

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Брындиной Ирины Георгиевны по диссертации Ракитиной Ирины Сергеевны «Физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.060.02 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность исследования

Диссертационная работа И.С. Ракитиной выполнена в области физиологии дыхания в рамках актуального научного направления - исследования физиологических механизмов переносимости дополнительного респираторного сопротивления (ДРС). Данная проблема имеет как фундаментальное, так и прикладное значение, причем она значима как для физиологии, так и для клинической практики. В физиологических условиях увеличенное сопротивление дыханию сопровождается многие формы профессиональной деятельности человека: использование индивидуальных средств защиты органов дыхания, кислородных масок, космических скафандров и др. В клинике обструктивный синдром наблюдается как при патологии верхних дыхательных путей с развитием характерного стенотического дыхания, так и при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, в патогенезе которых важную роль играет воспаление.

В последнее время возрос интерес физиологов и клиницистов к происхождению сенсорного восприятия затрудненного дыхания и сопутствующих механизмов одышки (диспноэ), традиционно рассматриваемой как ощущение нехватки воздуха, сопровождающееся изменением частоты, ритма и глубины дыхания. Респираторная резистивная чувствительность может существенно изменяться при патологии системы внешнего дыхания (заболеваниях лёгких, нарушениях со стороны костно-мышечного каркаса грудной клетки и др.). При этом изменения паттернов дыхания зависят как от рефлекторных механизмов, связанных со структурами самого респираторного аппарата, так и от газового состава крови и метаболических рефлексов сосудистых рефлексогенных зон и чувствительности нейронов дыхательного центра. Практика показывает, что

простые вентиляционные и механические параметры не всегда достаточны для объяснения переносимости (или непереносимости) ДРС даже у индивидов с одинаковой патологией. Появление ощущения нехватки воздуха и переносимость респираторной нагрузки может зависеть от индивидуальных особенностей организма, включая не только его морфофункциональные характеристики, но и субъективную (психологическую) составляющую. Поэтому оценка психологического статуса испытуемых в условиях резистивного дыхания является актуальным аспектом исследования эффектов ДРС. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о роли стрессогенных и провоспалительных эффектов, связанных с ДРС, а также возможность оптимизации переносимости физических нагрузок у спортсменов и неспортсменов с помощью дополнительной тренировки дыхательной мускулатуры с использованием методов ДРС.

Общепринято, что воспалительный процесс в дыхательных путях играет ключевую роль в повышении их резистивного сопротивления, вызывая параллельно иммунологически опосредованную острофазную реакцию с повышением экспрессии провоспалительных маркеров в клетках и развитием окислительного стресса. Однако автора заинтересовал вопрос о провоспалительных и окислительных процессах, развивающихся в организме вторично по отношению к самой процедуре ДРС. Следует отметить, что данные вопросы также обсуждаются в современной литературе по теме резистивного дыхания. Полагают, что индукция провоспалительного и прооксидантного сигналинга может быть ассоциирована со стрессорными механизмами, которые сопровождают резистивное дыхание, особенно при возрастающей нагрузке на дыхательную мускулатуру. Однако не все аспекты данного эффекта к настоящему времени известны, поэтому гипотеза о вовлеченности метабоорефлекса дыхательных мышц явилась одним из предметов изучения в работе И.С. Ракитиной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы И.С. Ракитиной состоит в том, что автором впервые показано, что реализация ступенчато возрастающих величин ДРС сопровождается разными уровнями восприятия одышки: у 31% испытуемых данный уровень был расценен как низкий; у 45% - как средний и у 24% - как высокий. Автором проведено исследование данного показателя в разных аспектах (возрастном, гендерном и др.), это

позволило установить, что субъективное восприятие одышки не было ассоциировано ни с уровнем физической активности испытуемых, возрастом, полом, индексом массы тела, ни с объективными показателями, характеризующими респираторную функцию легких.

Тем не менее, при анализе влияния возраста было установлено, что у испытуемых старшей возрастной группы в сравнении с молодыми пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного ДРС было выше, чем у представителей молодой возрастной группы. Исследование гендерных особенностей показало, что женщины хуже, чем мужчины, переносят респираторную нагрузку, несмотря на то, что у женщин регистрировалась меньшая работа дыхательных мышц по сравнению с мужчинами. Сравнение уровня затруднения дыхания на аналогичных величинах дополнительного респираторного сопротивления показало более высокий уровень одышки у женщин по шкале Борга.

При исследовании роли психологических характеристик личности в переносимости ДРС автором установлено, что у испытуемых с низким уровнем реактивной тревожности по сравнению с индивидами с высокой тревожностью процесс преодоления ДРС характеризовался рядом различий по ситуационным психологическим детерминантам: в частности, у них были более высокие показатели ощущения достигнутого успеха, мотивации, бодрствования, самочувствия, настроения. Переносимость дополнительного респираторного сопротивления испытуемыми с низкой тревожностью была выше, чем у испытуемых с высокой тревожностью.

