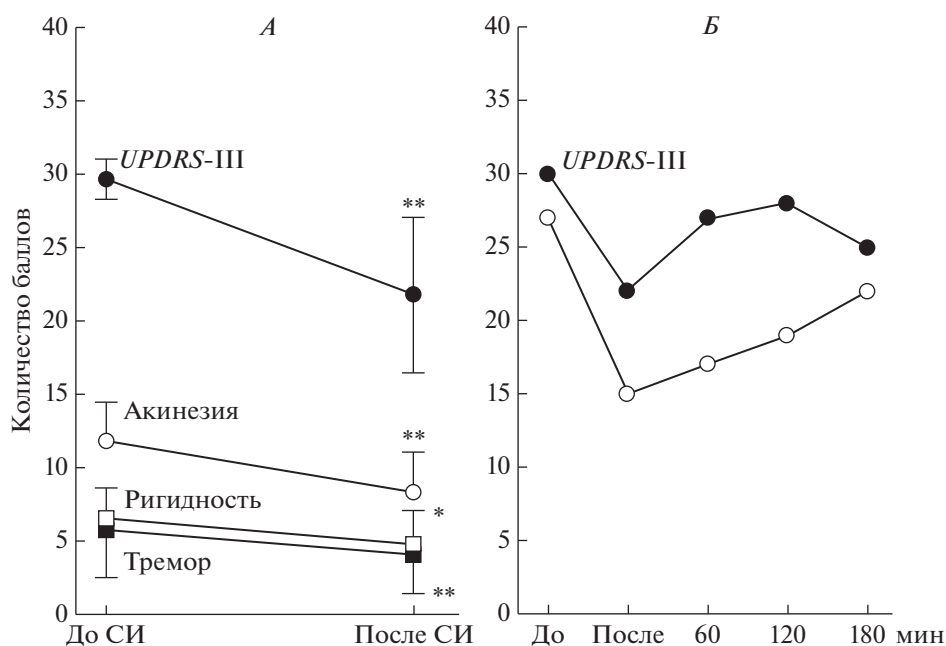
*Курс СИ (Э2).* Курс СИ состоял из 7 однократных процедур СИ, которые проводили в течение 27–30 дней (через 3–4 дня в зависимости от удобного для испытуемого графика посещений лаборатории). Всего в течение 1 мес. испытуемые получали 5 ч и 15 мин “состояния моделированной микрогравитации”. Измерение стабилметрических параметров происходило перед курсом СИ (точка исследования “1”), сразу после курса (точка “2”), 2 нед. после курса (точка “3”) и 2 мес. после курса СИ (точка “4”). За один день до курса проводили пробную 15-минутную СИ для оценки реакции испытуемого на условия СИ и привыкания к самой процедуре.

*Влияние курса СИ на действие однократной СИ (Э3).* Пять больных с БП и 2 здоровых молодых испытуемых прошли 3 стабилметрических обследования при 1, 4 и 7-й иммерсии, до и после СИ, с открытыми и закрытыми глазами (всего 12 проб), для оценки взаимодействия курса СИ и однократной СИ.

*Стабилометрия.* Для исследования использовали силовую платформу ST150 (Мера, Россия). Прибор располагали на цокольном этаже здания Института высоких биомедицинских технологий ПетрГУ (г. Петрозаводск), на полу с бетонной “подушкой” для уменьшения помех, в комнате, где располагали и комплекс моделирования микрогравитации. Горизонтальность силовой платформы контролировали строительным уровнем. Здание ИМБВТ ПетрГУ экранировано другими зданиями ПетрГУ от уличного шума и вибрации. Во время стабилметрии испытуемые были одеты в футболку и шорты или тонкие спортивные штаны. На платформу становились босиком, в “Европейской стойке” (“пятки вместе, носки врозь”). Внутренние границы стоп образовывали угол 30°, что обозначено линиями на платформе. Испытуемые стояли спокойно и свободно, дышали ровно и смотрели перед собой на компьютерный экран с картинками природы на уровне глаз, на расстоянии 2.5 м. Руки свободно свисали вдоль туловища. Во время измерения в комнате не разговаривали, мобильные устройства были отключены для предотвращения реакций на звуки.

