

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ракитина Ирина Сергеевна

**Физиологические механизмы переносимости дополнительного
респираторного сопротивления**

1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Бяловский Юрий Юльевич

Рязань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Специфические физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления.....	20
1.1.1. Механизмы восприятия дополнительного респираторного сопротивления.....	20
1.1.2. Физиологические механизмы, обеспечивающие приспособление к дополнительному респираторному сопротивлению.....	23
1.2. Окислительный стресс в условиях дополнительного респираторного сопротивления.....	32
1.2.1. Окислительный стресс в патогенезе обструктивных заболеваний легких..	32
1.2.2. Стресс как общебиологическое явление.....	36
1.2.3. Окислительный стресс как механизм адаптации и патогенеза.....	40
1.2.4. Активные формы кислорода (АФК) в развитии окислительного стресса...	41
1.2.4.1. Пероксид водорода и его роль в развитии окислительного стресса	42
1.2.4.2. Супероксид-анион.....	43
1.2.4.3. Гидроксильный радикал... ..	44
1.2.4.4. Синглетный кислород.....	45
1.2.5. Реакции организма на окислительный стресс.....	45
1.2.6. Ведущее значение антиокислительных систем в интеграции окислительного ответа.....	47
1.2.6.1. Супероксиддисмутаза.....	48
1.2.6.2. Каталазы.....	49
1.2.6.3. Пероксидазы.....	50
1.3. Роль метаболического дыхания дыхательных мышц в переносимости резистивных нагрузок.....	52
1.4. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на толерантность к физической нагрузке.....	59
1.5. Влияние когнитивных нагрузок на переносимость дополнительного респираторного сопротивления.....	73

1.6. Заключение по обзору литературы.....	76
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	80
2.1. Объекты исследований.....	80
2.1.1. Дизайн исследования.....	80
2.1.2. Этическое утверждение.....	80
2.1.3. Условия проведения исследования.....	80
2.1.4. Критерии соответствия.....	81
2.1.5. Формирование выборки исследования.....	81
2.2. Методические подходы.....	84
2.2.1. Целевые показатели исследования.....	85
2.2.1.1. Основной показатель исследования... ..	85
2.2.1.2. Дополнительные показатели исследования.....	86
2.2.1.3. Методы измерения целевых показателей.....	86
2.2.1.4. Особенности проведения основных методик исследования.....	89
2.2.1.4.1. Стандартизация дополнительного респираторного сопротивления (резистивных дыхательных нагрузок).....	89
2.2.1.4.2. Использование дозированных резистивных дыхательных нагрузок... ..	91
2.2.1.4.3. Определение абсолютных и дифференциальных порогов резистивной чувствительности.....	95
2.2.1.4.4. Блоттинг-анализ сигнальных белков и метаболитов окислительного стресса.....	97
2.2.1.4.5. Биохимические, иммунологические и генетические методы исследования.....	105
2.2.1.4.6. Биоритмологическая оценка напряженности неспецифических адаптивных механизмов.....	107
2.2.1.4.7. Компьютерная спирография.....	108
2.2.1.4.8. Методы объективной оценки одышки.....	109
2.2.1.4.9. Психологические измерения.....	111
2.2.1.4.10. Субмаксимальная выносливость к физической нагрузке.....	112
2.2.1.4.11. Использование когнитивных нагрузок.....	112
2.3. Методы статистического анализа экспериментальных данных.....	114

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	116
3.1. Характеристика переносимости резистивных дыхательных нагрузок.....	116
3.1.1. Параметризация и измерение переносимости дополнительного респираторного сопротивления.....	116
3.1.2. Субъективные оценки показателей переносимости разных величин ДРС.	116
3.1.3.Изменения переносимости дополнительного респираторного сопротивления при повторных измерениях.....	123
3.1.4.Роль конституционально-антропометрических показателей в механизмах переносимости ДРС.....	128
3.1.4.1. Стандартизация условий исследования как необходимый фактор для изучения механизмов переносимости ДРС.....	128
3.1.4.2. Возрастные особенности переносимости дополнительного респираторного сопротивления.....	129
3.1.4.3. Гендерные особенности переносимости дополнительного респираторного сопротивления.....	132
3.1.4.3.1. Гендерные особенности переносимости разных величин дополнительного респираторного сопротивления.....	132
3.1.4.3.2. Гендерные особенности переносимости разной продолжительности дополнительного респираторного сопротивления.....	137
3.2. Роль тревожности в переносимости дополнительного респираторного сопротивления.....	142
3.3. Роль показателей внешнего дыхания в переносимости ДРС.....	148
3.3.1. Изменения активности дыхательной мускулатуры в условиях разных величин дополнительного респираторного сопротивления.....	148
3.4. Роль системы кровообращения в переносимости ДРС.....	150
3.4.1. Изменения вариабельности сердечного ритма в условиях увеличенного сопротивления дыханию.....	150
3.4.2. Изменения артериального давления в условиях дополнительного респираторного сопротивления.....	154
3.5. Характеристика неспецифических физиологических механизмов переносимости ДРС.....	160

3.5.1. Воспаление и окислительный стресс в условиях дополнительного респираторного сопротивления.....	160
3.5.2. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на уровень сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ b.....	162
3.5.3. Стресс-механизмы в условиях резистивного дыхания.....	166
3.5.3.1. Влияние антиоксидантов на показатели окислительного стресса, вызванного резистивным дыханием.....	167
3.6. Изменение переносимости ДРС при комбинированном действии ДРС и физических нагрузок.....	171
3.6.1. Влияние тренировки с дополнительным респираторным сопротивлением на результаты бега на средние дистанции.....	171
3.6.2. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки.....	179
3.6.3. Влияние разных величин дополнительного респираторного сопротивления на субмаксимальную выносливость к физической нагрузке.....	183
3.7. Изменение переносимости ДРС при комбинированном действии ДРС и когнитивных нагрузок.....	189
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	241
ВЫВОДЫ.....	246
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На протяжении последних десятилетий не ослабевает интерес к реакциям организма на дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) [13, 44, 74, 77, 322, 453 и мн. др.]. Несмотря на это, исследования механизмов резистивного дыхания не потеряли своей актуальности в наше время и являются одним из приоритетных направлений в физиологии [1, 78, 221, 339 и др.] Ключевым фактором, обеспечивающим регуляцию дыхания в условиях ДРС является работа дыхательных мышц [9]. Из общего сопротивления дыханию, наиболее динамичным компонентом является аэродинамическое сопротивление, формируемое трением потоков воздуха в воздухоносных путях. Изучение физиологических механизмов преодоления ДРС имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. В последнее десятилетие установлена ключевая роль неспецифических адаптационных механизмов, прежде всего, окислительного стресса в механизмах переносимости ДРС.

Под переносимостью в физиологии понимается способность организма выдерживать какие-либо воздействия со стороны внешней или внутренней среды без нарушения своих основных функций [380]. При этом различают субъективную (связанную с субъективным восприятием фактора среды) и объективную (связанную с объективным изменением жизнедеятельности под влиянием фактора среды) формы переносимости. Переносимость ДРС включает субъективные и объективные показатели взаимодействия организма и среды [445]. Субъективная переносимость ДРС ограничивается возникновением одышки. Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании и состоит из качественно различных ощущений, различающихся по интенсивности. Этот симптом имеет многомерные аспекты, включая физиологические, психологические, социальные особенности и факторы окружающей среды, которые приводят к поведенческой реакции. У пациентов с дыхательной

недостаточностью одышка часто сопровождается отсутствием физической активности, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни [51, 114, 180, 292]. При этом оценки восприятия одышки, вызванной ДРС у здоровых людей, продемонстрировали широкую вариабельность. Пока нет ясности относительно зависимости возникающей одышки от уровня физического развития, возраста, пола, индекса массы тела, максимального давления в дыхательных путях и других условий.

В ряде работ были продемонстрированы существенные групповые различия между мужчинами и женщинами при оценке длительных инспираторных нагрузок [91, 483]. На основании данных исследований авторами предполагалось, что женщины и мужчины будут различаться в обработке и когнитивном анализе дыхания во время действия ДРС. Восприятие измененной дыхательной функции у женщин может быть более чувствительным, но менее специфичным, чем у мужчин [245]. Одышка воспринимается как более важный критерий для оценки качества жизни у женщин, чем для мужчин [218], и вносит больший вклад в качество жизни, чем у мужчин. В этой связи важным аспектом является поиск гендерных различий в субъективной оценке разных величин ДРС и переносимости резистивных дыхательных нагрузок.

Важно отметить, что индивидуальные различия в восприятии ДРС не всегда коррелируют с различиями в возрасте или показателями функции внешнего дыхания [141]. Низкая переносимость увеличенного сопротивления дыханию не может быть объяснена только как результат достижения любой из следующих переменных: вентиляция, дыхательный объем, частота, пиковое давление во рту, пиковая скорость вдоха, работа дыхательной мускулатуры и PCO_2 в конце выдоха [169]. Поскольку простые вентиляционные и механические параметры для объяснения переносимости (или непереносимости) ДРС были недостаточны, при определении компенсации у нагрузки каждого человека могут быть важны субъективные психологические факторы. Поэтому важным аспектом исследования эффектов ДРС является оценка психологического статуса испытуемых в условиях резистивного дыхания.

Степень разработанности темы

Традиционная биомеханика дыхания рассматривает дыхательный цикл как смену фазы вдоха, которая осуществляется в основном за счет сокращения диафрагмы, фазой выдоха, которая представляет пассивное уменьшение объема грудной клетки за счет эластической тяги легких и грудной клетки. При этом, в случае нагруженного дыхания, к сократительной функции диафрагмы подключаются дополнительные мышцы. Речь идет о поперечнополосатой мускулатуре грудной клетки, живота, гортани, глотки, носа [66, 109, 300]. Нарушения координированной работы дыхательных мышц в условиях ДРС, приводят к расстройству биомеханики дыхательного акта и увеличивает работу дыхания, что влечет усиление одышки [126, 306]. Подобные явления наблюдаются в клинической практике при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ), бронхиальной астме и других заболеваниях [251]. Ряд работ значительно расширили наши знания в этой области, зафиксировав роль возникающего метабоорефлекса дыхательных мышц [277, 441] во время действия ДРС, и определив потенциальные стратегии оптимизации работы дыхательной мускулатуры во время механической нагрузки [119]. Гипотеза о том, что тренировка инспираторных мышц, может повысить толерантность организма к физическим нагрузкам, была выдвинута нами и как способ повышения переносимости ДРС.

Повышенная генерация активных форм кислорода (АФК) может подавлять экспрессию генов, кодирующих компоненты дыхательной цепи, но может также действовать как стимул, активирующий провоспалительную передачу сигналов белками NF- κ B. Передача сигналов, инициируемая toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) и рецептором фактора некроза опухоли- α (TNF- α), приводит к активации пути NF- κ B, который связан со снижением митохондриального дыхания и подавляет активацию регуляторов транскрипции, которые способствуют биогенезу митохондрий. При этом, возникают специфические стрессогенные механизмы, связанные с метабоорефлексом дыхательных мышц [384].

Кафедра патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в течение

последних 30 лет изучает механизмы адаптации к ДРС с поиском факторов, повышающих переносимость резистивных дыхательных нагрузок, однако вопросы возникновения окислительного стресса и воспаления за счет метабоорефлекса с дыхательных мышц, остались без изучения. В настоящем исследовании показано, что генерируемый при резистивном дыхании окислительный стресс может возникнуть без окислительно-восстановительной сигнализации, т.е. носит вторичный характер. При этом лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДРС, не обеспечивает экспрессию генов антиоксидантной защиты. Предполагается, что утомление дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление на уровне скелетных мышц. Из этого вытекает, что эффективная тренировка дыхательной мускулатуры или бронхолитическая терапия хронических заболеваний легких может тормозить метабоорефлекс дыхательных мышц как механизм развития окислительного стресса и воспаления.

Цель исследования

Изучить физиологические механизмы, определяющие переносимость дополнительного респираторного сопротивления с выделением факторов, обеспечивающих повышение переносимости резистивных дыхательных нагрузок.

Задачи исследования

1. Оценить вариабельность восприятия одышки, вызванной ДРС.
2. Изучить восприятие одышки в условиях повторного применения разных величин ДРС.
3. Проанализировать роль возраста в переносимости ДРС.
4. Определить роль пола человека в переносимости разных величин ДРС.

5. Выделить психологические характеристики испытуемых, определяющие переносимость ДРС.
6. Охарактеризовать изменения вариабельности сердечного ритма в условиях разных величин ДРС.
7. Изучить влияние величины ДРС на механизмы окислительного стресса и воспаления.
8. Оценить влияние антиоксидантной терапии на показатели окислительного стресса, вызванного резистивным дыханием.
9. Охарактеризовать влияние тренировки дыхательной мускулатуры с помощью ДРС на спортивные результаты у бегунов-любителей.
10. Изучить изменения переносимости ДРС при комбинированном действии резистивных и когнитивных нагрузок.

Научная новизна

В ходе выполнения настоящего исследования впервые показано, что:

1. Реализация ступенчато возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления 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.
2. Повторное действие дополнительного респираторного сопротивления характеризовалось уменьшением ощущения одышки, однако максимальное время резистивного дыхания при втором тестировании не изменялось. Повторное тестирование испытуемых разными величинами дополнительного респираторного сопротивления не сопровождалось достоверными изменениями показателей работы дыхания.

3. У испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного дополнительного респираторного сопротивления (фракция Вебера) 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.

4. У представительниц женского пола наблюдалось низкое время переносимости дополнительного респираторного сопротивления относительно аналогичного показателя у мужчин. При этом 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 относительно мужчин.

5. Процесс преодоления дополнительного респираторного сопротивления 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.

6. Действие резистивной нагрузки приводит к росту показателей частоты сердечных сокращений (HR), индекса напряжения регуляторных систем (SI), при снижении вариационного размаха ($MxDMn$), моды (Mo) и показателя активности парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD), что указывает на сдвиг вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности. Анализ спектрально-волновых характеристик ВСР указывает на усиление вклада симпатической составляющей в регуляцию сердечно-сосудистой системы: снижаются значения высокочастотной составляющей (HF) от исходного к

постнагрузочному уровню и повышаются величины отношения мощности низкочастотного спектра к мощности высокочастотного спектра (LF/HF), и индекса централизации (IC).

7. 20-минутное резистивное дыхание на ДРС 40 и 60%P_{mmax} повышало относительное количество провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β . Активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы на ДРС 60%P_{mmax} снижалась. Уровень карбонильных производных белков и концентрация небелковых SH-групп, напротив, на ДРС 60%P_{mmax} увеличивалась. Резистивное дыхание 40% и 60%P_{mmax} не вызывало достоверных изменений уровня исследуемых сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B в лейкоцитарной фракции. Резистивные нагрузки 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}, достоверно не изменяют экспрессию генов *Cu/Zn-SOD* и *GPX1* относительно исходного донагрузочного значения

8. Эффекты резистивного дыхания, влияющие на изменения субпопуляций лимфоцитов и проявления окислительного стресса, существенно смягчались антиоксидантами.

9. Тренировка дыхательных мышц с помощью дополнительного респираторного сопротивления оказывала достоверное влияние на силу дыхательной мускулатуры, скорость объемного артериального кровотока в конечностях и спортивные результаты у бегунов.

10. 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 ДРС значительно снижало когнитивную точность и переносимость резистивных нагрузок у здоровых людей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширили теоретические представления о

физиологических механизмах переносимости ДРС. Исходя из многоуровневой организации адаптивных функций целостного организма, наши исследования позволили сформулировать представления о двух типах механизмов переносимости ДРС. Согласно этим представлениям, переносимость ДРС обусловлена специфическими (прежде всего, механизмами внешнего дыхания), так и неспецифическими (прежде всего, стрессорными) адаптационными механизмами. 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. С учетом роста симпатической активности и уменьшения кровенаполнения скелетных мышц, предполагается, что избыточная работа дыхательной мускулатуры формирует метабоорефлекс со стороны дыхательных мышц, запускающий окислительный стресс и воспаление. Таким образом, поиск эффективных механизмов снижения метабоорефлекса дыхательных мышц может снизить риск развития окислительного стресса и воспаления при действии ДРС.

Практическое значение работы заключалось в том, что управление механизмами переносимости ДРС можно осуществлять как в рамках специфических, так и неспецифических механизмов адаптации. К специфическим относятся механизмы обучения выработки оптимального режима резистивного дыхания, повышения физической тренированности, изменения психологических детерминант адаптации к ДРС и др. К неспецифическим – антиоксидантные и иммуномодулирующие воздействия, снижение метабоорефлекторных влияний со стороны дыхательной мускулатуры. Использование дозированных резистивных дыхательных нагрузок может улучшать функциональное состояние организма в физической культуре и спорте, лечении повышенного артериального давления. Результаты исследования могут использоваться в физиологии человека и животных, патофизиологии, лечебной физкультуре и спорте, пульмонологии.

Методология и методы исследования

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); оценка ситуативной и личностной тревожности (тест STAI, Спилбергера-Ханина); 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 спироанализаторов Spirolab III SpO₂; поверхностная электромиография (ЭМГ); методики оценки газообмена (пульсоксиметрия; 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 фиколл-урографина; концентрация малонового диальдегида плазмы крови; оценка активности глутатионпероксидазы; определение активности супероксиддисмутаза (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-Kb 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); математические методы: исследование нормальности распределения в выборках; исследование гомогенности дисперсий в независимых выборках; исследование внутригрупповых статистических свойств; исследование межгрупповых различий параметрическими методами; полный корреляционный анализ; многофакторный дисперсионный анализ параметрических данных; исследование межгрупповых различий непараметрическими методами; двухвыборочный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса непараметрических выборок; оценка вероятности случайности различия между выборками; определения вероятности события до определенного момента времени для анализа выживаемости.

Положения, выносимые на защиту

1. Переносимость ДРС определялась не только перцептивными механизмами восприятия резистивной нагрузки, но и аффективным компонентом, возникающим при резистивном дыхании.
2. Важным механизмом переносимости дополнительного респираторного сопротивления являлись механизмы окислительного стресса. Применение антиоксидантов эффективно в повышении переносимости резистивного дыхания.

3. Метабоорефлекс дыхательных мышц усиливал окислительные эффекты ДРС за счет включения дополнительных стресс-реализующих механизмов.

4. Комбинация физической тренировки с ДРС более эффективно повышала спортивные результаты и переносимость резистивных нагрузок, чем традиционные методы физической тренировки.

5. Одновременное выполнение резистивных и когнитивных нагрузок снижало точность и производительность когнитивной деятельности. При этом отмечается ухудшение переносимости ДРС за счет изменения качественных дескрипторов одышки.

Степень достоверности полученных результатов

В настоящей диссертации мы использовали рандомизированное наблюдательное поисковое исследование, предназначенное для оценки переносимости резистивных дыхательных нагрузок. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 09.10.2018 г и № 9 от 5.06.23). Все испытуемые оформляли и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Используемые критерии соответствия (критерии включения, исключения, исключения) позволили обеспечить статистически однородные группы для последующего анализа.

Исследуемые выборки формировались с использованием рекомендаций STROBE [455], что обеспечивало достаточную рандомизацию объектов исследования (www.randomization.com). Среди использованных целевых показателей исследования и основные и дополнительные показатели формировались с использованием современной диагностической базы.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась посредством лицензионного программного обеспечения.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и опубликованы в материалах: на XIV Всероссийской с международным участием Школы-конференции «Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания» (Санкт-Петербург, 2019); на II Международной научно-практической конференции (Уфа, 2020); на Международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» - получен диплом 1 степени (Москва, 2020); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2020); на юбилейной конференции, посвященной 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института (Томск, 2020); на II Научно-образовательном международном конгрессе Приоровские чтения – Ортобиология 2021, (Москва, 2021); на всероссийском мероприятии «Эстафета науки 2021» (Москва, 2021) представляла проект «Патофизиологическое обоснование мероприятий по повышению переносимости увеличенного сопротивления дыханию», который получил 2 место; на VII всероссийской научной конференции (Ижевск, 2021); получила диплом 1 степени участника международной научно-практической конференции (Тамбов, 2021); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А.Строева» (Рязань, 2022); на VII Международной научно-практической конференции «Вопросы науки и практики» (Москва, 2022); на конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» VI междисциплинарной Конференции с международным участием (Москва 2022); на международной научно-практической конференции Вопросы науки и образования (Тамбов, 2023) получила Диплом 2 степени; на всероссийском мероприятии «Эстафета науки 2023» (Москва, 2023) представляла проект «Физиологические механизмы резистивного дыхания», который получил 2 место; на XXIV съезде Физиологического общества им. И.П.Павлова (С-Петербург, 2023); на Межвузовском научном симпозиуме с международным участием,

посвященному 110-летию со дня рождения члена-корреспондента НАН Беларуси Н.И. Аринчина (Гродно, 2024); на всероссийском мероприятии «Эстафета вузовской науки 2024» (Москва, 2024) проект «Физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления», получил 1 место; на всероссийском мероприятии «Эстафета вузовской науки 2025» (Москва, 2025) проект «Резистивное дыхание и окислительный стресс», получил 3 место.

Внедрение результатов исследования в практику

Положения и выводы диссертации используются в образовательной деятельности кафедр патофизиологии, фармакологии, биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, общей гигиены ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в лечебно-диагностическом процессе медицинских организаций Вологодской области. Получен патент на изобретение («Способ повышения переносимости увеличенного сопротивления дыханию», № 2749806 от 18.09.2020).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен систематический обзор литературы по изучаемой проблеме, запланирован дизайн исследования, составлена программа исследования, проведены запланированные физиологические исследования, проведена обработка и интерпретация полученных данных, подготовка и оформление публикаций по диссертационной работе.

Связь задач исследования с основным планом научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа запланирована и выполнена в соответствии с

тематическим планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 309 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 483 источника, из которых 83 – отечественных и 400 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками, 29 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Специфические физиологические механизмы переносимости дополнительного респираторного сопротивления

1.1.1. Механизмы восприятия дополнительного респираторного сопротивления

В самом общем смысле восприятие – это обнаружение, организация и обработка сенсорной информации. Изучение внутреннего восприятия, или интероцепции, нацелено на ощущения, возникающие внутри тела, и может быть определено как включающее восприятие, происходящее от внутренних органов (например, сердца, желудка), а также процессы, связанные с ними, такие как дыхание [407, 468]. Интероцепция влияет на различные когнитивные процессы, включая сенсорное восприятие, принятие решений, память и эмоции [93, 146, 476], и все чаще рассматривается как основной фактор психического заболевания [93, 94, 270, 282]. Однако на сегодняшний день подавляющее большинство исследований интероцепции сосредоточено на области сердца, что ограничивает наше понимание других модальностей, таких как дыхательная или желудочная интероцепция.

Дыхательная интероцепция (респироцепция) представляет собой мультирецептивную модальность, которая особенно интересна из-за ее тесной связи с аффектом [123]. Подобно сердечной чувствительности, респироцепция представляет собой смесь множества различных висцеральных, тактильных и экстероцептивных сенсорных сигналов, в том числе сигналов, исходящих от гладкой мускулатуры диафрагмы, рецепции углекислого газа и активации рецепторов растяжения и барорецепторов по всей шее и грудной клетке [283, 450]. Хотя экстероцептивные сигналы могут быть задействованы в восприятии дыхания, здесь мы называем этот процесс респираторной интероцепцией, поскольку эти

сигналы в значительной степени обозначают состояние тела и, следовательно, интероцептивны по своей природе. Ощущение одышки или диспноэ является основным симптомом панического расстройства и тревоги [104, 163, 313] и, при этом, улучшают дыхательную осведомленность и контроль [465]. В отличие от желудочной или сердечной модальностей, дыхание часто поддается прямому сознательному доступу путем увеличения или уменьшения частоты дыхания, задержки дыхания или комбинации этих действий (например, синкопированное дыхание). Таким образом, возможность переобучения или иного улучшения респираторной осведомленности и контроля представляет значительный интерес. Кроме того, известно, что дыхательные циклы напрямую влияют как на сердечную, так и на желудочную деятельность посредством базовых рефлексов вегетативной нервной системы (примером является дыхательная синусовая аритмия). Таким образом, более глубокое понимание респираторного восприятия может предложить новые возможности для купирования известного интероцептивного дефицита, связанного с сердечными и желудочными ощущениями [283, 304], наблюдаемыми при тревоге, паническом расстройстве или необъяснимой с медицинской точки зрения симптоматике [158, 214, 232, 451]. Например, было показано, что как вдыхание углекислого газа [367], так и изопротеренол [275] вызывают тревогу у пациентов с паническим расстройством, что указывает на то, что симптом поддается модуляции как через дыхательные, так и через сердечные органы модальности.

Несколько методов использовались для изучения аналогов различных симптомов, связанных с дыханием. Вдыхание углекислого газа применялось для эффективной имитации гиперкапнии, накопления углекислого газа в крови, например, из-за хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или длительной задержки дыхания (например, во время ныряния). Кроме того, эффекты углекислого газа участвуют в развитии тревожных состояний и расстройства пищевого поведения [359, 369, 431]. Контролируемые упражнения, например, на велоэргометре, использовались для изучения одышки при физической нагрузке и начала гипервентиляции [320, 475].

Особый интерес вызывает происхождение ощущений, связанных с преодолением дополнительного респираторного сопротивления (резистивная респираторная интероцепция) [149, 269, 433, 451]. Фактически, в исследованиях более чем полувековой продолжительности, применялись резистивные дыхательные нагрузки самых разных форм и методологий, начиная от контура масляных бочек различного объема [453] и заканчивая фильтрами сетчатой конструкции [451]. Неэластическим сопротивлением дыхания можно управлять, добавляя или удаляя статические фильтры, имеющие небольшое аэродинамическое сопротивление. Резистивные нагрузки ранее использовались для изучения одышки, обструкции дыхательных путей и беспокойства [346, 456]. В некоторых исследованиях измерялось, как оценка величины (чаще с помощью шкалы Борга для оценки физического и эмоционального напряжения, по которой напряжение в каждом испытании оценивается по шкале от «отсутствия» до «максимального» [114] и воспринимаемое затруднение соотносятся с интенсивностью стимула как показателя реактивности [454, 461, 474]. Хотя по духу они схожи с парадигмами чувствительности к сопротивлению, эти меры реактивности были направлены на оценку субъективного восприятия стимулов или на то, насколько резко субъективное восприятие увеличивается с интенсивностью стимула, а не на объективную чувствительность к обнаружению присутствия стимула, или на то, насколько резко увеличивается обнаружение с увеличением интенсивности стимула. Ряд исследователей изучали резистивную экспираторную нагрузку, но в то время как экспираторная резистивная нагрузка влияет на уровень углекислого газа в крови, инспираторная нагрузка дает стабильные уровни содержания углекислого газа [175, 336, 386]. Этот метод можно сочетать с теоретико-сигнальными подходами и психофизическими методами, такими как процедуры адаптивной лестницы, для измерения перцептивной чувствительности к резистивным нагрузкам, индексации индивидуальной способности обнаруживать давление в дыхательных путях и мышечную силу в диафрагме.

Однако эти и подобные задачи имеют ряд недостатков. Используемые методы изменения ощущения и оценки ДРС страдают от недостаточной

детализации стимулов, так что полученные пороговые значения чрезвычайно зашумлены или ненадежны, и для их стабилизации требуется много попыток [268]. Кроме того, резистивные нагрузки могут быть по своей природе аверсивными, скрывающими взаимосвязь между объективным физическим обнаружением респираторных ощущений и связанным с ними субъективным аффектом. Эта комбинация гранулярности грубого стимула, приводящая к большему, чем необходимо, восприятию резистивных нагрузок, а также присущее высоким значениям ДРС аверсивное ощущение и длительное время тестирования (обычно более 60 минут в общей сложности) в совокупности делают эти задачи трудными для здоровых участников. Важно отметить, что эти задачи недоступны для многих клинических популяций, для которых эти меры были бы наиболее важными, например, для тех, кто страдает тревожными расстройствами или респираторными дистресс-синдромами (например, астма средней и тяжелой степени). Кроме того, классические методы позволяют только оценивать пороги и не предоставляют информацию о наклоне психометрической функции сопротивления дыханию, которая связана с точностью или неопределенностью процесса восприятия.

1.1.2. Физиологические механизмы, обеспечивающие приспособление к дополнительному респираторному сопротивлению

В современной жизни человек сталкивается с условиями резистивного дыхания, связанных с действием дополнительного респираторного сопротивления (ДРС). Резистивное дыхание возникает вследствие повышения аэродинамического сопротивления воздухоносных путей в физиологических и патологических условиях. Действие резистивных дыхательных нагрузок на организм отмечается во время погружения под воду в акваланге, работе в индивидуальных средствах защиты органов дыхания, использовании кислородных масок в авиации [34]. ДРС характерно для многих заболеваний бронхолегочного аппарата – бронхиальной астмы, хронических бронхитов и др. [27, 28, 59]. Это объясняет существенный рост

исследований, посвящённых анализу механизмов и закономерностей реакций системы дыхания на действие данного фактора. Значительно меньше внимания уделяется адаптивным изменениям, возникающим в целостном организме, в условиях взаимодействия различных структурных и функциональных элементов.

В качестве модели для таких исследований обычно применяются различные виды ДРС. Прежде всего, это резистивная (аэродинамическая, потоковая, неэластическая) нагрузка, которая наиболее часто используется в виде динамического сопротивления - когда вдох, выдох или обе фазы дыхательного акта осуществляются через узкую трубку или перфорированную диафрагму. Значительно реже используется т.н. пороговая резистивная нагрузка (статическое сопротивление), создаваемая, например, включением в дыхательную магистраль подпружиненного клапана и требующая для своего преодоления постоянного порогового усилия, независимого от скорости дыхательного потока.

Поскольку резистивные нагрузки вызывают специфические изменения в показателях системы внешнего дыхания, И.С. Бреслав и В.Д. Глебовский выработали соответствующие критерии оценки реакций аппарата регуляции дыхания на действие ДРС [13]. Вводя эти критерии, авторы исходят из того, что вся цепь процессов, которые происходят в аппарате, управляющем легочной вентиляцией, связана более или менее постоянными количественными соотношениями. Так, афферентная импульсация хеморецепторов вызывает пропорциональную интенсивности стимула активацию инспираторных нейронов дыхательного центра, и, как следствие, – возбуждение диафрагмальных и интеркостальных мотонейронов («моторный выход» центра). Эфферентная импульсация мотонейронов, в свою очередь вызывает адекватные по силе сокращения дыхательных мышц, результатом чего являются соответствующие перепады внутригрудного и внутриальвеолярного давления с поступлением в легкие эквивалентного объёма воздуха («вентиляторный выход» дыхательной системы).

При увеличении сопротивления дыханию эти отношения (передаточные

функции или коэффициенты усиления системы) меняются. Как будет показано ниже, для ДРС наиболее характерно уменьшение «вентиляторного выхода» при значительном увеличении «моторного выхода». Поэтому параметры «вентиляторного выхода» - минутная вентиляция легких, дыхательный объем, средняя скорость инспираторного потока в условиях резистивной нагрузки не дают адекватной информации об активности дыхательного центра и дыхательной мускулатуры [33, 125]. Для получения требуемых данных необходимо регистрировать показатели, непосредственно отражающие «моторный выход» системы внешнего дыхания.

В качестве подобного критерия используют электрическую активность межреберных мышц [88]. Однако такой способ дает скорее качественную, нежели количественную характеристику реакций дыхательной системы. Более адекватными показателями моторного выхода системы дыхания, на наш взгляд, могут служить следующие параметры:

а) активность диафрагмальных мотонейронов в виде эфферентной импульсации диафрагмального нерва [4] или же активность самой диафрагмы [226], однако данный показатель не отражает активности межреберных и других спинальных центров, вовлекаемых в дыхательный акт;

б) суммарное усилие, развиваемое дыхательной мускулатурой, измеряемое величиной пикового внутригрудного (внутриплеврального) инспираторного давления;

в) начальное (изометрическое) напряжение инспираторных мышц, регистрируемое либо по приросту отрицательного давления в просвете воздухоносных путей во время кратковременного перекрытия канала вдоха – по т.н. окклюзионному давлению $P_{0,1}$ [31], либо по максимальной скорости нарастания этого давления в момент начала вдоха – по т.н. максимальному (пиковому) инспираторному давлению [7]. Последний показатель, не требующий ни введения внутривещеводного зонда, ни окклюзии воздухоносных путей, многим исследователям представляется наиболее удобным, особенно в работе с людьми [8]. В последнее время в качестве меры нагрузки на вентиляторный аппарат при реализации ДРС используют интеграл напряжения-времени или

производное развиваемого внутригрудного или трансдиафрагмального давления по отношению к максимальному ($P_{m_i}/P_{m_{max}}$) [64, 65].

ДРС ведет, прежде всего, к замедлению газовых потоков в воздухоносных путях, поэтому вентилировать лёгкие более выгодно при редких дыхательных циклах, поддерживая требуемую альвеолярную вентиляцию за счет большего дыхательного объёма. Такая оптимизация дыхания при первом нагруженном вдохе происходит не сразу: вначале дыхательный объем уменьшен, хотя инспираторная фаза удлинена. Но в дальнейшем, величина дыхательного объёма восстанавливается до исходной и затем превосходит её. Дыхательные экскурсии урежаются. Указанная перестройка дыхательного рисунка является типичной для действия ДРС и ее отмечали почти все исследователи, моделировавшие резистивное дыхание. При включении ДРС в дыхательный контур, сразу возникают немедленные компенсаторные реакции, обеспечивающие сохранение объёма альвеолярной вентиляции, и в конечном итоге, достижение полезного приспособительного результата функциональной системы поддержания оптимального газового состава крови - газового гомеостаза [56, 70, 83]. Это, прежде всего, возрастание усилия, развиваемого дыхательными мышцами. В первую очередь повышается активность инспираторной мускулатуры, учащаются разряды работающих и вовлекаются «молчащие» двигательные единицы. В условиях действия резистивных дыхательных нагрузок перераспределяется центральная инспираторная активность и перераспределение моторных усилий дыхательной мускулатуры. Если незатрудненное дыхание человека в покое обеспечивается в основном сократительной активностью диафрагмы, то в условиях нагруженного резистивного дыхания, существенно возрастает вклад брюшных и вспомогательных респираторных мышц грудной клетки и шеи, что облегчает работу диафрагмы [2, 3, 60].

Каковы механизмы вовлечения различных мышечных групп в реакцию на ДРС?

Прежде всего, это гетерометрические механизмы регуляции длины мышечных волокон, т.е. способность самих мышц усиливать сокращение в ответ на их растяжение за счет увеличения АТФ-азной активности миозина при увеличении

количества «резервных мостиков», а также рефлекс компенсации нагрузки, свойственный межреберным мышцам. Его трактуют как результат рассогласования длины экстра- и интрафузальных волокон, которые через гамма-петлю приводят к дополнительной активации межреберных мотонейронов [29, 394]. Здесь участвуют и межсегментарные рефлексy, связывающие между собой реакции диафрагмы и межреберных (а также брюшных) мышц. В том случае, если вовлечения этих механизмов в адаптивный процесс оказывается недостаточным, развивается гиперкапния, которая в свою очередь служит дополнительным стимулом для повышения центрально-инспираторной активности.

Большую роль в адаптации к резистивным нагрузкам играют механизмы, обуславливающие перестройку дыхательного рисунка. Эта перестройка направлена на сохранение необходимого уровня альвеолярной вентиляции при минимуме усилий, обеспечивающих преодоление ДРС. Главной афферентной зоной формирования оптимального паттерна дыхания являются рецепторы растяжения легких. Ограничение скорости инспираторного потока при включении резистивной нагрузки, снижает стимуляцию данных рецепторов и уменьшает тормозную импульсацию, поступающую на вход дыхательного центра, что приводит к удлинению вдоха и повышению его объема [10, 11]. Важным механизмом перестройки дыхательного рисунка является участие нейропептидов реализации резистивного дыхания. В работе на кроликах было установлено, что повышение образующегося в дыхательных мышцах при резистивном дыхании кислых продуктов стимулирует мышечные хеморецепторы, активирующие эндогенную опиоидную систему мозга, что приводит к снижению активности дыхательного центра [206].

Диапазон переносимости кратковременных резистивных дыхательных нагрузок в значительной степени варьируют – от 76 до 680 см.вод.ст./л/с, что сопоставимо осуществлению дыхания через слой сухого песка толщиной от 16 до 92 см. Дыхательная мускулатура, особенно диафрагма, выносливее других скелетных мышц и относительно быстро восстанавливает свою работоспособность даже после интенсивного напряжения. Это объясняется как спецификой структуры ее волокон, так и особенностями ее нервной регуляции. И все же длительное

воздействие резистивных нагрузок на респираторную мускулатуру может приводить к ее утомлению, т.е. к утрате способности поддерживать требуемое усилие. Это объясняется ростом энергетической стоимости дыхания и увеличением потребления кислорода дыхательными мышцами, которое линейно связано с величиной инспираторной резистивной нагрузки.

Большинство исследователей, в качестве критерия функционального состояния использовало лишь единичные, наиболее значимые показатели системы дыхания. Так, в работе Л.Г. Головкина [73], установлено, что наиболее информативными показателями действия резистивных нагрузок оказались изменения пневмотахограммы, характеризующие деформацию временной, скоростной и объемной структуры дыхательного цикла, а также изменения минутного объема вентиляции, содержания углекислоты в альвеолярном воздухе, потребления кислорода и коэффициента его использования. В работе делается вывод о том, что устойчивость человека к ДРС определяется рядом факторов, основными из которых являются интенсивность и скорость изменения ДРС; параметры объемно-временной структуры дыхательного цикла; персональная переносимость резистивных нагрузок.

Ряд авторов в качестве интегрального показателя функционального состояния испытуемых в условиях ДРС предложили использовать коэффициент Сильвермана [409], представляющий собой отношение работы дыхания к внешней работе, однако «интегральность» такого показателя – относительна, т.к. его применение возможно в условиях энергетического нормирования внешней деятельности.

В настоящее время увеличилось количество исследований, посвященных изучению субъективных компонентов физиологических реакций на ДРС. Ведутся весьма оживленные дискуссии относительно патогенеза возникновения респираторных ощущений при включении сопротивления, в том числе наиболее важного в клиническом отношении явления – синдрома одышки. Значительное количество исследований посвящено структуре и характеристикам афферентных импульсов, поступающих из механо- и хеморецепторов системы дыхания в условиях резистивного дыхания. Отдельной проблемой является

психофизиологические механизмы формирования «дыхательных ощущений» для обеспечения работоспособности человека. За последние годы был предложен ряд методов объективной оценки возникающих ощущений, в большинстве своем основанные на аналоговом шкалировании. Генез возникающих при резистивном дыхании ощущений определяется преимущественно проприоцептивной стимуляцией со стороны дыхательной мускулатуры и отражает усилия, развиваемые дыхательными мышцами при преодолении ДРС. Объективным показателем таких усилий, наряду с ЭМГ – характеристиками дыхательной мускулатуры, являются перепады внутриротового давления, которые служат коррелятом возникающих «дыхательных» ощущений.

Следует отметить, что большую роль в формировании одышки при резистивном дыхании играет функциональное состояние разных отделов центральной нервной системы [50, 75]. Особое место здесь занимают кортикальные механизмы – физиологический субстрат осознанного восприятия соответствующей афферентной сигнализации. При этом, арсенал используемых психофизиологических и психометрических методик для изучения субъективного восприятия ДРС ограничен, прежде всего, это методы аналогового шкалирования, самоотчетов психологических опросов.

Говоря об исследованиях по изучению реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на действие ДРС, следует отметить, что их существенно меньше, чем работ, посвященных системе внешнего дыхания, хотя обе системы обеспечивают единую газотранспортную функцию. Изменения со стороны кровообращения на действие резистивных нагрузок весьма неоднозначны. При увеличении энерготрат со стороны дыхательных мышц при включении нагрузки, возникает мощный метаболический запрос, стимулирующий активность сердца. При этом увеличивается объемная скорость кровотока как за счет повышения ЧСС, так и за счет повышения ударного выброса. За счет изменений механики резистивного дыхания, существенно изменяются соотношения основных градиентов давления в системе грудная клетка-плевральная полость – легкие. Уменьшение инспираторного внутригрудного давления обеспечивает значительное присасывающее действие, увеличивая венозный возврат к сердцу.

