

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук, профессора Глазачева Олега Станиславовича на диссертационную работу Ракитиной Ирины Сергеевны «Физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления», представленную 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 темы исследования

Актуальность исследования продиктована важной ролью физиологических/патофизиологических эффектов дополнительного респираторного сопротивления (ДРС), которое возникает при использовании средств индивидуальной защиты органов дыхания, водолазных погружениях, кессонных работах, бронхиальной астме, ХОБЛ и других заболеваниях системы дыхания. Разработка мероприятий по повышению переносимости ДРС с учетом адаптационно-компенсаторных механизмов, возникающих при резистивном дыхании, позволит улучшить условия труда при работе в загрязненной атмосфере, под водой, при повышенном барометрическом давлении, существенно улучшить качество жизни больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания. В условиях действия ДРС происходит рефлекторная перестройка дыхательного рисунка (т.н. резистивное дыхание), которое в отсроченной перспективе адаптации снижает энергетику вентиляции и повышает переносимость резистивной нагрузки. Особенности адаптивных перестроек организма на фоне ДРС до конца не установлены, результаты основных исследований по данному вопросу носят противоречивый характер. Переносимость ДРС во многом связана с характером ощущений, возникающих при действии резистивных нагрузок. При этом не выяснены факторы, обуславливающие интенсивность одышки при ДРС. К числу таких факторов относится антропо-конституциональные характеристики и другие показатели,

недостаточно изученные в качестве механизмов переносимости ДРС. Процесс преодоления ДРС характеризуется возникновением ситуационных психологических характеристик, прежде всего тревожности, что требует изучения роли психологических детерминант в переносимости резистивных нагрузок. Кроме того, важным механизмом переносимости ДРС является окислительный стресс. Микроповреждения дыхательных мышц, вызванные резистивной нагрузкой, могут активировать иммунные процессы и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, способных формировать большое количество вторичных активных форм кислорода. Здесь важно выяснить, связаны ли окислительные процессы с повреждением дыхательной мускулатуры или обусловлены включением метаборефлекса, который включает дополнительные (вторичные) стрессорные механизмы. Таким образом, изучение физиологических механизмов переносимости разных величин ДРС с поиском путей повышения адаптивных возможностей человека в условиях резистивного дыхания представляется актуальным.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационное исследование Ракитиной И.С. отличается высокой степенью научной новизны. Так, установлено, что переносимость ДРС является производным от целого ряда адаптивных механизмов, возникающих в условиях резистивного дыхания, при котором запускаются механизмы окислительного стресса с индукцией воспалительного процесса. Подтверждением развития окислительного стресса является увеличение активных форм кислорода (повышение активности карбонильных производных белков, концентрации небелковых SH-групп, свободных жирных кислот, малонового диальдегида, гидроперекисей) и снижение антиокислительной активности (активности супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы, уровня каталаз и суммарной антиокислительной активности). На фоне окислительного стресса развивалось воспаление, о чем свидетельствует повышение провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-1 β), рост Т- лимфоцитов преимущественно за счет хелперной фракции с существенным нарастанием субпопуляции натуральных киллеров,

снижением цитотоксической фракции Т-лимфоцитов и увеличением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+).

Особенностью генерируемого при резистивном дыхании окислительного стресса является то, что он возникает без предшествующей окислительно-восстановительной сигнализации, т.е. носит вторичный характер. Об этом свидетельствует отсутствие в лейкоцитах испытуемых достоверных изменений уровня исследуемых сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B. Кроме того, лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДРС, не обеспечивала экспрессию генов антиоксидантной защиты *Cu/Zn-SOD* и *GPX1*.

Автор предположил, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц. Целью данного рефлекса являлось поддержание достаточной доставки кислорода к дыхательным мышцам для сохранения адекватного уровня легочной вентиляции и кислотно-основного гомеостаза. Активация дыхательного метабоорефлекса приводила, по версии автора, к стимуляции симпатoadреналовой системы, запускающей окислительный стресс и воспаление. Подтверждением данной гипотезы является уменьшение кровенаполнения скелетных мышц и увеличение тонуса симпатической нервной системы во время резистивного дыхания. Симпатическая активация скелетных мышц запускала окислительные и провоспалительные механизмы без предшествующей окислительно-восстановительной сигнализации (HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B). Стимуляция механизмов воспаления (TNF α , IL-1 α , IL-1 β) происходила преимущественно за счет дыхательного метабоорефлекса и приводила к снижению переносимости ДРС.