*Тест Ромберга с закрыванием глаз.* Первые 30 с испытуемые стояли на платформе с открытыми глазами, затем по голосовой команде компьютера закрывали глаза и стояли следующие 30 с. Из предлагаемых программным обеспечением стабилметра параметров выбрали следующие: 1) общая длина пути ( $L$ , мм) и 2) скорость перемещения ОЦД ( $V$ , мм/с), 3) площадь эллипса, включающего 95% точек стабилограммы ( $S$ , мм<sup>2</sup>).

*Клиниметрическое исследование.* При помощи UPDRS-III (Unified Parkinson’s disease rating scale, часть 3) измеряли ригидность (пункт 22), тремор (пункты 20–21) и акинезию (пункты 23–27). Измерение проводил врач-невролог.



**Рис. 1.** Изменение клинических показателей на основе шкалы UPDRS-III после процедуры СИ (А) и в течение трех часов после процедуры СИ (Б) у двух разных испытуемых.

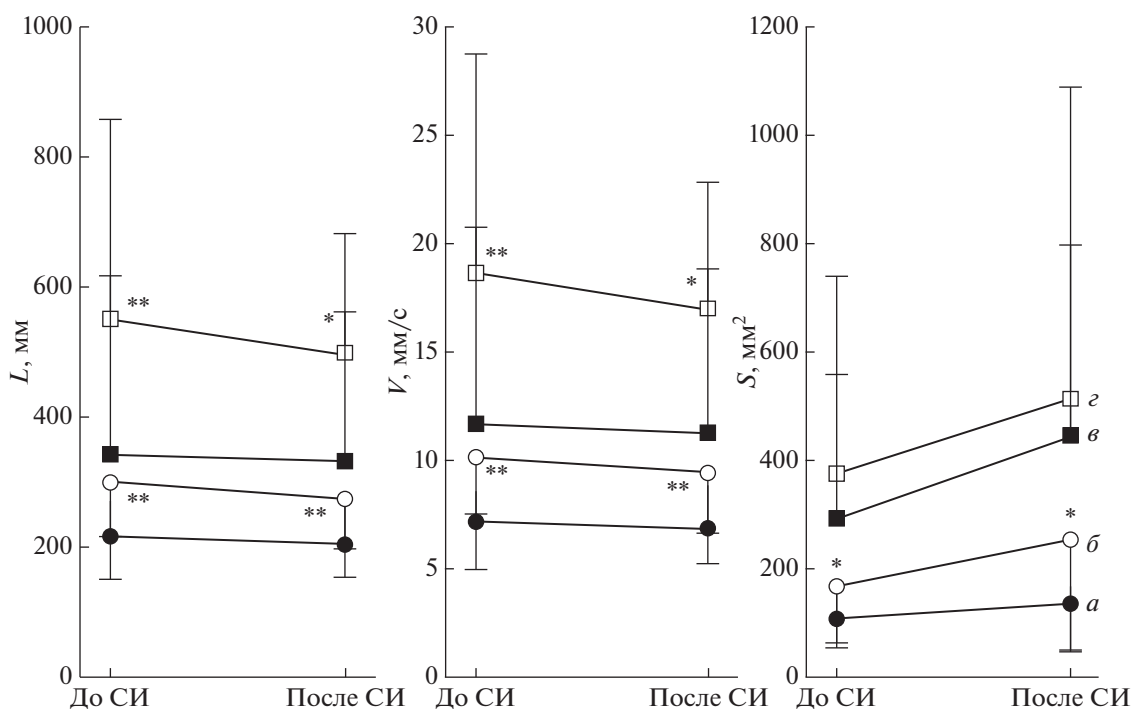
**Статистический анализ данных.** Использовали лицензионные программы *IBM SPSS Statistics 21.0* (IBM, США) и *Statgraphics Centurion XV* (Statgraphics Technologies Inc., США) и непараметрические критерии значимости, так как число испытуемых было ограниченным. В Э1 использовали критерий Крускал-Уоллеса для парных связанных сравнений между состояниями “до СИ” и “после СИ”, а также между состояниями “глаза открыты” и “глаза закрыты”. Для оценки вклада факторов (наличия болезни, фактора СИ, фактора закрывания глаз, номера СИ) в варибельность стабилметрических показателей использовали многофакторный ANOVA. В Э2 и Э3 использовали критерий Фридмана с поправкой Кейласа для множественных парных сравнений, поскольку стабилметрические параметры оценивали при трех и более повторяющихся условиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Эксперимент 1. Характеристика вертикальной стойки у больных паркинсонизмом и здоровых испытуемых при однократном применении СИ.** Сразу после сеанса СИ число баллов UPDRS-III снижалось в среднем с 30 до 20 ( $p < 0.05$ ), мышечная ригидность — на 37% (с 7.5 до 4.7;  $p < 0.05$ ), тремор на 27% (с 5.8 до 4.2;  $p < 0.05$ ), акинезия — на 30% (с 11.8 до 8.3;  $p < 0.05$ ) (рис. 1). Двое испытуемых согласились пройти измерения в течение 3 ч после СИ. Эффект СИ длился как минимум 3 ч после процедуры СИ (рис. 1).

