

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Овсянникова Евгения Сергеевича на диссертационную работу 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

Диссертационное исследование Ракитиной Ирины Сергеевны посвящено изучению физиологических механизмов, определяющих переносимость дополнительного респираторного сопротивления с выделением факторов, обеспечивающих повышение переносимости резистивных дыхательных нагрузок.

Актуальность проблемы адаптации к ДРС содержит три основных аспекта. Первый аспект связан с преимущественным изучением реакций на ДРС со стороны аппарата внешнего дыхания, газообмена, кровообращения, некоторых функций ЦНС. Сведения о динамике формирования иммунологических, метаболических, гормональных адаптивных механизмов на ДРС весьма скудны и порой противоречивы.

Второй аспект проблемы связан с формированием адаптивных реакций к резистивным нагрузкам. Следует отметить, что многочисленные концепции типов индивидуальной адаптации и адаптационных факторов риска были сформулированы относительно адаптации ко многим факторам среды (климат, температура, ортостаз, физические нагрузки и др.), но проблема формирования индивидуальных тактик адаптации к ДРС пока не решена. Кроме того, не решены проблемы изучения комбинированного действия ДРС к таким факторам как физические и когнитивные нагрузки.

Третьим, и на наш взгляд, решающим аспектом актуальности рассматриваемой проблемы, является отсутствие концепций возникновения на фоне

резистивного дыхания окислительного стресса и воспаления, которые являются основными патогенетическими факторами хронических обструктивных заболеваний системы дыхания. Особый интерес вызывает метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, значительно усиливающий проявления окислительного стресса во время резистивного дыхания.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку несмотря на отдельные работы, в которых описано адаптационные изменения в условиях дополнительного респираторного сопротивления, механизмы этих процессов остаются неизвестными.

В рамках диссертационного исследования впервые было изучено восприятия одышки на ступенчатое увеличение ДРС: 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 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. Повторное действие ДРС характеризуется уменьшением ощущения одышки, однако максимальное время резистивного дыхания при повторном тестировании не изменялось. Повторное тестирование испытуемых разными величинами ДРС не сопровождалось достоверными изменениями показателей работы дыхания. У испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного ДРС было выше, чем у представителей молодой возрастной группы. Обе возрастные группы демонстрировали примерно одинаковую резистивную чувствительность в условиях свободного дыхания или дыхания на минимальной величине базового дополнительного респираторного сопротивления.

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

Подробный анализ отечественной и зарубежной литературы позволил диссертанту получить объективное представление по исследуемой проблеме, а также сформулировать цель и определить задачи исследования.

Для достижения цели и решения поставленных задач был использован широкий спектр современных физиологических методов. Среди основных групп используемых методов следует выделить: психофизиологические методы (определение абсолютных и дифференциальных порогов чувствительности к ДРС;

переносимость ДРС по максимальному времени пребывания под резистивной нагрузкой; однозадачный цветовой и словесный тест Струпа (SCWT); визуальный аналог одышки); психологические методы (оценка текущего функционального состояния по самочувствию, активности, настроению (САН); оценка степени выраженности активационных, мотивационных и эмоциональных процессов (тест ФПС-2Т); шкала А для оценки ситуационной тревожности (тест STAI); шкала вербальной оценки одышки; шкала депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale, DASS); оценка физической активности с помощью опросника IPAQ (international questionnaire on physical activity); опросник диагностических симптомов (DSQ) наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов); методы оценки функции внешнего дыхания (измерение давления воздушных потоков; пневмотахометрия; измерение сопротивления воздухоносных путей; компьютерная спирометрия на базе спироанализатора Spirolab III SpO₂; поверхностная электромиография (ЭМГ); методики оценки газообмена (оксигемоплетизмография; потребление кислорода на базе спироанализатора Spirolab III SpO₂); оценка функций кровообращения (измерение системного АД; реоплетизмография, оценка вариабельности сердечного ритма); оценка окислительных и антиокислительных механизмов (выделение мононуклеарных лейкоцитов из периферической крови седиментацией в одноступенчатом градиенте плотности фикоколл-урографина; концентрация малонового диальдегида плазмы крови; оценка активности глутатионпероксидазы; определение активности супероксиддисмутазы (СОД); определение концентрации карбонильных производных белков; определение концентрации небелковых SH-групп; содержание свободных жирных кислот; определение гидроперекисей крови; общая антиокислительная активность плазмы; каталазная активность плазмы); определение экспрессии генов *Cu/Zn-SOD* и *GPX1*. Методы оценки иммунной системы включали: оценку субпопуляционного и популяционного состава лимфоцитов крови; концентрацию иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови; определение количества TNF; определение количества IL-1 α ; определение количества IL-1 β ; определение количества HIF-1 α ; определение количества NRF-2; определение количества Nf-K β в лейкоцитарной фракции крови. Моделирование резистивного дыхания включало: предъявление дозированных резистивных нагрузок; стандартизация ДРС по толерантности к пробе Muller; использование антиоксидантов для повышения переносимости ДРС; моделирование физических нагрузок: субмаксимальная выносливость к физической нагрузке с помощью теста

шестиминутной ходьбы (6MWT).