При этом в разные фазы сердечного цикла изменяются размеры камер сердца и давление в его полостях. При включении значительных по величине резистивных дыхательных нагрузок, наблюдаются весьма существенные изменения гемодинамики. Например, во время маневра Мюллера среднее правопредсердное давление снижается с 7 ± 1 до -17 ± 4 мм рт. ст., а левожелудочковое давление конечное диастолическое давление с 12 ± 4 до 3 ± 3 мм рт. ст. При значительных комбинированных нагрузках на систему внешнего дыхания и сердечно-сосудистую систему, например, при сочетании резистивных и физических нагрузок, возникает снижение минутного объема кровообращения преимущественно за счет уменьшения ударного объема сердца.

Огромную роль в регуляции дыхания при ДРС играют кортикальные механизмы. Так, если неожиданно включить значительную резистивную нагрузку, объем очередного вдоха у человека может оказаться уменьшенным, но при повторных предъявлениях той же нагрузки, объём первого нагруженного вдоха может быть увеличенным, в силу образования временной связи. Подтверждением участия коры больших полушарий в формировании резистивного паттерна дыхания доказывается формированием вызванных потенциалов в ответ на включение ДРС. С другой стороны, по мере привыкания к действию резистивной нагрузки, исчезает, наблюдаемая у некоторых субъектов гипервентиляция, ярче проявляется замедление и углубление дыхания. В такого рода реакциях человека на ДРС велик вклад «произвольного», осознанного компонента. К этому выводу приводит, в частности, анализ изменений ЭМГ-активности дыхательных мышц у испытуемых, тренированных к расслаблению респираторной мускулатуры во время включения резистивной нагрузки. По мнению И.С. Бреслава и Г.Г. Исаева [12], даже небольшое увеличение сопротивления дыханию воспринимается человеком как угроза нормальному осуществлению этой функции. Он способен распознать прирост ДРС всего на 0,5 см.вод.ст./л/с.

Важно отметить, что осознанное формирование резистивного дыхания является важным элементом в реакции бодрствующего человека в ответ на включение резистивной нагрузки. Подтверждением этому является уменьшение или полное отсутствие резистивной перестройки дыхательного рисунка во

погружения пациента в сон или наркоз, либо при органических поражениях коры больших полушарий мозга, и очень значительное снижение легочной вентиляции при включении ДРС у новорожденных.

Таким образом, резистивное дыхание, возникающее в условиях ДРС, является многокомпонентной реакцией, возникающей с участием условнорефлекторных механизмов. Любые способы повышения адаптивных возможностей человека к ДРС – повышение устойчивости к резистивным нагрузкам предполагают участие неспецифических адаптационных механизмов (концепция «переноса адаптационного эффекта» [61]. В течение последних 30 лет сотрудники кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России изучают вопросы адаптации организма к ДРС. Диссертация Бяловского Ю.Ю. [15] посвящена системной организации адаптивной деятельности организма в условиях действия резистивных нагрузок. Автор показал, что срочная адаптация к ДРС характеризуется достижением доминирующих социально-детерминированных потребностей при обязательном сохранении газового гомеостаза организма. Результатом долговременной адаптации к ДРС, являлось оптимальное соотношение между достижением показателей социально-детерминированной деятельности и снижением работы дыхательной мускулатуры. Эти выводы позволили осуществить поиск способов и средств, повышающих приспособительные возможности работающих в условиях ДРС. Работа Шустовой С.А. [82] касалась системных механизмов поддержания гомеостаза в условиях ДРС. Автором показано, что величина действующего ДРС существенно влияет на показатели гомеостаза: резистивные нагрузки в диапазоне 20-40% $P_{m\max}$ формировали гипокоагуляционный и фибринолитический эффекты, а ДРС в диапазоне 60-80% $P_{m\max}$ вызывало повышение свертывания крови и угнетение фибринолиза. Диссертационное исследование Князева О.В. [41] посвящено изучению неспецифических иммунологических механизмов, возникающих в условиях резистивных дыхательных нагрузок. Автор показал, что низкие величины ДРС преимущественно тормозили механизмы неспецифической иммунологической резистентности, в то время как значительные по величине ДРС – стимулировали эти механизмы. В работе Булатецкого С.В. [14] неспецифические

механизмы адаптации к ДРС были использованы для отбора курсантов к профессиональному обучению. Автор показал, что умеренные величины ДРС (20-40% $P_{m\max}$) запускали преимущественно стресс-лимитирующие механизмы, а высокие (60-80% $P_{m\max}$) – стресс-реализующие механизмы адаптации. Обобщая полученные сотрудниками кафедры сведения, необходимо указать, что центральным звеном неспецифических адаптационных механизмов к ДРС являлись механизмы стресса. Для их оценки рассмотрим участие механизмов окислительного стресса в реакциях на резистивные дыхательные нагрузки.

1.2. Окислительный стресс в условиях дополнительного респираторного сопротивления

1.2.1. Окислительный стресс в патогенезе обструктивных заболеваний легких

Окислительный стресс, вызванный выработкой активных форм кислорода (АФК), характеризуется дисбалансом между образованием и удалением этих форм. Этот окислительно-восстановительный дисбаланс доказан в качестве патогенетического фактора хронических обструктивных заболеваний легких.

Увеличение работы дыхательных мышц характерно для напряженных физических упражнений всего тела, обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы, а также во время усиленного дыхания с сопротивлением потоку [55]. Резистивное дыхание требует осуществления вдоха с ДРС, что приводит к увеличению мощности работы диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц для преодоления возникающей резистивной нагрузки.

Активные формы кислорода (АФК) образуются в виде продуктов в нормальных физиологических условиях вследствие частичного восстановления молекулярного кислорода [324]. Окислительный стресс определяется как

макромолекулярное окислительное повреждение с нарушением окислительно-восстановительной сигнализации и обычно является результатом чрезмерной продукции АФК, нарушений митохондриальной энергетической продукции, дисбаланса окислительных и антиокислительных процессов или комбинации этих факторов [354]. Мишенями АФК, образующихся во время оксидативного стресса, являются клеточные биомолекулы, прежде всего липиды, белки, углеводы и ДНК [324, 354]. Непосредственно оценить уровень окислительного стресса довольно сложно, ввиду высокой реактивности АФК с очень быстрым периодом полураспада. В этой связи применяют косвенную методику их оценки, основанную на динамике уровня свободных радикалов, вторичным детергентам липидов, белков и нуклеиновых кислот, а также через оценку антиокислительных процессов [344]. Поэтому для параметризации окислительного стресса крайне важно определить надежные индикаторы оксидативных процессов [344]. Исходя из системной организации окислительных механизмов, их маркеры могут отражать деятельность как антиокислительной системы (например, активность глутатион-пероксидазы, препятствующий накоплению вторичных детергентов и активность супероксиддисмутазы (СОД), акцептирующей супероксид-радикалы), так и системы окисления (определение концентрации восстановленных небелковых тиоловых групп, свидетельствующие об окислительных метаболических нарушениях, а также измерение карбониллов белка в качестве маркера окислительной модификации белковых молекул) [424].

ХОБЛ в настоящее время является серьезной и растущей проблемой здравоохранения и выступает третьей по численности причиной смерти во всем мире, включая Российскую Федерацию [78]. Имеются убедительные доказательства того, что патофизиологические механизмы развития ХОБЛ включают запуск воспаления и окислительного стресса [143]. Воспалительные реакции, возникающие в легких на бактериальную или вирусную инфекцию, служат мощным триггером для генерации АФК или активных форм азота, которые вызывают окислительный стресс [242]. Оба типа радикалов способны вызывать окислительное повреждение белков, липидов и ДНК. У пациентов с ХОБЛ были

обнаружены высокий уровень перекиси липидов, малонового диальдегида или карбонила белка и низкая концентрация глутатиона или общей антиоксидантной способности (АОС), что значимо коррелируют с тяжестью заболевания или величиной ДРС [447].

Окислительный стресс вносит свой вклад в патогенез ХОБЛ. Сообщалось об окислительной стимуляции экспрессии провоспалительных интерлейкинов (IL-1 α , IL-1 β), а также фактора некроза опухолей (TNF) в легочной ткани пациентов с ХОБЛ [342]. В этой связи важно исследовать регуляцию активности провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β в условиях окислительного стресса при обструктивных нарушениях дыхания.

Окислительный стресс на фоне действия ДРС в качестве ведущего механизма обусловлен метаборефлексом со стороны дыхательных мышц, подвергающихся инспираторным резистивным нагрузкам, причем величина окислительного стресса зависела от величины ДРС [324]. Комбинация антиоксидантов снижает реакцию плазменных цитокинов у людей после инспираторной резистивной дыхательной нагрузки на уровне 75%P_{mtmax} [420]. Существенно, что разная интенсивность АФК по-разному влияет на силу дыхательных мышц: незначительный уровень АФК повышает силовые возможности скелетных мышц [368], в то время как интенсивные окислительные стимулы, например, при действии интенсивных резистивных нагрузок [420], значительно уменьшает работоспособность дыхательной мускулатуры. Подтверждением этих фактов являются результаты экспериментов на животных, показавших, что свободные радикалы, высвобождавшиеся из утомленной диафрагмы, способствуют утомлению всех дыхательных мышц [447]. Превентивный прием в качестве антиоксиданта N-ацетилцистеина перед использованием значительных по величине резистивных дыхательных нагрузок или перед проведением напряженной физической деятельности, может уменьшить возникающее утомление диафрагмы [181]. Отмечено, что утомление диафрагмы на фоне окислительного стресса может иметь весьма пагубные последствия - у больных с тяжелой ХОБЛ часто развивается дыхательная недостаточность вследствие интенсивного утомления дыхательных

мышц [329]. Приведенные выше исследования подтверждают, что окислительный стресс может развиваться вследствие утомления дыхательных мышц в условиях реализации значительных величин резистивных дыхательных нагрузок.

Окислительный стресс является важным патофизиологическим механизмом развития ХОБЛ через инициацию хронического воспаления, ремоделирование паренхимы легких и усиление гипоксемии [105]. Показано, что окислительный стресс при ХОБЛ связан главным образом с экспрессией белков HIF-1 α , сигнальным каскадом НАДФН-оксидазы (NOX)4-Nrf2 и сигнальным путем NF- κ B [296]. Фактор 1 α , индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), является основной регуляторной молекулой, участвующей в различных механизмах, возникающих в результате низкого парциального давления кислорода (PO₂). HIF-1 α запускает несколько ответов на гипоксию, регулируя экспрессию ряда генов, которые влияют на процессы синтеза белка, связанные, среди прочего, с ангиогенезом, эритропоэзом и метаболической регуляцией [198, 400].

Ядерный фактор, родственник эритропоэтину-2 (Nrf2) представляет собой белок, обнаруженный во всех клетках человеческого организма. Он активируется, переносится в ядро и связывается с ДНК элементами антиоксидантного ответа. Будучи регулятором антиоксидантной системы, он усиливает экспрессию гемоксигеназы-1, снижая окислительный стресс. Активируемые Nrf2 метаболиты, включая Fe²⁺ и биливердин, могут предотвращать чрезмерное окисление липидов и белков путем удаления свободных гидроксильных радикалов, синглетного кислорода и супероксидных анионов и вносить существенный вклад в противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптозное действие [129].

Сигнальный путь NF- κ B играет ключевую роль в индукции воспаления при ХОБЛ. Сигнальное действие NF- κ B достигается путем активации белка-ингибитора каппа В (I κ B) [452] для убиквитинирования I κ B. В результате убиквитинирования I κ B NF- κ B высвобождается из комплекса NF- κ B/I κ B, активируется, обнажает домен ядерной локализации, образуя димер p50/RelA и связывается с генами-мишенями через субъединицу p50, тем самым иницируя экспрессию мишеней, таких как TNF- α и IL-1, вызывающих воспалительные

реакции [162].

Фактор 2, связанный с эритроидным ядерным фактором - 2 (Nrf2, NFE2L2), является основным внутренним регулятором цитопротекторных реакций на окислительный стресс [335]. Действуя как главный фактор транскрипции, он регулирует экспрессию различных антиоксидантных генов, включая НАД(Ф)Н-дегидрогеназу (хинон 1) (NQO1), гем-оксигеназу (НО)-1 (HMOX1), тиоредоксинредуктазу 1 (TXNRD1), глутатионпероксидазу (GPX1) и супероксиддисмутазу 1 (SOD1) через сигнальный путь элемента антиоксидантного ответа (ARE) [2]. Белок-репрессор Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1 (Keap-1) блокирует зависимую от Nrf2 транскрипцию в базальных условиях. Окислительный стресс вызывает ядерную транслокацию Nrf2, тем самым регулируя экспрессию целевого гена [323]. Исследования на животных и людях показали, что Nrf2/ Keap-1 и их целевые гены защищают от воспаления и окислительного стресса, вызванного бронхообструкцией, при этом нарушение Nrf2 у мышей приводит к усилению бронхообструкции [143].

Данных о влиянии резистивного дыхания на индукцию воспаления и окислительного стресса у здорового человека немного. У здоровых людей инспираторное резистивное дыхание приводит к повышению в плазме уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 1 β (IL-1 β) и IL-6 [445], и стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к (путем расщепления проопиомеланокортин) в высвобождении адренкортикотропного гормона и β -эндорфина [471]. Таким образом, резистивное дыхание может индуцировать воспаление и окислительный стресс даже у здорового человека.

1.2.2. Стресс как общебиологическое явление

В науках о жизни не существует общего определения стресса. В контексте окружающей среды термин «стресс» относится к внешним факторам, нарушающим

внутренний гомеостаз организма. В контексте организма стресс рассматривается как краткосрочные или долгосрочные физиологические, метаболические и молекулярные изменения, вызванные неоптимальными внутренними факторами или факторами окружающей среды [111, 289]. Стресс можно описать несколькими признаками.

В контексте окружающей среды стресс неоднороден; большое разнообразие факторов может вызвать стрессовое состояние. Существуют абиотические факторы - физико-химические свойства окружающей среды и биотические факторы - взаимодействие с организмами [226]. Деятельность человека приводит к абиотическому стрессу либо прямо (например, загрязнение окружающей среды, урбанизация), либо косвенно (например, глобальное потепление, изменения в экосистеме). Можно выделить факторы, вызывающие кратковременный стресс (факторы с низкой интенсивностью или редкие), и хронический стресс (факторы с высокой интенсивностью или избыточной) [358].

В контексте организма стресс биполярен. Оптимальный уровень фактора находится в узком диапазоне, и каждое отклонение от оптимума в сторону более низкого или более высокого уровня фактора вызывает стресс в организме. Один и тот же абиотический фактор может иметь два крайних значения, например, свет - низкий уровень или избыток; температура - холод или жара; вода - засуха или наводнение; минералы - низкое содержание питательных веществ или соленость и высокий уровень тяжелых металлов; газовая атмосфера - низкий или высокий уровень CO_2 , O_2 , нормоксия, гипоксия и т. д.

В контексте организма стресс неизбежен и естественен. Нестрессовый статус редко известен априори. Организмы испытывают стресс и реагируют на него, в то время как стрессоустойчивость, акклиматизация или адаптация могут определять их потенциал роста, развития, размножения и выживания в определенных условиях. Стратегии выживания во время стресса требуют сбалансированного распределения энергии между сигнальными путями, ответственными за рост или акклиматизацию/защитные реакции [408]. Состояние организмов зависит от ряда сигнальных путей, поскольку на организмы одновременно воздействует множество

различных стрессовых факторов или один и тот же фактор, возникающий в разное время, оказывает длительное воздействие. Некоторые сигнальные пути перекрываются, поскольку энергия, необходимая для отдельных механизмов при каждом отдельном факторе, будет непропорциональна результату защиты или акклиматизации [408]. Стресс оказывает влияние на каждом уровне сложности организма: от молекулярного и физиологического, через межорганеллярный, межклеточный или межорганный, до взаимодействий между организмами [363]. Учитывая взаимодействие факторов окружающей среды и организмов, стресс синхронен. Факторы внешней среды колеблются по своей интенсивности, частоте, выраженности во времени и интервалах, воздействуют на организмы прямо или косвенно, первичным или вторичным образом, вызывают обратимые (акклиматизация) или необратимые (адаптация или гибель) изменения. Множественные сигналы могут иметь аддитивный эффект, но они также могут вызывать реакцию в меньшей степени, чем каждый отдельный фактор. Таким образом, тренированность организма определяется синхронизацией обмена веществ и обеспечением наиболее оптимальных реакций [482]. Стресс относителен, так как один и тот же уровень стресса может инициировать реакцию в зависимости от состояния организма; в некоторых случаях один и тот же фактор может иметь отрицательный, нейтральный или положительный эффект. Низкий или умеренный стресс улучшает рост, развитие и защитные реакции организма [279, 426]. Это является результатом метаболического стресса, определяемого накоплением метаболитов, которые, в свою очередь, влияют на изменения гормонов, активных форм кислорода (АФК) и профиля экспрессии генов. Например, накопление АФК митохондриях клеток вызывает ретроградную передачу сигналов, а затем системную приобретенную акклиматизацию, защиту посредством прямого воздействия АФК на патогены или системную приобретенную устойчивость [307] и даже индукцией внутривидовой и межвидовой сети приобретенной акклиматизации. Периодическое повышение и снижение АФК (стресс и оптимальные условия) может способствовать более эффективному накоплению метаболитов стресса, в то время как применение

антиоксидантов может ухудшить некоторые механизмы стресса. Природа этих механизмов аналогична физической форме человека и животных после физических упражнений, а также приобретенному иммунитету после вакцинации [152]. Напротив, чрезмерный стресс, физические упражнения или вирулентность патогена приводят к тому, что количество АФК неадекватно нейтрализуется антиоксидантами. Затем АФК могут вызвать кумулятивное повреждение клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот, повысить чувствительность клеток и привести к конечному результату, т. е. к гибели клеток. Стресс является динамическим состоянием, поскольку факторы стресса влияют на антистрессовые процессы внутри организма [331]. Тип клеточного механизма (например, приводящий к адаптации, акклиматизации, вмешательству, активной защите) является результатом обратной связи между внешним стрессом (типом и уровнем) и фактическим внутренним состоянием (возможностями) организма, что, в свою очередь, является результатом условия роста до воздействия стрессового фактора [279, 408]. Если порог стресса превышает способность организма сбалансировать обмен веществ, смерть наступает на уровне клетки, ткани, всего организма или даже всего сообщества.

Учитывая методологический подход, используемый для определения стрессового статуса, стресс является переменной, зависящей от метода. Стресс в живых организмах, распознаваемый на уровне химических реакций, существенно не отличается от реакций, протекающих в пробирке [190]; таким образом, стресс можно анализировать в упрощенной и искусственной системе. Применяется другой методологический подход, учитывающий, что организм функционирует в четырех измерениях сложности (3D-структура и время). Многоклеточный (3D структура) организм контролирует активную акклиматизацию и защиту (во времени). В результате может быть инициирована реакция «бей или беги» для организмов, способных двигаться (например, животных, людей), или реакция «защиты без смерти» у организмов, которые не могут двигаться (например, растения). Далее, в более сложном организме (например, животных) «стресс» используется для описания переживания, что требует выбора стратегии реагирования на основе

восприятия, расчета и оценки возможностей. В этих случаях методы изучения стресса резко отличаются от методов, применяемых на более низком уровне сложности организма.

1.2.3. Окислительный стресс как механизм адаптации и патогенеза

Кислород – активный химический элемент, который постепенно накапливался в атмосфере и во всех органических молекулах вместе с ранним формированием жизни (между 2,8 и 1,8 миллиарда лет назад [459]). Как следствие, кислород присутствует в химических реакциях организма даже при низком уровне газообразного кислорода.

Кислород в основном состоянии является бирадикалом, а два неспаренных электрона кислорода имеют спиновое состояние $1/2$ для общего результирующего спина S , равного 1, что делает кислород в основном состоянии триплетом. $3O_2$ остается инертным по отношению к органическим соединениям в синглетном состоянии благодаря резонансной стабилизации его π -электронной системы и правилу сохранения спина Вигнера. Это позволяет жизни существовать в аэробных условиях. Однако термическая, фотохимическая или химическая активация некоторых биомолекул часто приводит к их возбужденному триплетному состоянию, прооксидантной активности и высвобождению 1O_2 (и других свободных радикалов).

Их реакционная способность значительно усиливается за счет избыточной энергии и спин-разрешенного характера реакций с молекулами, обладающими синглетной множественностью [464]. Редокс-дисбаланс (восстановление/окисление) вызывает окислительное повреждение клеточных соединений и организмов. Таким образом, клетки развили системы контроля, позволяющие справляться с окислительными факторами. Если гомеостаз между окислителями и агентами, ингибирующими накопление окислителей, нарушен, это может вызвать состояние, называемое окислительным стрессом. Организмы

(например, мутанты), которые не способны детоксицировать АФК, с трудом растут в присутствии кислорода [122].

Жизнь на Земле перешла от аноксии к кислородным условиям [421], развивая дыхательные системы. Повышение уровня АФК позволило обеспечить более сложное развитие организма, улучшить размер тела и биоразнообразие. С другой стороны, система переноса электронов на кислород, который является конечным акцептором электронов в реакции переноса электронов, высоко консервативна среди аэробных организмов, причем АФК и антиоксиданты обычно вырабатываются даже у облигатных анаэробов [304]. Имея это в виду и учитывая, что все признаки стресса обусловлены окислительным стрессом у организмов разных биологических царств, следует ожидать, что окислительный стресс в некоторой степени является универсальным.

1.2.4. Активные формы кислорода (АФК) в развитии окислительного стресса

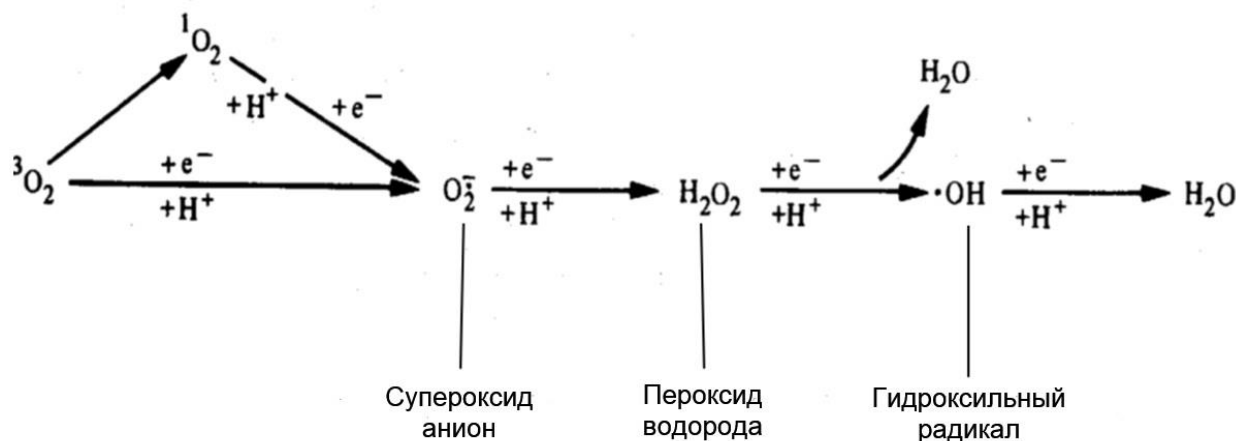


Рисунок 1 – Восстановительный путь молекулярного кислорода

На Рисунке 1 показан важный альтернативный шаг, где возбужденное состояние вида, синглетный кислород, производится либо через взаимодействие молекулярного кислорода с возбужденным триплетным состоянием другой молекулы, либо в реакции обмена энергией при поглощении энергии из другого

источника [по 109].

Окислительный стресс вызывается ограниченным пулом окислительных молекул. Наиболее известными АФК являются пероксид водорода (H_2O_2), нерадикальная разновидность, и супероксид-анион ($\text{O}_2^{\cdot-}$), высокореактивный свободный радикал. Кроме того, в окислительных реакциях участвуют гидроксильный радикал (HO^{\cdot}) и синглетный кислород $^1\text{O}_2$, несвободнорадикальная разновидность. Супероксид-анион является первичным радикалом, образующимся при одновалентном восстановлении молекулярного кислорода. Последующее восстановление от супероксид-аниона до перекиси водорода и гидроксильного иона запрещено по спине, и неферментативные реакции протекают очень медленно, если их не катализирует тяжелый ион, такой как катализируемый металлом цикл Габера-Вейса [356]. Эти реакции приведены на Рисунке 1. Известно, что АФК повреждают нуклеиновые кислоты, белки и липиды и запускают процесс воспаления.

1.2.4.1. Пероксид водорода и его роль в развитии окислительного стресса

«Нерадикальный» пероксид водорода (H_2O_2) без неспаренных электронов образуется у всех изученных на сегодняшний день аэробов, от прокариотов до человека, при условии присутствия воды, органических веществ и света. H_2O_2 легко окисляет восстановленное железо и, следовательно, повреждает железосерные кластеры ферментов, инактивирует белки, используя моноядерный Fe(II) в качестве каталитического кофактора, затрудняет поступление железа в новые металлоферменты и, таким образом, также нарушает метаболизм железа. H_2O_2 также реагирует с невключенным Fe , образуя радикал HO^{\cdot} , вредный для биомолекул, включая ДНК и липидные мембраны. Хроническое окислительное повреждение ДНК приводит к мутациям, старению или канцерогенезу у млекопитающих [467]. Накопление H_2O_2 на уровнях выше 10^{-5} М инактивирует ферменты цикла Кальвина, такие как фруктозо-1,6-бисфосфатаза, седогептулозо-

1,7-бисфосфатаза и фосфорибулокиназа, а также большинство киназ и факторов транскрипции, содержащих тиолатные остатки.

1.2.4.2. Супероксид-анион

Внутриклеточные концентрации супероксид-радикала $O_2^{\cdot-}$, образующегося при одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода, значительно ниже ($\sim 10^{-11}$ - 10^{-12} М), чем у H_2O_2 в оптимальных условиях. $O_2^{\cdot-}$ имеет период полураспада менее 1 мс и может диффундировать на несколько микрометров от места генерации. Трудно отличить клеточные эффекты $O_2^{\cdot-}$ от эффектов других АФК. Производство $O_2^{\cdot-}$ увеличивает уровень H_2O_2 , поскольку два $O_2^{\cdot-}$ могут реагировать друг с другом и с двумя молекулами H^+ с образованием H_2O_2 . Хотя $O_2^{\cdot-}$ не является сильным окислителем, он легко вступает в реакцию с Fe-S структурами белка, вызывая их нарушение работы и высвобождение Fe^{2+} , а затем Fe^{2+} реагирует с H_2O_2 с образованием высокотоксичного радикала HO^{\cdot} (реакция Фентона) [231]. Основным источником $O_2^{\cdot-}$ является «утечка» митохондриальной цепи переноса электронов [350, 458]. Сообщалось, что генерация сукцинат-зависимого $O_2^{\cdot-}$ и его дисмутация до H_2O_2 происходит быстрее, чем пируват/малат-зависимая продукция АФК, что указывает на большую роль митохондриального комплекса II по сравнению с комплексом I. $O_2^{\cdot-}$ также может генерироваться ксантиноксидазой в пероксисомах и цитозоле, синтазой оксида азота в аппарате Гольджи, плазматической мембране и пероксисомах, цитохромом P450 в эндоплазматическом ретикулуме, НАДН/НАДФН-зависимой электрон-транспортной цепью (ЭТЦ) в пероксисомальной мембране NOX и флавинадениндинуклеотида (FAD)- или флавиномононуклеотида-зависимых оксидаз в пероксисомах млекопитающих [458].

1.2.4.3. Гидроксильный радикал

По оценкам, гидроксильный радикал $\bullet\text{OH}$ обычно присутствует на уровне $\sim 10^{-15}$ - 10^{-16} М, тогда как физиологический пороговый уровень составляет $\sim 10^{-13}$ М [124, 219, 281, 462]. Благодаря времени жизни $\bullet\text{OH}$ до $\sim 10^{-9}$ - 10^{-6} с и малому диффузионному расстоянию ($\sim 10^{-9}$ м) радикал действует в месте своего образования [219] и поэтому не может диффундировать за пределы клетки и принимать участие в передаче сигналов от клетки к клетке. $\bullet\text{OH}$ может катализировать расщепление некоторые органические соединения, которые реагируют с $\bullet\text{OH}$ путем отрыва протона с образованием органических радикалов (R^*); они высокореакционны и дополнительно окисляются [208, 213, 219, 297]. $\bullet\text{H}$ реагирует с полиненасыщенными жирными кислотами клеточных мембран и инициирует первичную стадию гидроперекисного окисления липидов; таким образом, он генерирует радикал жирной кислоты ($\bullet\text{Липид}$) и пероксильный радикал жирной кислоты ($\text{LOO}\bullet$). $\text{LOO}\bullet$ окисляет молекулы полиненасыщенных жирных кислот, инициирует новые цепные реакции и производит гидропероксиды липидов (LOOH), которые распадаются на более радикальные формы [297]. С ароматическими соединениями $\bullet\text{OH}$ реагирует внутри двойной связи с образованием гидроксциклогексадиенильного радикала, который в присутствии кислорода дает пероксильный радикал, а с водой образует радикалы феноксильного типа [213]. $\bullet\text{OH}$ также расщепляется на нуклеиновые кислоты; реакции присоединения дают радикалы оснований ДНК, тогда как аллильный радикал тимина и углерод-центрированные сахарные радикалы образуются в результате реакций отщепления [208]. При избытке H_2O_2 и присутствии Fe(II) в результате реакции Фентона образуется $\bullet\text{OH}$ в митохондриях, цитозоле, ядре и пероксисомах. Реакция Габера-Вейсса, катализируемая ионами Fe , генерирует $\bullet\text{OH}$ из H_2O_2 и $\text{O}_2^{\cdot-}$ в митохондриях и цитозоле. Важно отметить, что аскорбиновая кислота может служить прооксидантным восстановителем.

1.2.4.4. Синглетный кислород

Синглетный кислород $^1\text{O}_2$ представляет собой первое возбужденное электронное состояние (оно образуется при инвертировании спина валентных электронов $^3\text{O}_2$) молекулярного кислорода. $^1\text{O}_2$ не является свободным радикалом и не несет электрона высокой энергии. В нейтральных условиях содержание $^1\text{O}_2$ оценивается в ~ 10 - 13 М, его уровень, вызывающий повреждение клеточных мембран, составляет $\sim 10^{-8}$ М, а локальная концентрация $\sim 10^{-5}$ - 10^{-4} М приводит к гибели клеток [100, 142, 295, 340]. Благодаря малому времени жизни $^1\text{O}_2$ (~ 4 мкс) в живых клетках, $^1\text{O}_2$ может диффундировать на небольшое расстояние ~ 10 - 250 нм от места, где он был создан [305]. $^1\text{O}_2$ вызывает быстрое окислительное повреждение пигментов, белков, липидов и ДНК [410, 437]. $^1\text{O}_2$, окисляя двойные связи СС остатков ароматических аминокислот в белках, полиненасыщенных жирных кислот, гуаниновых оснований в нуклеиновых кислотах, тиоловых групп, образует гидропероксиды или эндопероксиды [410]. Эти гидропероксиды инициируют свободнорадикальные цепные реакции, например, под действием света или взаимодействия с гидроксильными радикалами [437]. $^1\text{O}_2$ также может взаимодействовать с ДНК, вызывая разрывы нитей ДНК, вызывая дефекты хромосом и точковые мутации. Быстрое перекисное окисление липидов, главным образом линоленовой кислоты, может непосредственно предшествовать повреждению клеточных мембран [395, 410, 437].

1.2.5. Реакции организма на окислительный стресс

В каждом организме пул окислительных/антиоксидантных механизмов и молекул зависит от типа и интенсивности стресса [428]. Специфические реакции окислительного стресса могут быть вызваны активацией рецепторов. Они передают определенные сигналы в клетку, активируя определенные сигнальные пути, которые в конечном итоге влияют на цитозольные механизмы или программы

ядерной транскрипции. Однако некоторые факторы могут вызывать плеiotропные эффекты с помощью обычных физиологических сигнальных агентов [408] и неспецифических сигнальных путей.

Для понимания механизмов окислительных процессов, их развитие желательно проследить в эволюционном аспекте – от одноклеточных и растительных организмов к многоклеточным животным. Уникальные реакции вызываются конкретными факторами при условии, что стрессор доминирует или индуцирует определенные рецепторы. Эти индивидуализированные сигналы зависят от количества, типа и комбинации сигнальных молекул, конкретного места, времени и периода генерации молекул, баланса между активацией, регуляцией и прекращением биосинтеза молекул или комбинации всего этого [341, 426]. Однако многие из сигнальных путей АФК взаимосвязаны и обычно участвуют в передаче окислительно-восстановительных сигналов в процессах развития (рост клеток, дифференцировка, пролиферация, старение, старение и апоптоз) и физиологических реакциях в широком диапазоне стрессовых стимулов (включая дыхание и фотосинтез растений) [130, 426]. АФК, продуцируемые в различных органеллах (в зависимости от внутренних и внешних факторов), могут диффундировать в цитозоль и в зависимости от концентрации запускать общие реакции экспрессии ядерных генов [241, 400]. В частности, было показано, что синтез, стабильность, субклеточная локализация и/или активность многих специфических факторов транскрипции регулируются различными АФК и сигнальными путями (как эпигенетическими, так и транскрипционными способами). Таким образом, различные взаимодействия АФК могут определять передачу сигналов широкого спектра, которая регулирует рост/развитие и акклиматизацию/защиту. Результат изменений в транскриптомных, протеомных и метаболических сетях приводит к приспособленности и выживанию или к смерти.

У животных низкий уровень H_2O_2 способствует пролиферации и дифференцировке клеток, в то время как митохондриальное накопление АФК служит центром передачи сигналов в воспалительных процессах, тренированном иммунитете и иммунометаболических путях [315, 428]. Низкие концентрации (1-

10 мкМ) H_2O_2 повышают жизнеспособность и митотический индекс миобластов крысы, стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток хрусталика кролика и первичных эндотелиальных клеток человека. Накопление H_2O_2 и других АФК в пероксисомах играет жизненно важную роль в сердечно-сосудистых и хронических заболеваниях почек, гипергомоцистеинемии, метаболическом синдроме, Т-клеточном воспалении, стрессе от курения, нейродегенерации, старении и онкогенезе [315, 428]. При более высоких концентрациях АФК одним из наиболее изученных сигнальных путей является активация ангиотензином II (AngII) киназы p38 MAP. В отсутствие AngII супрафизиологический уровень H_2O_2 (100-200 мкМ) стимулирует фосфорилирование киназы p38 MAP, которое, в свою очередь, ингибируется применением внеклеточной каталазы или сверхэкспрессией олигонуклеотидов, антисмысловых к регуляторному компоненту p22phox NOX-комплексов. Считается, что многие из стимулирующих рост эффектов AngII являются вторичными по отношению к активации MAP-киназ.

1.2.6. Ведущее значение антиокислительных систем в интеграции окислительного ответа

Стационарные уровни различных АФК во многом определяются эффективностью антиоксидантной системы, состоящей из конкретных компонентов. Они представляют собой окислительно-восстановительные регуляторы и участвуют в различных процессах разных клеточных компартментов [279]. Однако специфические антиоксидантные реакции различны от вида к виду, от органа к органу, а в некоторых случаях и от клетки к клетке, например, из-за специфической перетасовки цис-регуляторных элементов, но наличие общей антиоксидантной защиты является универсальным [215, 222]. Антиоксиданты могут задерживать или ингибировать повреждение клеток во внутриклеточной и внеклеточной среде. Существует несколько способов классификации антиоксидантных молекул.

Наиболее распространенной является классификация по механизму их участия, т. е. на ферментативные и неферментативные антиоксиданты, и, соответственно, по их размеру, т. е. на крупно- и низкомолекулярные антиоксиданты. Ферментативные крупномолекулярные антиоксиданты – это ферменты, которые работают, расщепляя и удаляя отдельные радикалы, или их сотрудничество может прерывать свободнорадикальные цепные реакции, превращая окислительные продукты в H_2O_2 , а затем в H_2O . Наиболее известными из них являются супероксиддисмутаза (СОД), катализирует удаление $O_2^{\cdot-}$ путем дисмутации его на O_2 и H_2O_2), каталазу (САТ, превращает H_2O_2 в H_2O и молекулярный кислород), пероксидазы (РОХ, работает в экстра-клеточное пространство для очистки H_2O_2), глутатионпероксидаза (GPX, катализирует восстановление H_2O_2 и HO_2 до H_2O и липидных спиртов, используя тиоредоксин в качестве донора электронов), глутатионредуктаза (GR, катализирует восстановление окисленного димерного глутатиона GSSG до восстановленного мономерного глутатиона GSH, глутатион S-трансферазы (GST), аскорбатпероксидазы (APX, использует аскорбат в качестве специфического донора электронов для удаления H_2O_2 до H_2O), монодегидроаскорбатредуктазы (MDHAR) и дегидроаскорбата редуктазы (DHAR).

Примерами неферментативных антиоксидантов являются аскорбиновая кислота, α -токоферол, каротиноиды, глутатион, фенольные соединения, алкалоиды, флавоноиды и свободные аминокислоты. Неферментативные антиоксиданты можно разделить на водорастворимые, присутствующие в клеточных жидкостях, такие как цитоплазматический матрикс (например, аскорбат), и жирорастворимые, преимущественно локализованные в клеточных мембранах (например, α -токоферол, каротиноиды, липоевая кислота).

1.2.6.1. Супероксиддисмутаза

Фермент супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1) играет центральную роль

в защите от окислительного стресса у всех аэробных организмов [240]. СОД принадлежит к группе металлоферментов и присутствует в большинстве субклеточных компартментов, генерирующих активированный кислород. В зависимости от металлических кофакторов (Cu, Zn, Mn, Fe и Ni), связанных с СОД, он имеет разные изоформы.

Подобные системы очистки распространены во всех биологических царствах и в большинстве клеточных компартментов, включая митохондрии, пероксисомы и цитоплазму эукариот. Модельная бактерия *Escherichia coli* содержит две СОД в цитоплазме и одну в периплазме. Интересно, что некоторые из этих ферментов используют тот факт, что железо может реагировать с $O_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 . Важность этих ферментов была выявлена генетическими исследованиями *E. coli*. Было обнаружено, что мутанты, у которых отсутствуют цитоплазматические СОД или каталазы (CAT), неспособны расти в условиях кислорода и демонстрируют повышенную скорость мутагенеза [435].

Также известно, что мутации в генах, кодирующих СОД, которые нарушают регуляцию образования димеров или направления $O_2^{\cdot -}$ в ферментативные реакционные центры, или мутации в регуляторных белках СОД, таких как NF- κ B, вызывают нейродегенеративные расстройства у животных и людей [273, 316].

1.2.6.2. Каталазы

Каталазы (КФ 1.11.1.6) представляют собой тетрамерные гемопротеины, катализирующие разложение H_2O_2 на воду и кислород [90, 357]. Каталазы уникальны, поскольку они не требуют эквивалента, восстанавливающего клетки [436]. По каталитическому механизму ферменты каталаз можно разделить на две группы: монофункциональные с дисмутационной активностью и бифункциональные с дисмутационной/перекисной активностью.