Двухмесячный курс антиоксидантной терапии в виде комбинации витамина Е, витамина А и витамина С достоверно уменьшал активные формы кислорода (уровень свободных жирных кислот, гидроперекисей и малонового диальдегида) и повышал показатели антиокислительной активности (уровень каталаз и суммарная антиокислительная активность). Эффекты резистивного дыхания, влияющие на изменения субпопуляций лимфоцитов (хелперной и

цитотоксической фракции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров) существенно смягчались антиоксидантами, что повышало переносимость ДРС.

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

Представленные в диссертационной работе Ракитиной И.С. научные положения, выводы, рекомендации являются обоснованными, соответствуют цели и задачам исследования. Обоснованность научных положений подтверждается корректной постановкой исследования и детальной интерпретацией полученных результатов. Работа выполнена на достаточном объеме исследовательского материала (295 испытуемых), что позволило сформировать 24 серии исследований. Среди основных групп методов следует выделить: психофизиологические методы; психологические методы; методы оценки функции внешнего дыхания, методики оценки газообмена, методы оценки функций кровообращения; оценки окислительных и антиокислительных механизмов; методы оценки иммунной системы; моделирование резистивного дыхания; моделирование физических нагрузок; математические методы. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации И.С.Ракитиной, определяется логической структурой исследования. Примененные автором методы исследования информативны, современны, достаточно точны и адекватны поставленным задачам. Достаточный объем материала, современные методы исследования и грамотный статистический анализ подтверждают обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе. Результаты работы были апробированы на 18 Всероссийских конференциях с международным участием и 9 Международных научно-практических конференциях.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Научная значимость диссертационного исследования Ракитиной И.С. подтверждается тем, что автором впервые показано, что реализация ступенчато возрастающих величин ДРС сопровождалась разными уровнями восприятия

одышки: у 31% испытуемых данный уровень был расценен как низкий; у 45% - как средний и у 24% - как высокий. Уровень восприятия одышки в указанных группах не был связан с оценкой уровня физической активности, с возрастом, полом, индексом массы тела, уровнем физической активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких. У испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного ДРС было выше, чем у представителей молодой возрастной группы. У представительниц женского пола наблюдалось более высокий уровень одышки по шкале Борга и низкое время переносимости дополнительного респираторного сопротивления относительно аналогичного показателя у мужчин. При этом у женщин регистрировалась меньшая работа дыхательных мышц по сравнению с мужчинами.

Автор показала, что процесс преодоления ДРС характеризовался рядом ситуационных психологических детерминант, а именно более высокими значениями уровня ощущения достигнутого успеха, мотивации, бодрствования, самочувствия, настроения у испытуемых с низким уровнем реактивной тревожности по сравнению с высоко-тревожными испытуемыми. Переносимость дополнительного респираторного сопротивления испытуемыми с низкой тревожностью достоверно выше, чем у испытуемых с высокой тревожностью.

Комбинация тренировки с дополнительным респираторным сопротивлением и длительными физическими нагрузками обеспечивает большую толерантность к физическим нагрузкам, чем традиционные методы физической тренировки.

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 снижало когнитивную точность и производительность у здоровых молодых людей.

Содержание работы, её оформление и завершенность

Диссертация представлена на 309 страницах, изложена в традиционной форме, состоит из введения, главы обзора литературы, главы с описанием объектов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и рекомендаций. Список литературы включает 483 источника, в том числе 400 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 рисунками, 29 таблицами.

Анализ введения. Введение диссертационной работы включает в себя все регламентированные ГОСТ 7.0.11-2011 основные структурные элементы. В данном разделе последовательно и подробно изложены актуальность исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи экспериментального исследования, описаны его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Также в разделе содержатся сведения о личном вкладе автора, описано внедрение результатов исследования в практику, приведены публикации по теме исследования, объем и структура работы.