В работе использованы современные методы статистического анализа. По итогам диссертационной работы сформулированы выводы, которые соответствуют задачам исследования и отражают материалы диссертационного исследования.

Автором представлены обоснованные практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

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.

Практическая и научная значимость полученных результатов

В работе описан механизм формирования окислительного стресса: 20-минутное резистивное дыхание на ДРС 40 и 60%P_{тmax} повышало относительное количество провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β . Активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы на ДРС 60%P_{тmax} снижалась. Активность карбонильных производных белков и концентрация белковых SH-групп, напротив, на ДРС 60%P_{тmax} увеличивалась. Резистивное дыхание 40% и 60%P_{тmax} не вызывало достоверных изменений уровня исследуемых сигнальных белков NIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов. Генерируемый при резистивном дыхании окислительный стресс возникает без окислительно-восстановительной сигнализации, т.е. носит вторичный характер. Предполагается, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление. Таким образом, эффективная бронхолитическая терапия хронических заболеваний легких может блокировать метабоорефлекс дыхательных мышц как ключевой механизм развития окислительного стресса и воспаления.

Общая характеристика рецензируемой диссертационной работы, ее завершенность

Работа написана по традиционному плану. Диссертация состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Во введении дано обоснование актуальности темы, указаны степень

разработанности проблемы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология и методы исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы. Изложены как классические сведения о механизмах переносимости ДРС, так и современные данные касающиеся механизмов формирования окислительного стресса при резистивном дыхании, подробно представлены феномен метабоорефлекса с дыхательных мышц, и его влияние на окислительные процессы.

Во второй главе описаны материалы и методы, применяемые в исследовании. В главе тщательно и подробно описываются примененные в исследовании современные психофизиологические, физиологические, иммуногистохимические, иммуноферментные и др. методы. Для анализа полученных данных использовались современные и корректные статистические методы обработки, что является залогом высокой достоверности полученных результатов.

В третьей главе приведены полученные результаты, а в четвертой – их обсуждение.

Проведенные И.С. Ракитиной исследования позволили сформулировать представления о двух типах механизмов переносимости ДРС исходя из многоуровневой организации адаптивных функций целостного организма. Согласно этим представлениям, организация механизмов адаптации к ДРС включают как специфические (прежде всего, механизмы внешнего дыхания), так и неспецифические (прежде всего, стресс) механизмы. При резистивном дыхании запускаются механизмы окислительного стресса с индукцией воспалительного процесса. Генерируемый при резистивном дыхании окислительный стресс возникает без окислительно-восстановительной сигнализации, т.е. носит вторичный характер. Предполагается, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление. Таким образом, эффективная бронхолитическая терапия хронических заболеваний легких может блокировать метабоорефлекс дыхательных мышц как ключевой механизм развития окислительного стресса и воспаления.

Сформулированные выводы полностью отражают результаты исследования, отличаются четкостью формулировок и обоснованностью.

Особенно стоит подчеркнуть практические рекомендации, сделанные по итогам диссертационной работы, о необходимости использовать дополнительную

тренировку дыхательной мускулатуры с помощью интенсивной резистивной нагрузки для улучшения аэробной выносливости. Данное исследование показывает, что силовая тренировка мышц вдоха приводит к значительному увеличению как максимальной, так и субмаксимальной выносливости к физической нагрузке.

Кроме того, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки. Учитывая распространенность одышки и когнитивных нарушений при некоторых респираторных заболеваниях, исследования по оценке взаимосвязи между одышкой, тревожностью и когнитивными функциями у пациентов с хроническими заболеваниями легких могут обеспечить более точные стратегии реабилитации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о работе.

Замечания

В целом работа заслуживает положительной оценки. Возникшие при анализе настоящей работы замечания касаются изложения и оформления материала и не носят принципиального характера.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Как вы объясняете изменение активности сигнальных белков NIF-1 α и Nrf2 при наличии окислительного стресса на фоне действия дополнительного респираторного сопротивления?
- 2) Чем объясняется высокое влияние тревожности на переносимость ДРС?
- 3) Почему вы считаете метабоорефлекс дыхательных мышц главным источником окислительного стресса?
- 4) Какова клиническая значимость полученных результатов? Как они могут быть применены на практике для улучшения здоровья людей, работающих в условиях загрязненного воздуха?

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 решение важной научной проблемы по изучению физиологических механизмов компенсации дополнительного респираторного сопротивления 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:

профессор кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Овсянников Евгений Сергеевич

« 15 » 04 2026 г.

Подпись профессора кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, д.м.н., доцента Овсянникова Е.С. заверяю.

Начальник управления кадров

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России

Скорынин Сергей Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Почтовый адрес: 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10.

Телефон: 8 (473) 253-00-05. Электронный адрес: mail@vrngmu.ru

Официальный сайт: <https://vrngmu.ru/>