Дисбаланс пероксисомального метаболизма H_2O_2 связан с многочисленными болезненными состояниями человека и животных, связанными с окислительным

стрессом, и может быть связан с изменениями активности каталаз [101, 192, 220, 229, 340, 364, 429]. Каталазы модулирует экспрессию многочисленных генов, т.е. ингибирование или сверхэкспрессия каталаз может активировать или ингибировать активность NF-κB. Трансгенная сверхэкспрессия каталаз защищает клетки за счет общего снижения окислительного стресса, смещения тиол/дисульфидного баланса белков в сторону тиолов, снижения активности синтазы оксида азота, снижения нитрования ключевых ферментов, участвующих в энергетическом обмене, снижения NF-κB и экспрессии проапоптотических генов. Было показано, что он защищает сердце от повреждений, дисфункций и заболеваний, старения и смертности, гипертонии, альбуминурии, тубулоинтерстициального фиброза и канальцевого апоптоза [298]. Сверхэкспрессия каталаз также может ослаблять передачу сигналов H_2O_2 и повышать чувствительность клеток человека и животных к различным стрессорам (например, гепатоциты и фибробласты, альвеолярные макрофаги) или снижать рост клеток (например, гладкомышечные клетки аорты крысы, эндотелиальные клетки аорты человека), клетки рака молочной железы человека MCF-7, клетки амеланотической меланомы A-375, промиелоцитарные клетки человека HL-60) [101, 192, 229, 244]. Напротив, ингибирование каталаз увеличивает окислительное повреждение, усиливает выработку металлопротеиназ и ухудшает функции митохондрий [192, 229]. Раковые клетки часто продуцируют повышенные уровни АФК, которые действуют как протуморогенные сигналы, способствующие аномальному росту клеток, миграции, устойчивости к апоптозу (CD), адаптации к гипоксии и генетической нестабильности. Ингибирование каталаз связано с риском развития многих различных видов рака, в то время как его сверхэкспрессия (например, в клетках рака молочной железы MCF-7), как сообщается, приводит к менее агрессивному фенотипу раковых клеток и измененному ответу на химиотерапию [229, 298].

1.2.6.3. Пероксидазы

Пероксидазы служат второй линией защитной системы, помогающей

организму справляться с избытком H_2O_2 . Можно выделить различные механизмы, катализируемые пероксидазами: пероксидативный, окислительный и гидроксильный циклы [369]. Помимо роли в катаболизме H_2O_2 и окислительно-восстановительном гомеостазе, пероксидазы играют разнообразную роль в росте и развитии организма, например, они участвуют в сшивании клеточных стенок (лигнификация, суберизация) и разрыхлении, а также катаболизме. Корреляция между стрессовой памятью и активностью пероксидаз (а также СОД и каталаз), а также более высокими уровнями антиоксидантных ферментов подтверждают важную роль в долговременной акклиматизации и защитных реакциях [326, 369].

Аскорбатпероксидаза (АРХ) относится к гемпероксидазам I класса и известна как аскорбат (AsA)-зависимая пероксидаза. Этот фермент действует как поглотитель H_2O_2 и сенсор окислительно-восстановительных изменений [100, 267]. АРХ рассматривается как один из наиболее широко распространенных антиоксидантных ферментов в клетках, локализованный в цитозоле, строме, тилакоидах, митохондриях и пероксисомах [100]. АРХ, как ключевой фермент в пути Фойера-Холивелла-Асады, использует аскорбат, специфический донор электронов, для удаления H_2O_2 в H_2O с сопутствующей генерацией MDHA [100]. Цитозольный АРХ1 играет ключевую роль в адаптации клетки к тепловому стрессу

Подводя итог обзора литературы, посвященного окислительному стрессу, подчеркнем эволюционную обусловленность и многофакторный характер механизмов окисления. Как будет показано далее, окислительный стресс является важнейшим механизмом ограничения переносимости ДРС. Увеличенное сопротивление дыханию, обуславливая резистивную нагрузку на систему внешнего дыхания, в первую очередь запускает повышенную работу дыхательных мышц, направленную на сохранение должного уровня легочной вентиляции и обеспечивая необходимый газовый гомеостаз. При достаточной интенсивности ДРС вызывает утомление дыхательных мышц, их структурное повреждение и действует как иммунный стимул, инициируя активацию воспаления. При этом активные формы кислорода (АФК), генерируемые во время интенсивных резистивных нагрузок, входят в число потенциальных модуляторов иммунного ответа. При этом триггерная роль самих дыхательных мышц в генерации

механизмов окислительного стресса может быть вторичной за счет метабоорефлекторных механизмов, которые мы рассмотрим ниже.

1.3. Роль метабоорефлекса дыхательных мышц в переносимости резистивных нагрузок

Метабоорефлекс дыхательных мышц был открыт в 1997 году [384]. Хармс с соавторами продемонстрировали, что увеличение работы дыхания во время резистивной нагрузки приводит к заметным и непропорциональным изменениям в кровотоке скелетных мышц, сердечном выбросе и потреблении кислорода. Важно, что сниженный кровоток скелетных мышц в состоянии повышенной работы дыхания были связаны с усилением симпатической вазоконстрикции [384]. Резистивное дыхание в состоянии покоя, приводящее к утомлению дыхательных мышц, вызвало увеличение симпатической нервной активности мышц ног, которая не зависела от центрального респираторного моторного выхода, что указывает на его рефлекторное происхождение. Более того, временная природа ответа (симпатическая активность скелетных мышц не менялась в течение первых 1-2 минут после утомления диафрагмы, но постепенно увеличивалась после этого) была характерна для медленно развивающегося мышечного метабоорефлекса (хеморефлекса), а не механорефлекса, стимулируемого развитием силы (что, как можно было бы ожидать, вызовет симпатическое возбуждение в начале сокращений). Таким образом, вместе с предыдущими наблюдениями [202], были получены убедительные доказательства существования метабоорефлекса, берущего начало в дыхательных мышцах, который может модулировать перфузию конечностей посредством стимуляции сужающих нейронов симпатической нервной системы (Рисунок 2).

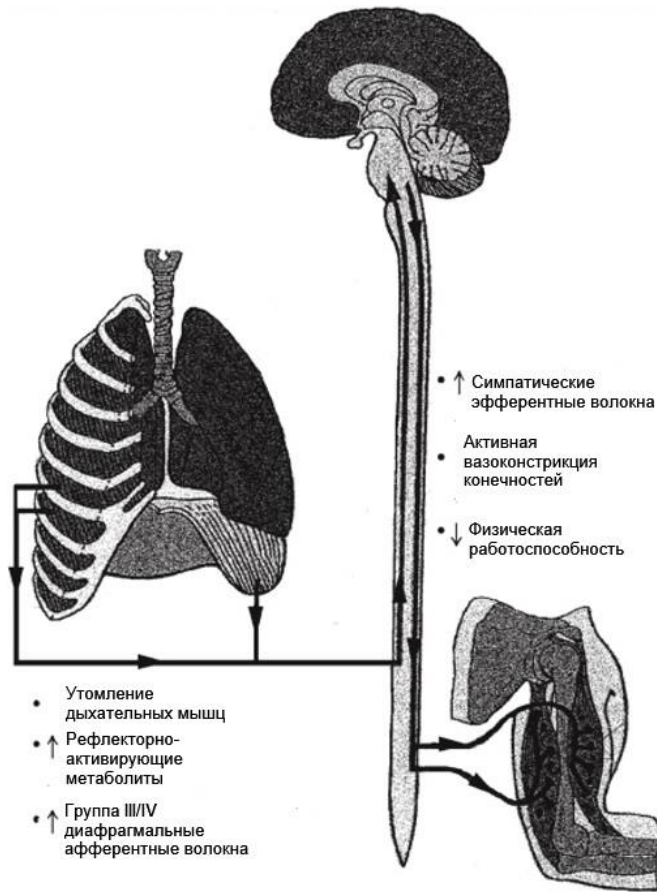


Рисунок 2 – Метабоорефлекс с дыхательных мышц [по 384]

Биологический смысл этого рефлекса может иметь своей основной целью защиту доставки кислорода к дыхательным мышцам, тем самым обеспечивая способность поддерживать легочную вентиляцию, надлежащую регуляцию газов артериальной крови, pH и общий организменный гомеостаз. Предположительно, как «жизненно важный орган», ответственный за поддержку легочной функции, перфузия дыхательных мышц, особенно во время физиологических состояний, в которых существует конкуренция за сердечный выброс, таких как резистивное дыхание, имеет приоритет над локомоторными мышцами.

Мышечный метабоорефлекс представляет собой механизм регуляции кровотока для сердечного выброса, артериального давления и регионального распределения, и он включает химические рецепторы мышечной паренхимы, активируемые метаболитами, вторичными по отношению к сократительным свойствам мышц [112, 280]. Афферентные волокна мышечной ткани, участвующие

в метабоорефлексе, состоят из немиелинизированных нейронов группы IV, включая химически чувствительные рецепторы для метаболитов, вторичных по отношению к сокращению скелетных мышц [112, 120, 204, 280]. В настоящее время отсутствуют научные данные, позволяющие определить конкретный вид метаболита, который активирует мышечный метабоорефлекс [337, 370]. Тем не менее, калий, молочная кислота, аденозин, дипротонированный фосфат, арахидоновая кислота, простагландины, капсаицин и серотонин были предложены в качестве возможных специфических метаболитов, которые активируют мышечный метабоорефлекс [112, 280, 412, 425]. Эти метаболические стимулы, вызванные сокращением дыхательных мышц, активируют молекулярные рецепторы, расположенные на терминальном конце немиелинизированных нервных волокон, таких как волокна группы IV, которые в основном являются метаболочувствительными. Следовательно, спонтанный разряд афферентных мышечных волокон проецируется через входной задний корешок спинного мозга и распространяется на задние рога различных сегментов спинного мозга. Входы мышечных волокон достигают различных уровней интеграции. Эти рефлексy, по-видимому, не нуждаются в активности рострального мозга, хотя возможна супраспинальная интеграция. Кроме того, продолговатый мозг считается зоной контроля сердечно-сосудистых реакций при активации механометабоорефлексов [120, 242]. Эфферентные реакции на активацию мышечных метабоорефлексов могут включать более высокую активность симпатических нервов, сужающих системные сосуды, а также увеличение кровотока в утомленных мышечных волокнах и провоцирование сердечных ионотропных реакций и хронотропных эффектов для одновременного получения большего гемодинамического выхода. Таким образом, мышечный метабоорефлекс генерирует симпатико-надпочечниковые реакции, которые повышают артериальное давление для преодоления ДРС, обеспечивая перераспределение кровотока и объема [112].

Как правило, метабоорефлекс дыхательных мышц появляется вторично по отношению к утомлению во время резистивного дыхания, которая вызывает

накопление метаболитических субпродуктов, формируя активацию рецепторов в немиелинизированных диафрагмальных афферентных волокнах типа IV; проецируясь к центрам супраспинальных областей ствола мозга, вовлеченных в контроль соматосенсорной коры, гипоталамуса, мозжечка и кардиореспираторных центров; и, следовательно, провоцируя метаболическую активацию этих мышц [112, 258, 264, 280, 378, 390, 404]. Кроме того, эти метаболические рефлексы активируют симпатическую реакцию, приводящую к вазоконстрикции на периферическом уровне, снижению кровотока в перфузии скелетных мышц, повышению утомления, вызванному физическими упражнениями, и перераспределению кровотока в дыхательных мышцах для поддержания адекватного функционирования. Современные научные данные свидетельствуют о том, что одной из основных причин, по которой диафрагма страдает от вазоконстрикции меньше, чем мышцы конечностей, является тот факт, что диафрагма имеет меньше α -1-адренорецепторов [112, 264, 378, 390, 404]. Повышенная утомляемость скелетных мышц приводит к уменьшению толерантности к физической активности и снижению силы мышечной системы [264, 390]. Кроме того, метаболический рефлекс дыхательных мышц вызывает увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также снижение кровотока в почечных, брыжеечных и артериальных сосудах конечностей, что приводит к снижению диффузии O_2 в мышцы [258, 390, 412].

Кроме того, слабость дыхательных мышц может быть связана с гистологическими изменениями. Биопсии дыхательных мышц, проведенные у пациентов с ХОБЛ, показали сниженный процент как мышечных волокон типа IIx, так и мышечных волокон типа IIa, а также большую долю мышечных волокон типа I по сравнению со здоровыми испытуемыми контрольной группы [196, 292, 412]. Эти изменения, по-видимому, отличаются от тех, которые присутствуют в скелетной мускулатуре конечностей [292]. Хотя пропорции мышечных волокон типа I, по-видимому, обычно увеличиваются в дыхательной мускулатуре, у пациентов с ХОБЛ наблюдается атрофия дыхательных мышц [196, 261, 264]. Кроме того, большая доля мышечных волокон типа I связана с более высокой

окислительной активностью ферментов в условиях резистивного дыхания. Все эти изменения могут быть вторичными по отношению к миогенным факторам регуляции, связанным с повышенным усилием для устойчивой вентиляции. Этот процесс адаптации может способствовать увеличению ДРС, сопровождающемуся параллельным снижением мышечной силы и максимальной силы этих мышц [378, 412].

Принимая во внимание другие факторы, которые изменяют дыхательные функции в сочетании со слабостью инспираторных мышц в условиях ХОБЛ, повышенная дыхательная активность может быть представлена вторичной по отношению к дыхательной мускулатуре, поскольку она должна функционировать против более высоких эластичных и/или резистивных нагрузок [194]. Увеличение резистивных нагрузок может привести к застою в легких, связанному с ограниченными экспираторными потоками, а также с устойчивой гипервентиляцией [194, 264, 388], что приводит к более высокому кровотоку и потребности в кислороде для дыхательных мышц.

Действительно, слабость инспираторных мышц вместе с повышенной дыхательной нагрузкой может способствовать процессу утомления этих мышц, вызывая раннюю активацию метаборецепторов дыхательной мускулатуры. Этот процесс вызывает повышенную метаборефлекторную активность в дыхательных мышцах пациентов с ХОБЛ. Следует отметить, что эта повышенная активность может также вызывать более высокую гипервентиляцию у этих пациентов, поскольку афференты нейронов группы IV через дорсальные рога нейронных структур спинного мозга достигают дыхательных центров продолговатого мозга, таких как рострально-вентральный канатик, каудально-вентро-латеральный канатик и ядро одиночного тракта, вызывая повышенную утомляемость дыхательных мышц [194, 378]. Кроме того, мышечный метаборефлекс в сочетании со слабостью этих мышц можно считать важным активатором хеморефлекса через периферические и/или центральные стимулы в условиях дыхательной недостаточности. Это провоцирует активацию ниже нижнего порога, что приводит

к устойчивому повышению симпатической активности и вызывает адренергическую вазоконстрикцию, а также увеличение постнагрузки правого и/или левого желудочка.

Интересным методом, используемым для исследования утомления дыхательных мышц и последующей активации метабоорефлекса у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с непереносимостью физических нагрузок, является использование неинвазивного аппарата искусственной вентиляции легких для снижения нагрузки на инспираторные мышцы [184, 185, 412, 472]. В этих исследованиях снижение нагрузки на эти мышцы увеличивало кровоток в конечностях, сердечный выброс, поглощение кислорода мышцами (VO_2), диффузионную способность мышц кислорода (DMO_2) и толерантность к физической нагрузке, а также снижало сосудистое сопротивление конечностей и активность симпатико-адреналовой системы. Метабоорефлекс дыхательных мышц нуждается в кровотоке конечностей, поскольку разрядка инспираторных мышц вызывает увеличение кровотока в конечностях и уменьшение кровотока в дыхательной мускулатуре [184, 185, 195, 412, 472].

В этой связи на сегодня не вызывает сомнений, что резистивная тренировка инспираторной мускулатуры может быть представлена как полезная терапия для снижения метабоорефлекса дыхательных мышц, что может уменьшить утомляемость этих мышц [301]. С этой целью используют устройства для тренировки дыхательных мышц (ТДМ) [250]. ТДМ может проводиться с использованием трех различных устройств, таких как устройства порога вдоха, резистивной дыхательной нагрузки и изокапнического гиперпноэ. Во-первых, ТДМ с помощью устройства порога вдоха использует инспираторное давление, чтобы спровоцировать открытие клапана, позволяющего потокам воздуха проходить для процесса вдоха. Во-вторых, ТДМ с помощью устройства резистивной нагрузки использует несколько отверстий различного уменьшенного диаметра, которые создают сопротивление для вдоха. В-третьих, ТДМ с помощью устройства изокапнического гиперпноэ использует оборудованную лабораторию респираторной физиологии для поддержания произвольного гиперпноэ в течение

12 минут, в то время как CO_2 объединяется с вдыхаемым воздухом, поддерживая изокапнический статус для потоков артериальной крови [412].

Пять исследований [135, 235, 260, 294, 442] подробно описали влияние ТДМ на метабоорефлексы дыхательных мышц; статистически значимые улучшения ($p < 0,05$) были заявлены в четырех из них, но такие улучшения не были обнаружены в исследовании, проведенном Laoutaris et al. [292]. Три исследования [233, 292, 442] проанализировали влияние ТДМ на кровоток мышц конечностей в состоянии покоя и при физической нагрузке. В этих исследованиях сообщалось об улучшении этого параметра из-за снижения сосудистого сопротивления в конечностях, за исключением исследования Laoutaris et al. [292], в котором не наблюдалось какой-либо статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в кровотоке предплечий между группами вмешательства, хотя реактивный гиперемический кровоток предплечий показал статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) из-за вмешательства ТДМ. ТДМ вызывает статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) вентиляционных нагрузок, необходимых для создания периферических вазоконстрикций метабоорефлексами дыхательной мускулатуры. Такой факт можно объяснить более высокой устойчивостью к усталости в этих мышцах, что приводит к снижению накопления метаболитов, что запускает активацию метабоорефлексов [233, 258, 292, 442]. Следовательно, ТДМ может быть связана с эффектом высвобождения инспираторных мышц за счет большей толщины инспираторных мышц, аэробной емкости и силы диафрагмальных мышц. Эти эффекты были связаны с уменьшением накопления метаболитов, а также со снижением периферической вазоконстрикции, что приводит к большему периферическому кровотоку, а также к более высокой толерантности к физической нагрузке [233, 260, 390]. После сообщения о снижении метабоорефлексов, Roug A.N. et al. [442] подробно описали, что ТДМ снижает симпатическую активность мышц, что приводит к улучшению вагальной и симпатической модуляции для сердечно-сосудистой системы. Кроме того, снижение активности симпатической надпочечниковой системы может быть объяснено как вторичное по отношению к снижению хеморефлекса из-за того, что

ИМТ вызывает улучшение насыщения кислородом. Действительно, Moreno et al. [258] подробно описали, как метабоорефлексы дыхательных мышц были снижены вмешательством ТДМ. В заключение, было сообщено об улучшении насыщения кислородом предплечья и/или межреберных мышц, что улучшило диффузию O_2 мышцами. Таким образом, ТДМ может быть подходящим вмешательством для снижения метабоорефлексов инспираторной мускулатуры, что будет ключевым вариантом повышения переносимости ДРС.

1.4. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на толерантность к физической нагрузке

В последние годы большое внимание уделяется роли дыхательных мышц во время физических упражнений и, в частности, их утомлению во время упражнений [92, 139, 379, 387]. Несколько основополагающих работ значительно расширили наши знания в этой области, зафиксировав утомление дыхательных мышц во время физических упражнений [197] за счет возникающего метаболического рефлекса дыхательных мышц [384], и определив потенциальные стратегии оптимизации работы дыхательной мускулатуры во время упражнений [119]. Гипотеза о том, что тренировка дыхательных мышц, и в частности инспираторных мышц, может повысить толерантность организма к физическим нагрузкам, была тщательно исследована [172, 182]. Толерантность к физической нагрузке, или физическая работоспособность, является суммарным показателем физиологических возможностей организма [172]. Наиболее часто используемым способом тренировки дыхательной мускулатуры является дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) [20], при этом тренировка осуществляется как с помощью инспираторных резистивных дыхательных нагрузок, так и экспираторных нагрузок, которые также доказали свою эффективность. Большинство исследований показали, что тренировка дыхательных мышц с помощью ДРС является эффективным эргогенным средством для повышения производительности

основных мышечных эффекторов. Тем не менее, существуют некоторые разногласия относительно эффективности тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС для повышения толерантности к физической нагрузке [317, 345]. Эти разногласия, по-видимому, в какой-то мере были разрешены с помощью исследований, авторы которых пришли к выводу, что тренировка с ДРС оказывает позитивное эргогенное влияние на выполнение физических упражнений [172, 182].

Помимо вывода о том, что тренировка с ДРС улучшает выполнение упражнений на выносливость и спортивные результаты [172, 182], следует отметить, что синхронизация вентиляционных потребностей на фоне ДРС с потребностями во время спортивных соревнований, в сочетании с увеличением интенсивности тренировки, может привести к существенному повышению толерантности к физической нагрузке [182]. Механизмы, лежащие в основе улучшения результатов упражнений после тренировки ДРС, вероятно, различны и не полностью исследованы. Однако большинство тренировок с ДРС, независимо от величины резистора, направлено на повышение силы и выносливости диафрагмы и вспомогательных мышц вдоха [405]. Механизмы, лежащие в основе улучшения производительности эффекторов, все еще недостаточно исследованы.

Данные литературы указывают, что тренировка с ДРС может: 1) снижать двигательную активность инспираторных мышц при сохранении генерации давления [189]; 2) способствовать гипертрофии диафрагмы и увеличению доли волокон типа I и размера волокон типа II во внешних межреберных мышцах [177, 189]; 3) ослаблять метаболический рефлекс дыхательных мышц [254], который представляет собой симпатически опосредованное сужение сосудов, способное перенаправлять кровоток от локомоторных мышц конечностей [186, 384, 387, 404]; 4) уменьшать оценку воспринимаемой одышки или оценку воспринимаемой нагрузки [317, 403]; 5) повышать мощность работы дыхательных мышц [263]; 6) уменьшать работу дыхания [413]; 7) улучшать выносливость дыхательных мышц [376].

Эти потенциальные механизмы, по-видимому, взаимосвязаны друг с другом. Например, увеличение доли волокон типа I может повысить эффективность работы

дыхательных мышц и тем самым уменьшить их утомление, и снизить метаболический рефлекс дыхательных мышц. Однако в настоящее время сложное взаимодействие между этими механизмами и тем, как они влияют на толерантность к физической нагрузке, недостаточно изучено.

В нескольких обзорах обсуждалось использование тренировок с ДРС в различных клинических группах, таких как бронхиальная астма, пациенты с инсультом и хроническая сердечная недостаточность [383, 405, 411]. Довольно много обзоров посвящено рассмотрению эффективности тренировок с ДРС для улучшения спортивных результатов [172, 182].

Эффективность использования ДРС для выполнения физических упражнений. Эффективность тренировок с ДРС для улучшения результатов физических упражнений хорошо изучена в широком диапазоне режимов упражнений [172, 182]. К настоящему времени подтверждено, что тренировки с ДРС улучшают показатели в гонках на время в велоспорте [170, 183, 197, 234], плавании [284], беге [274] и гребле [259, 415]. Кроме того, было показано, что время выносливости (или время до истощения) улучшается с помощью тренировок с ДРС в езде на велосипеде [183, 234, 237, 246], беге [253, 274], плавании [382] и спринтерских видах спорта [255]. Достаточно полный обзор эффективности действия тренировок с ДРС на физическую подготовленность представлен в работах [172, 182]. Более современные данные в значительной степени подтверждают эти результаты: исследования демонстрируют улучшение основных функций [115], переносимости упражнений, оцениваемой с помощью многоступенчатого фитнес-теста [227], аэробной подготовки здоровых добровольцев [147, 414], максимальной скорости бега и времени бега до изнеможения [165], а также максимальной по скорости езды на велосипеде и беговой способности у триатлонистов [377] после периода тренировок с ДРС, хотя в одном недавнем исследовании не удалось документально подтвердить эргогенный эффект ДРС на результаты гребли [252].

Несмотря на то, что гребцы в последнем исследовании [252] в результате тренировок с ДРС смогли повысить максимальное внутриротовое давление как на

вдохе, так и на выдохе, это повышение энергетики сокращений дыхательных мышц не повлияло на улучшение выполнения упражнений. Данный результат мог быть связан с неадекватной тренировочной методикой использования ДРС. Хотя общая продолжительность тренировочного цикла в 9 недель довольно велика по сравнению с большинством протоколов тренировок с ДРС, количество ежедневно выполненных испытуемыми нагруженных дыхательных движений было сравнительно меньше (8-10 нагруженных вдохов в день, а типичный протокол тренировок с ДРС - 60 вдохов в день). Следовательно, возможно, что использованный протокол применения резистивной нагрузки был достаточным для улучшения силы дыхательных мышц, но не выносливости к физической нагрузке, что может частично объяснить результаты этого исследования.

Командные виды спорта. Интересно, что, хотя тренировка с ДРС вызывала значительное улучшение силы инспираторных мышц (оценивалась по максимальному внутриротовому давлению, P_{max}) у мужчин-футболистов, это было связано только с улучшениями в неспецифическом многоступенчатом фитнес-тесте, но не с футбольным фитнес-тестом [227]. Точно так же результаты челночного бега не улучшились в отдельном исследовании футболистов после пяти недель тренировок с ДРС, несмотря на повышение P_{max} [147]. Университетские теннисисты, которые прошли пятинедельную тренировочную тренировку с ДРС, не улучшили свои результаты теста статического баланса или теста ловкости [173]. Однако, в отличие от этого, Archiza B. с соавт. [176] обнаружили, что шесть недель тренировок с ДРС улучшили время бега до истощения и способность к повторному спринту у футболистов. Эти данные показывают, что эргогенный эффект ДРС может проявляться в первую очередь на общей выносливости или сердечно-легочной производительности и не обязательно отражается на различных типах физических упражнений. Предыдущие исследования влияния тренировок с ДРС на прерывистые спринтерские упражнения были безрезультатными [170, 255], что еще раз подтверждает вывод о том, что тренировки с ДРС не всегда повышают переносимость физических нагрузок, кроме видов спорта на выносливость.

Упражнения при гипоксии. В нескольких недавних исследованиях была предпринята попытка изучить применение ДРС в качестве средства тренировки дыхательных мышц для повышения физической производительности в определенных условиях окружающей среды и на работе, которые предъявляют уникальные требования к кардиореспираторной системе во время упражнений. Например, известно, что гипоксия уменьшает физическую работоспособность и снижает качество трудовой деятельности [170, 265]. В гипоксической среде обычно возникает компенсаторная гипервентиляция, чтобы нивелировать снижение вдыхаемого кислорода. Это увеличение минутной вентиляции также увеличивает работу дыхания и кислородную стоимость вентиляции, тем самым создавая дополнительную нагрузку на дыхательные мышцы. Lomax M. с соавт. [300] обнаружили, что четыре недели тренировок с ДРС значительно увеличили силу инспираторных мышц и сатурацию артериальной крови кислородом, уменьшили минутную вентиляцию (V_E) и выброс углекислого газа (VCO_2) во время субмаксимальных циклоэргометрических тестов с фиксированной интенсивностью. Эти наблюдения произошли в отсутствие утомления инспираторных мышц, что позволяет предположить, что утомление инспираторных мышц не является критерием эффективности тренировок с ДРС. Neifer S. с соавт. [381] обнаружили, что произвольное изокапническое гиперпноэ на фоне умеренного ДРС приводит к сокращению времени тренировки при гипоксии. Это исследование представляет особый интерес, поскольку выбранный метод тренировки с ДРС имитировал повышенную потребность в вентиляции, которая обычно присутствует при гипоксии. Таким образом, полученные результаты соответствуют предыдущим рекомендациям по согласованию программы тренировок с вентиляционными потребностями при спортивной деятельности [172, 182].

Производственные нагрузки. В реальной жизни не только спортивные, но и производственные условия вызывают значительное утомление дыхательных мышц, что позволяет предположить эффективность использования тренировок с ДРС и для этих видов деятельности. Один из таких профессиональных сценариев -

переноска груза, когда, например, рюкзак или защитный жилет, надевается на грудную клетку для транспортировки снаряжения или для защиты [405]. В ряде исследований было показано, что перенос нагрузки на грудную клетку вызывает общее утомление дыхательных мышц [199, 201]. Кроме того, было отмечено, что перенос тяжестей снижает критический порог, при котором возникает утомление диафрагмы [406], что снижает физическую работоспособность. Два недавних исследования показали, что тренировка с ДРС улучшает характеристики бега в гонках на время с тележкой [200], а также при субмаксимальной постоянной физической нагрузке до истощения [406]. Исследование Faghy M.A. с соавт. [200] показало, что ДРС снижает тяжесть утомления дыхательных мышц (оцениваемого по максимальному давлению во рту) сразу после испытания на время с физической нагрузкой. Однако в противоположность этому исследование Shei R с соавт. [405] продемонстрировало отсутствие изменений в степени утомляемости диафрагмы (оцениваемой по изменению трансдиафрагмального давления в ответ на двустороннюю стимуляцию диафрагмального нерва) в точке произвольного истощения после шестинедельной тренировки с ДРС. Возможно, что разница заключалась в критериях заданий, учитывая, что задача упражнения с постоянной нагрузкой помимо респираторных резервов требовала от испытуемых достижения волевого истощения до прекращения упражнения. Хотя испытуемые в этом исследовании бегали значительно дольше после тренировок с ДРС, они демонстрировали одинаковую степень утомления диафрагмы после выполнения упражнения, что позволяет предположить, что степень утомления диафрагмы является одним из факторов, лимитирующих переносимость физической нагрузки.

Одновременное проведение тренировки с ДРС и физических упражнений. Учитывая, что эффективность тренировок с ДРС в качестве эргогенного средства становится широко признанной, более поздние исследования были сосредоточены на модификациях тренировочных протоколов тренировок с ДРС, при этом выясняли, есть ли дополнительный эффект от действия ДРС во время упражнений [174, 212, 375], а не в состоянии покоя, как это было традиционно [172, 182]. Два недавних исследования показали, что использование ДРС при одновременном

выполнении упражнений на велосипеде привело к большей электромиографической активности в диафрагме [375], улучшало как порог вентиляции, так и порог респираторной компенсации, а также выходную мощность дыхательной мускулатуры [174, 374]. Необходимо особо отметить, что в последнем исследовании использовались тренировки с ДРС, которые не изменяли парциальное давление кислорода, чтобы вызвать гипоксическое состояние во время тренировки. Использовался резистивный дыхательный тренажер, без гипоксической стимуляции дыхательного центра. Отдельное исследование с использованием того же устройства продемонстрировало только умеренную гипоксемию, которая была связана с некоторым снижением альвеолярной вентиляции в условиях ДРС [212]. Взятые вместе, эти данные предполагают, что сочетание ДРС и езды на велосипеде, выполняемых одновременно, может обеспечить дополнительный тренировочный эффект. Более того, другое исследование продемонстрировало, что тренировка весьма умеренными величинами ДРС одновременно с упражнениями на основные скелетные мышцы улучшала как беговую производительность, так и экономичность бега [210].

Интересно, что недавнее исследование не обнаружило разницы между тренировкой с физической нагрузкой и тренировкой с физической нагрузкой, совмещенной с ДРС величиной 15% $P_{m\max}$ [441] после трех недель тренировок. Однако после шести недель тренировок данная величина ДРС привела к улучшению примерно на 8% в гонке на время пяти миль на велосипеде. Инспираторная резистивная нагрузка в этом исследовании была намного меньше по величине по сравнению с другими, в которых использовалась инспираторная нагрузка примерно 40-50% $P_{m\max}$. Следовательно, весьма умеренная величина ДРС в этом исследовании, возможно, потребовала более длительного времени тренировки, чтобы вызвать заметную адаптацию в дыхательных мышцах и повышения переносимости физических нагрузок.

Эффективность тренировок с ДРС для плавания. Данная область исследований посвящена изучению вопроса: могут ли определенные режимы тренировок с ДРС улучшать результаты по плаванию. В частности,

предполагалось, что упражнения по плаванию укрепляли дыхательные мышцы аналогично действию ДРС потому, что, когда пловцы погружены в воду, гидростатическое давление, окружающее грудную клетку, увеличивает необходимую силу дыхательных мышц для преодоления рестрикции. Mickleborough T. с соавт. [253] показали, что функция легких и дыхательных мышц не улучшилась при сочетании действия ДРС с тренировками по плаванию по сравнению с тренировками по плаванию без ДРС. Однако, в отличие от этого, последующее исследование с использованием почти идентичного дизайна исследования с участием пловцов невысокой спортивной квалификации показало, что функция дыхательных мышц действительно улучшилась, когда тренировки по плаванию сочетались с действием ДРС, по сравнению с тренировками только по плаванию [253]. Несоответствие между этими исследованиями, вероятно, является результатом разных исследуемых групп, которые выполнили разный объем тренировок по плаванию. Высококвалифицированные пловцы выполняли от 10 до 12 занятий плаванием в неделю, в среднем 40-60 км плавания в неделю по сравнению с пловцами невысокой квалификации, которые выполняли 6-8 тренировок по плаванию в неделю, в среднем по 18-25 км плавания в неделю. Следовательно, последняя группа, возможно, не выполнила достаточных по интенсивности тренировок по плаванию, чтобы вызвать адаптацию дыхательных мышц, аналогичную той, которая вызывается тренировками с ДРС. Эти результаты были подтверждены Lomax M. с соавт. [300], который продемонстрировал, что молодые пловцы при объеме плавательной подготовки до 31 км в неделю, улучшали свои результаты при добавлении к тренировочному процессу ДРС (результаты в плавании на дистанции в 100 м и 200 м были выше на 3 и 7% соответственно); однако те, кто завершил тренировку по плаванию в объеме более 41 км в неделю, не получили никакого улучшения результатов от тренировок с ДРС. Другие данные, полученные у молодых пловцов, демонстрируют потенциальный эргогенный эффект ДРС [168, 278], однако в этих исследованиях не сообщалось о тренировочном объеме в километрах в неделю, поэтому неясно, был ли их тренировочный объем достаточным, чтобы суммироваться с эффектами

ДРС. Следовательно, адаптация дыхательных мышц к плавательным тренировкам, вероятно, зависит от объема тренировок по плаванию. Пловцы, выполнявшие большой объем тренировок по плаванию, не демонстрировали эффектов от дополнения своих тренировок по плаванию тренировками с ДРС; однако те, кто выполняли более скромные объемы тренировок, выигрывали от комбинации ДРС и тренировок по плаванию.

Другое недавнее исследование, включающее упражнения по плаванию, показало, что один месяц тренировки дыхательных мышц с использованием ДРС улучшил результаты в тесте плавания с максимальным апноэ у юных пловцов [446]. Эти результаты особенно интересны, учитывая, что тест плавания с максимальным апноэ, который использовался в качестве критерия, определялся максимальной продолжительностью подводного плавания, которую пловцы могли выполнить за один вдох. Следовательно, респираторные потребности при единственной устойчивой задержке дыхания во время плавания под водой, определялись количеством кислорода в объеме воздуха предположительно равной или почти равной общей емкости легких. Эти пловцы продемонстрировали увеличение силы дыхательных мышц, измеренное по увеличению P_{mmax} , что, возможно, позволило дыхательным мышцам функционировать во время задержки дыхания с меньшей интенсивностью по сравнению с их максимальной емкостью, поскольку эта максимальная способность была увеличена после тренировок с ДРС. В работе Turner L.A. с соавт. [263], было показано, что тренировки с ДРС улучшают экономичность работы дыхательных мышц, следовательно, потребность дыхательных мышц в кислороде во время длительной задержки дыхания снижалась, что могло способствовать наблюдаемому улучшению работоспособности [405].

Таким образом, проведенные исследования по большей части подтвердили эффективность тренировок с ДРС для повышения производительности в различных видах спорта, основанных на выносливости. Более того, применение ДРС в качестве эргогенного средства в таких областях, как гипоксия и перенос тяжестей, увеличивает универсальность и ценность этого тренировочного

инструмента. Наконец, инновационные протоколы тренировок, такие как тренировки с малыми величинами ДРС и использование ДРС одновременно с упражнениями на выносливость, могут иметь аддитивный эффект, дополнительно улучшая спортивные результаты после тренировок с режимом резистивного дыхания.

Механизмы тренирующего действия ДРС. За последнее время опубликованы многочисленные предполагаемые механизмы, лежащие в основе улучшений, вызванных ДРС. Во-первых, результаты Turner et al. [263], сообщающие об улучшении экономии дыхательных мышц после периода RMT, были воспроизведены во время эргометрии субмаксимального цикла на уровне моря [263] и отдельно во время моделирования условий погружения в барокамере как в сухих, так и в подводных условиях [449]. Turner L.A. с соавт. [445] обнаружили, что потребление кислорода (VO_2) снижалось в период субмаксимальной езды на велосипеде после шестинедельного этапа тренировки с ДРС с сопутствующим снижением потребления кислорода как в опорно-двигательном аппарате конечностей, так и в дыхательных мышцах. Аналогичным образом, с использованием катетеров с баллоном для пищевода, Held H.E. и Pendergast D.R. [230] смогли рассчитать эффективность работы дыхательных мышц, которая улучшилась после четырех недель тренировок дыхательных мышц с сопротивлением. Этот протокол тренировок является уникальным в том, что он требует еженедельных изменений величины ДРС (в первую неделю – 60% P_{mmax} по 30 минут, пять дней в неделю; во вторую и последующую неделю аэродинамическое сопротивление увеличивалось на 10 см.вод.ст/л/с еженедельно). Взятые вместе, эти исследования подтверждают гипотезу о том, что ДРС может повысить эффективность работы дыхательных мышц и, таким образом, частично объяснить повышение толерантности к физическим нагрузкам.

ДРС улучшает эффективность работы дыхательных мышц и снижает одышку. Подобные результаты улучшения эффективности работы дыхательных мышц после ДРС наблюдались в условиях нормальной и сниженной концентрации кислорода в легких [249, 300]. Salazar-Martinez E. с соавт. [249] обнаружили, что

шесть недель тренировок с ДРС улучшали эффективность вентиляции как при нормобарической нормоксии, так и при нормобарической гипоксии, измеренной по крутизне отношения V_E и V_{CO_2} (наклон V_E/V_{CO_2}). Авторы также обнаружили, что крутизна кривой эффективности поглощения кислорода (ЭПК) не менялась под влиянием тренировок с ДРС. Важно отметить, что несмотря на то, что после тренировки с ДРС физическая производительность в тестах на время улучшалась как при нормоксии, так и при гипоксии, показатели эффективности вентиляции коррелировали только с ЭПК, а не с наклоном V_E/V_{CO_2} . Это позволяет предположить, что в контексте влияния ДРС на производительность эффекторов при гипоксии, ЭПК может быть лучшим показателем эффективности вентиляции, чем наклон V_E/V_{CO_2} . В работе [300] Lomax M. с соавт. подтвердили, что эффективность вентиляции, оцениваемая по отношению сатурации кислорода периферических капилляров (S_pO_2) к V_E (S_pO_2/V_E), улучшалась после тренировки с ДРС при гипоксии, но подобные различия в S_pO_2/V_E отсутствовали при нормоксии. Авторы данного исследования, подобно взглядам Downey A.E. с соавт. [177], предположили, что увеличение диффузионной способности легких могло быть потенциальным механизмом тренирующего действия ДРС, хотя эта гипотеза требует дальнейшего изучения. Однако, вместе взятые, в сочетании с исследованиями Held H.E. и Pendergast D.R. [230], эти исследования показывают, что ДРС улучшает эффективность вентиляции, что может частично объяснять повышение толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, возможно, что улучшение эффективности вентиляции может способствовать повышению переносимости утомления дыхательных мышц после тренировок с ДРС, как предполагала М.О.Сегизбаева с соавт. [65].

Тренировка с ДРС и набор респираторных мышц – недавнее исследование Raue M. с соавт. [371] дает более подробное представление о механизмах, лежащих в основе улучшения эффективности дыхательных мышц после тренировок с ДРС. Авторы обнаружили, что устойчивая инспираторная резистивная нагрузка может поддерживать реорганизацию моторного привода системы внешнего дыхания, поэтому рекрутирование диафрагмальных мотонейронов снижается. Такое

«сохранение диафрагмы» может быть частью адаптивной стратегии для оптимизации распределения работы дыхательных мышц во время длительной инспираторной нагрузки, тем самым повышая эффективность дыхательных мышц во время вдоха. Эти результаты совместимы с ранее обсуждавшимися данными об улучшении энергетики дыхательных мышц во время произвольного гиперпноэ после тренировок с ДРС [445]. Кроме того, более раннее исследование тех же авторов с помощью методики функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), продемонстрировало снижение активации коры больших полушарий в премоторных, моторных и сенсорных областях коры на фоне интенсивной инспираторной резистивной нагрузки [371]. Эти данные свидетельствуют о значительной реорганизации центрального респираторного драйва после тренировок с ДРС, что может частично объяснить наблюдаемые другими авторами изменения в эффективности работы дыхательной мускулатуры.