В Обзоре литературы автор грамотно и квалифицированно представляет известные на данный момент сведения о специфических физиологических механизмах переносимости ДРС, выделив подразделы о механизмах восприятия ДРС и физиологические механизмы, обеспечивающие приспособление к дополнительному респираторному сопротивлению. Подробно разбираются механизмы окислительного стресса в условиях ДРС, особое внимание уделено роли окислительного стресса в патогенезе обструктивных заболеваний легких, характеристикам антиокислительных систем, их участия в интеграции окислительного ответа. Разбирается роль метабоорефлекса дыхательных мышц в переносимости резистивных нагрузок. Большое внимание уделяется влиянию ДРС на толерантность к физической нагрузке и переносимость когнитивных нагрузок. Стиль изложения, количество и набор проанализированных источников свидетельствуют о глубоком анализе проблемы.

Глава «Материалы и методы исследования» в полной мере отражает адекватность объекта, методологии и методов исследования его целям и задачам. Подробно описываются примененные в исследовании психофизиологические, физиологические, иммуноферментные и др. методы. Для анализа полученных данных использовались корректные статистические методы обработки, что обуславливает достоверность результатов.

Результаты исследования, приведенные в главе 3, в целом соответствуют цели работы и сгруппированы в соответствии с задачами. Значительное количество полученных автором собственных данных в достаточной мере проиллюстрировано таблицами, графиками и диаграммами, что позволяет получить консолидированное представление о проделанной работе.

В ходе исследования было установлено, что при изучении механизмов формирования окислительного стресса в условиях резистивного дыхания на разных величинах ДРС, автор столкнулась с весьма необычным феноменом – активация нейрогуморальных механизмов стресса без окислительное-восстановительной сигнализации таких важнейших транскрипционных факторов как HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B. Данные, основанные на изменении кровенаполнения сосудов ног у бегунов на фоне резистивного дыхания, позволяют предположить, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс, запускающий окислительный стресс и воспаление за счет повреждения локомоторной скелетной мускулатуры и внутренних органов. Таким образом, для эффективного повышения переносимости резистивных дыхательных нагрузок важно уменьшить проявления метабоорефлекса дыхательных мышц, как механизма, усиливающего развитие окислительного стресса и воспаления.

При обсуждении результатов автор проводит сопоставление полученных в исследовании данных с отраженным в литературных источниках современным состоянием вопроса, выявляя основные тенденции и объясняя полученные результаты.

В заключении диссертации автор иллюстрирует полученные данные двумя

системно-графическими моделями, отражающие физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления. И.С.Ракитиной было показано, что переносимость ДРС является производным от целого ряда адаптивных механизмов, возникающих в условиях резистивного дыхания. При этом отдельные механизмы оказывали стимулирующее действие, повышая переносимость ДРС, другие обладали тормозящим действием, снижая переносимость; наконец, выявлены механизмы, возникающие при действии ДРС, но не влияющие на уровень переносимости резистивных нагрузок.

Анализ выводов. Выводы диссертационного исследования Ракитиной И.С. обоснованы и сформулированы четко, полностью соответствуют задачам и логически вытекают из результатов работы.

Подтверждение полученных результатов диссертации в научных изданиях

По материалам диссертации опубликовано 60 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 16 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертационных исследований (11 статей в изданиях категорий К1 и К2), получен 1 патент РФ на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат имеет традиционные разделы, отвечает всем требованиям, полностью отражает суть исследования и основные положения диссертационной работы, содержит 16 рисунков и 3 таблицы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Диссертация является законченным исследованием, выполненным автором на высоком научном уровне. Содержание, структура и оформление

диссертационной работы Ракитиной И.С. в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В то же время, необходимо также высказать некоторые замечания и комментарии по организации исследования и оформлению работы.