Результаты стабилметрии представлены на рис. 2. Установлено, что у молодых испытуемых длина пути и скорость перемещения ОЦД имели тенденцию к уменьшению (на 5–6%), а площадь перемещений ОЦД — увеличивалась, что, однако, не достигало уровня статистической значимости ( $p > 0.05$ ). При закрывании глаз все исследованные параметры изменялись в сторону увеличения ( $p < 0.05$ ). После СИ при закрытых глазах параметры перемещений ОЦД изменялись так же, как и при открытых глазах ( $p > 0.05$ ).

У больных с БП все стабилметрические параметры имели большие значения ( $p < 0.05$ ) по сравнению с молодыми испытуемыми, во всех условиях. Сеанс СИ у больных БП не оказал значимого влияния на длину и скорость перемещений ОЦД ( $p > 0.05$ ), хотя тенденция к уменьшению этих параметров (на 5–6%) была характерна, как и для молодых испытуемых. Закрывание глаз у больных с БП также изменяло стабилметрические параметры в сторону увеличения, за исключением площади эллипса перемещений ОЦД. Многофакторный анализ варибельности показал, что наибольший вклад в вариацию стабилметрических параметров вносит наличие самой БП, а также проба с закрыванием глаз, тогда как СИ не оказала влияния на варибельность параметров перемещения ОЦД (табл. 3). Таким образом, несмотря на явную тенденцию к снижению длины и скорости перемещения ОЦД, следует считать, что однократное применение СИ не ока-



**Рис. 2.** Изменение стабилметрических параметров после процедуры СИ. Статистически значимых различий между состоянием до и после СИ нет ( $p > 0.05$ ). *a* – здоровые молодые испытуемые, глаза закрыты, *б* – здоровые молодые испытуемые, глаза открыты, *в* – больные с БП, глаза закрыты, *г* – больные с БП, глаза открыты. \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$  для пары “глаза открыты – глаза закрыты”. В паре “до СИ – после СИ” различий нет ( $p > 0.05$ ).

зало влияния на параметры стабилметрии ни в одной из двух групп испытуемых.

*Эксперимент 2. Характеристика вертикальной стойки у больных паркинсонизмом во время и после курса СИ.* Полный курс СИ прошли 16 больных с БП. Пять испытуемых, по разным причинам, не пришли на контрольное обследование в точке “4” (2 мес. после курса СИ), это было учтено при статистическом анализе. Полученные результаты указывают на то, что курс СИ не оказал влияния на исследованные стабилметрические параметры (табл. 4). Вместе с тем, отмечена тенденция к уменьшению длины пути ОЦД в состоянии “глаза закрыты” ( $p = 0.105$ ), а в точке “2 недели после курса СИ” отмечено статистически значимое отличие от точки “до курса СИ”. В группе больных

с БП, не проходившие курс СИ, изменений стабилметрических показателей не имеется (табл. 5).