В работе также показано влияние резистивного дыхания на показатели адаптивного иммунитета и концентрацию провоспалительных (острофазных) цитокинов в крови: 20-минутное резистивное дыхание на ДРС 40 и 60%P_{mt}max повышало уровень TNF α , IL-1 α , IL-1 β в крови, при этом существенных изменений сигнального белка NF- κ B в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов не выявлено.

Автором также продемонстрировано понижение активности антиоксидантов (супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы) и повышение показателей окислительного стресса (активность карбонильных производных белков и концентрация белковых SH-групп) при ДРС 60%P_{mt}max. Исследование маркеров гипоксии (HIF-1 α) и антиоксидантной/антивоспалительной активности (Nrf2) не выявило повышения уровней соответствующих белков в лейкоцитах.

Автором подтверждено, что комбинация длительных физических нагрузок у спортсменов и тренировки с дополнительным респираторным сопротивлением обеспечивает более существенное увеличение максимальной работоспособности, физической выносливости и максимальной произвольной вентиляции, чем традиционные методы тренировочного процесса без данного воздействия.

При изучении изменений переносимости ДРС при комбинированном действии резистивных и когнитивных нагрузок установлено, что выполнение двойной задачи в виде цветового и словесного теста Струпа (SCWT) в сочетании с дополнительным респираторным сопротивлением значительно снижает когнитивную точность и производительность у здоровых молодых людей.

Проведенные исследования позволили И.С. Ракитиной сформулировать представления о двух типах механизмов переносимости ДРС, исходя из многоуровневой организации адаптивных функций целостного организма. Согласно этим представлениям, механизмы адаптации к ДРС включают как специфические (прежде всего, механизмы внешнего дыхания), так и неспецифические (прежде всего, стрессорные) механизмы. При резистивном дыхании запускаются механизмы стресса, которые ранее были подтверждены характерным изменением гормонального профиля крови, а также активируются механизмы реализации окислительного стресса, который, как правило, сопровождает стрессорные ситуации разного генеза и может быть источником активации провоспалительных механизмов в результате повреждения реактивными кислородными радикалами клеточных структур и реакцией иммунной системы на эти повреждения. Автор полагает, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные в диссертации Ракитиной И.С. научные положения, выводы и рекомендации полностью отвечают цели и задачам исследования; они представляются обоснованными, что обусловлено корректным методологическим уровнем выполнения исследования. Для решения поставленных задач автором применен комплекс адекватных и верифицированных моделей, с использованием в качестве объекта

исследования практически здоровых людей разного возраста.

Для получения результатов в исследовании использовались как классические, так и современные физиологические, психофизиологические, иммунологические и биохимические методы. Достоверность данных подтверждается использованием адекватных методов статистического анализа с использованием лицензированного программного обеспечения.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из полученных автором результатов. Работа достаточно хорошо освещена в печати (всего 60 работ, из них 16 в профильных журналах, рекомендованных ВАК), а также апробирована и обсуждена на конференциях международного и национального уровня.

Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Ракитиной И.С. имеют не только теоретическую, но и практическую значимость. Так, в области фундаментальной науки полученные в исследовании данные существенно расширяют представления о физиологических механизмах переносимости резистивных дыхательных нагрузок у здоровых индивидов разного пола и разных возрастных групп. Результаты, полученные при исследовании возможности повышения переносимости ДРС путем тренировки инспираторных мышц или применения антиоксидантов, важны как для нормальной физиологии и других фундаментальных дисциплин, так и для практической медицины.

Положения и выводы диссертации используются в образовательной деятельности кафедр патофизиологии, фармакологии, биологической химии, общей гигиены ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в лечебно-диагностическом процессе медицинских организаций Вологодской области. По материалам работы оформлена заявка и получен патент на изобретение («Способ повышения переносимости увеличенного сопротивления дыханию», № 2749806 от 18.09.20).

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Ракитиной И.С. имеет традиционную структуру, соответствующую требованиям действующих нормативных документов. Диссертация включает следующие разделы: введение, 4 главы основной части (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение), заключение, выводы и

практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (483 источника, в том числе 400 зарубежных). Общий объем рукописи составляет 309 страниц.

Введение диссертации содержит обоснование актуальности темы исследования с характеристикой степени ее разработанности, формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы. Здесь же формулируются основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения о внедрении результатов работы и их апробации, личном вкладе соискателя.

В Главе 1 представлен подробный обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Рассмотрены специфические и неспецифические физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления. Особое внимание уделено имеющимся в литературе данным о механизмах окислительного стресса в условиях дополнительного респираторного сопротивления. Проанализированы механизмы метаболического рефлекса дыхательных мышц в условиях резистивных нагрузок, влияние дополнительного респираторного сопротивления на толерантность к физической нагрузке и влияние когнитивных нагрузок на переносимость дополнительного респираторного сопротивления. В обзор включены ссылки на значительное количество актуальных научных источников и рациональное использование иллюстративного материала.