1. Методологические и методические неточности:

- в качестве аргумента симпатической активации при метабоорефлексе автор использует динамику индикаторов вариабельности сердечного ритма (ВСР), однако из приведенных данных следует, что их значения до и после 5-минутного теста с ДРС не выходят за диапазоны условной нормы (например динамика индекса напряжения в пределах 40-70 у.е., что соответствует нормотонии). При этом сравниваются 2 группы разных обследуемых при дыхании с ДРС 40% и 70% (во втором случае – «больные»? - указано в тексте). Не указаны условия и длительность эпох регистрации кардиоинтервалограмм (как учитывали переходные процессы, которые не подлежат спектральному анализу?);
- при описании оценки динамики индикаторов воспаления и окислительного стресса не указано, как проводился забор крови – при последовательном выполнении теста дыхания ДРС 40% и 60% или с интервалом восстановления?
- для оценки субмаксимальной физической работоспособности у здоровых молодых людей, занимающихся спортом, автор применяет 6-минутный тест ходьбы – чем обоснован выбор теста?
- в анализе гипотензивных эффектов дыхания с ДРС автор приводит данные динамического наблюдения за группой обследованных ср.возраст 67 лет с исходной гипертензией, указывая на эффективность тренировок ДРС 80% в снижении значений диастолического давления, при этом никак не обсуждается коморбидность пациентов, медикаментозная терапия (отсутствовала?);
- для оценки кровенаполнения скелетных мышц автор применяет метод реоплетизмографии, оперируя параметром «скорости пульсаторного кровотока»
- что измеряется в этом случае по РПГ (в тексте приведены только относительные сдвиги в %)?

- в трактовке Табл.27 (с.188) автор отмечает повышение результативности тест 6-минутной ходьбы после 6-недельной тренировки с ДРС80%, но при этом при повторном тестировании отмечается значимо более высокие значения ЧСС и баллов по шкале Борга, то есть «физиологическая цена» выполнения нагрузки повышается. Не связано ли это с последствиями индукции окислительного стресса? И в целом, у всех обследуемых в этой серии донагрузочные значения ЧСС близки к 100 уд/мин – они выполняли тест после еще каких-либо упражнений?

2. В диссертации имеются стилистические неточности и необоснованное использование терминологии – «биоритмологическая оценка...» (о методе анализа ВСР), «хорошее общее состояние здоровья» и др., раздел 3.3 обозначен как «Роль показателей внешнего дыхания в адаптации к ДРС», но в нем представлена динамика электромиографических показателей, а вот сведений о динамике вентиляции легких при дыхании с ДРС разной степени нет; в разделе «Обсуждение» повтор абзаца – с.210 и 215. В целом это раздел громоздок, не структурирован, избыточен по интерпретации уже изложенных фактов.

3. В качестве дискуссии относительно роли метабоорефлекса в индукции окислительного стресса, хронического воспаления и механизмов адаптации к его проявлениям возникли вопросы.

- Автором отмечено, что в 20-мин. пробе дыхания с ДРС 40% и 60% у здоровых обследуемых отмечается индукция окислительного стресса, снижение активности антиоксидантных механизмов, повышение индикаторов хронического воспаления – отмечалась ли подобная динамика у всех обследованных?

- С другой стороны, для снижения уровня артериального давления у пожилых пациентов применялись 5-недельные тренировки 5 минут дыхания при ДРС 80% - не было ли риска спровоцировать стресс-индуцированное воспаление и негативные эффекты?

- Наконец, насколько известно, окислительный стресс индуцируется АФК и АФА, которые в умеренных концентрациях (например, при гипоксическом

кондиционировании, в фазы реоксигенации) также выполняют функцию сигналинга, в частности активации фактора NrF2 и повышение мощности антиоксидантных, противовоспалительных механизмов. В работе АФК индуцированной экспрессии транскрипционных факторов не выявлено - как это можно объяснить? Что значит вторичный характер его индукции?

- Как в вашей работе подтверждалась роль метабоорефлекса при резистивном дыхании?

- Какие виды/протоколы тренировок с ДРС вы можете предложить спортсменам для повышения выносливости? И зависит ли это от спортивной специализации?


Заключение

Диссертация Ракитиной Ирины Сергеевны «Физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления», 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 теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение по изучению физиологических механизмов адаптации к дополнительному респираторному сопротивлению с выделением факторов, обеспечивающих повышение переносимости резистивных дыхательных нагрузок, что имеет значение для развития физиологии и медицины. По своей актуальности, научной новизне и достоверности результатов исследования, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, 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 кафедры
нормальной физиологии Института
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского,
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Глазачев Олег Станиславович



(подпись)

Контактный телефон: +79161155729

e-mail: glazachev@mail.ru

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (495) 609-14-00

e-mail: glazachev_o_s@staff.sechenov.ru

сайт: <https://www.sechenov.ru>