*Эксперимент 3. Взаимодействие эффектов курса СИ и однократной СИ на вертикальную стойку у больных с БП и здоровых испытуемых в течение курса СИ.* Пять больных с БП и 2 ЗМ-испытуемых прошли стабилметрическое обследование до и после СИ в течение всего курса СИ. Средние значения стабилметрических параметров в разные по номеру иммерсии представлены в табл. 6. Эффект однократной СИ становился статистически значимым для некоторых параметров только при выполнении последней 7-й иммерсии (при парном сравнении состояний до и после СИ), однако, многофакторный ANOVA не показал значимо-

**Таблица 3.** Вклад (%) факторов в вариабельность параметров стабилметрии

Факторы	L (мм)	V (мм/с)	S (мм <sup>2</sup> )
Болезнь Паркинсона	24.8***	25.8***	25.3***
Проба Ромберга	15.6***	16.8***	0.0 ( $p = 0.183$ )
Сухая иммерсия	0.0 ( $p = 0.515$ )	0.0 ( $p = 0.524$ )	0.0 ( $p = 0.104$ )

Примечание: \*\*\* –  $p < 0.001$  (влияние фактора, ANOVA).

**Таблица 4.** Значения стабилметрических параметров у больных паркинсонизмом во время и после проведения курса “сухой” иммерсии (СИ)

Условие проведения	До курса СИ	После курса СИ	2 нед. после курса	2 мес. после курса	<i>P</i> (критерий Фридмана)
<i>L</i> (мм)					
Глаза открыты	306 ± 217	297 ± 207	293 ± 125	270 ± 124	0.814
Глаза закрыты	540 ± 275	506 ± 299	485 ± 201*	510 ± 297	0.105
<i>V</i> (мм/с)					
Глаза открыты	10.5 ± 7.2	10.3 ± 6.8	11.04 ± 6.9	9.6 ± 4.1	0.602
Глаза закрыты	18.1 ± 8.9	17.2 ± 10.1	16.9 ± 6.9	17.6 ± 10.3	0.305
<i>S</i> (мм <sup>2</sup> )					
Глаза открыты	200 ± 221	240 ± 235	196 ± 227	211 ± 131	0.368
Глаза закрыты	334 ± 191	348 ± 294	366 ± 270	329 ± 268	0.570

*Примечание:* \* –  $p < 0.05$  при парном сравнении с точкой “до курса СИ” (критерий Уилкоксона). Критерий Фридмана рассчитан для первых трех точек, т.к. в точке “2 месяца после курса” имеется всего 11 случаев. В точке “2 месяца после курса” среднее рассчитано по 11 случаям.

**Таблица 5.** Значения стабилметрических параметров в контрольной группе без проведения курса “сухой” иммерсии (СИ)

Условие проведения	До курса СИ	После курса СИ	2 нед. после курса	2 мес. после курса	<i>P</i> (критерий Фридмана)
<i>L</i> (мм)					
Глаза открыты	225 ± 54	233 ± 53	191 ± 33	177 ± 51	0.218
Глаза закрыты	345 ± 100	384 ± 74	329 ± 49	381 ± 88	0.266
<i>V</i> (мм/с)					
Глаза открыты	7.5 ± 2.2	7.8 ± 1.6	6.7 ± 1.1	6.3 ± 1.8	0.449
Глаза закрыты	12.7 ± 3.2	14.2 ± 4.0	12.0 ± 2.2	13.9 ± 2.4	0.819
<i>S</i> (мм <sup>2</sup> )					
Глаза открыты	123 ± 61	105 ± 27	119 ± 94	87 ± 83	0.449
Глаза закрыты	206 ± 125	281 ± 186	200 ± 124	201 ± 125	0.549

го влияния номера СИ на ее эффект (для всех параметров –  $p > 0.5$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе представлен результат влияния моделированной микрогравитации в виде СИ на такой компонент позного контроля, как поддержание вертикальной ориентации тела в пространстве у испытуемых с БП и здоровых молодых испытуемых при помощи стабилметрии.