В отличие от этого, Ramsook А.Н. с соавт. [179] продемонстрировали, что после пяти недель тренировок с пороговыми величинами ДРС, активность дыхательных мышц, измеренная с помощью электромиографии (ЭМГ), не изменилась по сравнению с предтренировочным состоянием или группой контроля. Однако авторы обнаружили, что одышка при физической нагрузке была уменьшена в группе с ДРС, но не в контрольной группе, что позволяет предположить облегчающий эффект ДРС в отношении восприятия одышки во время упражнений. Эти результаты совместимы с другими исследованиями, которые демонстрировали снижение оценки воспринимаемой нагрузки и одышки во время выполнения упражнений с фиксированной нагрузкой (10 кг) после шести недель тренировок с ДРС [405]; и уменьшение дискомфорта при дыхании и дискомфорта в ногах во время тренировки на время (2,4 км) с перевозкой груза (25 кг) после шести недель тренировок с пороговыми величинами резистивных нагрузок. Хотя в исследовании Ramsook А.Н. с соавт. [179] инспираторная ЭМГ после тренировки с ДРС не изменялась, обнаруженное уменьшение одышки подтверждает более ранние выводы Raue М. с соавт. [371], которые продемонстрировали снижение сенсорной корковой активации при длительной

инспираторной резистивной нагрузке. Важно отметить, что разные методы тренировок с ДРС, как было показано, различаются активацией разных групп инспираторных респираторных мышц [85]. Произвольное изокапническое гиперпноэ и инспираторная резистивная нагрузка пороговой величины приводят к более высокой ЭМГ-активности инспираторных мышц, в частности вспомогательных инспираторных мышц, по сравнению с более высокой инспираторной нагрузкой на фоне нормопноэ. Следует отметить, что наиболее важными факторами, влияющими на активацию дыхательных мышц, были: 1) поддержание определенного целевого давления во рту (или объема для произвольного гиперпноэ) во время тренировки; и 2) инструкции по выполнению тренировки с ДРС [85]. В совокупности эти результаты дополнительно подтверждают рекомендацию о том, что тренировки с ДРС должны как можно точнее соответствовать конкретным вентиляционным потребностям участников спортивной деятельности [172, 182].

Уменьшение одышки может представлять особый интерес, учитывая, что нарушения восприятия усилия могут иметь последующие эффекты в центральном инспираторном механизме головного мозга [334]. Импульсы от моторной коры могут одновременно передаваться в сенсорную кору, что приводит к ощущению мышечной активации [118], способствуя процессу прямой связи или обратной связи для постоянной корректировки сокращения мышц и двигательной активности. Следовательно, изменение восприятия одышки может повлиять на работу дыхательных мышц. Если ДРС действительно может уменьшить восприятие одышки, производительность дыхательных мышц может быть частично оптимизирована за счет уменьшения прямых связей между моторной и сенсорной корой.

Важное соображение, которое стало известно относительно недавно, касается самообучения дыханию, а именно, может ли влиять на состав работающей дыхательной мускулатуры характер инструкций при тренировках ДРС. Когда испытуемым не дается никаких конкретных инструкций о том, как задействовать инспираторные мышцы во время тренировок с ДРС, диафрагма, грудино-

ключично-сосцевидная мышца и лестничная мышца активируются в примерно одинаковой степени во время действия ДРС [179]. Однако, когда испытуемых инструктируют специально задействовать диафрагму, активность диафрагмальной ЭМГ и производимое внутригрудное давление значительно увеличиваются. Это свидетельствует о том, что способ, которым испытуемые выполняют инспираторные маневры во время тренировок с ДРС, оказывает значимое влияние на паттерны моторного выхода [179].

ДРС ослабляет цитокиновый ответ на физические упражнения. В двух исследованиях, изучающих влияние ДРС на уровень цитокинов при физических нагрузках, Mills D.E. с соавт. [251, 448] продемонстрировали, что уровни интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови снижались во время максимальной устойчивой произвольной вентиляции после 6 недель тренировок с ДРС. Во время произвольного гиперпноэ без резистивных тренировок, концентрация IL-6 в плазме повышается даже при отсутствии утомления диафрагмы [448]. Если возобновить тренировки с ДРС, концентрация IL-6 снижалась, и, что интересно, этот защитный эффект наблюдался не только при произвольном гиперпноэ, но и во время физических упражнений [448]. При более высоких уровнях вентиляции, таких как максимальная устойчивая произвольная вентиляция, ДРС, оказывает наиболее выраженный защитный эффект за счет снижения уровня IL-6 в плазме [251], что позволяет предположить, что концентрация IL-6 в плазме зависит от уровня работы дыхательных мышц. Эти данные показывают, что тренировка с ДРС может оказывать влияние на про- или противовоспалительную реакцию во время физических упражнений и произвольного гиперпноэ, и может отчасти объяснить положительное влияние ДРС на работоспособность.

Таким образом, проведенные исследования значительно обогатили наше понимание механизмов, лежащих в основе физиологической адаптации, вызванной ДРС. Во-первых, несколько независимых исследований подтвердили, что использование ДРС, вероятно, улучшает эффективность вентиляции, что подтверждает предыдущий вывод о снижении энергетика работы дыхательных мышц во время произвольного гиперпноэ. Во-вторых, приведенные данные

свидетельствуют о том, что паттерны моторного выхода системы внешнего дыхания изменяются после тренировок с ДРС и способствуют повышению эффективности вентиляции. После тренировки с ДРС испытуемые чаще запускают тактику дыхания «с сохранением диафрагмы», что отчасти может облегчить восприятие одышки. Это уменьшение одышки, в свою очередь, может оказывать влияние на нисходящие команды из моторной коры и способствовать повышению толерантности к физической нагрузке. Наконец, тренировка с ДРС может модулировать высвобождение цитокинов, таких как IL-6, из дыхательных мышц во время физических упражнений и произвольного гиперпноэ, тем самым изменяя системную про- или противовоспалительную среду. Взятые вместе, эти механизмы дополнительно объясняют другие факты, которые подтверждают эргогенный эффект использования ДРС на выполнение физических упражнений. Дальнейшие исследования должны быть направлены на то, чтобы связать эти механизмы с повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением производительности ведущих эффекторов.

1.5. Влияние когнитивных нагрузок на переносимость дополнительного респираторного сопротивления

Одышка является распространенным симптомом многих респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) [24, 80]. Ощущения затруднения дыхания в человеческой популяции широко распространены: до 27% взрослых испытывают одышку [164]. В дополнение к одышке у пациентов с ХОБЛ распространенность когнитивных нарушений колеблется от 10% до 60% [155]. Общие признаки нарушения включают изменения настроения, повышенную тревожность, трудности с выполнением многоэтапных задач и дефицит внимания и исполнительных функций (например, планирование, принятие решений). Когнитивные нарушения, наблюдаемые при

хронических респираторных заболеваниях, связывают с курением, гипоксией, депрессией и недостаточным мозговым кровотоком [40].

Одышка – это многомерное ощущение, классифицируемое по сенсорным и аффективным ощущениям, таким как нехватка воздуха и дистресс [24, 348]. Эти аффективные ощущения дополнительно усугубляются высоким уровнем тревоги и депрессии у населения с хроническими респираторными заболеваниями. Хотя распространенность повышенной тревоги и депрессии при ХОБЛ по литературным данным сильно различается, она колеблется от 10% до 45% [98] и от 12% до 57% [474] соответственно. Негативное настроение также коррелирует с повышенным восприятием тяжести одышки, что влияет на бремя болезни и приверженность лечению [439]. Следовательно, одышка и настроение могут влиять на когнитивные и физические функции пациентов, особенно при взаимодействии этих факторов.

Сочетанное выполнение задач (то есть способность выполнять несколько задач одновременно) играет важную роль в повседневной жизни, например, ведение разговора при ходьбе или вождении автомобиля [161]. Если текущая деятельность требует когнитивных усилий, конкуренция за ограниченные ресурсы внимания приводит к интерференции двух задач, когда производительность в одной или обеих задачах снижается [161]. Эффекты двухзадачного вмешательства могут усиливаться при нарушении когнитивных способностей при таких заболеваниях, как ХОБЛ [134]. Из-за того, что выполнение двух задач требует высокой концентрации внимания, его часто используют в качестве критерия для оценки когнитивного вмешательства в физическую активность. Резистивная дыхательная нагрузка обуславливает физическую активность дыхательной мускулатуры, которая требует не только двигательного контроля, но и может быть дополнительной нагрузкой на когнитивные функции, поскольку вызывает ощущение одышки.

Обычно дыхание происходит автоматически, не требуя ресурсов сознательного внимания. Когда потребность в дыхании увеличивается и возникает одышка, дыхание становится сознательным процессом, требующим произвольных усилий и коркового контроля [132]. Перекрывающиеся потребности в корковых

ресурсах могут привести к ухудшению как когнитивных функций, так и толерантности к одышке. Хотя одышка была предложена как независимый фактор респираторно-ассоциированных когнитивных нарушений [78], доказательства влияния одышки на когнитивные функции противоречивы. Дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) при выполнении задания на распознавание страха ухудшало распознавание лиц, но не влияло на точность теста Stroop Color and Word Test (SCWT), который оценивает исполнительную функцию [398]. Кроме того, индуцированная одышка приводила к дефициту точности SCWT только в неконгруэнтных исследованиях (т. е. цветное и семантическое слово не совпадают) [455]. Решение проблемы сложности задачи, продолжительности выполнения двух задач и гендерного соотношения может помочь устранить несоответствие, имеющееся в литературе.

Когнитивные затруднения при реализации двух задач SCWT+ДРС можно объяснить моделью разделения физиологических ресурсов, которая обеспечивает основу для централизованной обработки двух одновременно выполняемых процессов. Эта модель предполагает, что обработка нескольких задач может быть ограничена когнитивными ресурсами, распределение которых может быть произвольным или зависеть от других характеристик, таких как дыхательная механика, пол и аффект [352]. Успех выполнения двух задач зависит от способности разделять и направлять ресурсы внимания, а также от сохранности исполнительной функции [135]. Поскольку люди с хроническими респираторными заболеваниями часто испытывают когнитивные нарушения, у них может быть снижена способность направлять внимание, когда когнитивные функции затруднены. Это было продемонстрировано нарушениями ходьбы при выполнении двух задач в сочетании с правописанием у пациентов с ХОБЛ [153]. В будущем было бы актуально изучить двойную задачу с реализацией ДРС в сочетании с когнитивной задачей в этой группе пациентов.

В большинстве исследований, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки, достоверно превышающей ощущение затруднения дыхания во время

изолированного применения ДРС. Хотя механизм, объясняющий этот эффект, не выяснен, появляющаяся нейровизуализация подтверждает связь между дыханием, контролируемым корой, и эмоциями. Респираторная электрическая активность мозга наблюдалась во время распознавания страха и в областях мозга, связанных с вознаграждением и мотивацией [207]. Во время действия ДРС была продемонстрирована активация лимбической системы, которая участвует в обработке эмоций [474]. Люди с хронической одышкой испытывают более высокий уровень тревоги и депрессии, что может привести к более выраженному восприятию одышки, чем у здорового населения. Влияние возникающей ситуационной тревожности на одышку может привести к неэффективности лечения одышки и увеличению бремени болезни у пациентов [148].

1.6. Заключение по обзору литературы

Анализ источников литературы, посвященный проблеме изучения механизмов приспособления к резистивным нагрузкам, показал, что повышение переносимости ДРС крайне актуально для физиологии человека и животных.

Большинство исследований, проведенных для решения этой проблемы, посвящены преимущественному изучению специфических адаптационных реакций систем внешнего дыхания, газообмена, кровообращения, психофизиологических механизмов восприятия ДРС. Переносимость ДРС определяется способностью организма выдерживать резистивные дыхательные нагрузки без нарушения своих основных функций.

Субъективная переносимость ДРС ограничивается возникновением одышки. Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании и состоит из качественно различных ощущений, различающихся по интенсивности. Этот симптом имеет многомерные аспекты, включая физиологические, психологические, социальные особенности и факторы окружающей среды, которые приводят к поведенческой реакции. Изучение воспринимаемого уровня

одышки, испытываемого человеком при действии ДРС, направлено на то, чтобы сделать возможным выявление людей с разной чувствительностью к одышке.

Специфика реакций системы дыхания при увеличении ДРС заключается в уменьшении «вентиляторного выхода» при значительном увеличении «моторного выхода». ДРС ведет, прежде всего, к замедлению газовых потоков в воздухоносных путях, поэтому вентилировать лёгкие более выгодно при редких дыхательных циклах, поддерживая требуемую альвеолярную вентиляцию за счет большего дыхательного объёма. Действие ДРС на вентиляторный аппарат сопровождается снижением легочной вентиляции, нарушениями газообмена и гемодинамики, что при длительном действии усугубляется утомлением дыхательных мышц. Как следствие, снижается физическая работоспособность.

В источниках цитированной литературы достаточно полно представлены механизмы влияния стресса на возникновение хронических бронхообструктивных заболеваний. При этом сведений о влиянии резистивного дыхания на развитие воспаления и окислительного стресса крайне мало. Изучение этих вопросов дает принципиально новые представления о патогенезе заболеваний органов дыхания и подходах к патогенетической терапии.

Проведенный обзор литературы позволяет утверждать, что ответная реакция организма на ДРС является сложным многоуровневым явлением, затрагивающим целый ряд систем. В качестве основного принципа разделения механизмов, возникающих при действии резистивных нагрузок, является выделение специфических и неспецифических механизмов. Участие таких специфических механизмов адаптации как изменение дыхательного рисунка, работы дыхательной мускулатуры, интенсивности кровообращения достаточно хорошо изучено. Гораздо меньше сведений о роли неспецифических адаптационных механизмов в приспособлении к ДРС, а сами сведения весьма немногочисленны и разрозненны.

Важнейшим механизмом переносимости ДРС является окислительный стресс. Применение антиоксидантов доказало свою эффективность в повышении переносимости резистивного дыхания. Связь между нагрузкой на дыхательные мышцы и окислительным стрессом подтверждена рядом исследований.

Работающие мышцы считаются основным источником продуктов окисления (утечка электронов из митохондрий, оксидазы, миостатин, фосфолипаза A2 и др.). Повреждение мышц, вызванное резистивной нагрузкой, может активировать иммунные процессы и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, способных формировать большое количество вторичных активных форм кислорода. Производные окислительного стресса являются регуляторами клеточной функции и сигнальными молекулами, интегрированными в сократительный процесс. Окислительный стресс является ведущим механизмом индукции воспаления при резистивном дыхании.

Важным и пока недостаточно оцененным механизмом переносимости ДРС является метабоорефлекс дыхательных мышц. Биологический смысл этого рефлекса может иметь своей основной целью защиту доставки кислорода к дыхательным мышцам, тем самым обеспечивая способность поддерживать легочную вентиляцию, надлежащую регуляцию газов артериальной крови, pH и общий гомеостаз. Предположительно, как жизненно важный орган, ответственный за поддержку легочной функции, перфузия дыхательных мышц, особенно во время физиологических состояний, в которых существует конкуренция за сердечный выброс, таких как резистивное дыхание, имеет приоритет над локомоторными мышцами и другими внутренними органами. Метабоорефлекс дыхательных мышц не только усиливает окислительные эффекты, формируемые самой нагруженной дыхательной мускулатурой, но и включает дополнительные (вторичные) стрессорные механизмы, связанные со специфической химической активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

Тренировка дыхательных мышц с помощью ДРС является эффективным средством не только для повышения переносимости резистивного дыхания, но и для увеличения производительности основных скелетной мускулатуры. Тем не менее, существуют некоторые противоречия относительно эффективности тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС для повышения переносимости резистивных нагрузок и физической выносливости. Данные литературы указывают, что комбинация физической тренировки с действием ДРС может: 1)

снижать двигательную активность инспираторных мышц при сохранении генерации давления; 2) способствовать гипертрофии диафрагмы и межреберных мышц; 3) ослаблять метабоорефлекс дыхательных мышц; 4) уменьшать оценку воспринимаемой одышки или оценку воспринимаемой нагрузки; 5) повышать мощность работы дыхательных мышц; 6) уменьшать работу дыхания; 7) улучшать выносливость дыхательных мышц. Тренирующее действие ДРС на толерантность к физической нагрузке используется при подготовке спортсменов в ряде видов спорта.

В условиях ДРС потребность в дыхании увеличивается, возникает одышка, дыхание становится осознанным процессом, требующим произвольных усилий и коркового контроля. Перекрывающиеся потребности в корковых ресурсах могут привести к ухудшению как когнитивных функций, так и толерантности к одышке. В этой связи изучение сочетанного применения ДРС и когнитивных тестов, оказывает влияние как на показатели когнитивной деятельности, так и на субъективное восприятие резистивной дыхательной нагрузки. 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.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Объекты исследований

2.1.1. Дизайн исследования

Мы провели рандомизированное наблюдательное поисковое исследование, предназначенное для оценки переносимости резистивных дыхательных нагрузок у здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет. В отдельных сериях мы исследовали подростков в возрасте от 16 до 18 лет и людей среднего и пожилого возраста в диапазоне от 59 до 82 лет.

2.1.2. Этическое утверждение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 09.10.2018 и № 9 от 05.06.2023). Все испытуемые оформляли и подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.3. Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедре физического воспитания, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, поликлиники ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава

России, ООО «Медицинский центр ЕЛAMEД». Исследование проводилось в период с ноября 2018 г. по декабрь 2024 г.

2.1.4. Критерии соответствия

Критерии включения. В основное исследование включались условно здоровые молодые люди (студенты) в возрасте от 19 до 25 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Отдельные возрастные группы составили подростки в возрасте от 16 до 18 лет (информированное согласие подписано родителями или опекунами) и люди среднего и пожилого возраста в возрасте от 59 до 82 лет, подписавшие информированное согласие.

Критерии невключения. В исследование не включались беременные женщины; люди, курящие в настоящее время или в прошлом; пациенты, страдающие острыми заболеваниями дыхательных путей; испытуемые с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями сердечного ритма; люди, имеющие инвалидность по общему заболеванию; лица, страдающие хроническими соматическими и психическими заболеваниями.

Критерии исключения. Отказ от исследования; плохая переносимость увеличенного сопротивления дыханию; исключение из числа студентов университета; уход в академический отпуск или перевод в другой вуз во время проведения исследования.

2.1.5. Формирование выборки исследования

С помощью веб-программы (www.randomization.com), которая была стратифицирована по следующим критериям пола и возраста была сформирована когорта испытуемых ($n=324$), основная часть которой ($n= 262$, из них 146 женщин

и 116 мужчин) представлена студентами 2-4 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Кроме того, была выделена группа подростков ($n=22$ человека, 11 девушек и 11 юношей) и группа пожилых людей ($n=40$ человек, 29 женщин и 11 мужчин).

Характеристика выборки (групп) исследования. По критериям включения было оценено 321 испытуемых, из которых в исследование включено 316 человек.

Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 3.

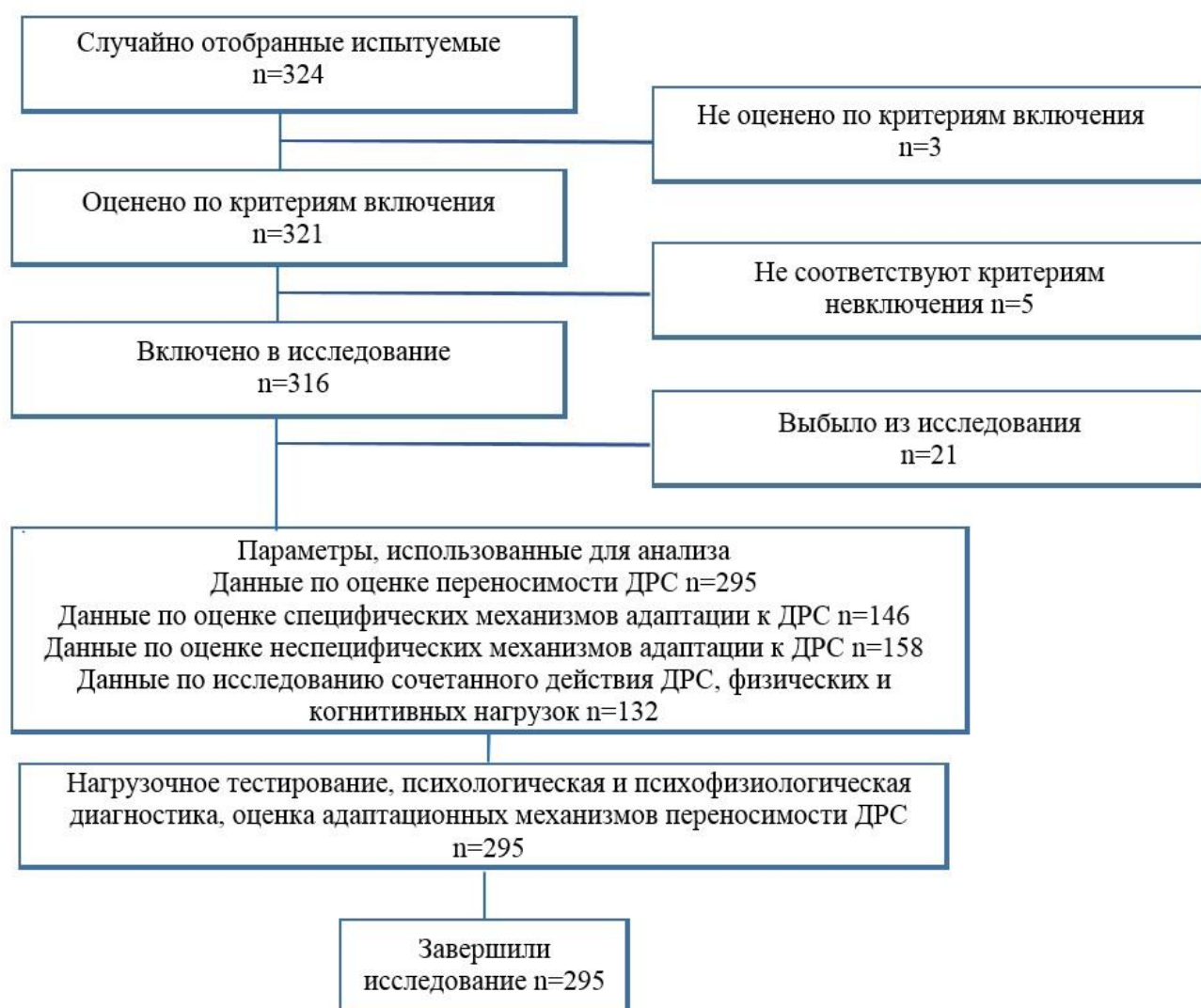


Рисунок 3 – Блок-схема дизайна исследования

Примечание – блок-схема выполнена согласно рекомендациям STROBE [419]

Всего оценки переносимости ДРС получены у 295 человек; данные по оценке специфических механизмов адаптации к ДРС у 146 человек; данные по оценке неспецифических механизмов адаптации к ДРС у 158 человек; данные по исследованию сочетанного действия ДРС, физических и когнитивных нагрузок получены у 132 человек. Завершили исследование 295 испытуемых. Всего в исследование были включены 295 здоровых испытуемых (157 мужчины и 138 женщин), из которых средний возраст основной группы составлял $22,8 \pm 2,1$ года (возрастной диапазон от 18 до 25 лет).

В отдельных сериях мы исследовали подростков в возрасте от 16 до 18 лет (22 человека) и людей среднего и пожилого возраста в диапазоне от 59 до 82 лет (40 человек).

Демографическая характеристика испытуемых и их распределение по возрастным диапазонам (ВОЗ, 2013) представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Демографическая характеристика когорты испытуемых

Возраст жен	13-17	19-30	45-54	55-74	75-90	Всего
женщины	11	137	1	21	7	177
Возраст муж	13-17	19-30	45-59	60-74	75-90	Всего
мужчины	11	96	1	7	3	118
Всего	22	233	2	28	10	295

Описание критериев соответствия (диагностические критерии). База данных с первичным материалом исследования включала категориальные и количественные переменные (предикторы).

В Таблице 2 приведены морфометрические и функциональные показатели основной группы испытуемых мужского и женского пола.

Таблица 2 – Морфометрические и функциональные показатели основной группы испытуемых (студенты)

Показатель	Мужчины	Женщины
Число участников, чел	96	137
Возраст (лет)	22,70±3,4	22,56±3,81
Вес (кг)	76,10±11,07	64,22±9,01
Рост (см)	177,55±23,01	168,56±21,72
ФЖЕЛ (литр)	4,95± 0,41	4,15±0,18
ФЖЕЛ, % должн.	105,6±14,8	83,8±12,5
ОФВ1 (литр)	4,62±0,28	3,37±0,59
ОФВ1 %, должн	114,2±18,3	126,5±13,6

Категориальные показатели включали возраст, пол, рост, вес, наличие хронических заболеваний в стадии обострения. Количественные переменные включали: оценку уровня восприятия одышки при действии дополнительного респираторного сопротивления, параметризацию функции внешнего дыхания, кровообращения, оценку психологического и психофизиологического статуса, исследование показателей нагрузочного тестирования испытуемых.

2.2. Методические подходы

Проводилась оценка функционального состояния групп испытуемых с регистрацией фоновых и нагрузочных параметров организма. Регистрация исходных физиологических показателей с последующим их анализом позволяли оценить функциональное состояние организма. Процедура исследования осуществлялась в лаборатории кафедры патофизиологии в основном в середине дня (с 12 до 15 часов); длительность исследования одного испытуемого занимала около 2,5-3,0 часов. Отдельные серии исследований проводились на базе поликлиники ФГБОУ РязГМУ Минздрава России, ЦНИЛ ФГБОУ РязГМУ

Минздрава России, кафедре физического воспитания, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФГБОУ РязГМУ Минздрава России, ООО Медицинский центр ОАО Еламед.

Ключевой методикой исследования являлось моделирование резистивного дыхания у испытуемых, которая осуществлялась с помощью следующих методов:

1. Биологическая стандартизация величины ДРС по методу [3]: величина резистивной нагрузки рассчитывалась как эквивалент доле от максимального значения подмасочного давления во время полного перекрытия рта и носа ($P_{m\max}$) при выполнении пробы Мюллера.

2. Предъявление инспираторного ДРС, дозируемого в процентах от $P_{m\max}$. В качестве ДРС использовались инспираторные беспороговые аэродинамические резистивные нагрузки с аутосенсорным дозированием по $P_{m\max}$ по методу [20].

3. Применение портативных дыхательных тренажеров, формирующих заданную величину ДРС для избирательного управления неспецифическими адаптационными механизмами.

4. Курсовое использование дыхательных тренажеров, формирующих заданную величину ДРС для повышения переносимости резистивных дыхательных нагрузок и повышения физической выносливости организма.

2.2.1. Целевые показатели исследования

2.2.1.1. Основной показатель исследования

Основной показатель исследования – переносимость дополнительного респираторного сопротивления по критерию уровня восприятия одышки и длительности пребывания в условиях резистивных дыхательных нагрузок.

2.2.1.2. Дополнительные показатели исследования

Моторные и вентиляторные показатели резистивного дыхания; оценки напряжения регуляционных систем организма; показатели оценки функции внешнего дыхания; параметры оценки газообмена; показатели активности дыхательной мускулатуры, показатели оценки функции кровообращения. Данные параметризации систем окислительной и антиокислительных механизмов; сигнальные молекулы окислительно-восстановительного статуса; провоспалительные цитокины; показатели оценки иммунологических механизмов; показатели оценки экспрессии генов; оценки гормонального статуса; показатели психометрии; конституционально-антропометрические данные.

2.2.1.3. Методы измерения целевых показателей

Перечень используемых в исследовании методов представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Перечень методик по изучению механизмов переносимости дополнительного респираторного сопротивления

№ пп	Название методики	Источник описания методики
ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ		
1.	Определение абсолютных и дифференциальных порогов чувствительности к ДРС	6
2.	Переносимость ДРС по максимальному времени пребывания под резистивной нагрузкой	11
3.	Однозадачный цветовой и словесный тест Струпа (SCWT)	422
4.	Визуальный аналог одышки	110
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ		
5.	Оценка текущего функционального состояния по самочувствию, активности, настроению (САН)	30

6.	Оценка степени выраженности активационных, мотивационных и эмоциональных процессов (тест ФПС-2Т)	79
7.	Оценка ситуационной и личностной тревожности (тест STAI)	76
8.	Шкала вербальной оценки одышки	159
9.	Шкала депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale, DASS)	303
10.	Оценка физической активности с помощью опросника IPAQ (international questionnaire on physical activity)	473
11.	Опросник диагностических симптомов (DSQ) наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов	228
МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ		
12.	Измерение давления воздушных потоков	205
13.	Пневмотахометрия	205
14.	Измерение сопротивления воздухоносных путей	205
15.	Компьютерная спирометрия на базе спироанализаторов Spirolab III SpO ₂	188
16.	Поверхностная электромиография (ЭМГ)	60
МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ГАЗООБМЕНА		
17.	Пульсоксиметрия	41
МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ		
18.	Измерение системного АД	328
19.	Реоплетизмография	8
20.	Оценка вариабельности сердечного ритма	5
МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ СИСТЕМ ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКИСЛЕНИЯ		
21.	Выделение мононуклеарных лейкоцитов из периферической крови седиментацией в одноступенчатом градиенте плотности фиколюрографина	113
22.	Концентрация малонового диальдегида крови	69
23.	Оценка активности глутатионпероксидазы	43
24.	Определение активности супероксиддисмутазы (СОД)	39
25.	Определение концентрации карбонильных производных белков	479
26.	Определение концентрации белковых и небелковых SH-групп	479
27.	Содержание свободных жирных кислот	46
28.	Определение гидроперекисей крови	46

29.	Общая антиокислительная активность плазмы	68
30.	Каталазная активность плазмы	46
31.	Определение экспрессии генов <i>Cu/Zn-SOD</i> и <i>GPX1</i>	396
МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ		
32.	Субпопуляционный и популяционный состав лимфоцитов крови	466
33.	Концентрация иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови	244
34.	Определение количества TNF	428
35.	Определение количества IL-1 α	428
36.	Определение количества IL-1 β	428
37.	Определение количества HIF-1 α	428
38.	Определение количества NRF2	428
39.	Определение количества Nf-Kb	428
МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ РЕЗИСТИВНОГО ДЫХАНИЯ		
40.	Предъявление дозированных резистивных нагрузок	390
41.	Стандартизация ДРС по толерантности к пробе Muller	328
42.	Использование антиоксидантов для повышения переносимости ДРС	96
МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК		
43.	Субмаксимальная выносливость к физической нагрузке с помощью теста шестиминутной ходьбы (6MWT)	318
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ		
44.	Исследование нормальности распределения в выборках	403
45.	Исследование гомогенности дисперсий в независимых выборках	52
46.	Исследование внутригрупповых статистических свойств	52
47.	Исследование межгрупповых различий параметрическими методами	52
48.	Полный корреляционный анализ	52
49.	Многофакторный дисперсионный анализ параметрических данных	52
50.	Исследование межгрупповых различий непараметрическими методами	52
51.	Двухвыборочный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса непараметрических выборок.	52
52.	Оценка вероятности случайности различия между выборками	52

2.2.1.4. Особенности проведения основных методик исследования

2.2.1.4.1. Стандартизация дополнительного респираторного сопротивления (резистивных дыхательных нагрузок)

Зависимость поток-давление, отражающее аэродинамические свойства использованных ДРС, представлены на Рисунке 4.

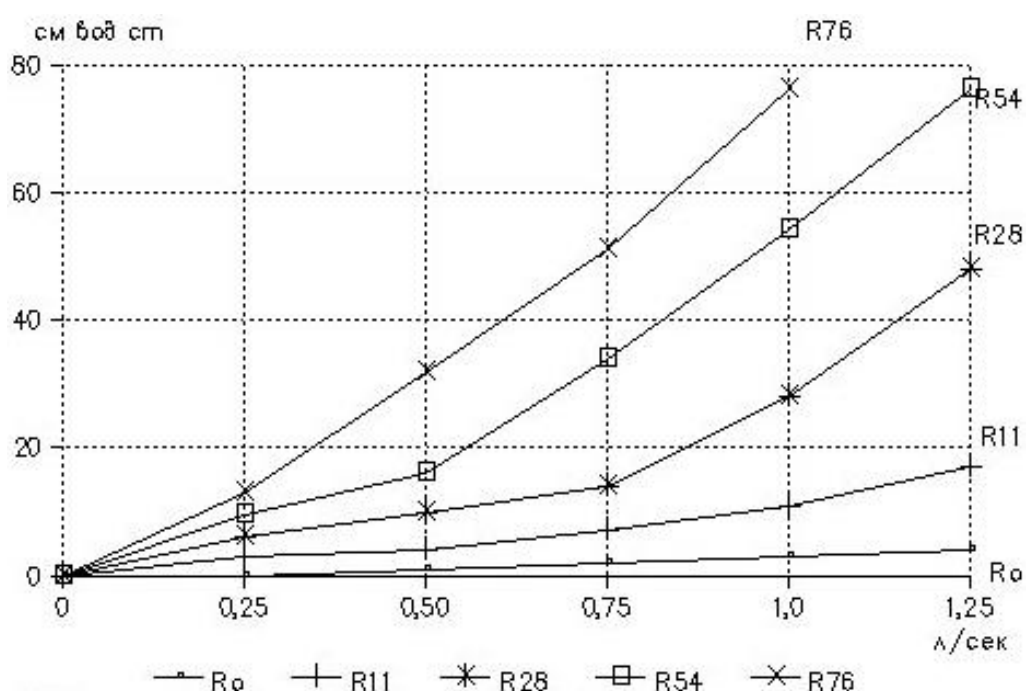


Рисунок 4 – Кривые зависимости объемной скорости воздушного потока (л/сек) от величины внутриротового давления (см вод.ст.) при предъявлении стандартных величин ДРС

Так как у некоторых испытуемых минутная вентиляция легких во время исследования достигала 20 л/мин, то тарировку сопротивлений проводили воздуходувкой при постоянных потоках до 1 л/сек по ГОСТ 9933-75. Диапазон используемых сопротивлений характеризовался близкой к линейной зависимости роста избыточного давления потока от величины сопротивления (11; 28; 54; 76 см.вод.ст./л/с). R₀ характеризует сопротивление дыхательного контура без

включения ДРС.

Применение увеличенных дыхательных сопротивлений требовало нормирования интенсивности предъявляемых резистивных нагрузок. В качестве методического приема для стандартизации ДРС в нашем исследовании использован принцип оценки резистивных нагрузок исходя из максимального внутриротового давления, формируемого при максимально мощном вдохе при полностью закрытых рте и носе [3]. Использовался следующий нормированный по максимальному внутриротовому давлению ($P_{m\max}$) ряд использованных ДРС: 40, 60, 70 и 80% $P_{m\max}$. В отдельных сериях использовались низкие значения ДРС величиной 10 и 20% $P_{m\max}$. Значения максимального внутриротового при реализации стандартного ряда резистивных нагрузок (11; 28; 54; 76 см вод.ст./ л/с) приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Средние значения внутриротового давления (в см вод.ст./л/с) при предъявлении резистивных дыхательных нагрузок величиной 40, 60, 70 и 80% $P_{m\max}$

Используемое сопротивление	11 см вод. ст./л/сек	28 см вод. ст./л/сек	54 см вод. ст./л/сек	76 см вод. ст./л/сек
Внутриротовое давление см.вод.ст.	38,4±5,71	57,8±8,23	71,7±8,55	82,3±9,21
Нормированное внутриротовое давление % $P_{m\max}$	40% $P_{m\max}$	60% $P_{m\max}$	70% $P_{m\max}$	80% $P_{m\max}$
Нормативное время действия ДРС	300 сек.	300 сек	300 сек	300 сек

Умеренный разброс значений внутриротового давления в исследуемой нами выборке испытуемых, полученный при предъявлении данной комбинации ДРС, обусловил возможность использования стандартизированной на основе пикового ротового давления последовательности резистивных дыхательных нагрузок: 40; 60; 70; 80% $P_{m\max}$.

Методика измерения максимального внутриротового давления $P_{m\max}$ – это валидный метод измерения силы дыхательных мышц. Данный тест показывает способность инспираторных мышц генерировать силу во время маневра Мюллера

[95]. Максимальное инспираторное давление определялось с помощью моновакуометра WKA-2-75. Результат измерения можно мгновенно отслеживать на устройстве. Участников просили держать измерительный прибор обеими руками и плотно сомкнуть губы вокруг фланцевого мундштука во время измерения. Для теста участника просили выдохнуть как можно глубже (до уровня остаточного объема), а затем сделать максимальный вдох в течение более одной секунды [95]. На нос накладывался носовой зажим, чтобы воздух не выходил через нос, и тест проводился стоя. Во время теста испытуемые делали три измерения, и оценивалось самое высокое из них.

2.2.1.4.2. Использование дозированных резистивных дыхательных нагрузок

Моделирование ДРС осуществлялось с помощью устройства, позволяющего плавно и бесшумно изменять сечение канала вдоха [54]. Дозирование нагрузки осуществлялось в процентах от максимального внутриротового давления ($P_{m\max}$), которое измерялось во время вдоха при полностью перекрытых воздухоносных путях (маневр Мюллера). За время тестирования испытуемым последовательно предъявлялась следующая последовательность ДРС: 40, 60, 70, 80% $P_{m\max}$. Нормативное время действия ДРС – 300 сек. Перед тестом участники были ознакомлены с аппаратурой и процедурами измерения. Испытуемым сообщали, что в любое время во время исследования они могли остановить действие ДРС (специальной кнопкой подать сигнал остановки), если возникает ощущение тяжелой одышки. Участникам разъяснялось, что во время исследования они не будут подвергаться опасности из-за недостатка воздуха, и при должных усилиях всегда можно поддерживать достаточную вентиляцию. После стандартных инструкций испытуемых размещали в удобные кресла. Переносимость ДРС оценивалась с помощью шкалы визуального аналога одышки Борга, которая отражала уровень субъективного дискомфорта, прежде всего одышки, возникающего при включении ДРС. Перед глазами испытуемого располагалась светодиодная матрица, отражавшая степень затруднения дыхания в диапазоне от 0

(незатрудненное дыхание) до 10 (невозможно терпеть). Во время включения ДРС с помощью джойстика испытуемый отмечал на светодиодной матрице текущий уровень затруднения дыхания, информация о котором поступала в компьютер. Экспираторная нагрузка не применялась. Испытуемые могли свободно выбирать частоту дыхания, объем и поток, чтобы иметь как можно более естественный характер дыхания. Испытуемым сообщали, что в любое время во время эксперимента они могли остановить исследование (подать стоп-сигнал специальной кнопкой), если почувствовали, что не могут дышать. Им также сообщали, что они никогда не будут подвергаться опасности из-за отсутствия кислорода или потока воздуха, и при должных усилиях всегда можно было поддерживать достаточную вентиляцию.

На Рисунке 5 приведена схема устройства (1) оригинальной конструкции, в котором канал вдоха мог перекрываться с помощью пневматического затвора (3).