В главе 2 - Материалы и методы исследования – автор подробно описывает объекты исследования, методологические и методические подходы к решению поставленных задач. Представлены сведения о формировании репрезентативной выборки, включавшей 295 человек, критерии включения и исключения испытуемых из исследования, детальные характеристики сформированных групп. Основным показателем была переносимость дополнительного респираторного сопротивления (по уровню восприятия одышки и длительности пребывания в условиях резистивных дыхательных нагрузок). Дополнительно оценивали основные характеристики системы внешнего дыхания и газообмена, активность дыхательной мускулатуры, функции кровообращения и напряжения регуляторных систем организма методом кардиоинтервалографии. Определяли активность прооксидантных/антиоксидантных и провоспалительных механизмов, включая уровень белков, регулирующих данные процессы на клеточном

уровне (с использованием метода вестерн-блот). Оценивали психофизиологический статус испытуемых, используя специальные опросники, а также конституционально-антропометрические данные. Подробно описываются методы получения данных, дается детальная характеристика используемых методических подходов, что делает работу ценной с точки зрения воспроизводимости методов для дальнейших работ по подобной тематике.

Методы статистической обработки данных, использованные в работе, адекватны поставленным задачам и подробно описаны в разделе.

В главе 3 изложены собственные результаты и их обсуждение. Структура главы составлена в полном соответствии с порядком постановки и формулировки задач. На большом экспериментальном материале детально рассмотрены характеристики переносимости резистивных дыхательных нагрузок, включая возрастные и гендерные особенности, а также влияние физической тренированности индивидов. Представлены данные, свидетельствующие об активации провоспалительных механизмов и окислительного стресса в условиях дополнительного респираторного сопротивления. Однако при этом не найдено существенного влияния дополнительного респираторного сопротивления на уровень таких внутриклеточных сигнальных белков как HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ b, характеризующих провоспалительный и антиоксидантный сигналинг; это позволило автору сделать вывод о том, что генерируемый при резистивном дыхании окислительный стресс возникает без предварительной окислительно-восстановительной сигнализации, т.е. носит вторичный характер. Следует отметить значительное количество и разнообразие графического и табличного материала, при этом все таблицы и рисунки содержат данные статистического анализа, позволяющие получить полное представление об исследовании и степени статистической значимости обнаруженных изменений.

В Главе 4 автором проведено обсуждение результатов исследования. При этом представлена собственная трактовка полученных результатов в широком сопоставлении с данными других авторов и в соответствии с современными научными представлениями о значении и возможностях используемых методов резистивного дыхания в норме и патологии с целью диагностики различных состояний, а также при использовании в тренировочном процессе у спортсменов.

Заключение содержит изложение основных итогов выполненного исследования и завершается описанием перспектив исследования и дальнейшей разработки темы. Полученные материалы структурированы в виде графических моделей, отражающих основные физиологические механизмы переносимости ДРС. Выводы соответствуют задачам и логически вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации конкретны и содержательны.

При знакомстве с текстом диссертации возникли следующие замечания и вопросы:

1. Почему при сравнении биохимических и иммунологических параметров в исследовании влияния антиоксидантов на ДРС сравнивали между собой только группы с ДРС? Логичнее было бы сравнивать разницу показателей до и после ДРС в группе «ДРС без антиоксидантов» и «ДРС после применения антиоксидантов».

2. В исследовании участвовали испытуемые разных возрастных групп, среди которых доминируют люди молодого возраста, по-видимому, студенты РязГМУ. Вместе с тем, в число участников попали лица подросткового возраста (16-18 лет) и пожилые испытуемые (мужчины и женщины старше 60 и 55 лет соответственно). С учетом такого возрастного состава, каким образом проводилась рандомизация в исследовании?

3. В исследовании участвовали испытуемые старше 55-60 лет. Насколько точно удалось соблюсти критерий невключения в исследование (по наличию хронических заболеваний), учитывая, что с возрастом частота таких заболеваний увеличивается?

4. Почему сигнальные белки NF-κB, NRF2 и HIF-1α определяли в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов, хотя известно, что их активность проявляется при транслокации в ядро клетки?

5. Наблюдалась ли корреляция между ситуативной (при ДРС) и личностной тревожностью испытуемых?

Заключение

Диссертация «Физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления» Ракитиной Ирины Сергеевны, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения,

совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области исследования физиологических механизмов переносимости дополнительного респираторного сопротивления у здоровых индивидов с учетом гендерного, возрастного, психофизиологического аспектов, с особым акцентом на механизмы, запускающие окислительный стресс и воспаление. Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями, внесенными постановлениями Правительства РФ от 16.10.2024 г., №1382), а ее автор, Ракитина Ирина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО
«Ижевский государственный медицинский
университет» Минздрава России



И.Г. Брындина

Дата: 15 апреля 2025 г.

Сведения об авторе отзыва:

ФИО Брындина Ирина Георгиевна

Эл. почта: patofiz@igma.udm.ru

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел.: +7 (3412) 52-62-01. Эл. почта организации: rector@igma.udm.ru, ur@igma.udm.ru, официальный сайт организации: <https://www.igma.ru/>

Подпись д.м.н., профессора И.Г.Брындиной заверяю.

Ученый секретарь ученого совета, д.м.н., доцент



С.А. Лукина