Установлено, во-первых, что влияние однократной СИ на стабилметрические параметры у больных БП и испытуемых ЗМ не было статистически значимым, хотя имела место тенденция к уменьшению этих параметров после СИ. Во-вторых, курс СИ, состоящий из 7 однократных 45-минутных иммерсий, проведенных в течение 30 дней, не вызвал статистически значимых изменений стабилметрических параметров, за

исключением уменьшения длины перемещения ОЦД в точке “2 недели после курса СИ” в состоянии “с закрытыми глазами”. В-третьих, эффект однократной СИ не становился более значимым к окончанию курса СИ. Также, наши результаты подтвердили ранее представленные данные о том, что факторы БП и закрывания глаз вносят значимый вклад в увеличение значений длины и скорости перемещения ОЦД [3].

Таким образом, не было получено веских свидетельств в пользу того, что моделированная микрогравитация влияет на параметры вертикальной стойки здорового молодого человека или больного с БП. Такой результат может объясняться несколькими причинами.

Во-первых, испытуемые с БП были достаточно разнообразны клинически (по форме, стадии и длительности болезни, числу баллов *UPDRS-III*, возрасту и полу, виду и дозе антипаркинсониче-

**Таблица 6.** Значения стабилметрических параметров до и после СИ в течение курса СИ

Группа и состояние		$L$ (мм)	$V$ (мм/с)	$S$ (мм <sup>2</sup> )
СИ № 1				
Глаза открыты	До СИ	357.3 ± 311.7	12.1 ± 10.3	224.9 ± 207.7
	После СИ	294.7 ± 276.7 (0.063)	10.1 ± 9.1 (0.176)	247.1 ± 192.8 (0.612)
Глаза закрыты	До СИ	522.4 ± 364.2	17.8 ± 11.8	222.2 ± 215.6
	После СИ	396.6 ± 220.9 (0.091)	13.4 ± 7.3 (0.063)	301.6 ± 262.5 (0.612)
СИ № 4				
Глаза открыты	До СИ	311.9 ± 215.0	10.5 ± 7.1	158.9 ± 165.4
	После СИ	271.6 ± 210.2 (0.091)	10.3 ± 6.6 (0.866)	188.2 ± 143.2 (0.237)
Глаза закрыты	До СИ	516.7 ± 436.6	17.5 ± 14.4	250.1 ± 300.7
	После СИ	382.7 ± 280.1 (0.091)	14.1 ± 8.9 (0.176)	298.8 ± 307.9 (0.735)
СИ № 7				
Глаза открыты	До СИ	393.8 ± 435.0	13.1 ± 14.5	142.5 ± 97.5
	После СИ	218.7 ± 163.5 (0.018)	8.2 ± 5.1 (0.063)	111.8 ± 78.9 (0.866)
Глаза закрыты	До СИ	519.8 ± 474.0	17.7 ± 15.7	279.3 ± 260.5
	После СИ	329.0 ± 218.9 (0.091)	11.6 ± 6.9 (0.018)	230.5 ± 224.9 (0.866)
Критерий Фридмана		0.276	0.066	0.180

*Примечание:* в скобках указано значение  $p$  при сравнении состояний “до” и “после СИ” (критерий Крускал-Уоллеса), для иммерсии № 7 также указано значение  $p$  для повторных множественных измерений (критерий Фридмана).

ской терапии). Это не позволило провести кластерный анализ, так как каждый испытуемый с БП был уникален по набору названных выше характеристик и, по сути, представлял собой отдельную группу исследования. Вместе с тем, отсутствие влияния СИ на вертикальную стойку у испытуемых ЗМ, т.е. очень однородной группы испытуемых, убеждает в том, что влияние СИ на больных с БП действительно отсутствует или является очень слабым.

Во-вторых, на результат нашей работы могли повлиять особенности проведения самой СИ — одного сеанса и всего курса. Так, наша гипотеза о возможности влияния СИ на вертикальную устойчивость у испытуемых с БП опиралась на исследование, где применялась более длительная (до 3 сут) СИ, что характерно для наземных космических экспериментов [18]. В нашей же работе применялись очень короткие (до 45 мин) однократные сеансы СИ, а между иммерсиями в курсе соблюдались перерывы до 3 дней. Таким образом, использованные нами способы применения как однократной (острой), так и курсовой СИ, могли просто оказаться недостаточными для проявления эффекта СИ.