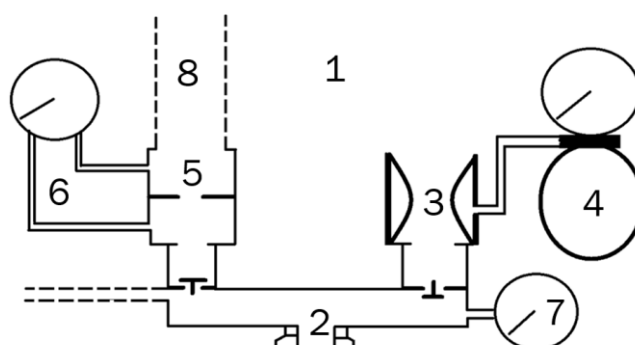


Рисунок 5 – Схема дозирующего устройства для предъявления резистивных нагрузок

Испытуемый соединялся с помощью мундштука и клапанной развязки (2) с трубкой Флейша (5) пневмотахографа (6). Пневматический затвор (3) регулировал сопротивление вдоху с помощью нагнетателя с манометром (4), а контроль внутриротового давления осуществлялся с помощью мановакууметра (7). Выходной канал (8) служил для подключения к спироанализатору. Все измерения проводились в положении сидя с интервалом в 10 секунд. После регистрации дыхания в состоянии покоя ($0\%P_{\text{rmax}}$) создавалось ДРС с базовой величиной 40, 60, 70, $80\%P_{\text{rmax}}$, где P_{rmax} – максимальное внутриротовое давление при полном перекрытии воздухоносных путей. Пороговые значения резистивной нагрузки определяли в

исходном состоянии и на каждой базовой величине ДРС. Испытуемых просили указать, когда они почувствовали изменение сопротивления. Одно и то же значение прироста сопротивления должно было быть обнаружено три раза подряд, чтобы его можно было принять в качестве порогового значения. Калибровка волноменспирометра проводилась ежедневно с помощью шприца калибровочного 1 л. для спирографа Спиролан (Россия). Для подключения шприца использовался силиконовый переходник. С помощью шприца осуществлялось 3 одиночных пневмоимпульсов объемом воздуха 0,5 л и длительностью 1 с при стабильном потоке в течение пневмоимпульса, при этом показания прибора не должны отличаться более чем на 1% [95].

Кроме стационарного дозирующего устройства для предъявления резистивных нагрузок, описанного выше, в части исследований в качестве дозатора увеличенного сопротивления дыханию использовался дыхательный тренажер БВД-01 (Россия) - Рисунок 6.

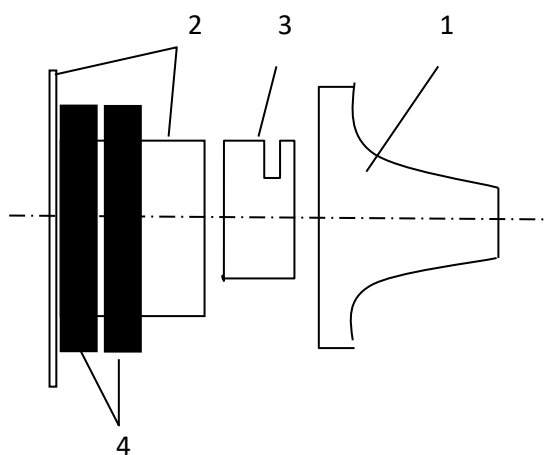


Рисунок 6 – Схема дыхательного тренажера БВД-01

Портативное устройство для тренировки дыхания тренажер БВД-01 имеет гигиенический сертификат №71. ТЦ 03.961.П.000719.03.02, ТУ 9619-001-34429476-2002 изначально предназначен для тренировки внешнего дыхания и профилактики дыхательной недостаточности. Конструкция прибора позволяет задавать инспираторные и экспираторные резистивные нагрузки. На Рисунке 6 представлена схема устройства тренажера БВД-01. Мундштук (1) тренажера

соединен с корпусом (2), в котором имеется подвижный поршень (3), который выполняет роль клапана во время вдоха и выдоха. Для задания величины сопротивлению дыханию на вдохе и выдохе, на корпусе имеются регулировочные кольца (4). Интенсивность формируемого тренажером сопротивления как на вдохе, так и на выдохе производят вращением кольца, расположенного ближе к мундштуку, так, чтобы уменьшить просвет калибровочной щели в корпусе. Уменьшение величины формируемого сопротивления достигается вращением дальнего от мундштука регулировочного кольца. Гарантированный конструкцией тренажера БВД-01 диапазон формируемых ДРС задается в пределах от $16 \pm 10\%$ до $110 \pm 10\%$ см вод. ст./л/с.

Еще одним вариантом портативного устройства для формирования ДРС служила модель дыхательного тренажера Int. Air. Medical производства БУРГЕН Бресс Франция (Рисунок 7).

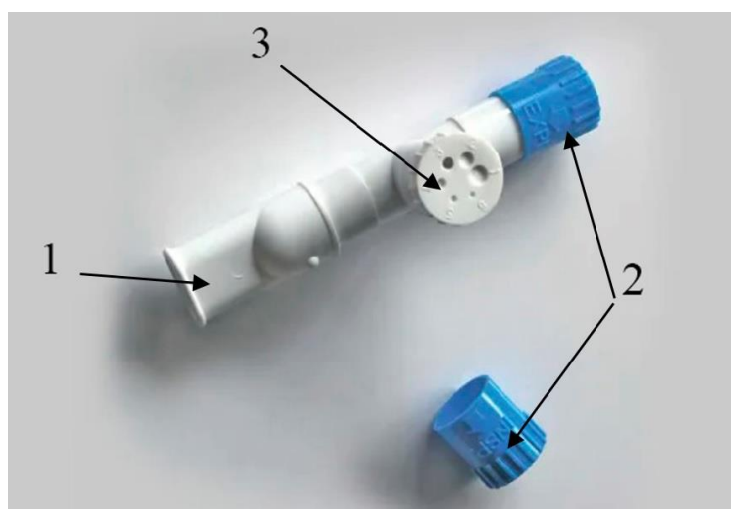


Рисунок 7 – Устройство для предъявления резистивных дыхательных нагрузок на основе дыхательного тренажера Int. Air. Medical.

Примечание – 1-мундштук; 2-нереверсивный клапан вдоха; 3-регулируемый диск для дозирования ДРС

Испытуемый подключался к тренажеру с помощью мундштука (1), при этом разделение потоков вдоха и выдоха осуществлялось с помощью нереверсивного клапана (2). Проходное сечение канала вдоха изменялось с помощью регулировочного диска (3). Дозирование резистивных дыхательных нагрузок

осуществлялось в процентах от величины максимального внутриротового давления, которое определялось с помощью пробы Мюллера. Для проведения этой процедуры, к корпусу тренажера Int. Air. Medical подключался измеритель внутриротового давления (мановакуометр WKA-2-75, Польша). Для отключения носового дыхания использовались носовые клипсы.

2.2.1.4.3. Определение абсолютных и дифференциальных порогов резистивной чувствительности

Для определения резистивной чувствительности (РЧ) испытуемому на фоне спокойного дыхания предъявлялась минимальная величина ДРС, которая субъективно воспринималась человеком как прирост дыхательного сопротивления, при этом испытуемый подавал сигнал об распознавании этого прироста. В качестве ключевого элемента для предъявления пороговых резистивных нагрузок, использовался пневматический затвор оригинальной конструкции [54], обеспечивающий формирование ДРС в диапазоне от 0,3 до 95 см вод. ст./л/с.

Пороговое значение прироста ДРС при обнаружении разницы для каждого человека рассчитывали как фракцию Вебера: $WF = (R_i - R_o) / R_o$, где R_i – сопротивление системы, соответствующее едва заметному сопротивлению во время действия ДРС, плюс собственное сопротивление дыхательных путей во время дыхания в покое, а R_o – сопротивление регистрирующей системы, соответствующее максимальному открытию пневматического затвора, плюс собственное сопротивление дыхательных путей во время дыхания в состоянии покоя каждого человека.

На Рисунке 8 представлена схема предлагаемого устройства. Устройство содержит корпус (1), имеющий сечение трубки, в среднюю часть которого вворачивается патрубок (2) соединенный с пневмомагистралью (3). Внутри корпуса 1 вставляется тонкостенная резиновая трубка (4), диаметром на 2 мм меньше диаметра корпуса 1 и своими краями заводится на корпус 1 снаружи.

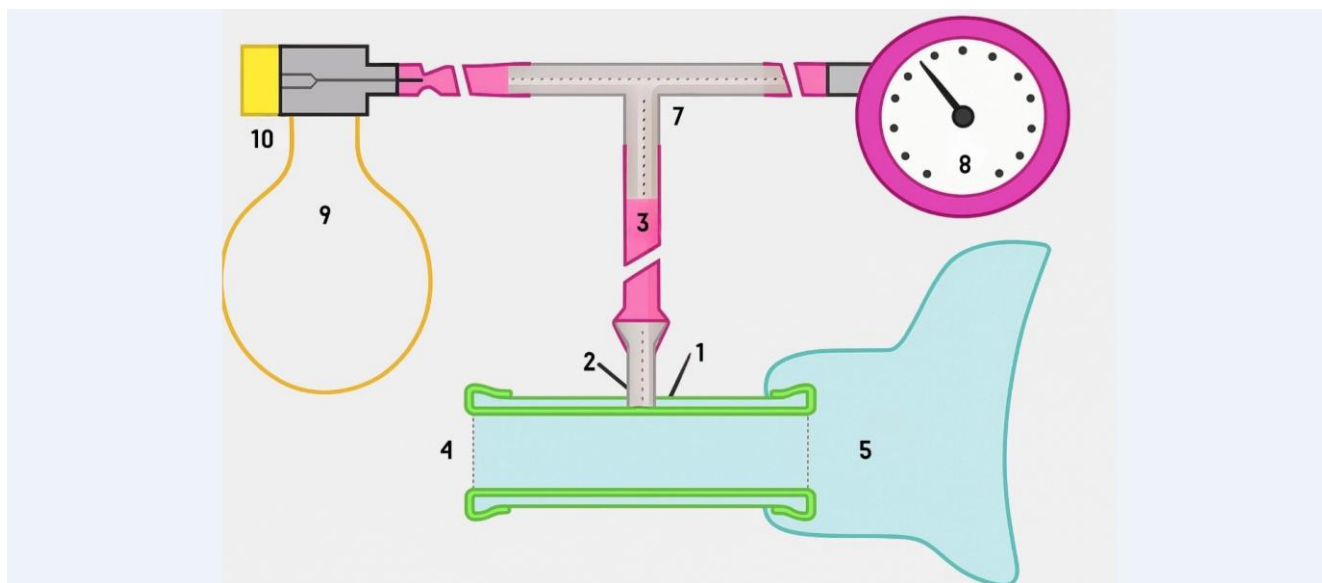


Рисунок 8 – Устройство для измерения резистивной чувствительности

Края трубки 4 герметизируются на корпусе 1 с помощью кольцевых проточек (5), на которых удерживается с помощью хомутов (6). Манометр избыточного давления 8 через тройник 7 и пневмомагистраль 3 подключен к пневматическому нагнетателю 9, представленному ручным насосом баллонного типа. На корпусе нагнетателя 9 имеется вентиль 10, позволяющий плавно выпускать воздух из пневмомагистрали 3 для декомпрессии. Принцип работы устройства следующий.

Корпус пневматического дозатора 1 устанавливается с помощью хомутов в инспираторном тракте дыхательного канала. После проверки герметичности системы, с помощью насоса нагнетателя 9 проводят повышение давления в пневмомагистрали 3, которое контролируется с помощью манометра избыточного давления 8. Повышение давления в корпусе пневматического дозатора 1 отводит трубку 4 от стенки корпуса 1 и уменьшает (суживает) проходное сечение инспираторного дыхательного канала. Величина избыточного давления в пневмомагистрали 3 определяет степень уменьшения просвета дыхательного канала, что в свою очередь отражается на показаниях шкалы манометра избыточного давления 8. Декомпрессия пневмомагистрали 3 осуществляется с помощью вентиля 10.

Диапазон задаваемых величин резистивных дыхательных нагрузок в описываемой конструкции дозатора ДРС может плавно меняться от 0,2 до 90 см вод. ст./л/с, что позволяет использовать его для измерения РЧ.

Использование в качестве привода пневматической магистрали обеспечивает незаметность и бесшумность для испытуемых процесс измерения РЧ. Такая конструкция прибора для предъявления ДРС позволяет уменьшить затраты времени на процедуру определения РЧ, уменьшив влияние внешних факторов.

2.2.1.4.4. Блоттинг-анализ сигнальных белков и метаболитов окислительного стресса

До и после предъявления ДРС из локтевой вены через постоянную канюлю отбирали 10 мл венозной крови с помощью стерильных вакуумных пробирок АРЕХЛАВ (Россия) объемом 6 мл, содержащих в качестве антикоагулянта ЭДТА-К3. Далее полученные образцы центрифугировали 20 мин при 1800g (центрифуга СМ-6М ELMi, Латвия) для отделения плазмы от форменных элементов. Кольцо клеточного осадка, содержащее лейкоциты, отбирали и ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера pH = 7,2 (ПанЭко, Россия).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов из периферической крови основан на седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина [113]. Фиколл является агентом, агрегирующим эритроциты, урографин необходим для создания изотоничности и плотности 1,077 г/см³. В стерильную пластиковую пробирку объемом 3 мл вносили фиколл-урографин (ПанЭко, Россия) так, чтобы соотношение урографина и полученной суспензии форменных элементов крови составляло 1:2. Затем сверху осторожно наслаивали суспензию клеток и центрифугировали в течении 30 мин при 1800g (Sigma, США).

В результате центрифугирования кровь разделяется на 4 отдельные фракции: первая фракция на дне пробирки содержит эритроциты и обломки клеток крови; вторая – это раствор фиколл-урографина; третья, расположенная над градиентом,

– суспензия лимфоидных клеток; четвертая – образована плазмой с тромбоцитами. Пипеткой в стерильных условиях отбирали фракцию лейкоцитов с границы раздела плотности.

Ресуспензирование полученных клеток осуществляли в 500 мкл фосфатно-солевого буфера и далее центрифугировали в течение 15 мин при 1800 g (Sigma, США). Отмывку клеток проводили трижды. Затем надосадочную жидкость удаляли, полученный осадок ресуспендировали в 60 мкл буфера NP-40 (Sigma, США) для метода вестерн-блот, в 500 мкл Triton X-100 для определения активности ферментов.

Активность ферментов оценивали сразу после выделения лейкоцитов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, пересчет осуществлялся на 10^6 клеток/мл суспензии.

Для оценки уровня SH-групп, карбонильных производных белков и метода вестер-блот пробы были разаликвачены и заморожены при -80°C (UniFreez, Корея), после разморозки пробы использовали однократно.

Методом вестерн-блот в лейкоцитах оценивали относительное количество HIF-1 α , NRF-2, NfKb, TNF, IL-1 α , IL-1 β в цитоплазматической фракции гомогената. Супернатант клеточного лизата в количестве 20 мкг белков подвергали электрофоретической разгонке в 7,5% TGX Stain-Free FastCast Acrylamide Kit («Bio-Rad», США) с использованием буферной системы Laemmli («BioRad», США).

Полученные пробы обрабатывали буфером Laemmli («Bio-Rad», США), с содержанием 50 мМ β -меркаптоэтанола («BioRad», США) в соотношении 1:3, и затем инкубировали 10 мин при температуре 70°C .

Полученные гели подвергали электрофорезу при 100 В в течение 90 мин. На нитроцеллюлозную мембрану (Trans-Blot Turbo MiniSize nitrocellulose, «Bio-Rad», США) осуществляли перенос белков посредством Mini Trans-Blot («Bio-Rad», США) в течение 10 мин при 25 В и 1,3 А.

Блокирование белков на бумаге производили раствором EveryBlot Blocking Buffer («Bio-Rad», США), с содержанием 0,1% Tween-20 («Sigma», Германия), инкубируемого в течение 1 часа при комнатной температуре.

Детекцию белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B проводили с использованием первичных кроличьих поликлональных антител: AF1009 антитело к HIF-1 α , AF0639 антитело к NRF-2, AF405 антитело к NfKb (производитель антител Affinity, Китай), антитела разводили в соотношении 1:200 в буферном растворе TBST («Bio-Rad», США), с последующей инкубацией в течение 2 часов при температуре 37°C.

Первичные антитела визуализировались с использованием вторичных козлиных антител (Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP, «Invitrogen», США) разведенных в соотношении 1:4000 и инкубированных в течение 1 часа при комнатной температуре. Фиксацию возникающей хемилюминесценции осуществляли с помощью ChemiDocXRS+ («Bio-Rad», США).

Ширина и плотность полученных полос (бэндов) анализировалась денситометрически посредством программного обеспечения ImageLab («Bio-Rad», США).

Молекулярный вес определяемых белков подтверждали путем сопоставления с маркерами молекулярной массы (Precision plus protein standards Dual Color, «Bio-Rad», США).

Состав и концентрацию изучаемых белков оценивали относительно содержания белка домашнего хозяйства глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH, англ.: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase первичные антитела GAPDH Loading Control Monoclonal Antibody (GA1R), DyLight 68 («Invitrogen», США), в разведении 1:1000, вторичные кроличьи антитела - Rabbit-anti-Mouse IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP («Invitrogen», США), разведение 1:4000). В вестерн-блот анализе использовали значения контрольной группы, которые принимали за 100 %. Рефересных значений нет.

Определение активности глутатионпероксидазы [43]. Глутатионпероксидаза - один из ведущих ферментов антиоксидантной системы защиты

клетки. Его функция – препятствие накоплению вторичных радикалов. Известно 4 типа ферментов в семействе Se-содержащих GSH-пероксидаз (три из них состоят из четырёх субъединиц, одна - из одной): «классическая» GSH-пероксидаза-1, GSH-пероксидаза-G1 цитозоля клеток печени и кишечника, GSH-пероксидаза плазмы крови, мономерная GSH-пероксидаза.

Эти ферменты катализируют реакцию восстановления органических гидропероксидов, в частности, гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот (LOOH), в стабильные окси-кислоты (LOH). Кроме того, они способны расщеплять перекись водорода. GSH-пероксидазы способны проявлять пероксинитритредуктазную активность, обезвреживая пероксинитрит.

Минимально необходимая концентрация глутатиона для протекания GSH-пероксидазной реакции - 1 мМ/л. Так как концентрация глутатиона в плазме составляет около 0,5 мМ/л, в качестве доноров электронов, вероятно, GSH-пероксидаза плазмы крови использует глютаредексин или тиоредоксин (особые небольшие плазменные белки - порядка 12 kDa).

Тетрамерные формы GSH-пероксидаз не способны восстанавливать гидроперокси-группы фосфолипидов, то есть они могут превращать окисленные жирнокислотные остатки мембранных липидов в окси-кислоты только после их гидролиза фосфолипазой A₂.

Мономерная GSH-пероксидаза способна восстанавливать гидроперокси-группы фосфолипидов без гидролиза, а также, возможно, пероксидаза плазмы крови.

Принцип метода. Спектрофотометрический способ определения активности глутатион-пероксидазы базируется на фиксации снижения оптической плотности опытного образца при 340 nm (лампа D₃), t - 37°C в результате протекания следующих реакций:



НАДФ Н₂ является донором компонентов для реакции ферментативного восстановления глутатиона, окисляемого в реакции ферментативного восстановления специфического субстрата для действия Se-зависимой глутатион-пероксидазы - гидроперекиси третбутила.

С ростом активности глутатион-пероксидазы возрастает интенсивность окисления НАДФ Н₂, что снижает интенсивность поглощения света с длиной волны 340 nm.

Реакционная смесь должна содержать 1 μ M раствор ЭДТА.

Гомогенизация – в забуференном физиологическом растворе (pH 7.4).

Реактивы:

1. 0,05 M фосфатный буфер (pH 7,4) (1 таблетка на 40 мл дистиллированной воды).
2. 10 mM (10^{-2} M) раствор ЭДТА·Na₂ [M=372,24 г/моль] (конечная концентрация в РС – 1 μ M):
 - 1) 74,4 мг ЭДТА·Na₂
 - 2) 20 мл буфера pH 7,4
3. 2,4 mM ($2,4 \cdot 10^{-3}$ M) раствор НАДФ·Н·Na₄ [M=833,35 г/моль] (конечная концентрация в РС – 0,12 μ M):
 - 1) 3,0 мг НАДФ·Н·Na₄
 - 2) 1,5 мл буфера pH 7,4
4. 18,5 mM ($185 \cdot 10^{-4}$ M) раствор восстановленной формы глутатиона [M=307,33 г/моль] (конечная концентрация в РС – 1,85 μ M):
 - 1) 17,04 мг G-SH
 - 2) 3 мл буфера pH 7,4
5. 0,5 ед. глутатион-редуктазы – 0,2 мл.
6. 0,2 mM гидроперекись третбутила – Ex tempore! [M=90,12 г/моль, ρ =0,94 г/л] (конечная концентрация в РС – $0,2 \cdot 10^{-3}$ M):
 - 1) ГПТБ - 10 мкл
 - 2) буфер - pH 7,4 - 10 мл

- 3) раствор развести в 4 раза буфером pH 7,4 в 3,65 раза [1,0 мл см. №2 + 2,65 мл буфера] (70% ГПТБ)

Таблица 5 – Схема определения для H-2000:

реактив	неферментативная активность (мл)	ферментативная активность (общая) (мл)
№1 буфер	1,3	1,2
№2 ЭДТА	0,2	0,2
№3 НАДФ	0,1	0,1
№4 GSH	0,2	0,2
№5 гл-редуктаза	0,5 ЕД [0,1*]	0,5 ЕД [0,1*]
гомогенат	-	0,1
	<u>встряхнуть!</u>	
H-2000	аспирация → blank [37 ⁰ С – 340 nm, 3 мин.] (blank аспирируется один на серию одной ткани)	
№6 ГПТБ	0,116 0,2 – если из данной пробы не аспирируется blank	0,116 0,2 – если из данной пробы не аспирируется blank
	<u>встряхнуть!</u>	
H-2000	аспирация → активность [37 ⁰ С – 340 nm, 3 мин.]	

Примечание – из общей активности сначала исследуется неферментативная активность, а затем – ферментативная. Значение ферментативной активности получается путём вычитания из общей активности неферментативной

Factor = -3215,4 (в H-2000 заложено это значение, результат – в ЕД/л).

$$\text{Factor} = 1000 \cdot V^{\text{PC}} / M_{\text{Ext}} \cdot V^{\text{пр}} \cdot L, \text{ где} \quad (1)$$

V^{PC} – объём реакционной смеси [2 мл]

M_{Ext} – коэффициент молярной экстинкции НАДФ·Н (6,21)

$V^{\text{пр}}$ – объём пробы [0,1 мл]

L – длина оптического пути кюветы прибора [1 см]

$$\text{Factor} = \frac{1000 V C}{M_{\text{ex}} V_r L} \quad (2)$$

Определение активности СОД (спектрофотометрический кверцитиновый метод [39].

Принцип метода. Кверцитин в щелочной среде является источником и детектором супероксиданиона.

Определение активности СОД основано на регистрации степени торможении реакции окисления кверцитина, фиксируемое по изменению оптической плотности реакционной смеси при длине волны $\lambda=406$ нм за 3 минут.

Реактивы

- 1) Фосфатный буфер 0,2М, рН 7,87,5 мл H_2O
- 2) 17,34 мг KH_2PO_4
- 3) 491,355 мг $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$

1. Раствор, содержащий:

- 1) 4,47 мг ЭДТА Na
- 2) 0,87 мл ТМЭД
- 3) 7,5 мл H_2O

2. Рабочая смесь, состоящая из равных объёмов.

3. 0,462 мМ раствор кверцитина ($M=302,24$ г/моль) в диметилформамиде:

- 1) 1,4 мг кверцитина
- 2) 10 мл диметилформамида

Ход опыта. Для определения активности фермента используем разведение нативной сыворотки и гемолизата 1:300 (0,02 мл сыворотки/лизата на 6,0 мл H_2O).

Таблица 6 – Блок-схема определения активности СОД-1

реактив	Контроль (мл)	Опыт (мл)
№3	1,0	1,0
H_2O	1,9	1,85
сыворотка/лизат	-	0,05
<i>инкубация при 37°C – 10 минут</i>		
№4	0,1	0,1
<i>инкубация при 37°C - 1 минута</i>		

Продолжение Таблицы 6

H-2000	аспирация H ₂ O → blank	
H-2000	Аспирация и определение Ext1 (до начала реакции)	Аспирация и определение Ext2 (до начала реакции)
<i>инкубация при 37°C – 3 минут</i>		
H-2000	Аспирация и определение Ext3 (окончание реакции)	Аспирация и определение Ext4 (окончание реакции)

$$УЕ/мл = ((Ext1 - Ext3) - (Ext2 - Ext4) / Ext1 - Ext3) * 18000 \quad (3)$$

Методика регистрации концентрации карбонильных производных белков. С использованием коммерческого набора «Sigma-Aldrich», США определяли концентрацию продуктов карбонильных производных белков. Теоретическая основа методики - взаимодействие с 2,4-динитрофенилгидразином с последующим образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, фотометрически регистрировавшегося при длине волны 375 нм.

Методика регистрации концентрации небелковых SH-групп. В основе определения концентрации небелковых SH-групп – разница между общими и белковыми SH-группами. Концентрацию общих SH-групп в лизате клеток осуществляли методом Элмана с 5,5'-дитиобис (2-нитро)-бензоатом (DTNB) в условиях без денатурации. После экспозиции в течение 30 мин 100 мкл образца лизата клеток добавляли 100 мкл 2 мМ DTNB («Serva», Германия) в 1 М трис-HCl буфере (pH 8,0), на планшетном фотометре Stat Fax 2100 («Awareness Technology», США) при 412 нм оценивали содержание 5-тио-2-нитробензойной кислоты.

Малоновый диальдегид, определяли по его способности реагировать с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с последующим спектрофотометрическим анализом; содержание жирных кислот основано на метанолизе липидов с получением метиловых эфиров жирных кислот, их газохроматографическом разделении и количественном определении методом внутреннего стандарта; определение гидроперекисей основано на реакции взаимодействия продуктов

окисления липидов, содержащихся в испытуемом продукте, с йодистым калием в растворе уксусной кислоты и хлороформа; активность каталаз определяли по объёму кислорода, который выделяется в результате реакции расщепления перекиси водорода. Использовались реактивы "Beringer Mannheim" (Германия), измерения проводились на анализаторе PP-901 ("Labsystems" Финляндия).

2.2.1.4.5. Биохимические, иммунологические и генетические методы исследования

Для изучения состава лимфоцитов периферической крови с помощью метода непрямой (мембранной) иммунофлуоресценции определялись основные популяции и субпопуляции следующих кластеров лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, с последующим определением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Для окрашивания клеток использовали флуоресцентно меченные моноклональные антитела производства Becton & Dickinson (США) к маркерам клеточной поверхности, характерным для субпопуляций лимфоцитов. В качестве основных классов антител: G, A, M, турбидиметрическим методом в сыворотке крови определяли концентрацию иммуноглобулинов. Для определения биохимических показателей использовались стандартные наборы реактивов фирмы «Lahema» (Чехия). Анализ выполнялся на биохимическом анализаторе PP-901 фирмы "Labsystems" (Финляндия).

Пробоподготовка и постановка ПЦР-RT

Выделение тотальной РНК проводили набором HiPure Total RNA kit (Magen, Китай), согласно протокола производителя на колонках с силикагелевой мембраной.

К осадку лейкоцитов добавляли 350 мкл RTL Lysis Buffer (лизисного буфера), содержащего 2% 2-меркаптоэтанола, тщательно ресуспендировали. Центрифугировали при 14000 g в течение 3 мин при комнатной температуре, супернатант переносили в чистую 1,5 мл пробирку.

Добавляли 350 мкл RNA Binding Buffer (связывающего буфера).

Переносили полученную смесь (700 мкл) на колонки. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 мин при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли.

На колонку добавляли 700 мкл буфера RW1. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 минут при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли.

На колонку добавляли 500 мкл буфера RW2. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 минут при комнатной температуре. Полученный фильтрат удаляли. Данный повторяли дважды.

Для удаления остатков буфера колонку центрифугировали при 12000 g в течение 2 минут при комнатной температуре.

Колонку переносили в 1,5 мл стерильную центрифужную пробирку (без ДНКазы и РНКазы).

Элюцию выполняли следующим образом. Добавляли 30 мкл RNAase Free Water на центр силикагелевой мембраны колонки. Оставляли на 2 минуты при комнатной температуре. Центрифугировали при 12000 g в течение 1 минуты при комнатной температуре.

Оценку количества и качества выделенной РНК проводили на спектрофотометре NanoPhotometer N60 (Implen, Германия).

Постановка ПЦР-RT

Амплификацию образцов проводили в амплификаторе QuantStudio 5 Real-Time PCR (ThermoFisher Scientific, США), используя набор для амплификации с интеркалирующим красителем SYBR Green «БиоМастер ОТ-ПЦР SYBR Blue (2x)» (Биолабмикс, Россия). ПЦР-РВ проводили в реакционной смеси объемом 25 мкл, содержащей 12,5 мкл 2x смеси для ОТ-ПЦР SYBR, по 1 мкл прямого и обратного праймера (0.4 мкМ) (Биолабмикс, Россия), 1 мкл матрицы кДНК, 8,5 мкл деионизированной, свободной от нуклеаз воды.

ПЦР проводили при следующих условиях: обратная транскрипция при 45°C в течение 20 мин, предварительная денатурация 95°C в течение 5 мин, затем 50 циклов: денатурация (95°C, 10 с), отжиг (53°C, 15 с), элонгация (72°C, 30 с). Для

каждой пары праймеров применяли отрицательный контроль – постановка ПЦР в отсутствие матрицы кДНК.

Использовались следующие праймеры (Биолабмикс, Россия):

GAPDH – прямой 5'-GTCCCTCTGACTTCAACAGCG-3'; обратный 5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3';

Cu/Zn-SOD – прямой GAAGGTGTGGGGAAGCATTA; обратный CCACCGTGTTTTCTGGATAGAGG;

GPX1 – прямой АТАСАССАГАТГААСГАС; обратный СССАССАГГААСТТСТСААА;

Расчет уровня экспрессии *Cu/Zn-SOD*, *GPX1* относительно референсного гена был осуществлен с помощью программного обеспечения LinRegPCR v.11.0 (Heart failure research center, Нидерланды).

2.2.1.4.6. Биоритмологическая оценка напряженности неспецифических адаптивных механизмов

Используемый для регистрации математического анализа сердечного ритма АПК «Варикард 2.81» [38] реализует методы, стандартизированные Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии [310]. Прибор имеет регистрационное свидетельство на медицинское изделие о допуске на территории Российской Федерации № ФСР2008/03109 выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Анализ временной области ВСР основан на статистическом анализе изменений продолжительности последовательных нормальных интервалов NN (RR), полученных из сигналов ЭКГ. Статистический анализ вычисляет следующие параметры:

- SDNN (мс) – этот параметр вычисляет стандартное отклонение от средней длительности интервалов RR за весь период исследования. Используется

для оценки общей вариабельности сердечного ритма и особенно ее парасимпатической составляющей. Чем дольше длится исследование, тем больше накапливается общей вариабельности сердечного ритма, поэтому необходимо, чтобы сравниваемые сигналы имели одинаковую длительность;

- SDANN (мс) – определяет стандартное отклонение от средней длины интервалов RR путем расчета 5-минутных сегментов. Период регистрации разбивается при использовании 24-часовой записи ЭКГ. Этот параметр используется для оценки низкочастотных компонентов ВСР;
- Индекс SDNN – определяет среднее значение стандартных отклонений от средней продолжительности интервалов RR за все 5-минутные периоды, деленное на период наблюдения;
- RMSSD (мс) – определяет среднеквадратичную разницу между длительностью соседних интервалов RR. Этот параметр отражает быстрые, высокочастотные изменения изменчивости;
- NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс, полученных за весь период регистрации;
- pNN50 – процент последовательных интервалов, которые отличаются более чем на 50 мс. Поскольку этот параметр определяется соседними интервалами, он отражает быстрые, высокочастотные изменения изменчивости.

Параметры анализа во временной области являются неотъемлемой частью выборки и описывают средние статистические характеристики цифровых характеристик всего сигнала или его фрагментов. Значения статистических параметров зависят от длительности обследованных данных, а также от того, в какие часы суток и при каких условиях производилась запись ЭКГ.

2.2.1.4.7. Компьютерная спирография

Спирография проводилась по стандартной методике [103] на спироанализаторе Spirolab III SpO₂ (Италия) [417]. Измеряли жизненную емкость

легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и максимальную произвольную вентиляцию легких (МВЛ). ЖЕЛ и ФЖЕЛ измеряли дважды, значения проверяли, чтобы убедиться, что погрешность измерения между ними составляет менее 10%, и принимали большее значение. Если погрешность измерения превышала 10%, измерения повторялись до тех пор, пока погрешность не превышала 10%. МВЛ измеряли три раза, и принимали наибольшее значение. Испытуемые перед проведением исследования в течение 15 мин находились в состоянии покоя. Спирографически регистрировались следующие показатели: дыхательный объем (V_T), жизненная емкость легких вдоха (VC), остаточный объем выдоха (ERV), остаточный объем вдоха (IRV), функциональная жизненная емкость (FVC), пиковая объемная скорость вдоха (PIF), одnoseкундный объем форсированного выдоха (FEV1), индекс Тиффно (FEV1/VC), пиковая скорость выдоха (PEF), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ (FEF25%), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (FEF50%), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (FEF75%).

2.2.1.4.8. Методы объективной оценки одышки

Психофизиологическая оценка величины, ощущаемой при резистивном дыхании одышки осуществлялась с применением шкалы Борга (визуальной аналоговой шкалы – VAS, Рисунок 9).

Испытуемым выдавалась 10-ти сантиметровая аналоговая шкала с обозначениями: “0” – состояние полного отсутствия одышки (левый край шкалы) и “10” – крайняя степень тягостного субъективного восприятия одышки (правая часть шкалы), на которой предлагалось отметить точкой тот конкретный уровень субъективного восприятия одышки, который возникал во время преодоления резистивной нагрузки.

Maximal	10	Максимальная
Very, very severe	9	Очень, очень тяжелая
	8	
Very severe	7	Очень тяжелая
	6	
Severe	5	Тяжелая
Somewhat severe	4	Несколько тяжелая
Moderate	3	Умеренная
Slight	2	Легкая
Very slight	1	Очень легкая
Very, very slight	0,5	Очень, очень легкая
No	0	Нет одышки

Рисунок 9 – Выраженность одышки по шкале Borg [110]

С помощью «Словника одышки» Р.М. Simon et al. (Таблица 7) проводилась качественная оценка дыхательного дискомфорта, путем выбора вербальных дескрипторов одышки с использованием вопросника качественной оценки одышки [159], содержащего 15 дескрипторов одышки, разделенных на восемь групп. Р.М. Simon et al. проанализировали качественные признаки одышки на фоне различных видов дыхательных нагрузок (гиповентиляция, произвольное апное на вдохе и выдохе, гиперкапния, увеличенное аэродинамическое сопротивление, произвольная гипервентиляция, тахипное и др.), у здоровых испытуемых и больных с заболеваниями системы кровообращения и дыхания. Итогом этой работы стал перечень основных качественных вербальных характеристик одышки, конкретная комбинация которых свойственна определенному заболеванию.

Таблица 7 – Словник одышки P.M. Simon et al., 1990 [159]

Фразы	Кластеры
1. Я ощущаю свое частое дыхание	I. Частота
2. Я не могу выдохнуть до конца	II. Выдох
3. Мне трудно сделать вдох	III. Неглубокое дыхание
4. Я не могу сделать глубокий вдох	
5. Мое дыхание поверхностное	
6. Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать	IV. Работа/усилие
7. Мое дыхание нуждается в более напряженной работе	
8. Я чувствую, как я задыхаюсь	V. Удушье
9. Я чувствую, как мое дыхание останавливается	
10. Я чувствую, что мне не хватает воздуха	VI. Нехватка воздуха
11. Я чувствую, что нуждаюсь в еще большем дыхании	
12. Моя грудь стеснена	VII. Сжатие
13. Моя грудь сдавлена	
14. Мое дыхание тяжелое	VIII. Тяжесть
15. Я чувствую свое трудное дыхание	

2.2.1.4.9. Психологические измерения

Использованные психологические тесты обеспечивали измерение текущего функционального состояния по самочувствию, активности, настроению - САН [30]; оценки степени выраженности активационных, мотивационных и эмоциональных процессов [79]; теста STAI, для экспресс-оценки личностной и ситуационной тревожности испытуемых [76]; проводилось тестирование мотивационной структуры деятельности [26]; качественная оценка дыхательного дискомфорта, путем выбора вербальных дескрипторов одышки с использованием вопросника качественной оценки одышки [159]; оценка депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale, DASS; [303]), оценка физической активности с помощью опросника IPAQ (international questionnaire on physical activity, Vienna Test System (2020); опросник диагностических симптомов (DSQ)

наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов [228].

2.2.1.4.10. Субмаксимальная выносливость к физической нагрузке

Субмаксимальная выносливость к физической нагрузке оценивалась с помощью теста шестиминутной ходьбы (6MWT), который проводился в соответствии с рекомендациями, описанными в официальном заявлении ATS [103]. Одышку параметрировали по модифицированной шкале Борга, насыщение периферической крови кислородом (SpO_2) и частоту пульса измеряли с помощью пульсоксиметрии в начале и конце 6MWT. Модифицированная шкала Борга представляла собой горизонтальную линию длиной 100 мм, маркированную словесными дескрипторами «отсутствие одышки вообще» и «очень тяжелая одышка» на каждом конце. Испытуемым предлагалось отметить на линии точку, отражающую их восприятие своего состояния. Оценка по шкале Борга определялась путем измерения в миллиметрах от левого конца линии до точки, отмеченной испытуемым. Расстояние, которое испытуемые прошли за 6 минут, записывали как 6MWD. С диагностической точки зрения, 6MWD является функциональным показателем и представляет собой субмаксимальную выносливость к аэробной нагрузке.

2.2.1.4.11. Использование когнитивных нагрузок

Для исследования комбинированного действия резистивных дыхательных и когнитивных нагрузок, изучались показатели выполнения однозадачного цветового и словесного теста Струпа (SCWT) [422] и показатели SCWT при комбинации этого теста с ДРС, вызывающим одышку у испытуемых. Субъективная оценка одышки у участников выполнялась по модифицированной шкале одышки

Борга [110]. До и после когнитивных и резистивных нагрузок проводили измерение по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) [303].

Далее участники выполняли задания в рандомизированном порядке: 1) выполнение однозадачного SCWT; 2) дыхание в условиях ДРС 40%P_{mmax} с помощью респираторного тренажера Int. Air. Medical (Франция) и 3) комбинация когнитивного теста SCWT с резистивным дыханием в условиях ДРС 40%P_{mmax}. В задачах изолированного применения ДРС и в условиях двухзадачного теста SCWT+ДРС участников инструктировали терпеть резистивную дыхательную нагрузку как можно дольше, но предупреждали, что они могут остановиться в любой момент, подав стоп-сигнал. Участников просили оценить уровень одышки по шкале Борга и выбрать максимальное значение. С помощью «Словника одышки» P.M. Simon et al. проводилась качественная оценка дыхательного дискомфорта, путем выбора вербальных дескрипторов одышки с использованием вопросника качественной оценки одышки [159], содержащего девятнадцать дескрипторов одышки, разделенных на десять групп.

Словесно-цветовой тест SCWT [293] – нейропсихологический тест, широко используемый для оценки способности подавлять когнитивные помехи, возникающие, когда обработка одного стимульного признака препятствует одновременной обработке второго стимульного признака (эффект Струпа). На последней карточке представляются те же экспериментальные цвета, что и на первой карточке, но цвет шрифта не совпадает с цветом, который обозначает слово (например, слово «красный» напечатано зелёной краской). Использовались карточки черного, красного, желтого, зеленого, синего цветов. Аппаратная реализация методики осуществлялась с помощью компьютерной версии теста Струпа STROOP в батарее тестов Vienna Test System.