В-третьих, на результат могли повлиять методологические факторы самой стабилметрии: 1) фактор изменения стабилметрического сиг-

нала во времени (развитие сигнала), 2) фактор сложности задания, 3) фактор выбора стабилметрических показателей. Известно, что эффект *re-weighting* (“переоценки”) вклада сенсорных систем в ориентацию в пространстве (закрывание глаз, пертурбация опоры) становится наиболее заметным в так называемые переходные моменты (эффект “транзиторности”), когда резко изменяются условия выполнения задания [11]. Например, транзиторность при проведении пробы Ромберга проявляется в момент закрывания глаз и в первые несколько секунд после этого. Также известно, что наибольшая вариабельность положения ОЦД наблюдаются в течение первых 30 с после начала стабилметрии, а затем в течение 1–2 мин положение тела при вертикальной стойке является довольно стабильным [25]. Это указывает на важность фактора времени (фактора развития состояния и, соответственно, сигнала) при проведении стабилметрии. В нашем исследовании транзиторность, как отдельный фактор, не учитывалась в силу того, что программное обеспечение стабилметра оценивало среднее значение параметров за все время теста. Это вполне могло привести к тому, что значимые изменения стабилметрического сигнала в самом начале пробы Ромберга могли остаться неучтенными.



Фактор сложности задания также мог повлиять на результат данного исследования, так как мы выбрали наиболее простой вариант функции ориентации в пространстве в виде вертикальной свободной стойки. Сложность задания могла быть усилена при помощи размещения на силовой платформе слоя мягкого материала (поролон) с использованием теста “стопная реакция” или вибрации сухожилий мышц голени.

На результат мог повлиять и выбор стабилметрических параметров. Были использованы только 3 базовых описательных параметра, при этом только длина траектории ОЦД ( $L$ ) являлась непосредственно измеряемой метрикой. Скорость траектории является производной длины по времени, а площадь, внутри которой перемещается ОЦД, является геометрической величиной. Другие доступные стабилметрические параметры также являются расчетными величинами. Также, длина траектории ОЦД является результатом перемещений в двух перпендикулярных направлениях – переднезаднем (в сагиттальной плоскости) и медиолатеральном (во фронтальной плоскости). С учетом того, что у больных с БП позная нестабильность (отклонение ОЦД) характерна в основном для медиолатерального направления [15], можно было бы провести сравнение длины пути ОЦД отдельно в обеих названных плоскостях, что, однако было ограничено инструментально.

Зрение, наряду с вестибулярным аппаратом и проприоцептивной информацией, имеет большое значение в осуществлении спокойного стояния и реагировании на пертурбации [11, 26]. Удельный вес этих сенсорных входов варьирует при их выборочном выключении, на него также влияет БП и возраст человека. Так, у больных с БП функция вестибулярного аппарата считается вполне нормальной [8] и в обычных условиях больные с БП в основном полагаются именно на вестибулярную информацию [26]. Молодые испытуемые также обычно полагаются на вестибулярную сенсорную систему, но при закрытых глазах – на проприоцептивную систему [26]. Пожилые люди, не страдающие БП, полагаются не только на проприоцептивную, но и на зрительную информацию, поэтому закрывание глаз у них серьезно изменяет соотношение между этими сенсорными потоками, что собственно и составляет феномен “*re-weighting*” [11]. В настоящем исследовании влияние зрения (закрывания глаз) действительно было значимым для одного из параметров – длины траектории в точке “2 недели после курса СИ”, когда этот параметр уменьшался именно при закрывании глаз. Это указывает на то, что фактор зрения (закрывание глаз), возможно, становится менее важным после применения СИ, что требует дальнейшего инструментального исследования.

В данной работе обнаружено, что ригидность суставов конечностей согласно шкале *UPDRS-III* во время острой однократной СИ довольно серьезно снижалась – примерно на 33%, причем как в руках, так и ногах. Вместе с тем, это клиническое улучшение не реализовалось в статистических параметрах, которые было небольшим (<10%) и незначимым. В целом, для БП характерно подобное несоответствие между клиническими и инструментальными данными [8, 11, 13, 27–29]. Это, возможно, объясняется тем, что клинически (субъективно) определяемая ригидность и инструментальные методы измеряют близкие, но все же разнородные сигналы. Возможно также, что на уровне высокоинтегрированной функции, например, при выполнении вертикальной стойки, задействуются более сложные нервные механизмы, нивелирующие эффект СИ, который заметен при более простых заданиях, например, при односуставном движении или измерении ригидности при пассивном сгибании сустава.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что такой компонент позного контроля, как ориентация тела в пространстве, исследованная при помощи стабилметрии во время вертикальной стойки, у больных паркинсонизмом и здоровых молодых испытуемых практически не изменяется после применения краткосрочной однократной и курсовой СИ. Вместе с тем, влияние однократной СИ становится более заметным и значимым к окончанию курса СИ. Применение пробы Ромберга с закрыванием глаз не повлияло на эффект однократной СИ и курса СИ на параметры стабилметрии. Клиническое обследование больных показало, что после сеанса СИ число баллов по шкале *UPDRS-III* статистически значимо снижается на 33%, мышечная ригидность – на 37%, тремор на 27%, акинезия – на 30%. Таким образом, наблюдается несоответствие между клинически и инструментально измеряемыми величинами, что требует дальнейшего исследования с применением более прицельных инструментальных тестов, в которых следует учесть: 1) развитие стабилметрического сигнала во времени, 2) вклад проприоцепторов (стопной реакции) в поддержание вертикальной стойки и 3) направление траектории стабиллограммы отдельно во фронтальной и сагиттальной плоскости. Вероятно, для окончательного решения вопроса о влиянии СИ на параметры спокойного стояния потребуются не только клиническое, но и инструментальное измерение ригидности, например, при помощи ЭМГ во время пассивного сгибания–разгибания конечности [30]. Также, можно измерить влияние

СИ на вязко-эластические свойства скелетных мышц при помощи миоэлектрометрии [31].

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом (объединенный этический комитет ПетрГУ и Министерства здравоохранения Республики Карелия, протокол № 31, 18.02.2015) (Петрозаводск, Республика Карелия).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

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

**Благодарности.** Авторы благодарны добровольцам-испытуемым, которые согласились участвовать в исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen N.E., Schwarzel A.K., Canning C.G. Recurrent falls in Parkinson's disease: A systematic review // *Park. Dis.* 2013. V. 2013. P. 906274.
2. Paolucci T., Iosa M., Morone G. et al. Romberg ratio coefficient in quiet stance and postural control in Parkinson's disease // *Neurol. Sci.* 2018. V. 39. № 8. P. 1355.
3. Błaszczyk J.W., Orawiec R. Assessment of postural control in patients with Parkinson's disease: sway ratio analysis // *Hum. Mov. Sci.* 2011. V. 30. № 2. P. 396.
4. Mancini M., Carlson-Kuhta P., Zampieri C. et al. Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study // *Gait Posture.* 2012. V. 36. № 3. P. 471.
5. Corrêa P.S., Pagnussat A.S., Cabeleira M.E.P. et al. Is the dopaminergic loss associated with gait and postural impairments in subjects with Parkinson's disease at different motor stages? // *Eur. J. Neurosci.* 2019. V. 50. № 12. P. 3889.
6. Pastor M.A., Day B.L., Marsden C.D. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease // *Brain.* 1993. V. 116. Pt. 5. P. 1177.
7. Smith P.F. Vestibular functions and Parkinson's disease // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 1085.
8. Wright W.G., Gurfinkel V.S., Nutt J. et al. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: direct measurements of trunk and hip torque // *Exp. Neurol.* 2007. V. 208. P. 38.
9. Konczak J., Corcos D.M., Horak F. et al. Proprioception and motor control in Parkinson's disease // *J. Mot. Behav.* 2009. V. 41. № 6. P. 543.
10. Tagliabue M., Ferrigno G., Horak F. Effects of Parkinson's disease on proprioceptive control of posture and reaching while standing // *Neuroscience.* 2009. V. 158. № 4. P. 1206.
11. Feller K.J., Peterka R.J., Horak F.B. Sensory Re-weighting for Postural Control in Parkinson's disease // *Front. Hum. Neurosci.* V. 13. P. 126.
12. Hassan A., Vallabhajosula S., Zahodne L.B. et al. Correlations of apathy and depression with postural instability in Parkinson disease // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 338. № 1–2. P. 162.
13. Horak F.B., Frank J., Nutt J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 75. № 6. P. 2380.
14. Nardone A., Schieppati M. Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 9. P. 1515.
15. Rocchi L., Chiari L., Cappello A., Horak F.B. Identification of distinct characteristics of postural sway in Parkinson's disease: a feature selection procedure based on principal component analysis // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 394. № 2. P. 140.
16. 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.
17. Miroshnichenko G.G., Meigal A., Saenko I. et al. Parameters of Surface Electromyogram Suggest That Dry Immersion Relieves Motor Symptoms in Patients With Parkinsonism // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 667.
18. Treffel L., Dmitrieva L., Gauquelin-Koch G. et al. Craniomandibular system and postural balance after 3-Day dry immersion // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 2. P. e0150052.
19. 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.
20. Müller T., Benz S., Przuntek H. Choice reaction time after levodopa challenge in parkinsonian patients // *J. Neurol. Sci.* 2000. V. 181. № 1–2. P. 98.
21. Pinto C., Salazar A.P., Marchese R.R. et al. The effects of hydrotherapy on balance, functional mobility, motor status, and quality of life in patients with Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis // *PM R.* 2019. V. 11. № 3. P. 278.
22. 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.
23. Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2017. V. 53. № 6. P. 825.
24. Nutt J.G., Burchiel K.J., Comella C.L. et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD // *Neurology.* 2003. V. 60. № 1. P. 69.
25. Din S.D., Godfrey A., Coleman S. et al. Time-dependent changes in postural control in early Parkinson's disease: What are we missing? // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2016. V. 54. № 2–3. P. 401.