Тест Струпа состоит из нейтрального теста, конгруэнтного теста и инконгруэнтного теста. В нейтральном и конгруэнтном тестах испытуемые должны назвать цвет нерелевантных букв (например, XXXX), цветного фрагмента или соответствующего цвета слова (например, "Красный" напечатан красными чернилами). В инконгруэнтном тесте испытуемые отказываются от чтения значения слова и реагируют на цвет краски, который не соответствует названию

цвета (например, "Красный" напечатан синей краской). Как правило, инконгруэнтный тест дает большее время ответа по сравнению с нейтральным и конгруэнтным тестом. Задержка ответа в инконгруэнтном тесте называется "эффектом Струпа" и связана с активацией областей мозга (например, префронтальной коры, передней поясной коры), связанных с исполнительной функцией управления.

Обратный тест Струпа является производным от теста Струпа, используемого для измерения тормозной функции. В ходе выполнения обратного теста Струпа испытуемых просят реагировать на слово, игнорируя цвет текста, а не определять цвет и игнорировать слово. Хотя считается, что задача обратного теста Струпа измеряет тормозную функцию так же, как и прямой тест Струпа, есть результаты, согласно которым области мозга, связанные с задачей обратного Струпа, отличаются от областей, связанных с тестом Струпа. Задача обратного теста Струпа используется для изучения того, как острые нагрузки влияют на исполнительную функцию. В этих исследованиях были получены большие размеры эффектов на относительно небольших выборках, что позволяет предположить, что задача обратного теста Струпа чувствительна к влиянию различных нагрузок, включая когнитивные.

DASS-21 представляет собой самооценку из 21 пункта, состоящую из трех подшкал, которые измеряют депрессию, тревогу и стресс по отношению к определенной ситуации [303]. DASS-21 является укороченной версией DASS-42 и был создан как более удобная альтернатива полной версии. Каждая подшкала состоит из 7 пунктов, оцениваемых по 4-балльной шкале Лайкерта, где 0 соответствует «совсем не относится ко мне», а 3 соответствует «относится ко мне очень сильно или большую часть времени».

2.3. Методы статистического анализа экспериментальных данных

Для оценки репрезентативности изучаемых показателей были использованы методы биометрии. В ходе статистической обработки данных изучались основные

и сопряжённые групповые свойства выборок, анализируемые группы проверялись на «нормальность» распределения. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы SPSS Statistics 17 (номер лицензии AXA003J115456FAACD-X). С целью обеспечения корректности использования параметрических методов обработки, все выборки исследуемых показателей проверялись на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка, при этом для независимых выборок проводилась проверка гомогенности дисперсий с помощью теста Левена. При выполнении условия нормального распределения, методом вариационной статистики оценивались внутригрупповые показатели с определением средних арифметических (M) \pm стандартные ошибки среднего (m). Парные межгрупповые различия, оцениваемые с помощью критерия t-Стьюдента, считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Физиологические показатели, не прошедшие тест Шапиро-Уилка по нормальности распределения, обрабатывались с помощью непараметрической статистики. Внутригрупповые данные представлялись в виде медианы с интерквартильным размахом. Для оценки влияния организованных факторов на изменение признаков, использовался ранговый дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (ANOVA). При обнаружении существенных различий для попарного сравнения использовался критерий Данна. Межгрупповые различия до и после тренировок с ДРС оценивали с помощью знаково-рангового критерия Уилкоксона. Уровни значимости для всех тестов были установлены как значения $p < 0,05$. Категориальные сравнения были выполнены с помощью критерия хи-квадрат для пропорций. Непрерывные переменные с нормальным распределением сравнивали однофакторным тестом ANOVA для количественных переменных. Порядковые переменные сравнивались с использованием H-критерия Крускала-Уоллиса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика переносимости резистивных дыхательных нагрузок

3.1.1. Параметризация и измерение переносимости дополнительного респираторного сопротивления

Под переносимостью в физиологии понимается способность организма выдерживать какие-либо воздействия со стороны внешней или внутренней среды без нарушения своих основных функций [405]. При этом различают субъективную (связанную с субъективным восприятием фактора среды) и объективную (связанную с объективным изменением жизнедеятельности под влиянием фактора среды) формы переносимости. Переносимость ДРС включает субъективные и объективные показатели взаимодействия организма и среды [445].

Субъективная переносимость ДРС ограничивается возникновением одышки. Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании и состоит из качественно различных ощущений, различающихся по интенсивности. Этот симптом имеет многомерные аспекты, включая физиологические, психологические, социальные особенности и факторы окружающей среды, которые приводят к поведенческой реакции.

3.1.2. Субъективные оценки показателей переносимости разных величин ДРС

Мы провели одномоментное наблюдательное поисковое исследование, предназначенное для оценки восприятия одышки у здоровых людей в возрасте от 19 до 25 лет. База данных с первичным материалом исследования включала

категориальные и количественные переменные (предикторы). Категориальные показатели включали возраст и пол испытуемых. Количественные переменные включали: оценку уровня восприятия одышки при действии дополнительного респираторного сопротивления, параметризацию функции внешнего дыхания и оценку физической активности. Основным показателем исследования - уровень восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

У каждого испытуемого ежедневно количественно оценивали уровень восприятия одышки во время действия ДРС, определяли максимальное внутриротовое давление (P_{mmax}), выполняли легочные функциональные тесты и измеряли индекс массы тела (ИМТ), а также оценивали физическую активность с помощью опросника IPAQ (international questionnaire on physical activity) и теста шестиминутной ходьбы 6MWT (6 minutes walking test).

Перед исследованием испытуемые были ознакомлены с аппаратурой и методиками измерений [405]. После получения стандартных инструкций испытуемых усаживали в удобное кресло и адаптировали к обстановке. С использованием носового зажима испытуемые дышали через мундштук дыхательного тренажера Int. Air. Medical (БУРГЕН Бресс, Франция). Клапан вдоха и регулятор тренажера позволяли дозировать инспираторные резистивные нагрузки в диапазоне от 0,6 до 78 см H_2O /л/с, рассчитанных на постоянный поток 300 мл/с. Ощущение одышки оценивали во время действия ДРС. Для этого на каждом уровне сопротивления, испытуемые с помощью джойстика передавали информацию об ощущении одышки, количественно оцениваемой по модифицированной шкале Борга [171] в диапазоне от 0 (отсутствие одышки) до 10 (непереносимая тяжесть одышки). Для дозирования ДРС непрерывно контролировали внутриротовое давление вдоха, измеренное с помощью мановакууметра WİKA-2-75 (Польша). Рабочие значения инспираторных резистивных нагрузок ступенчато возрастали в значениях 20, 40, 60, 70 и 80% P_{mmax} , где P_{mmax} – максимальное давление, определяемое при полном перекрытии дыхательного канала вдоха (маневр Мюллера). Время тестирования каждой величины ДРС составляло 5 минут, перерыв между ступенями тестов – 3

минуты. Испытуемые могли свободно выбирать частоту и глубину дыхания, чтобы дыхание было максимально естественным.

Функциональные возможности испытуемых измерялись с помощью теста 6MWT, который проводился в соответствии с рекомендациями [469, 470]. Следуя стандартному протоколу, испытуемые проходили по ровной 30-метровой дорожке, установленной в коридоре. Участников исследования просили пройти как можно большее расстояние в течение 6 минут (6MWD). Степень насыщения гемоглобина кислородом в крови (SpO_2) до и после 6MWT измеряли с помощью пульсоксиметра (NPB-40; Nellcor США).

Легочные функциональные тесты проводились с помощью компьютеризированного спирометра Spirolab III SpO_2 (Италия). Мы регистрировали ФЖЕЛ, ОФВ1 и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ в трех пробах, и для анализа выбирали лучшую из трех [84]. Все параметры фиксировались в процентах от должных значений для заданного возраста, конституции и пола. Пищевой статус классифицировали на основе ИМТ, определяемого путем деления веса (в кг) на рост (в m^2).

Максимальное давление вдоха (P_{immax}) измерялось на уровне функциональной остаточной емкости легких, а максимальное давление выдоха (P_{emmax}) – на уровне общей емкости легких. Измеряемое давление поддерживалось не менее 1 с. Проводилось пять определений до тех пор, пока не было достигнуто стабильное значение и не наблюдался дальнейший эффект обучения. Фиксировались максимальные значения двух маневров, которые различались менее чем на 10%. P_{immax} и P_{emmax} выражали в см H_2O и в процентах от должных значений [295, 311]. На основании баллов тестовой формы IPAQ [187], уровень физической активности был классифицирован как низкий, умеренный или высокий.

На Рисунке 10 показаны уровни возникающей одышки при оценке по модифицированной шкале Борга. Отмечается существенный прирост ощущаемой одышки ($p < 0,001$) на всех величинах ДРС относительно незатрудненного дыхания ($0\% P_{immax}$). Прирост возникающей одышки сопровождается ростом показателей

вариабельности балльных оценок по шкале Борга.

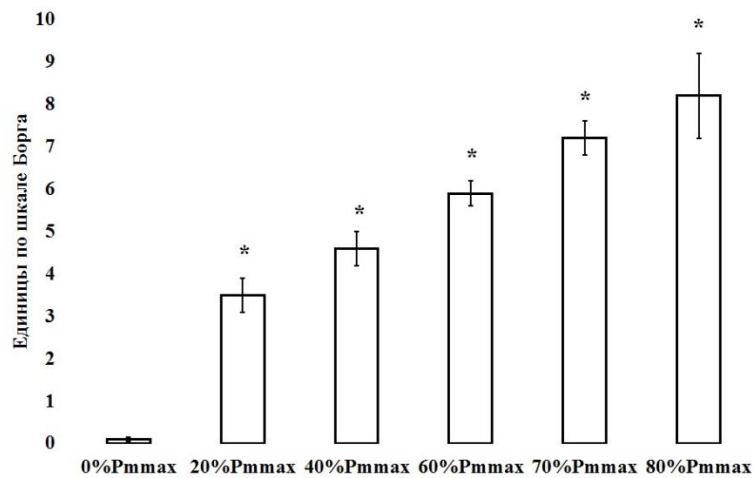


Рисунок 10 – Одышка по модифицированной шкале Борга (ед.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80%Pmax

Примечание – Pmax – максимальное внутриротовое давление; * - $p < 0,001$ относительно 0%Pmax

На Рисунке 11 представлена динамика величины внутриротового инспираторного давления при увеличении ДРС от 0 до 80%Pmax.

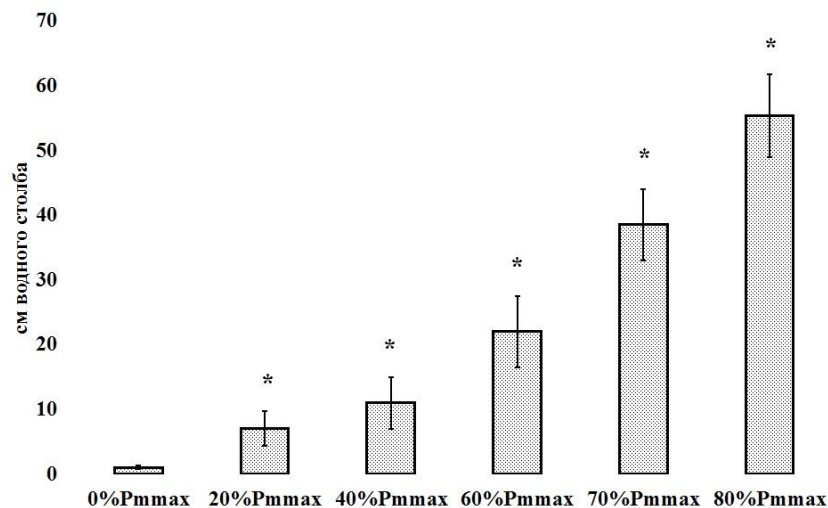


Рисунок 11 – Инспираторное давление в сантиметрах водного столба (см. вод. ст.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80%Pmax

Примечание – Pmax - максимальное внутриротовое давление; * - $p < 0,01$ относительно 0%Pmax

Следует отметить достоверный рост ($p < 0,01$) величины внутриротового давления на всех использованных величинах ДРС относительно уровня незатрудненного дыхания.

На Рисунке 12 представлен анализ Каплана-Мейера прерывания испытываемым пробы восприятия одышки при увеличении величины ДРС.

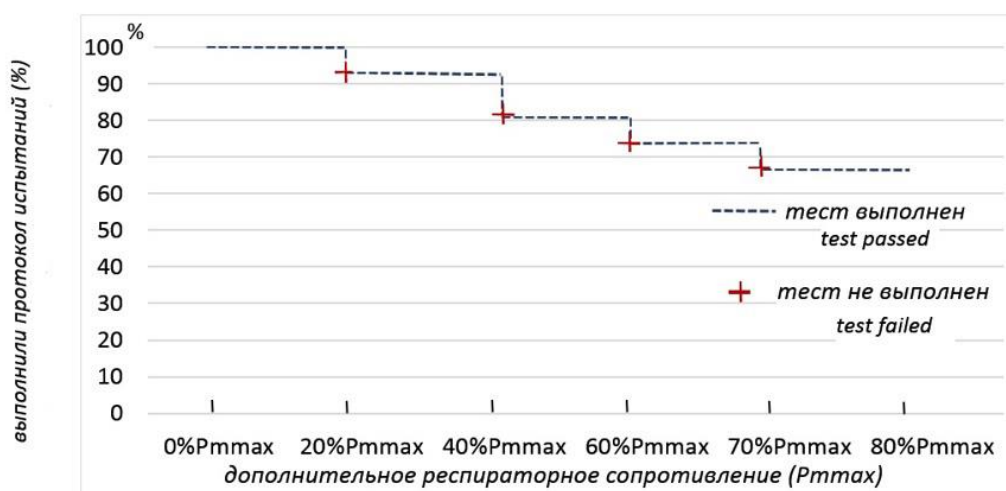


Рисунок 12 – Анализ Каплана-Мейера прерывания действия резистивных нагрузок при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% P_{mmax}

Примечание – P_{mmax} - максимальное внутриротовое давление

32 испытуемых (76,1%) выполнили весь тест (все инспираторные резистивные нагрузки), а 10 (23,9%) не выполнили его из-за следующих симптомов: одышка ($n = 3$); дыхательная усталость ($n = 3$); головная боль ($n = 2$); слюнотечение ($n = 1$); и сухость в горле ($n = 1$).

На Рисунке 13 показано восприятие одышки, оцениваемой по модифицированной шкале одышки Борга, при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% P_{mmax} в группах испытуемых с низкой, средней и высокой чувствительностью. Восприятие одышки было классифицировано как низкое (показатель Борга < 2), среднее (показатель Борга, 2-5) и высокое (показатель Борга > 5) у 13, 19 и 10 испытуемых соответственно.

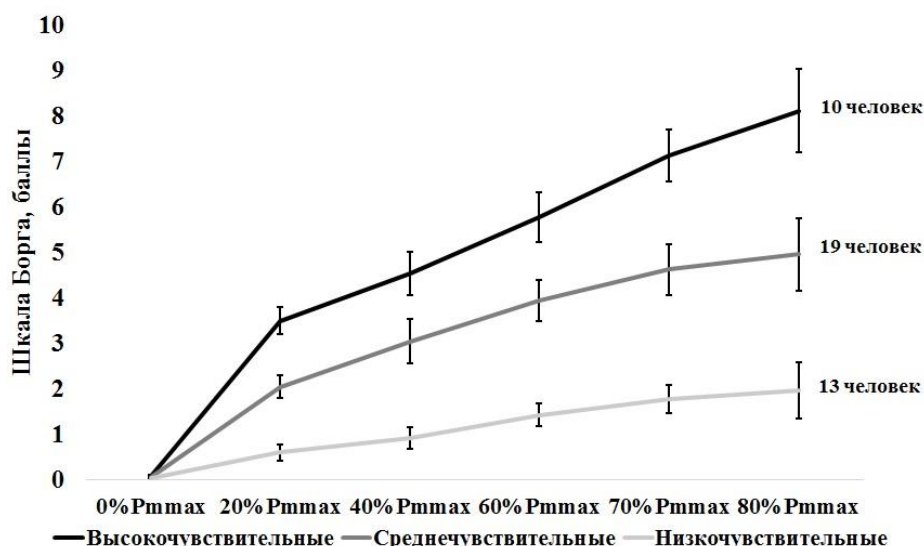


Рисунок 13 – Группы испытуемых по восприятию одышки (баллы по модифицированной шкале Борга) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80%P_{mmax}: низкочувствительные (<2), среднечувствительные (2-5) и высокочувствительные (>5)

Примечание – P_{mmax} - максимальное внутриротовое давление

В Таблице 8 представлены характеристики испытуемых по уровню восприятия одышки.

Таблица 8 – Характеристика испытуемых по уровню восприятия одышки

Переменная	Все (n = 42)	Восприятие одышки			p
		Низкое (n = 13)	Среднее (n = 19)	Высокое (n = 10)	
Возраст (лет)	22,4±3,1	24±3,2	21,6±3,3	23,8±3,4	0,365 (χ^2)
Пол (мужской/женский), чел	15/27	5/8	7/12	3/7	0,912 (χ^2)
Индекс массы тела (кг/м ²)	22,1±3,1	24,5±2,6	22,7±3,4	22,6±2,8	0,161 (H)
Уровень физической активности:					
Низкий, n (%)	7 (16,7)	3(7,1)	3(7,1)	1 (2,4)	0,237 (H)
Умеренный, n (%)	14 (33,3)	5 (11,9)	6 (14,3)	3(7,1)	0,421 (H)
Высокий, n (%)	21 (50,0)	5 (11,9)	10 (23,8)	6 (14,3)	0,352 (H)
P _{imax} (см H ₂ O)	70,7±26,6	78,2±29,5	67,2±24,5	64,4±33,4	0,834 (A)
P _{emmax} (см H ₂ O)	79,8±22,1	88,7±15,2	86,8±21,8	66,3±27,4	0,352 (A)
PIF, % от должного	94,1±14,7	96,1± 11,2	88,5±17,6	96,5±14,2	0,131 (χ^2)
FEV1, % от должного	95,8±12,1	98,7±12,7	94,7±14,1	93,6±9,2	0,543 (χ^2)
FVC, % от должного	96,5 ± 10,6	97,7+ 10,5	94,8 ±10,8	93,1±10,2	0,443 (χ^2)
FEV1/FVC, % от должного	101,4±6,8	100,5±6,0	100,9±6,5	100,2±6,3	0,848 (χ^2)

Продолжение Таблицы 8

Total 6MWD (м)	576±68,2	546,6±75,6	602±65,1	569,4±53,9	0,110 (A)
Pre-6MWT (at-rest) SpO ₂ (%)	98,2±1,2	98,1±1	98,3±1,1	98±1,2	0,746 (A)
Post-6MWT SpO ₂ (%)	95,6±1,5	97,6 ± 2,1	97,6±1,8	97,4±1,5	0,512 (A)
Post-6MWT (%)	0,3±1,4	0,2±1,6	0,4±1,7	0,8±2,0	0,688 (A)
Pm (см H ₂ O) при 0%Pmmax	1,2±0,8	1,4±0,6	1,3±0,7	1,9±0,8	0,842 (A)
Pm (см H ₂ O) при 20%Pmmax	8,6±3,4	9,5±4,9	8,4±3,3	8,7±3,9	0,217 (A)
Pm (см H ₂ O) при 40%Pmmax	12,3±5,2	13,8±5,9	12,1±5,7	11,8±6,1	0,541 (A)
Pm (см H ₂ O) при 60%Pmmax	21,2±7,7	22,5±8,9	23,2±8,3	22,6±7,5	0,354 (A)
Pm (см H ₂ O) при 70%Pmmax	37,9±17,7	39,4±16,8	38,5±14,6	39,7±14,4	0,531 (A)
Pm (см H ₂ O) при 80%Pmmax	53,5±19,3	54,3±22,7	53,9±21,5	53,6±21,6	0,773 (A)

Примечание — таблица составлена авторами; значения показателей выражены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано иное. Вероятность ошибочного суждения о различии сравниваемых показателей р: критерий хи-квадрат Пирсона для пропорций (χ^2); односторонний ANOVA для количественных переменных (A); H-критерий Крускала-Уоллиса для порядковых переменных (H).

Сокращения: P_{imax} - максимальное внутриротовое давление вдоха; P_{emmax} - максимальное внутриротовое давление выдоха; PIF - пиковый инспираторный поток; FEV₁ - объем форсированного выдоха за 1 сек; FVC - форсированная жизненная емкость легких; FEV₁/FVC - индекс Тиффно; Total 6MWD общее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы; Pre-6MWT (at-rest) SpO₂ - уровень насыщения крови кислородом до начала теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT SpO₂ - уровень насыщения крови кислородом после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT oxygen desaturation - кислородная десатурация после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Pm – внутриротовое давление.

Мы обнаружили, что уровень восприятия одышки не был значимо связан с возрастом, полом, ИМТ, оценкой физической активности, максимальным дыхательным давлением или результатами исследования функции легких. Кроме того, инспираторное давление при различных величинах ДРС между группами с разным восприятием одышки не различалось ($p > 0,05$).

Основным результатом этого этапа исследования было то, что оценки восприятия одышки, вызванной ДРС, у испытуемых значительно отличались. Среди обследованных испытуемых, восприятие одышки было классифицировано как низкое (или притупленное) у 13 (31%), среднее у 19 (45%) и высокое в 10 (24%). Кроме того, не было обнаружено, что уровень восприятия одышки связан с возрастом, полом, ИМТ, уровнем физической активности, максимальным

давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких.

3.1.3. Изменения переносимости дополнительного респираторного сопротивления при повторных измерениях

Повторяемость и воспроизводимость метода являются важными характеристиками для обеспечения надежных результатов для диагностического использования в клинической практике. Повторяемость характеризует степень согласованности повторных измерений, полученных при одинаковых условиях, с тем же оператором и с тем же оборудованием [239]. Воспроизводимость – это степень соответствия между повторными измерениями, полученными с применением одного и того же метода в разных рабочих условиях, разными операторами или с разным оборудованием [116].

Несмотря на то, что существуют исследования, связанные с вариабельностью восприятия одышки, моделируемой разными величинами ДРС, данные о повторяемости метода противоречивы [444].

Мы изучили повторяемость оценок восприятия одышки у 56 здоровых испытуемых в условиях дополнительного респираторного сопротивления. За время тестирования испытуемым последовательно предъявлялась следующая последовательность ДРС: 40, 60, 70, 80% $P_{m\max}$. Нормативное время действия ДРС – 300 сек. Перед тестом участники были ознакомлены с аппаратурой и процедурами измерения. Испытуемым сообщали, что в любое время во время исследования они могли остановить действие ДРС (специальной кнопкой подать сигнал остановки), если возникает ощущение тяжелой одышки. Участникам разъяснялось, что во время исследования они не будут подвергаться опасности из-за недостатка воздуха, и при должных усилиях всегда можно поддерживать достаточную вентиляцию. После стандартных инструкций испытуемых размещали в удобные кресла. Ощущение одышки оценивали во время вентиляции с увеличением инспираторных резистивных нагрузок. Для этого перед испытуемыми

находилась светодиодное табло, на котором отражалась информация о степени затруднения дыхания в диапазоне от 0 (незатрудненное дыхание) до 10 (невозможно терпеть) [20]. Во время включения ДРС с помощью джойстика испытуемый отмечал на светодиодной матрице текущий уровень затруднения дыхания, информация о котором поступала в компьютер. Экспираторная нагрузка не применялась. Испытуемые могли свободно выбирать частоту дыхания, объем и поток, чтобы иметь как можно более естественный характер дыхания. Повторяли тест с тем же оператором, тем же оборудованием и тем же методом с интервалом времени 7 дней между тестами.

При проведении исследований у испытуемых регистрировали парциальное давление кислорода и углекислого газа альвеолярного воздуха (PAO_2 , $PACO_2$); альвеолярную вентиляцию (VA); работу дыхания (W); сопротивление воздухоносных путей (R_{aw}) [20]. На Рисунке 14 приведены средние значения ощущения одышки по шкале Борга во время действия ДРС величиной 40-80% P_{Tmax} при первом и втором тестировании испытуемых.

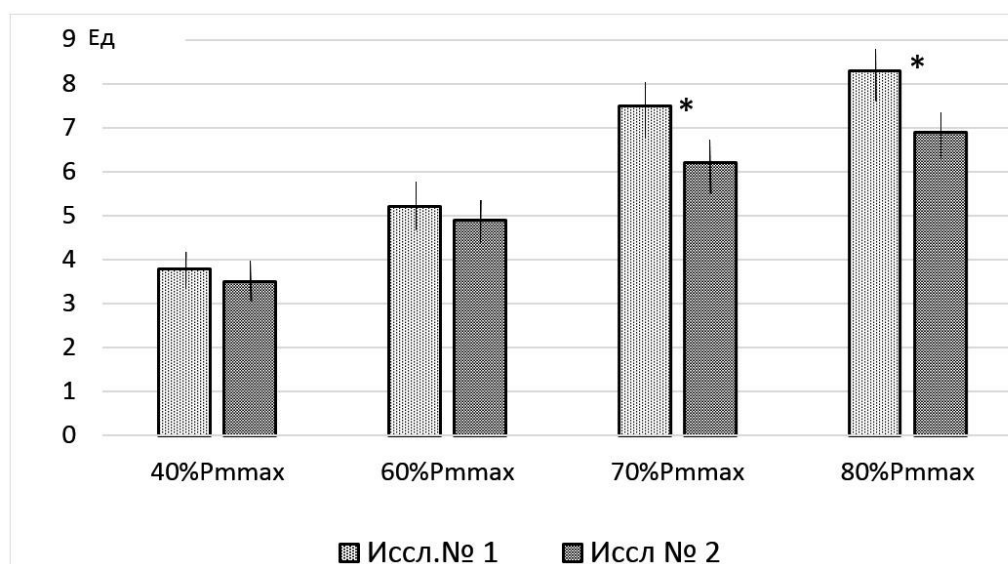


Рисунок 14 – Средние значения ощущения одышки по шкале Борга (ед.) во время действия дополнительных респираторных сопротивлений в диапазоне 40-80% P_{Tmax} при первом и втором тестировании испытуемых

Примечание – *- $p < 0,05$ - достоверность различий между первым и повторным измерением

Как следует из представленных в Рисунке 14 данных, повторное

тестирование ДРС демонстрирует различия в ощущениях одышки посредством шкалы Борга. Эти различия касаются действия интенсивных значений ДРС (70-80% P_{mmax}). Так, если на низких и умеренных величинах ДРС 40% P_{mmax} (первое тестирование – $3,91 \pm 0,45$, второе тестирование – $3,53 \pm 0,48$) и 60% P_{mmax} (первое тестирование – $5,08 \pm 0,51$, второе тестирование – $4,92 \pm 0,52$) не отмечалось различий в восприятии резистивных нагрузок ($p > 0,05$), то градации ДРС 70% P_{mmax} (первое тестирование – $7,51 \pm 0,77$, второе тестирование – $6,09 \pm 0,78$, $p = 0,034$) и 80% P_{mmax} (первое тестирование – $8,22 \pm 0,83$, второе тестирование – $6,94 \pm 0,83$, $p = 0,021$) демонстрировали достоверность различий ощущений одышки в первом и втором исследовании. Таким образом, повторное тестирование высокими градациями ДРС характеризуется уменьшенным ощущением одышки, возникающей при действии инспираторных резистивных дыхательных нагрузок.

На Рисунке 15 приведены средние значения времени дыхания под резистивной нагрузкой при проведении нагрузочного тестирования разными величинами ДРС.

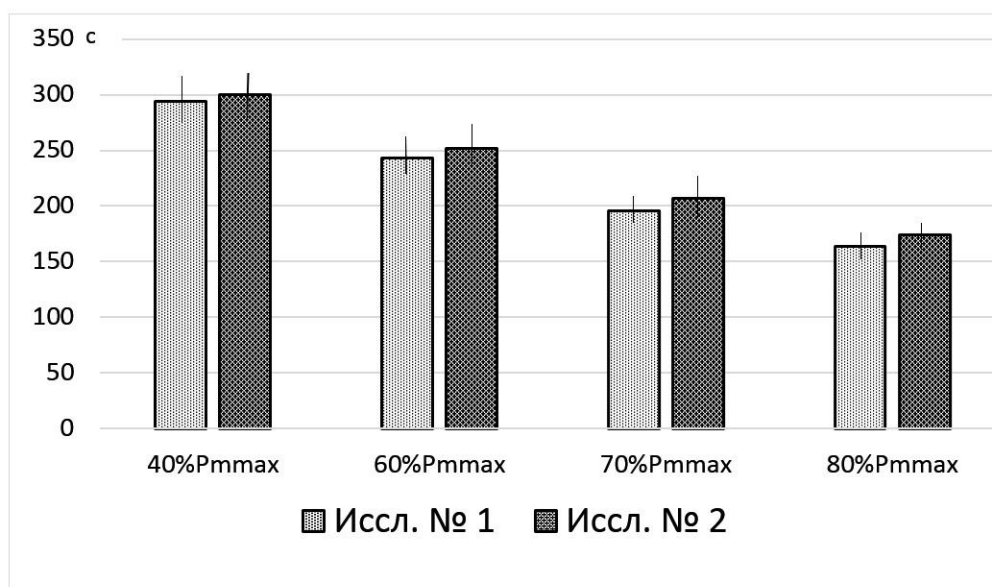


Рисунок 15 – Средние значения времени дыхания (время от включения резистивной нагрузки до подачи стоп-сигнала, сек) во время действия дополнительных респираторных сопротивлений в диапазоне 40-80% P_{mmax} при первом и втором тестировании испытуемых

Данный показатель подразумевал диапазон времени от момента включения

ДРС до подачи испытуемым сигнала остановки, т.е. этот показатель являлся мерой переносимости резистивной нагрузки. Если участник исследования не подавал сигнала остановки, время действия резистивной нагрузки ограничивалось 300 секундами. Как следует из Рисунка 15, переносимость ДРС и в первом и во втором исследовании определялась величиной действующей резистивной нагрузки: наибольшие значения времени дыхания наблюдались при включении ДРС 40%P_{mmax} (291±32 сек. в первом исследовании и 299±27 с. во втором), наименьшие - ДРС 80%P_{mmax} (164,5±19,2 сек. в первом исследовании и 148,0±17,6 сек. во втором). На всех используемых градациях ДРС разница во времени преодоления резистивной нагрузки между первым и вторым исследованием не достигает статистически достоверных значений ($p>0,05$). Таким образом, нам не удалось показать достоверных различий средних значений времени дыхания в условиях ДРС при повторном исследовании.

Для того, чтобы оценить повторяемость моторного компонента системы дыхания, мы сопоставили работу дыхательной мускулатуры по преодолению разных величин ДРС при первом и втором тестировании испытуемых (Рисунок 16).

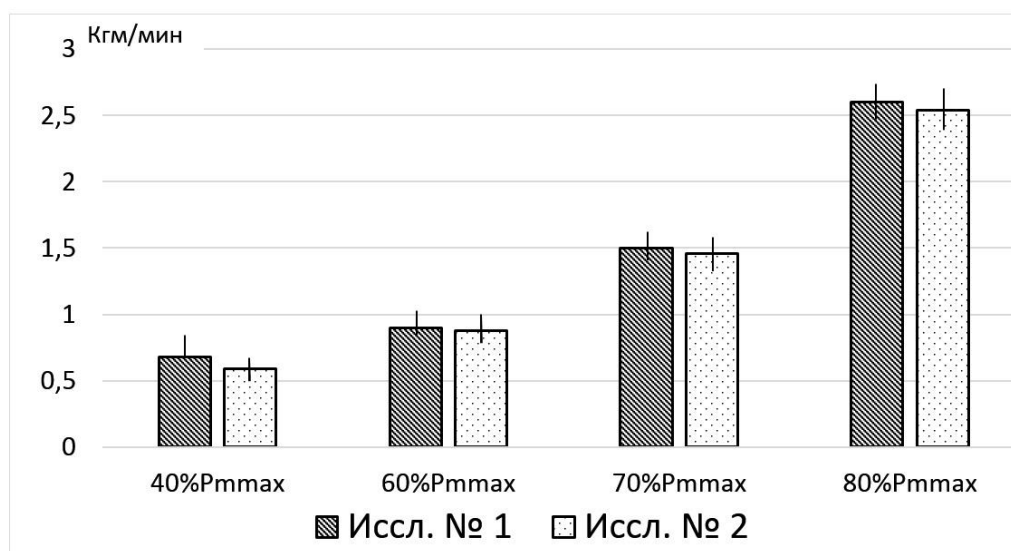


Рисунок 16 – Показатели работы дыхания (W, кгм/мин) в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%P_{mmax} при первом и втором тестировании испытуемых

Как следует из данных, приведенных на Рисунке 16, работа дыхания в условиях ступенчатого увеличения ДРС в диапазоне от 40 до 80%P_{mmax}, определяется величиной действующей резистивной нагрузки. Так, резистивная нагрузка 40%P_{mmax} характеризовалась работой дыхания ($0,71 \pm 0,09$ в первом исследовании и $0,68 \pm 0,08$ кгм/мин - во втором, $p > 0,05$). При действии ДРС 60%P_{mmax} работа дыхания составляла $0,84 \pm 0,14$ в первом и $0,79 \pm 0,12$ кгм/мин во втором исследовании ($p > 0,05$). Резистивная нагрузка 70%P_{mmax} определяла величину работы дыхания на уровне $1,52 \pm 0,19$ в первом исследовании и $1,46 \pm 0,17$ кгм/мин во втором ($p > 0,05$). Наконец, на максимальной градации ДРС 80%P_{mmax} работа дыхания составила $2,64 \pm 0,21$ в первом исследовании и $2,57 \pm 0,18$ кгм/мин во втором ($p > 0,05$). По мере ступенчатого увеличения значений ДРС мы не обнаружили достоверных различий в работе дыхания во втором исследовании ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторное тестирование испытуемых разными величинами ДРС не приводило к достоверным различиям показателей работы дыхания.

Таким образом, повторное тестирование высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления характеризуется уменьшением ощущения одышки. В работе не удалось показать достоверных различий средних значений времени дыхания в условиях действия дополнительного респираторного сопротивления при повторном тестировании. Повторное тестирование испытуемых разными величинами дополнительного респираторного сопротивления не сопровождалось достоверными изменениями показателей работы дыхания.

3.1.4. Роль конституционально-антропометрических показателей в механизмах переносимости ДРС

3.1.4.1. Стандартизация условий исследования как необходимый фактор для изучения механизмов переносимости ДРС

В Таблице 10 приведены внутригрупповые статистические показатели времени переносимости испытуемых к ДРС величиной $40P_{m_{max}}$, $60P_{m_{max}}$, $70P_{m_{max}}$ и $80\%P_{m_{max}}$.

Таблица 10 – Внутригрупповые статистические показатели группы испытуемых при определении времени переносимости инспираторным резистивным дыхательным нагрузкам величиной $40\%P_{m_{max}}$, $60\%P_{m_{max}}$, $70\%P_{m_{max}}$ и $80\%P_{m_{max}}$

Внутригрупповые статистические показатели	Величина резистивных нагрузок			
	$40\%P_{m_{max}}$	$60\%P_{m_{max}}$	$70\%P_{m_{max}}$	$80\%P_{m_{max}}$
Средняя	292,606	229,909	174,424	138,303
Медиана	305	221	171	121
Мода	360	360	360	240
Средняя геометрическая	282,786	211,067	150,723	113,993
Дисперсия	4898,31	7648,34	8121,002	7159,72
Стандартное отклонение	69,9879	87,4548	90,6873	84,6151
Стандартная ошибка	12,1833	15,2239	15,6873	14,7296
Минимум	122	61	42	28
Максимум	360	360	360	350
Широта распределения	238	299	318	322
Нижний квартиль	245	151	91	69
Верхний квартиль	360	307	244	211
Интерквартильный диапазон	115	156	153	142
Сдвиг (асимметрия)	-0,79330	-0,064983	0,47434	0,876183
Стандартный сдвиг	-1,86047	-0,1524	1,11244	2,05483
Эксцесс	-0,37896	-1,02002	-0,74206	0,098403
Стандартный эксцесс	-0,44438	-1,19608	-0,87014	0,115388

Одной из основных характеристик переносимости дополнительного респираторного сопротивления был факт преодоления резистивных нагрузок. Основной мерой осуществления этого результата, по нашему мнению, являлось время, в течение которого организм способен формировать поведение,

направленное на преодоление ДРС (т.н. «переносимость» резистивных нагрузок). Поэтому анализ механизмов адаптации человека в условиях разных величин ДРС, мы начали с изучения внутригрупповых статистических свойств временных характеристик переносимости (T_{\max}). В качестве исследуемой объектной выборки была использована группа испытуемых (54 человека), сформированная в соответствии с критериями соответствия, установленными для участников исследования (критерии включения, невключения, исключения).

Как следует из данных, представленных в Таблице 10, временные показатели переносимости к ДРС в диапазоне 40 - 80% $P_{m_{\max}}$, имеют выраженный разброс. Это касается как показателей математического ожидания (существенное смещение средней арифметической относительно медианы, моды и средней геометрической), так и показателей рассеяния признаков (дисперсии, среднеквадратического отклонения, стандартной ошибки). Данное обстоятельство заставило предположить, что максимальное время пребывания под ДРС – весьма «чувствительный» в плане влияния различных, в том числе и неучитываемых факторов. Для достаточно полного выявления этих факторов, необходимо строго придерживаться принципа стандартизации условий исследования.

Прежде всего, эти условия касались величины самих резистивных нагрузок, т.е. процедуры индивидуального нормирования действующего ДРС. Такое нормирование осуществлялось путем оценки степени снижения давления в воздухоносных путях во время нагруженного вдоха. Это давление соотносилось с максимальным для данного испытуемого давлением вдоха, регистрируемым во время маневра Мюллера. Таким образом, каждая резистивная нагрузка стандартизировалась, исходя из индивидуальных возможностей конкретного испытуемого.

3.1.4.2. Возрастные особенности переносимости дополнительного респираторного сопротивления

Сравнивались между собой две разные возрастные группы: 22 молодых и 40

пожилых людей. В младшую группу вошли 11 девушек и 11 юношей, средний возраст которых составил $17,6 \pm 2,1$ года, а возрастной диапазон от 16 до 18 лет. Группа пожилых людей была представлена 29 женщинами и 11 мужчинами, средний возраст которых составлял $69,9 \pm 5,9$ лет в диапазоне от 59 до 82 лет. У участников собиралась информация об аллергии, назальных симптомах, привычке к курению и хронических заболеваниях, включая бронхиальную астму, болезни сердца, ревматизм, диабет, для чего использовали опросник диагностических симптомов (DSQ) [228]. В младшей группе хронических заболеваний не было, в то время как в старшей группе 13 человек имели такие заболевания, контролируемые лекарственными препаратами. Главное условие включения испытуемых в исследование – отсутствие насморка и сезонных аллергий во время измерений.

Все измерения проводились в положении сидя с интервалом в 10 секунд. После регистрации дыхания в состоянии покоя ($0\%P_{\text{mmax}}$) создавалось ДРС с базовой величиной 40, 60, 70, $80\%P_{\text{mmax}}$, где P_{mmax} – максимальное внутриротовое давление при полном перекрытии воздухоносных путей. Пороговые значения резистивной нагрузки определяли в исходном состоянии и на каждой базовой величине ДРС. Испытуемых просили указать, когда они почувствовали изменение сопротивления. Одно и то же значение прироста сопротивления должно было быть обнаружено три раза подряд, чтобы его можно было принять в качестве порогового значения. Пороговое значение прироста ДРС при обнаружении разницы для каждого человека рассчитывали как фракцию Вебера: $WF = (R_i - R_o) / R_o$, где R_i – сопротивление системы, соответствующее едва заметному сопротивлению во время действия ДРС, плюс собственное сопротивление дыхательных путей во время дыхания в покое, а R_o – сопротивление регистрирующей системы, соответствующее максимальному открытию пневматического затвора, плюс собственное сопротивление дыхательных путей во время дыхания в состоянии покоя каждого человека. В Таблице 11 приведены средние значения внутриротового давления и пороговой инспираторной резистивной нагрузки – фракция Вебера среди молодых (16-18 лет) и пожилых (59-82 лет) исследовательских групп при различных уровнях базового дополнительного респираторного сопротивления.