26. *Peterka R.J.* Sensorimotor integration in human postural control // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 3. P. 1097.
27. *Rätsep T., Asser T.* The effect of subthalamic stimulation on viscoelastic stiffness of skeletal muscles in patients with Parkinson's disease // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2017. V. 44. P. 94.
28. *Pullman S.L., Watts R.L., Juncos J.L. et al.* Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease // *Neurology.* 1988. V. 38. № 2. P. 249.
29. *Nardone A., Schieppati M.* Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 9. P. 1515.
30. *Ruonala V., Pekkonen E., Airaksinen O. et al.* Levodopa-induced changes in electromyographic patterns in patients with advanced Parkinson's disease // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 35.
31. *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.

## Vertical Spatial Orientation in Patients with Parkinsonism under the State of a Single “Dry” Immersion and a Course of Immersions

A. Yu. Meigal<sup>a,\*</sup>, O. G. Tretjakova<sup>a</sup>, L. I. Gerasimova-Meigal<sup>a</sup>, I. V. Sayenko<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

<sup>b</sup>*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

\*E-mail: meigal@petsu.ru

This study was aimed at characterizing the vertical spatial orientation of the body in patients with Parkinson's disease (PD) and healthy young controls (YC) after a single and course action of modeled microgravity in the form of “dry” immersion (DI), with PC-based stabilometry. After a single 45-min DI, the trajectory parameters of the common center of pressure (COP) in PD (n = 9) and YC (n = 12) proved unchanged (p > 0.05), although there was a weak tendency to their decrease. The course of 7 DI sessions (each 45 min long, within 30 days) in PD patients (n = 17) did not affect the stabilometry parameters. The effect of a single DI did neither become more significant by the end of the DI course. The use of the Romberg test with eyes closing imposed no effect on the influence of DI on the stabilometry parameters. At the same time in PD patients, after the DI session the score of UPDRS-III scale decreased by 33% (p < 0.05), muscle rigidity – by 37% (p < 0.05), tremor by 27% (p < 0.05), akinesia by 30% (p < 0.05). Thus, there is a clear discrepancy between the effect of DI on clinimetrically and instrumentally measured variables, which may be associated with (1) insufficient complexity of the task used, (2) the influence of DI on the trajectory of the stabilogram separately in the frontal and sagittal planes was not considered, and (3) the development of the stabilometry signal in time was not accounted.

**Keywords:** Parkinson's disease, stabilometry, postural control, microgravity, “dry” immersion.