Таблица 11 – Возрастные различия между значениями внутриротового давления, пороговой инспираторной резистивной нагрузки среди молодых и пожилых исследовательских групп при различных уровнях базового дополнительного респираторного сопротивления

Показатель	Молодые люди 22 чел		Пожилые люди 40 чел	
	Pm	WF	Pm	WF
Свободное дыхание	2,0±0,21	1,68±0,14	2,33±0,24	1,86±0,20
ДРС 0%Pmmax	3,21±0,36	2,07±0,29	4,18±0,38	2,56±0,26
ДРС 40%Pmmax	12,7±1,56	4,35±0,52	14,7±0,21	5,76±0,49*
ДРС 60%Pmmax	23,8±3,42	6,61±0,58	27,58±3,83	7,81±0,92*
ДРС 70%Pmmax	38,72±4,12	9,57±1,04	41,76±4,08	11,87±1,25*
ДРС 80%Pmmax	54,35±6,24	16,63±2,84	59,35±8,12	20,83±3,87*

Примечание – Pm – среднее внутриротовое давление на вдохе, см.Н₂O, WF – фракция Вебера;
* - вероятность различий показателей молодых и пожилых испытуемых $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Как следует из данных, приведенных в Таблице 11, при сравнении возрастных показателей внутриротового давления (Pm) во время свободного дыхания и разных градаций базового ДРС (0-80%Pmmax), нам не удалось показать статистически значимых различий ($p > 0,05$). Разница была статистически значимой в отношении фракции Вебера (WF) при дыхании на базовых значениях ДРС 40%Pmmax и выше. У лиц в возрасте 59-82 лет пороговое инспираторное сопротивление было значительно выше при дыхании на фоне ДРС ($p < 0,05$).

В Таблице 12 приведены результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния ряда изучаемых показателей: возраст, пол, рост, вес на порог инспираторной резистивной нагрузки.

Нами получено значительное и статистически значимое влияние возраста испытуемого на порог инспираторной резистивной нагрузки ($F=8,0$; $p=0,008$), при этом сила влияния фактора на 18,6% определяла изменения измеряемого признака. Данный факт указывает на существенное значение возраста при восприятии пороговых значений ДРС. Несколько меньший, но статистически достоверный факторный отклик наблюдался в отношении пола испытуемых ($F=4,0$; $p=0,04$), при этом влияние данного фактора на 6,7% определяло изменение порога восприятия. Рост, вес не оказывали статистически значимого влияния на порог инспираторной резистивной нагрузки ($p > 0,05$, Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние изучаемых показателей на пороговое значение инспираторной резистивной нагрузки (данные однофакторного дисперсионного анализа)

Изучаемый показатель	Источник вариации	MS	F	P _F	η ² _F
Возраст	Между группами	464,14	8,04	0,0087	18,6
	Внутри групп	57,66			
Пол	Между группами	0,16	4,09	0,042	6,7
	Внутри групп	0,069			
Рост	Между группами	354,67	0,76	0,26	1,53
	Внутри групп	6300,09			
Вес	Между группами	57,66	0,042	0,87	0,06
	Внутри групп	464,14			
	Внутри групп	87,27			
Примечание – MS – математическое ожидание факторного отклика; F- критерий Фишера; P _F – вероятность ошибочного суждения о достоверности критерия Фишера; η ² _F – сила влияния организованного фактора (%).					

Таким образом, у испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного дополнительного респираторного сопротивления 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. Отмечено достоверное влияние факторов «возраст» и «пол» на изменение порогового респираторного сопротивления, при этом не обнаруживалось влияния таких факторов как рост, вес.

3.1.4.3. Гендерные особенности переносимости дополнительного респираторного сопротивления

3.1.4.3.1. Гендерные особенности переносимости разных величин дополнительного респираторного сопротивления

С целью выявления половых различий в показателях приспособления к

разным величинам ДРС, в когорте испытуемых были организованы две выборки - мужская (34 человека) и женская (28 человек). Возраст испытуемых составлял $23,3 \pm 2,6$ лет. Испытуемые должны были иметь хорошее общее состояние здоровья без неврологических, сердечно-сосудистых, респираторных или другие серьезных заболеваний в анамнезе. Участники должны были быть без каких-либо острых респираторных заболеваний, включая кашель или заложенность носа. ДРС ступенчато увеличивались в градациях: 40; 60; 70; 80%P_{mmax}. Максимальное время дыхания под каждой градацией ДРС – 5 минут. Переносимость ДРС оценивалась с помощью шкалы визуального аналога одышки Борга, которая отражала уровень субъективного дискомфорта, прежде всего одышки, возникающего при включении ДРС.

На Рисунке 17 приведены средние показатели времени дыхания при проведении нагрузочного тестирования разными величинами ДРС.

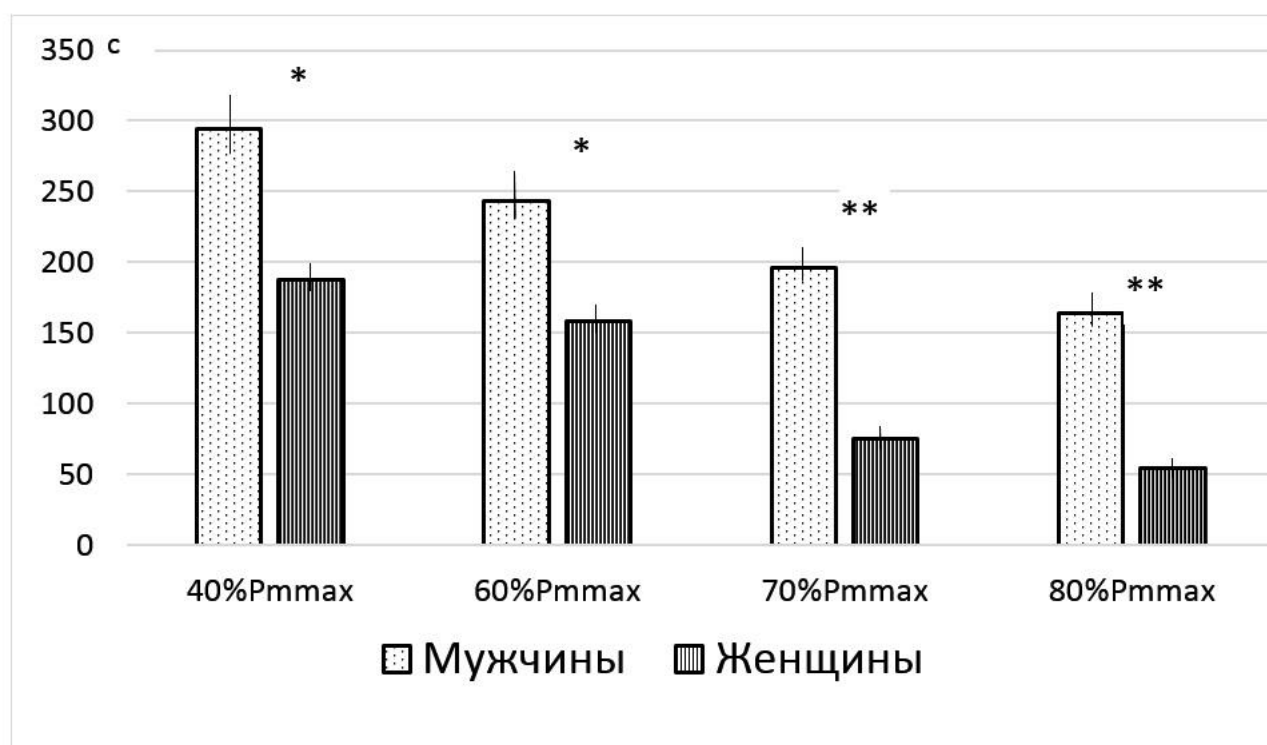


Рисунок 17 – Средние значения времени дыхания в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%P_{mmax} у мужчин и женщин до появления выраженного дыхательного дискомфорта

Примечание – *- p<0,05; **- p<0,01

Время переносимости ДРС измерялось в секундах от момента включения сопротивления и до подачи испытуемым стоп-сигнала. Если участник исследования не подавал стоп-сигнала, время действия ДРС ограничивалось 5 минутами (300 сек.). Как следует из Рисунка 17, время переносимости ДРС мужчинами было достоверно больше, чем у женщин. Этот результат прослеживался на всех градациях ДРС, при этом различия в переносимости увеличивались с ростом действующего ДРС. Так, на величине нагрузки 40%Р_{пmax}, длительность дыхания у мужчин на 33,65% была больше, чем у женщин ($p<0,05$); на ДРС 60%Р_{пmax} мужчины на 35,23% дышали дольше женщин ($p<0,05$); на ДРС 70%Р_{пmax} – это различие составило 61,28% ($p<0,01$); наконец, на максимальной градации ДРС 80%Р_{пmax} - мужчины на 67,83% дышали дольше женщин ($p<0,01$).

Для того, чтобы оценить причину более низкого времени переносимости женщинами ДРС, мы сопоставили работу дыхательной мускулатуры мужчин и женщин в условиях ступенчатого изменения сопротивлений (Рисунок 18).

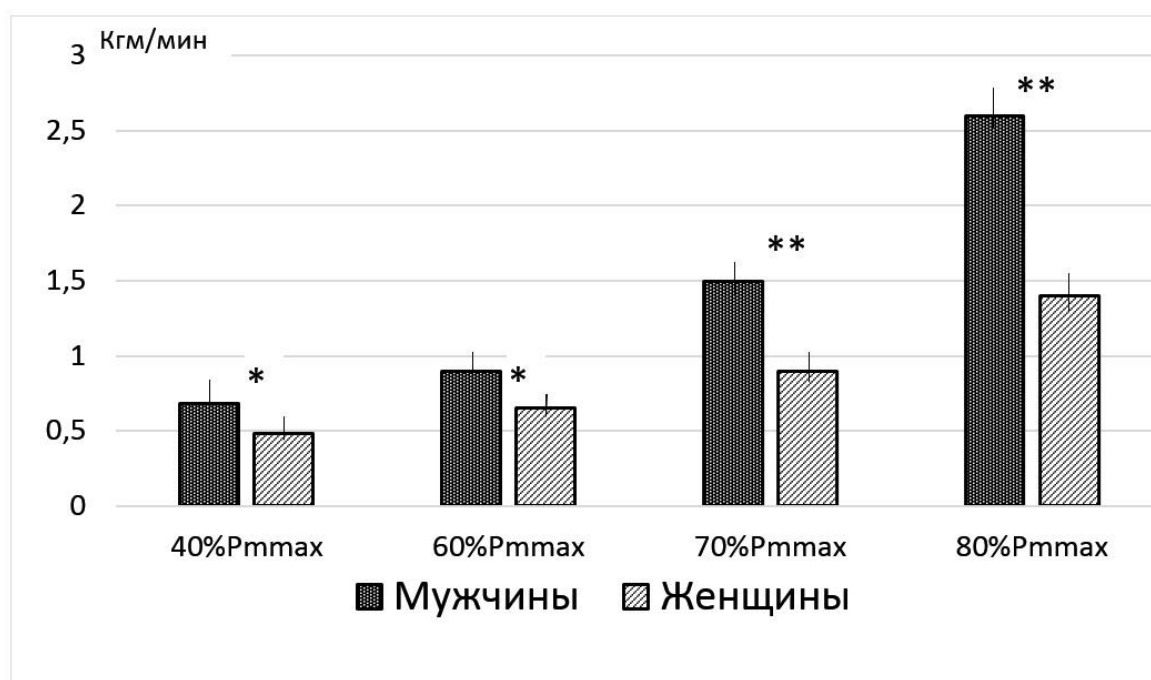


Рисунок 18 – Показатели работы дыхания (W, кгм/мин) в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%Р_{пmax} у мужчин и женщин

Примечание – *- $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Из данных, приведенных на Рисунке 18, работа дыхания в условиях ступенчатого увеличения ДРС в диапазоне от 40 до 80%P_{тmax}, у мужчин была достоверно больше, чем у женщин. Величина ДРС 40%P_{тmax} характеризовалась большей на 16,58% работой дыхания у мужчин нежели у женщин ($p<0,05$); на ДРС 60%P_{тmax} это превышение составляло 19,58% ($p<0,05$); на ДРС 70%P_{тmax} – работа дыхания у мужчин уже на 42,38% превышала таковую у женщин ($p<0,01$); на ДРС 80%P_{тmax} – на 48,53% ($p<0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что более низкое время переносимости женщинами ДРС сопровождается существенно меньшей работой дыхательной мускулатуры по преодолению данных сопротивлений.

На Рисунке 19 представлены средние значения ощущения одышки по шкале Борга во время действия ДРС величиной 40-80%P_{тmax} у мужчин и женщин.

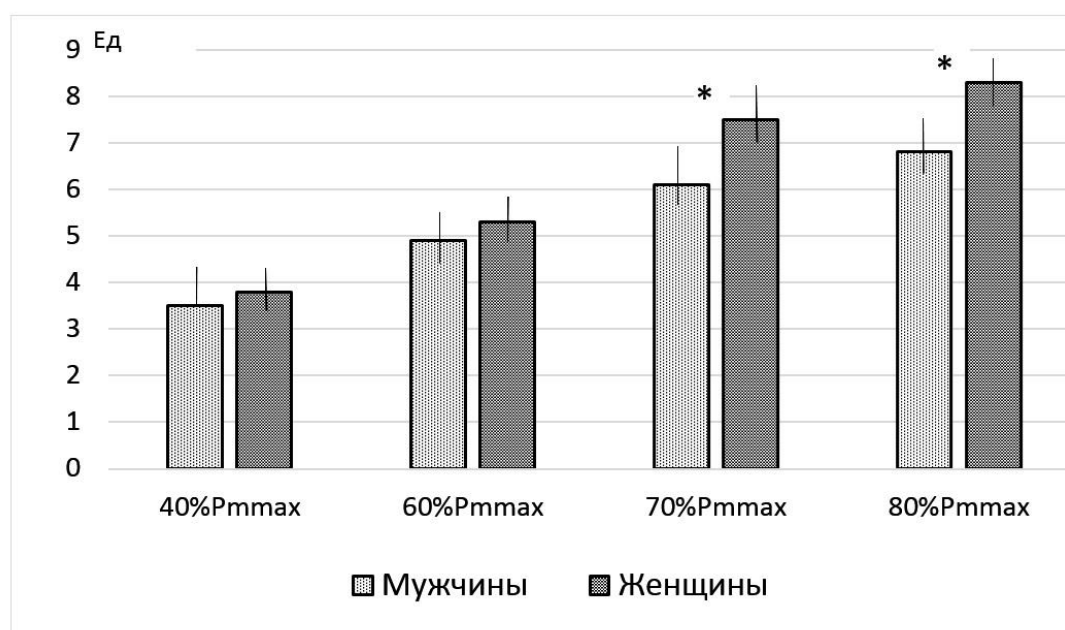


Рисунок 19 – Средние значения ощущения одышки по шкале Борга во время действия дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%P_{тmax} у мужчин и женщин

Примечание – *- $p<0,05$

Как следует из приведенных данных, имеются гендерные различия в восприятии ДРС по ощущениям одышки посредством шкалы Борга. Так, если на величинах ДРС 40% P_{тmax} одышка у женщин на 4,56% превышала одышку

мужчин, а на 60% $P_{m\max}$ превышала мужскую одышку на 5,87% ($p>0,05$), то на ДРС 70% $P_{m\max}$ женщины на 9,75% и на ДРС 80% $P_{m\max}$ – на 11,98% демонстрировали большую по сравнению с мужчинами величину одышки ($p<0,05$). Таким образом, значимые гендерные различия были обнаружены по таким субъективным ощущениям как уровень одышки по шкале Борга.

Оценку ситуационных психологических показателей (тесты ФПС-2Т и САН) у представителей мужского и женского пола мы проводили до и после нагрузочного тестирования ДРС 40-80% $P_{m\max}$. На Рисунке 20 представлено соотношение ситуационных психологических показателей у женщин и мужчин после последовательного нагрузочного тестирования дополнительными респираторными сопротивлениями 40-80% $P_{m\max}$.

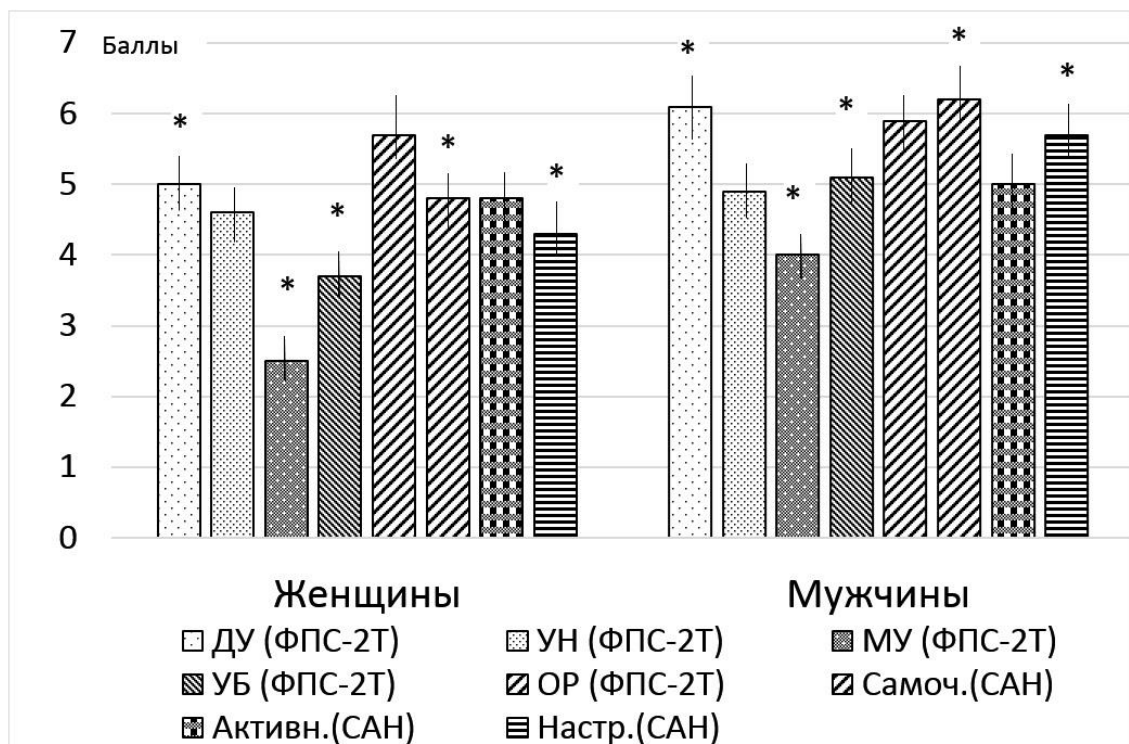


Рисунок 20 – Соотношение ситуационных психологических показателей (тесты ФПС-2Т и САН) у женщин и мужчин после нагрузочного тестирования дополнительными респираторными сопротивлениями 40-80% $P_{m\max}$
 Примечание – *- $p<0,05$; ДУ-достигнутый успех, УБ - уровень бодствования, УН - уровень настроения, ОР - ориентировочные реакции, МУ - мотивационный уровень. Активн.- уровень активности, Настр.- уровень настроения, Самоч. - уровень самочувствия

Как следует из Рисунка 20, по по большинству шкал используемых тестов, испытуемые мужского пола имели более высокие психодиагностические уровни (в баллах) нежели представительницы женского пола. Достоверно значимые различия ($p < 0,05$) отмечались по шкалам достигнутого успеха, мотивационного уровня и уровня бодрствования по тесту ФПС-2Т и шкалам самочувствия и настроения теста САН. Таким образом, процесс преодоления ДРС, характеризовался рядом ситуационных психологических детерминант: а именно достоверно более низкими значениями мотивации, ощущения достигнутого успеха, баллов, характеризующих самочувствие, настроение, бодрствование, у женщин относительно аналогичных показателей у мужчин.

Таким образом, субъективная оценка разных величин ДРС характеризуется достоверными гендерными различиями. Мужчины имели достоверно более продолжительное время переносимости ДРС относительно женщин. При этом работа дыхательной мускулатуры мужчин была существенно выше работы дыхания у женщин. Резистивное дыхание женщин при преодолении аналогичных величин ДРС, характеризовалось более высоким уровнем одышки, нежели уровень одышки у мужчин. Сам процесс преодоления ДРС, характеризовался рядом ситуационных психологических детерминант: а именно достоверно более низкими значениями мотивации, ощущения достигнутого успеха, баллов, характеризующих самочувствие, настроение, бодрствование, у женщин относительно аналогичных показателей у мужчин. По-видимому, с ростом нормированной величины ДРС, у женщин в большей степени, чем у мужчин, увеличивается аффективный компонент респираторных ощущений.

3.1.4.3.2. Гендерные особенности переносимости разной продолжительности дополнительного респираторного сопротивления

В данной серии исследований участвовало 56 человек (27 мужчин и 29 женщин). Информация о морфометрических и функциональных показателях

испытуемых ($M \pm SD$) приведена в Таблице 13.

Таблица 13 – Морфометрические и функциональные показатели групп испытуемых

Показатель	Мужчины	Женщины
Число участников, чел	27	29
Возраст (лет)	23,70 \pm 3,4	22,56 \pm 3,81
Вес (кг)	76,10 \pm 11,07	64,22 \pm 9,01
Рост (см)	177,55 \pm 23,01	168,56 \pm 21,72
ФЖЕЛ (литр)	4,95 \pm 0,41	4,15 \pm 0,18
ФЖЕЛ, % должн.	105,6 \pm 14,8	83,8 \pm 12,5
ОФВ1 (литр/сек)	4,62 \pm 0,28	3,37 \pm 0,59
ОФВ1 %, должн	114,2 \pm 18,3	126,5 \pm 13,6

От испытуемых требовалось отсутствие в анамнезе неврологических, сердечно-сосудистых, респираторных или других хронических заболеваний. Испытуемые не должны были иметь каких-либо острых респираторных заболеваний, включая кашель или заложенность носа. Испытуемые должны были выполнять протокол исследования, отвечая на каждый вопрос, представленный в анкетах и сообщая о величине ДРС и субъективных ответах после предъявления резистивной нагрузки.

Испытуемых просили воздерживаться от напряженной физической активности, обильных приемов пищи и употребления кофеина как минимум за четыре часа до испытаний. Перед оценкой реакций на ДРС было проведено тестирование вентиляционной функции легких (ФЖЕЛ, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ) с маневрами форсированного выдоха. У всех испытуемых ФЖЕЛ, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ превышали 80% от должных показателей (Таблица 13).

Участников проинструктировали, что, когда перед ними загорится свет, будет следующий вдох, который надо оценить. Им также давали словесную подсказку: «Пожалуйста, оцените свой следующий вдох». Свет загорался на 1-м, 10-м и 20-м нагруженном вдохе, сигнализируя испытуемому необходимость оценить свои ощущения. Испытуемые оценивали воспринимаемую величину ДРС, используя модифицированную шкалу Борга в диапазоне от 0 до 10 [110].

После каждой презентации ДРС из 20 вдохов испытуемому давали опросник диагностических симптомов (DSQ) [228], представляющий собой оценку из 7 пунктов наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов. Интенсивность каждого ощущаемого симптома оценивалась по 4-х балльной шкале Лайкерта (от 0 – совсем нет до 4 – очень сильно ощущается).

На Рисунке 21 приведены оценки воспринимаемой величины ДРС минимальной интенсивности ($40\%P_{m\max}$) женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов.

Как следует из Рисунка 21, по мере увеличения количества оцениваемых вдохов (1, 10, 20) на фоне действия резистивной нагрузки, ощущение затруднения дыхания как у женщин, так и у мужчин увеличивалось на 0,6-1,1 балла по шкале Борга, но этот прирост не достигал статистически достоверного значения ($p>0,05$). Данная тенденция практически не зависела от пола испытуемого.

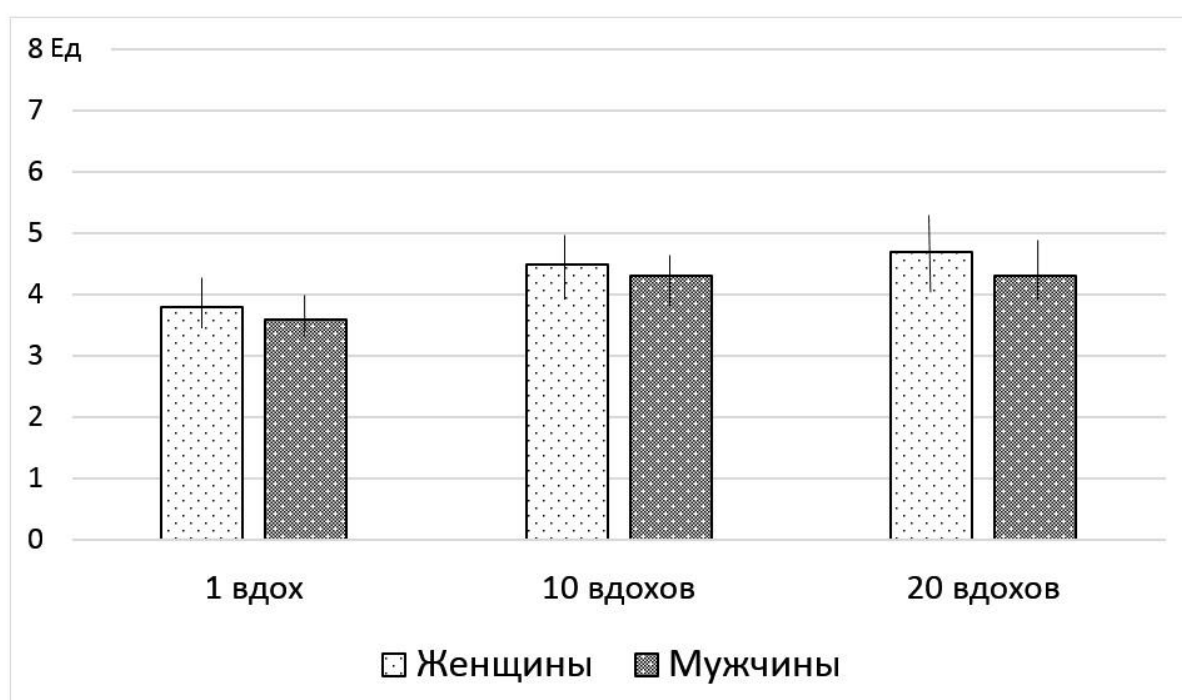


Рисунок 21 – Оценка воспринимаемой величины дополнительного респираторного сопротивления величиной $40\%P_{m\max}$ женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов

На Рисунке 22 представлены оценки восприятия ДРС максимальной интенсивности ($80\%P_{\text{mmax}}$) мужчинами и женщинами по шкале Борга при возрастании количества оцениваемых нагруженных вдохов.

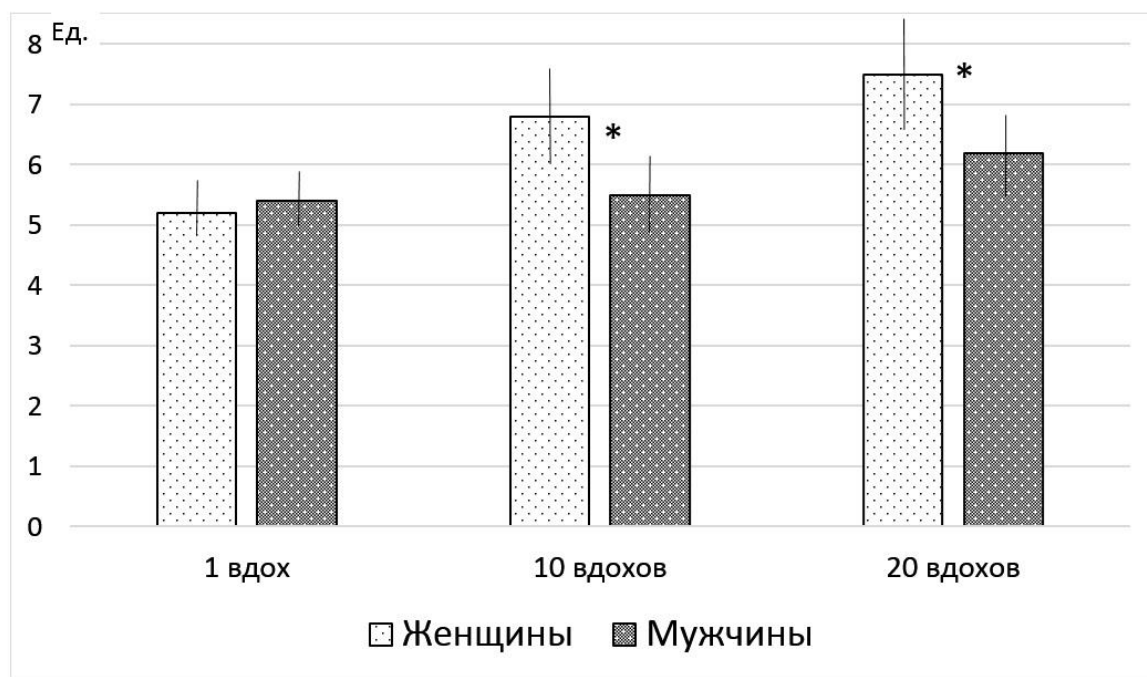


Рисунок 22 – Оценка воспринимаемой величины дополнительного респираторного сопротивления величиной $80\%P_{\text{mmax}}$ женщинами и мужчинами по шкале Борга при разном количестве оцениваемых вдохов

Как следует из Рисунка 22, увеличение количества оцениваемых вдохов (1, 10, 20) на фоне действия максимальной градации резистивной нагрузки $80\%P_{\text{mmax}}$, формирует достоверные различия в степени ощущения затруднения дыхания женщин и мужчин. Так, если одиночный вдох на ДРС $80\%P_{\text{mmax}}$ воспринимался одинаково мужчинами и женщинами ($p > 0,05$), то увеличение продолжительности оцениваемого паттерна до 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохов, сопровождался статистически достоверными гендерными различиями. Женщины характеризовались существенно большей ($p < 0,05$) степенью затруднения дыхания при действии ДРС $80\%P_{\text{mmax}}$ на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, нежели мужчины. Гендерная разница в оценках затруднения дыхания на фоне действующей ДРС $80\%P_{\text{mmax}}$ достигала 1,1-1,7 баллов по шкале

Борга.

В Таблице 14 представлены субъективные оценки диагностических симптомов DSQ у мужчин и женщин в условиях изменения величины ДРС от 0 до 80%Pmmax.

Таблица 14 – Средние ($M \pm SD$) субъективные оценки диагностических симптомов DSQ у мужчин и женщин в условиях изменения величины дополнительного респираторного сопротивления

Симптом	Женщины	Мужчины	F	p
<i>Одышка</i>				
0%Pmmax	0,16±0,32	0±0	2,43	
40%Pmmax	0,37±0,42	0,20±0,24	0,88	
60%Pmmax	0,95±0,67	0,53±0,67	1,43	
70%Pmmax	1,46±0,68	0,99±0,64	1,78	
80%Pmmax	1,84±0,91	1,43±0,89	0,93	
<i>Слабость</i>				
0%Pmmax	0,09±0,18	0±0	1,42	
40%Pmmax	0,25±0,48	0±0	1,77	
60%Pmmax	0,45±0,43	0,08±0,12	5,73	*
70%Pmmax	0,72±0,45	0,06±0,12	9,75	*
80%Pmmax	0,87±0,54	0,45±0,61	2,01	
<i>Головокружение</i>				
0%Pmmax	0,41±0,72	0±0	2,23	
40%Pmmax	0,57±0,65	0±0	3,54	
60%Pmmax	0,92±0,78	0,03±0,09	10,12	*
70%Pmmax	1,15±0,84	0,09±0,12	14,00	**
80%Pmmax	1,34±0,98	0,23±0,24	10,23	*
<i>Покалывание</i>				
0%Pmmax	0,22±0,43	0±0	1,54	
40%Pmmax	0,23±0,42	0±0	1,67	
60%Pmmax	0,28±0,41	0±0	2,87	
70%Pmmax	0,65±0,94	0±0	3,34	
80%Pmmax	0,77±0,86	0±0	6,58	*
<i>Дрожь</i>				
0%Pmmax	0,10±0,19	0±0	1,65	
40%Pmmax	0,19±0,32	0±0	1,15	
60%Pmmax	0,19±0,43	0±0	1,76	
70%Pmmax	0,35±0,42	0,05±0,12	3,43	
80%Pmmax	0,55±0,52	0,05±0,10	6,21	*
<i>Нереальность</i>				
0%Pmmax	0±0	0±0		
40%Pmmax	1,09±0,32	0±0	1,18	
60%Pmmax	0,19±0,34	0±0	2,32	
70%Pmmax	0,25±0,42	0±0	3,18	
80%Pmmax	0,44±0,53	0±0	5,43	*

<i>Продолжение Таблицы 14</i>				
<i>Сердцебиение</i>				
0%Pmmax	0±0	0±0		
40%Pmmax	0±0	0±0		
60%Pmmax	0,07±0,16	0±0	0,76	
70%Pmmax	0,35±0,24	0±0	2,88	
80%Pmmax	0,58±0,43	0±0	6,54	*
Примечание – * Статистическая значимость различий между полами указана звездочками: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$; F – критерий Фишера. Дополнительное респираторное сопротивление 0%Pmmax – дыхание в системе без включения резистивной нагрузки.				

Значимые гендерные различия были обнаружены для следующих субъективных реакций: слабости, дрожи, ощущения нереальности, покалывания и сердцебиения ($p<0,05$), головокружения ($p<0,01$). Данные симптомы отмечались у женщин и отсутствовали у мужчин. Достоверных различий между группами мужчин и женщин по ощущению одышки не было ($p>0,05$).

Таким образом нами обнаружены достоверные гендерные различия восприятия затруднения дыхания и субъективных оценок диагностических симптомов DSQ на дополнительные респираторные сопротивления разной величины и длительности. Женщины характеризовались существенно большей степенью восприятия затруднения дыхания при действии дополнительного респираторного сопротивления высокой интенсивности на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, чем мужчины. Дополнительное респираторное сопротивление высокой интенсивности у женщин вызывает ряд клинически значимых симптомов: слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения.

3.2. Роль тревожности в переносимости дополнительного респираторного сопротивления

Выборка испытуемых составила 62 человека (34 мужчин и 28 женщин), средний возраст испытуемых – $23,3\pm 2,6$ лет. Испытуемые должны были иметь хорошее общее состояние здоровья без неврологических, сердечно-сосудистых,

респираторных или других серьезных заболеваний в анамнезе. В качестве условия участники не имели острых респираторных заболеваний, включая кашель или заложенность носа.

ДРС ступенчато увеличивались в градациях: 40; 60; 70; 80%P_{тmax}. Максимальное время дыхания под каждой градацией ДРС – 5 минут. Испытуемым сообщали, что в любое время во время эксперимента они могли остановить исследование (подать стоп-сигнал специальной кнопкой), если почувствовали, что не могут дышать. Им также сообщали, что они никогда не будут подвергаться опасности из-за отсутствия кислорода или потока воздуха, и при должных усилиях всегда можно было поддерживать достаточную вентиляцию.

Переносимость ДРС оценивалась с помощью шкалы визуального аналога одышки Борга [110], которая отражала уровень субъективного дискомфорта, прежде всего одышки, возникающего при включении ДРС. Перед глазами испытуемого располагалась светодиодная матрица, отражавшая степень затруднения дыхания в диапазоне от 0 (незатрудненное дыхание) до 10 (невозможно терпеть). Во время действия ДРС с помощью джойстика испытуемый мог отражать на светодиодной матрице текущий уровень затруднения дыхания, который фиксировался компьютером.

Перед нагрузочным тестированием и после его завершения каждому испытуемому давали опросники психодиагностических тестов: STAI, шкала А и Б [76] (тест для экспресс-оценки ситуационной и личностной тревожности испытуемых); тест ФПС-2Т [79] (оценка степени выраженности активационных, мотивационных и эмоциональных процессов испытуемых); САН [30] (оценка текущего функционального состояния по трем шкалам: самочувствию, активности, настроению).

Во время нагрузочного тестирования у испытуемых регистрировали парциальное давление кислорода и углекислого газа альвеолярного воздуха (РАО₂, РАСО₂); альвеолярную вентиляцию (VA); работу дыхания (W); сопротивление воздухоносных путей (Raw) [20].

Оценку психологических показателей мы начали с теста тревожности

Спилберга-Ханина STAI, для экспресс-оценки личностной тревожности испытуемых. Двукратное тестирование позволило распределить испытуемых на три группы: с высокой тревожностью – 9 человек ($48,7 \pm 3,4$ балла по шкале Спилберга); с умеренной тревожностью – 21 человек ($34,8 \pm 4,7$ балла по шкале Спилберга) и с низкой тревожностью – 32 человека ($26,8 \pm 3,2$ балла по шкале Спилберга).

На Рисунке 23 представлено соотношение ситуационных психологических показателей у испытуемых с высокой тревожностью (ВТ), с умеренной тревожностью (УТ) и с низкой тревожностью (НТ) после нагрузочного тестирования дополнительным респираторным сопротивлением $80\%P_{m\max}$.

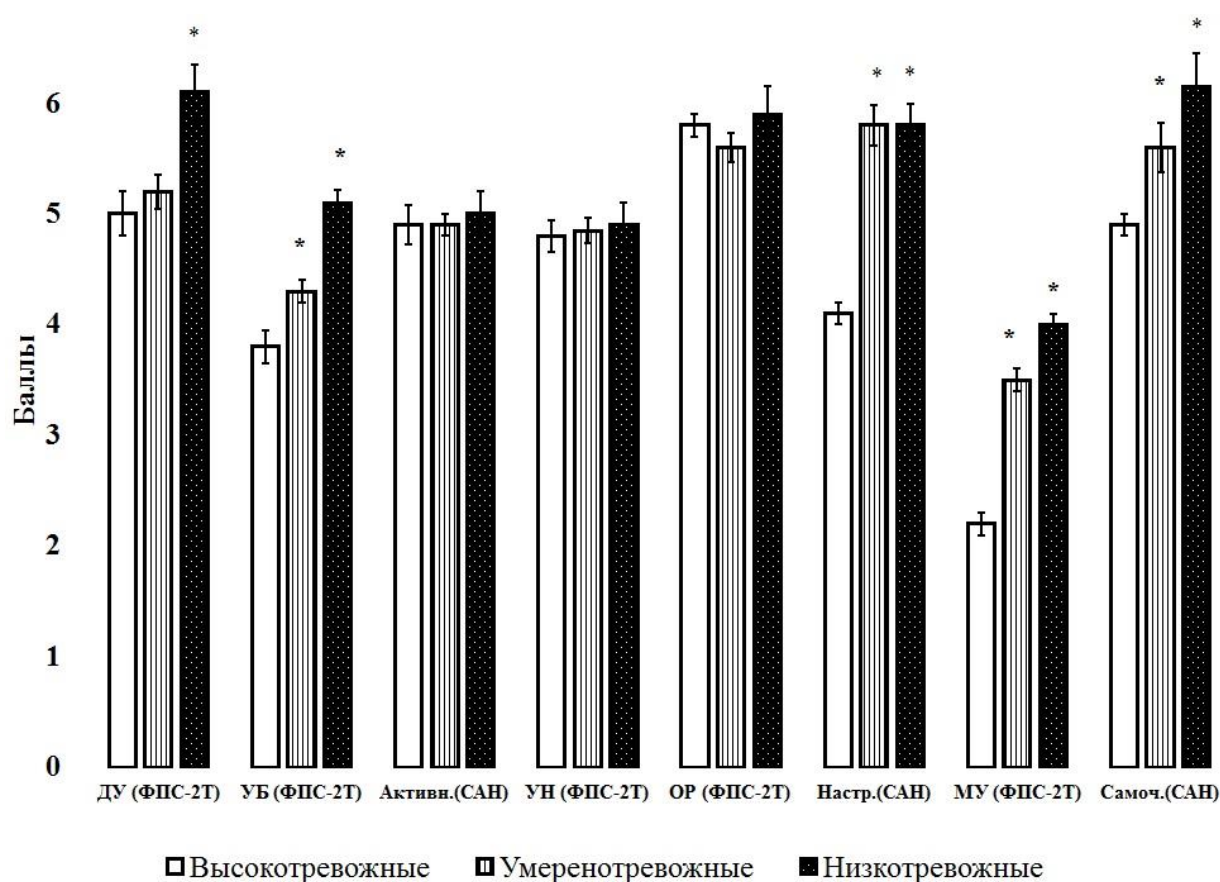


Рисунок 23 – Соотношение ситуационных психологических показателей (тесты ФПС-2Т и САН) у испытуемых с высокой (ВТ), умеренной (УТ) и с низкой личностной тревожностью (НТ) после нагрузочного тестирования дополнительным респираторным сопротивлением $80\%P_{m\max}$

Примечание – звездочками отмечена достоверность различий между испытуемыми с разной тревожностью - относительно высокотревожной группы (* - $p < 0,05$); ДУ – достигнутый успех, УБ – уровень бодрствования, УН – уровень настроения, ОР – ориентировочные реакции, МУ – мотивационный уровень. Активн. – уровень активности, Настр. – уровень настроения, Самоч. – уровень самочувствия.

Отчетливо видно, что по большинству шкал тестов ФПС-2Т и САН, испытуемые с низкой тревожностью имели более высокие психодиагностические уровни (в баллах) нежели представители группы с высокой тревожностью. Достоверно значимые различия ($p < 0,05$) отмечались по шкалам достигнутого успеха, мотивационного уровня и уровня бодрствования по тесту ФПС-2Т и шкалам самочувствия и настроения теста САН. Таким образом, резистивное дыхание в условиях разной величины ДРС, характеризуется более высокими значениями бодрствования, мотивации, ощущения достигнутого успеха, уровня самочувствия, настроения, у низко-тревожных испытуемых нежели у высоко-тревожных. Ситуационные психологические характеристики в группе умеренно-тревожных испытуемых занимали промежуточное положение.

Для оценки роли психоэмоциональной сферы в переносимости резистивных дыхательных нагрузок, мы измеряли средние показатели времени дыхания при проведении нагрузочного тестирования разными величинами ДРС (Рисунок 24).

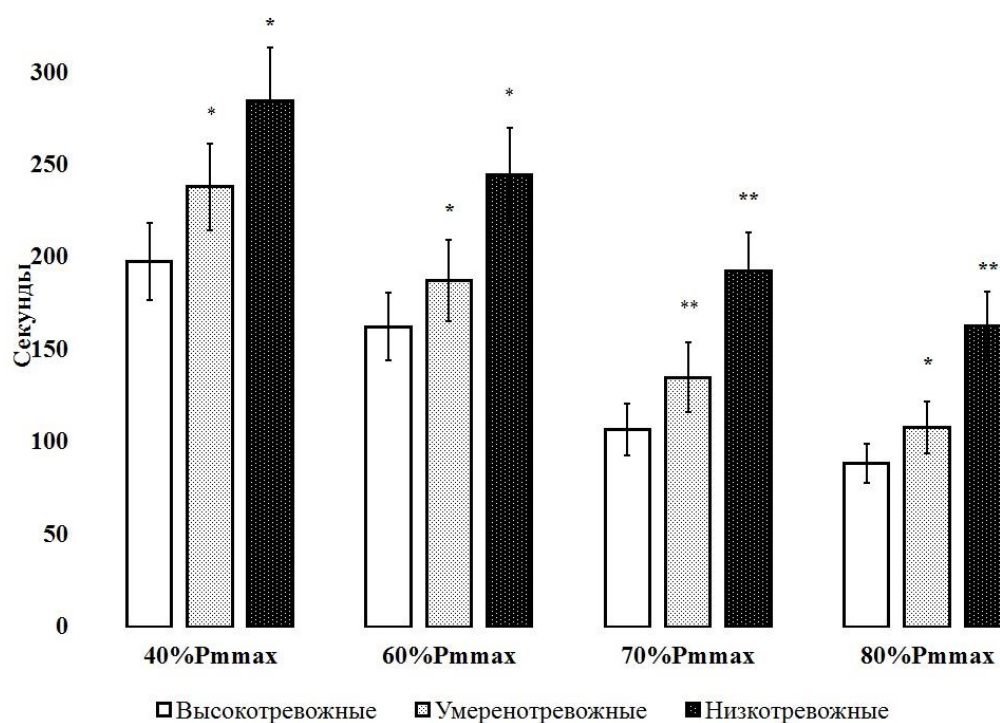


Рисунок 24 – Средние значения времени дыхания в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80% Pmax у испытуемых с высокой (ВТ), умеренной (УТ) и с низкой тревожностью (НТ) до появления выраженного дыхательного дискомфорта

Примечание – звездочками отмечена достоверность различий между испытуемыми с разной тревожностью относительно высокотревожных испытуемых: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Время переносимости ДРС измерялось в секундах от момента включения сопротивления и до подачи испытуемым стоп-сигнала. Если участник исследования не подавал стоп-сигнала, время действия ДРС ограничивалось 5 минутами (300 с). Как следует из Рисунка 24, время переносимости ДРС испытуемыми с низкой тревожностью было достоверно больше, чем у испытуемых с высокой тревожностью. Этот результат прослеживался на всех градациях ДРС, при этом различия в переносимости увеличивались с ростом действующего ДРС. Так, на величине нагрузки $40\%P_{m\max}$, длительность дыхания у низко-тревожных испытуемых составляла $284,7 \pm 28,6$ с, у умеренно-тревожных – $238,1 \pm 23,4$ с ($p < 0,05$), у высоко-тревожных – $197,6 \pm 20,9$ с ($p < 0,05$); на ДРС $60\%P_{m\max}$ эти значения составляли $244,3 \pm 25,9$ у низко-тревожных, $187,5 \pm 22,0$ с ($p < 0,05$) – у умеренно-тревожных и $162,4 \pm 18,2$ с у высоко-тревожных ($p < 0,05$); на ДРС $70\%P_{m\max}$ – $192,7 \pm 20,4$ у низко-тревожных, $134,8 \pm 18,9$ у умеренно-тревожных ($p < 0,01$) и $106,7 \pm 14,2$ с у высоко-тревожных ($p < 0,01$); на максимальной градации ДРС – $162,7 \pm 18,4$ у низко-тревожных, $107,8 \pm 14,2$ у умеренно-тревожных ($p < 0,05$) и $88,6 \pm 10,7$ с у высоко-тревожных ($p < 0,01$).

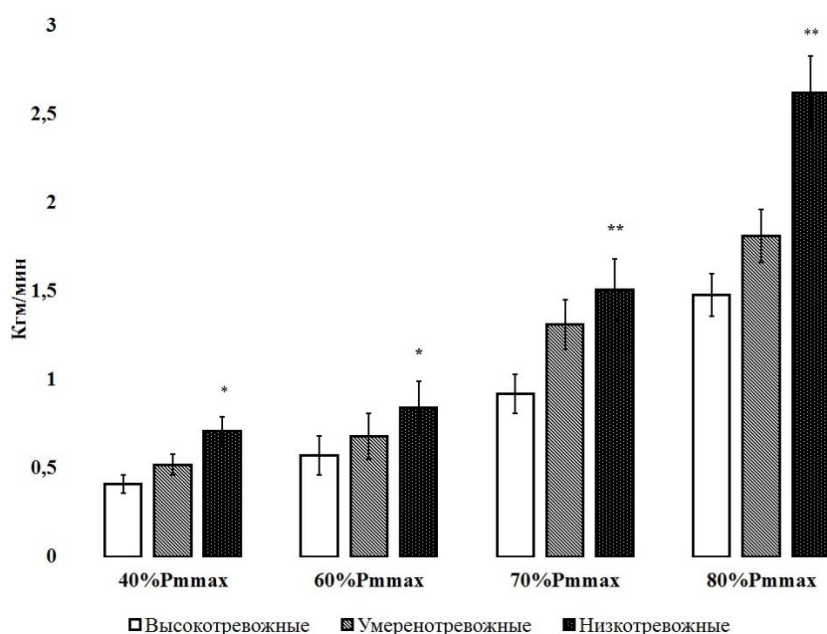


Рисунок 25 – Показатели работы дыхания (W , кгм/мин) в условиях дополнительных респираторных сопротивлений 40-80% $P_{m\max}$ у испытуемых с высокой (ВТ), умеренной (УТ) и с низкой тревожностью (НТ). (звездочками отмечена достоверность различий между испытуемыми с разной тревожностью
Примечание – * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$)

На следующем этапе мы сопоставили работу дыхательной мускулатуры испытуемых с разной тревожностью в условиях ступенчатого изменения сопротивлений (Рисунок 25). Из данных, приведенных на Рисунке 25, работа дыхания в условиях ступенчатого увеличения ДРС в диапазоне от 40 до 80%Р_{тmax}, у испытуемых с низкой тревожностью была достоверно больше, чем у высоко-тревожных испытуемых. Величина ДРС 40%Р_{тmax} характеризовалась работой дыхания у низко-тревожных испытуемых $0,71 \pm 0,08$, у высоко-тревожных – $0,41 \pm 0,05$ кгм/мин ($p < 0,05$); на ДРС 60%Р_{тmax} эти значения составляли $0,84 \pm 0,15$ у низко-тревожных и $0,57 \pm 0,11$ кгм/мин у высоко-тревожных ($p < 0,05$); на ДРС 70%Р_{тmax} – $1,51 \pm 0,17$ у низко-тревожных и $0,92 \pm 0,11$ кгм/мин у высоко-тревожных ($p < 0,01$); на ДРС 80%Р_{тmax} – $2,62 \pm 0,21$ у низко-тревожных и $1,48 \pm 0,12$ кгм/мин у высоко-тревожных ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что более низкое время переносимости ДРС испытуемыми с высокой тревожностью сопровождается существенно меньшей работой дыхательной мускулатуры по преодолению данных сопротивлений.

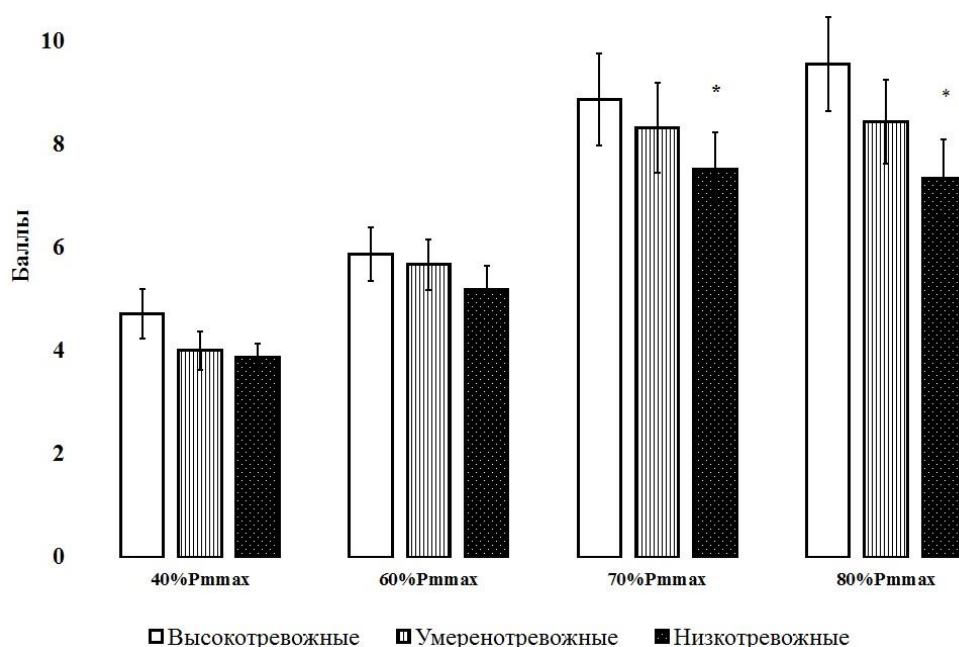


Рисунок 26 – Средние значения ощущения одышки по шкале Борга во время действия дополнительных респираторных сопротивлений 40-80%Р_{тmax} испытуемых с высокой (ВТ), умеренной (УТ) и с низкой тревожностью (НТ)
Примечание – * - $p < 0,05$

Как следует из приведенных данных, имеются достоверные различия в восприятии ДРС по ощущениям одышки посредством шкалы Борга у испытуемых с разным уровнем тревожности. Так, если на величинах ДРС 40% P_{max} (низко-тревожные испытуемые – $3,88 \pm 0,26$, умеренно-тревожные – $4,01 \pm 0,37$ и высоко-тревожные – $4,72 \pm 0,48$) и 60% P_{max} (низко-тревожные испытуемые – $5,18 \pm 0,46$, умеренно-тревожные – $5,67 \pm 0,49$ и высоко-тревожные – $5,87 \pm 0,52$) ощущения одышки не достигали достоверного различия ($p > 0,05$), то градации ДРС 70% P_{max} (низко-тревожные испытуемые – $7,52 \pm 0,71$, умеренно-тревожные – $8,33 \pm 0,87$ и высоко-тревожные – $8,87 \pm 0,89$) и 80% P_{max} (низко-тревожные испытуемые – $7,34 \pm 0,75$, умеренно-тревожные – $8,44 \pm 0,82$ и высоко-тревожные – $9,56 \pm 0,91$) демонстрировали достоверность различий ощущений одышки у низко-тревожных и высоко-тревожных испытуемых ($p < 0,05$). Таким образом, значимые различия испытуемых с разным психоэмоциональным статусом были обнаружены по таким субъективным ощущениям как уровень одышки по шкале Борга.

3.3. Роль показателей внешнего дыхания в переносимости ДРС

3.3.1. Изменения активности дыхательной мускулатуры в условиях разных величин дополнительного респираторного сопротивления

Субъектами данного исследования были 36 здоровых испытуемых мужского пола, которым разъяснили цель исследования и получали письменное согласие на участие. Средний возраст, рост и вес испытуемых составили $21,43 \pm 2,14$ года, $171,43 \pm 9,23$ см и $73,13 \pm 11,45$ кг соответственно.

Для измерения активности дыхательных мышц во время ДРС использовалась поверхностная электромиография (ЭМГ). Электроды для ЭМГ были присоединены к диафрагме (Д,) наружным межреберным (МР) и грудинно-ключично-

сосцевидным (ГКС) дыхательным мышцам. Сигналы ЭМГ были усилены (усиление $\times 1000$) (Компьютерный электронейромиограф "Скайбокс" по ТУ 26.60.12-065-13218158-2017, Нейрософт, Россия); полоса пропускания была отфильтрована между 5 и 500 Гц и оцифрована с частотой дискретизации 1 кГц. Для предъявления ДРС разной величины (40%, 60% и 80% $P_{m\max}$, где $P_{m\max}$ – наибольшее внутриротовое давление во время полного перекрытия дыхательных путей) использовалось беспороговое инспираторное нагрузочное устройство (Int. Air. Medical, Франция). Резистивное дыхание осуществлялось в течение 5 минут, каждый испытуемый выполнял тест с ДРС разных величин в случайном порядке; сигналы ЭМГ измерялись во время выполнения каждого цикла нагруженного дыхания. Участникам давали 10-15-минутный период отдыха между каждым тестом с разной величиной ДРС.

Результаты измерений ЭМГ-ответов инспираторных мышц (Д, МР и ГКС) показали изменения относительной активности основных и вспомогательных дыхательных мышц в зависимости от величины ДРС. Относительное распределение активности дыхательных мышц на фоне незатрудненного дыхания (0% $P_{m\max}$) было следующим: Д – $38,4 \pm 6,2$; МР – $28,8 \pm 5,6$; ГКС – $32,7 \pm 7,3$. ДРС 40% $P_{m\max}$ изменяло распределение активности следующим образом: Д – $29,7 \pm 5,4$; МР – $24,2 \pm 6,1$; ГКС – $45,1 \pm 7,9$. Резистивная нагрузка 60% $P_{m\max}$ вызывала такое измерение активности: Д – $24,4 \pm 5,0$ ($p < 0,05$ от исходного уровня); МР – $20,7 \pm 4,8$; ГКС – $54,9 \pm 8,5$ ($p < 0,05$ от исходного уровня). Наконец, ДРС 80% $P_{m\max}$ вызывало следующее распределение активности дыхательных мышц: Д – $20,3 \pm 4,7$ ($p < 0,05$ от исходного уровня); МР – $18,8 \pm 4,0$; ГКС – $60,9 \pm 10,2$ ($p < 0,05$ от исходного уровня). Таким образом, при увеличении ДРС от 40 до 80% $P_{m\max}$, электрическая активность диафрагмы и межрёберных мышц последовательно снижается, а активность вспомогательных мышц (в частности, грудинно-ключично-сосцевидной мышцы) прогрессивно увеличивается (Рисунок 27).

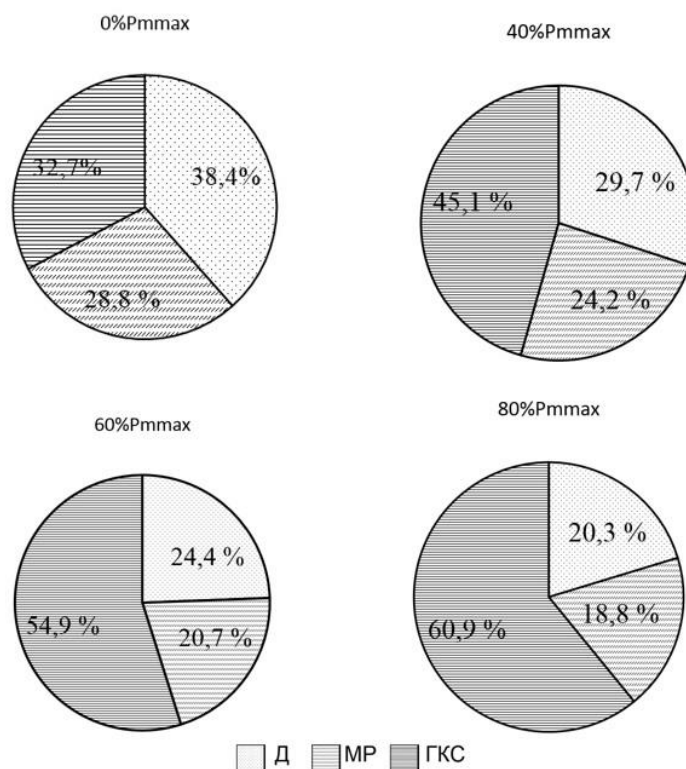


Рисунок 27 – Относительное распределение активности дыхательных мышц на фоне незатрудненного дыхания (0% Pmmax) и при дополнительном респираторном сопротивлении 40, 60, 80%Pmmax

Таким образом, дополнительное респираторное сопротивление статистически значимо изменяет активность дыхательной мускулатуры. При увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 40 до 80% Pmmax, относительная активность диафрагмы и межрёберных мышц снижется в среднем на 54 и 30% ($p < 0,05$), а активность вспомогательных мышц увеличивается в среднем на 40% ($p < 0,05$). Наиболее эффективная перестройка активности дыхательной мускулатуры отмечалась при действии дополнительного респираторного сопротивления величиной 60 и 80% Pmmax.

3.4. Роль системы кровообращения в переносимости ДРС

3.4.1. Изменения вариабельности сердечного ритма в условиях увеличенного сопротивления дыханию

В качестве испытуемых выступали студенты обоего пола 2-3 курсов

Рязанского государственного медицинского университета (средний возраст 20,6 лет), всего 23 человека. Использовались 3 градации резистивных дыхательных нагрузок: 40 и 70% P_{mmax} . Исследованию подвергались две группы испытуемых: 1 группа (11 человек) – испытуемые, реализующие минимальную величину ДРС (40% P_{mmax}); 2 группа – 12 больных с высокой величиной ДРС (70% P_{mmax}). Продолжительность действия дополнительного респираторного сопротивления составляла 5 мин.

Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) анализировались и обрабатывались посредством автоматизированного комплекса «Варикард» [38]. Для обработки результатов анализа ВСР использовались методические рекомендации группы Российских экспертов [5]. При статистической обработке показателей ВСР анализу подвергались следующие параметры: ЧСС – частота сердечных сокращений (HR), уд/мин; $MxDMn$ – (вариационный размах) – различие между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов, мс; $SDNN$ – стандартное отклонение интервалов NN, отражающее циклические компоненты, ответственные за изменчивость кардиоинтервалов – мс; $RMSSD$ – показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, отражающий активность автономного контура регуляции, мс; Mo мода, представляет значение изучаемого признака, повторяющееся с наибольшей частотой, мс; AMo , амплитуда моды – это число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в процентах к объёму выборки; SI – индекс напряжения регуляторных систем, характеризующий степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными, усл.ед.; TP – это суммарная мощность, которая отражает мощность колебаний с частотой от 0,003 до 0,5 Гц, то есть общую вариабельность сердечного ритма – $мс^2$; LF – мощность медленных волн первого порядка, или симпатическая модуляция сердечного ритма вариабельности сердечного ритма в диапазоне 0,15-0,04 гц - $мс^2$; VLF мощность медленных волн второго порядка, которая отражает участие нейрогуморального регулирования в управлении работой сердца в диапазоне 0,04-0,015 гц - $мс^2$; LF/HF – отношение мощности низкочастотного спектра к мощности высокочастотного спектра, усл.

ед.; IC индекс централизации, отражающий баланс между активностью сегментарного и надсегментарного контуров вегетативного управления, усл. ед. В Таблице 15 приведены изменения показателей вариабельности сердечного ритма при действии ДРС (40%Рmmax) у представителей первой группы.

Из представленных результатов вытекает, что по окончании действия минимальной градации ДРС 40%Рmmax среди показателей ВСР обнаруживается тенденция к увеличению индекса напряжения регуляторных систем SI, при снижении вариационного размаха – MxDMn, $p < 0,05$, что указывает на сдвиг вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности. Анализ спектрально-волновых характеристик ВСР также указывает на усиление вклада симпатической составляющей в регуляцию сердечно сосудистой системы: снижаются значения высокочастотной составляющей (HF, $p < 0,05$) от исходного к постнагрузочному уровню и повышается индекс централизации (IC, $p < 0,05$).

Таким образом, минимальная градация ДРС включает механизмы адаптационного напряжения, характеризующегося признаками симпатической активации сердечного ритма, с уменьшением автономного и дыхательного контуров саморегуляции управления ритмом сердца. Подобная картина характерна для стресс-реакции и характеризует типовую реакцию организма на нагрузочное тестирование.

Таблица 15 – Изменение показателей вариабельности кардиоритма при действии ДРС (40%Рmmax) у представителей первой группы

Показатели ВСР	Исходные	После действия ДРС	pt
HR	72,8±8,39	74,6±9,44	p=0,55
MxDMn	368,2±32,09	322,0±40,1	p<0,05
RMSSD	44,6±4,11	41,2±3,67	p=0,12
SDNN	68,0±5,47	59,1±5,13	p<0,05
Mo	825,0±60,12	822,3±52,43	p=0,26
AMo50	30,4±5,87	34,4±4,87	p=0,65
SI	48,4±7,88	67,7±8,66	p<0,05
TP	2902,4±198,43	2401,2±112,54	p<0,05
HF	858,1±42,76	674,6±38,31	p<0,05
LF	1341,9±77,23	1178,0±87,30	p<0,05
VLF	646,8±52,14	522,5±48,80	p=0,11

Продолжение Таблицы 15

LF/HF	1,5±0,12	2,5±0,16	p=0,25
IC	2,2±0,17	3,0±0,21	p<0,05
Примечание – HR- ЧСС, MxDMn-вариационный размах, RMSSD - активность парасимпатического звена, SDNN - стандартное отклонение NN интервалов, Мо - мода, AМо50-амплитуда моды при ширине класса 50 мс, SI- стресс-индекс, TP-суммарная мощность спектра variability сердечного ритма, HF -мощность спектра высокочастотного компонента variability, LF -мощность спектра низкочастотного компонента variability, VLF -мощность спектра сверхнизкочастотного компонента variability, LF/HF -отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента BCP, IC -индекс централизации; pt - вероятность ошибочного суждения о межгрупповых различиях.			

В Таблице 16 приведены показатели сердечного ритма, зарегистрированного при действии ДРС у представителей второй группы испытуемых с значительной величиной резистивной дыхательной нагрузки (70%Pmmax).

Таблица 16 – Изменение показателей variability кардиоритма при действии ДРС (70%Pmmax) у представителей второй группы

Показатели BCP	Исходные	После действия ДРС	pt
HR	68,4±3,77	79,1±4,18	p<0,001
MxDMn	359,4±32,75	315,2±35,27	p<0,01
RMSSD	56,8±7,23	50,3±5,13	p<0,05
SDNN	64,6±5,65	54,3±6,37	p<0,05
Mo	821,1±98,93	748,9±78,93	p<0,05
AMo50	29,7±4,54	30,5±3,47	p=0,69
SI	53,6±7,32	70,2±8,76	p<0,05
TP	3344,9±254,0	2534,9±209,2	p<0,001
HF	1478,2±122,09	1057,4±102,43	p<0,001
LF	1153,1±68,34	876,2±75,21	p<0,01
VLF	515,5±79,02	490,4±76,87	p=0,45
LF/HF	0,8±0,05	1,2±0,08	p<0,05
IC	1,3±0,16	1,9±0,18	p<0,01
Примечание – обозначения статистических показателей кардиоритма аналогичны указанным в Таблице 15; pt - вероятность ошибочного суждения о межгрупповых различиях.			

Действие ДРС 70%Pmmax приводит к росту показателей частоты сердечных сокращений – HR (с 68,4±3,77 до 79,1±4,18, p<0.001), индекса напряжения регуляторных систем – SI (с 53,6±7,32 до 70,2±8,76, p<0,05), при снижении вариационного размаха – MxDMn (с 359,4±32,75 до 315,2±35,27, p<0,01), моды – Мо (с 821,1±98,93 до 748,9±78,93, p<0,05) и показателя активности

парасимпатического звена вегетативной регуляции – RMSSD (с $56,8 \pm 7,23$ до $50,3 \pm 5,13$, $p < 0,05$), что указывает на сдвиг вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности. Анализ спектрально-волновых характеристик ВСР указывает на усиление вклада симпатической составляющей в регуляцию сердечно-сосудистой системы: снижаются значения высокочастотной составляющей – HF (с $1478,2 \pm 122,09$ до $1057,4 \pm 102,43$, $p < 0,001$) от исходного к пострезультативному уровню и повышаются величины отношения мощности низкочастотного спектра к мощности высокочастотного спектра – LF/HF (с $0,8 \pm 0,05$ до $1,2 \pm 0,08$, $p < 0,05$), и индекса централизации – IC (с $1,3 \pm 0,16$ до $1,9 \pm 0,18$, $p < 0,05$) [81].

Таким образом, переход от умеренной к значительной величине ДРС характеризуется ростом централизации регуляции сердечного ритма и признаками симпатической активации.

3.4.2. Изменения артериального давления в условиях дополнительного респираторного сопротивления

Были обследованы мужчины и женщины в постменопаузе, всего 40 человек (22 мужчины и 18 женщин, средний возраст $67,1 \pm 3,6$ лет). Все участники исследования имели АД выше нормы (более 130/80 мм рт.ст., измеренное дважды с интервалом более 24 часов [236]). Исследование состояло из 5-недельного контролируемого исследования. Всем участникам было предложено вернуться через 2 месяца после завершения исследования для дополнительной оценки функционального состояния, чтобы получить представление о долгосрочных эффектах влияний тренировок с ДРС на АД.

Испытуемые были рандомизированы в 3 группы: контрольную группу с использованием нулевого по интенсивности ДРС (группа 1); группу сравнения с использованием низкого ДРС ($10\%P_{m\max}$ – максимального внутриротового

давления, возникающего при полном перекрытии воздухоносных путей (группа 2) и основную группу с использованием высокого ДРС – 80%P_{тmax} (группа 3).

Для учета влияния степени физического развития на функциональное состояние трех групп участников исследования, использовался комплекс антропометрических измерений. Исследовались масса тела, индекс массы тела, пульс в покое, кистевая динамометрия (динамометр ДК-100, Россия), станочная динамометрия (динамометр ДС-200, Россия), жизненная емкость легких (спирометр Spirolab III с программным обеспечением Winspiro PRO, Италия). В Таблице 17 приводятся конституционально-антропометрические показатели исследуемых групп испытуемых.

Таблица 17 – Характеристика конституционально-антропометрических показателей испытуемых

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Кол-во мужчин / женщин	7/6	8/6	7/5
Возраст, лет	66,5 ± 2,2	67,2 ± 2,6	67,4 ± 2,1
Масса тела, кг	81,8 ± 4,2	80,3 ± 5,2	78,6 ± 6,9
Индекс массы тела, кг / м ²	27,2 ± 0,5	26,2 ± 0,8	27,7 ± 1,0
Пульс в состоянии покоя, уд / мин	76,8 ± 2,3	76,9 ± 2,1	75,4 ± 3,6
Кистевая динамометрия прав., кгм	17,4 ± 2,6	16,8 ± 2,3	16,9 ± 1,9
Кистевая динамометрия лев., кгм	13,7 ± 3,2	12,9 ± 2,4	13,2 ± 3,7
Станочная динамометрия, кгм	47,1 ± 5,4	49,3 ± 4,8	48,7 ± 6,2
ЖЁЛ (л)	4,1 ± 0,7	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,4
Примечание – данные представляют собой среднее значение ± стандартная ошибка среднего.			

Как следует из Таблицы 17, конституционально-антропометрические характеристики участников исследования в трех группах статистически не различались ($p > 0,05$). Испытуемые основной группы (группа 3) на протяжении 5 недель исследования 1 раз в день (в 10 часов утра) в течение 5 минут преодолевали инспираторное ДРС величиной 80%P_{тmax}, предъявляемого с помощью портативного дозатора резистивных дыхательных нагрузок БВД-01. Максимальное внутриротовое давление P_{тmax} измерялось в см.вод.ст. на вдохе при полном перекрытии рта и носа (маневр Мюллера). Представители группы сравнения

(группа 2) имели тот же алгоритм исследования, отличие заключалось в величине преодолеваемого ДРС – $10\%P_{m\max}$. Испытуемые контрольной группы проходили аналогичную серию нагрузочных тренировок с имитацией ДРС, т.е. в течение 5 недель исследования 1 раз в день (в 10 часов утра) в течение 5 минут использовали тренажер БВД-01 без аэродинамического сопротивления.

АД измерялось участниками исследования на плечевой артерии с помощью автоматического измерителя артериального давления Omron M2 Basic каждые 60 минут в течение дня (с 9 утра до 21 вечера). На основании измерений составлялся усредненный профиль кровяного давления каждого испытуемого. После завершения исследований с использованием ДРС (5 недель), через 2 месяца испытуемые проходили заключительное обследование для определения устойчивости эффектов действия дыхательных сопротивлений.

Среднее количество нагрузочных тренировок с ДРС, завершенных основной группой, составило $33,7 \pm 4,2$; группой сравнения – $34,4 \pm 4,8$; контрольной группой – $32,8 \pm 4,6$ без достоверной разницы в количестве тренировок между группами ($p > 0,05$). Основная группа завершила 94,4% предписанных тренировок, группа сравнения – 93,5%, контрольная группа – 90,0%. Достоверной разницы в приверженности между группами не было ($p > 0,05$).

Контроль эффективности действия ДРС осуществлялся с помощью оценки внутриротового давления (ВД). Как следует из Рисунка 28, среднее значение исходного ВД у представителей всех групп составляло $1,3 \pm 0,4$ см вод.ст., что соответствовало средне популяционным значениям при незатрудненном дыхании [403]. При предъявлении ДРС величиной $10\%P_{m\max}$ у испытуемых 2 группы отмечено существенное увеличение величины ВД ($12,7 \pm 4,8$ см вод.ст., $p < 0,01$) относительно значений у 1 группы. Наконец, реализация ДРС величиной $80\%P_{m\max}$ у испытуемых 3 группы сопровождалась крайне значительными изменениями ВД ($75,4 \pm 13,2$ см вод.ст., $p < 0,0001$), что свидетельствует об эффективности проводимой резистивной тренировки. При измерении через 2 месяца (без использования ДРС) величина ВД у представителей 3 группы оказалась немного выше ($4,3 \pm 0,5$ см.вод.ст.) аналогичного значения у группы контроля ($1,1 \pm 0,2$ см вод.ст., $p < 0,05$), а у испытуемых 2 группы ($2,9 \pm 0,4$ см вод.ст.) ВД достоверно не различалось с показателями ВД группы контроля ($p > 0,05$).

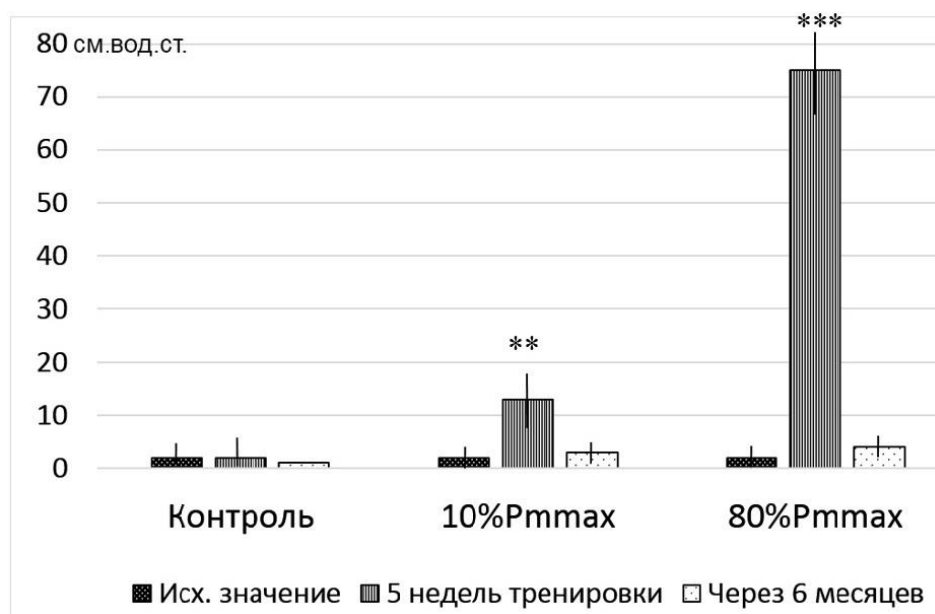


Рисунок 28 – Средние значения внутриротового давления (в см. вод. ст.) у испытуемых 1 группы (контроль), 2 группы (10%Pmmax) и 3 группы испытуемых (80%Pmmax) в исходном значении, в течение 5 недель тренировки ДРС и через 2 месяца после окончания тренировок

Примечание – ** - вероятность ошибочного суждения о различиях исходных значений показателей и значений показателей во время тренировки ДРС - $p < 0,01$; *** - вероятность ошибочного суждения о различиях исходных значений показателей и значений показателей во время тренировки ДРС - $p < 0,0001$

На Рисунке 29 приведены средние значения систолического артериального давления (САД) у испытуемых трех исследуемых групп в исходном значении, на 5 неделе тренировки разными величинами ДРС и через 2 месяца после окончания тренировок. Как следует из приведенных данных, отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД у испытуемых после 5-недельной тренировки ДРС величиной 80%Pmmax (с $136,2 \pm 7,3$ до $128,3 \pm 6,1$ мм рт.ст.). Этот эффект сохранялся у испытуемых 3 группы на протяжении 2-х месяцев после завершения тренировок ДРС (снижение САД с $136,7 \pm 7,5$ до $132,5 \pm 6,4$ мм рт.ст.), но не достигал статистически достоверного значения ($p > 0,05$). В группе с использованием ДРС величиной 10%Pmmax (2 группа) через 5 недель тренировок отмечалась тенденция к снижению САД (с $136,3 \pm 7,4$ до $134,4 \pm 5,9$ мм рт.ст.), но она не достигала достоверных значений ($p > 0,05$). Через 2 месяца после тренировок ДРС величиной 10%Pmmax эта тенденция практически исчезала (САД исх. – $136,3 \pm 7,1$; САД через 2 мес. – $135,1 \pm 6,2$ мм рт.ст., $p > 0,05$).

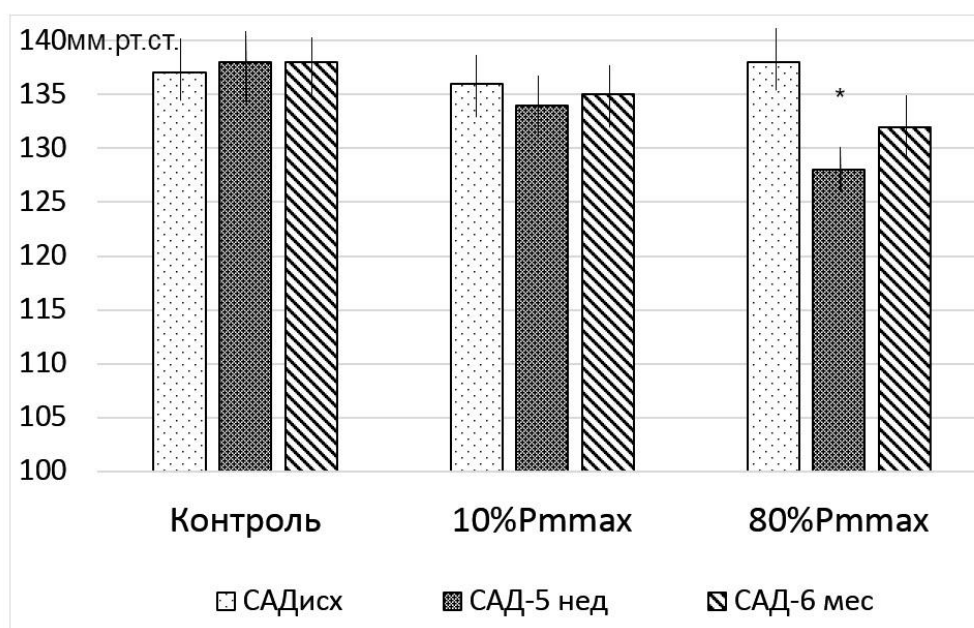


Рисунок 29 – Средние значения систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.) у испытуемых 1 группы (контроль), 2 группы (10%Pmmax) и 3 группы испытуемых (80%Pmmax) в исходном значении, на 5 неделе тренировок разными величинами ДРС и через 2 месяца после окончания тренировок

Примечание – * - вероятность ошибочного суждения о различиях исходных значений показателей и значений показателей во время тренировки ДРС - $p < 0,05$

На Рисунке 30 приводятся средние значения диастолического артериального давления (ДАД) у испытуемых исследуемых групп в исходном значении, на 5 неделе тренировок разными величинами ДРС и через 2 месяца после окончания тренировок. Как следует из Рисунка 30, имеется достоверное снижение ДАД у испытуемых 3 группы после 5-недельной тренировки ДРС величиной 80%Pmmax (с $83,1 \pm 3,8$ до $75,0 \pm 4,0$ мм рт.ст.). Важной особенностью следует считать сохранение статистически достоверного гипотензивного эффекта у испытуемых этой группы на протяжении 2-х месяцев после завершения тренировок ДРС (спустя 2 мес. наблюдалось снижение ДАД с $82,9 \pm 3,7$ до $78,3 \pm 4,1$ мм рт.ст., $p < 0,05$). В группе с использованием ДРС величиной 10%Pmmax (2 группа) через 5 недель тренировок отмечалась тенденция к снижению ДАД (с $82,4 \pm 4,2$ до $80,5 \pm 4,0$ мм рт.ст.), но она не достигала достоверных значений ($p > 0,05$). Через 2 месяца после тренировок ДРС величиной 10%Pmmax достоверных изменений давления по сравнению с исходным состоянием не наблюдалось (ДАД исх. – $82,0 \pm 4,2$; ДАД через 2 мес. – $83,2 \pm 4,0$ мм рт.ст., $p > 0,05$). Представленные данные свидетельствуют о том, что тренирующее действие ДРС величиной 80%Pmmax приводит

достоверному снижению АД, при этом устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 2 месяцев отмечался в отношении диастолического артериального давления.

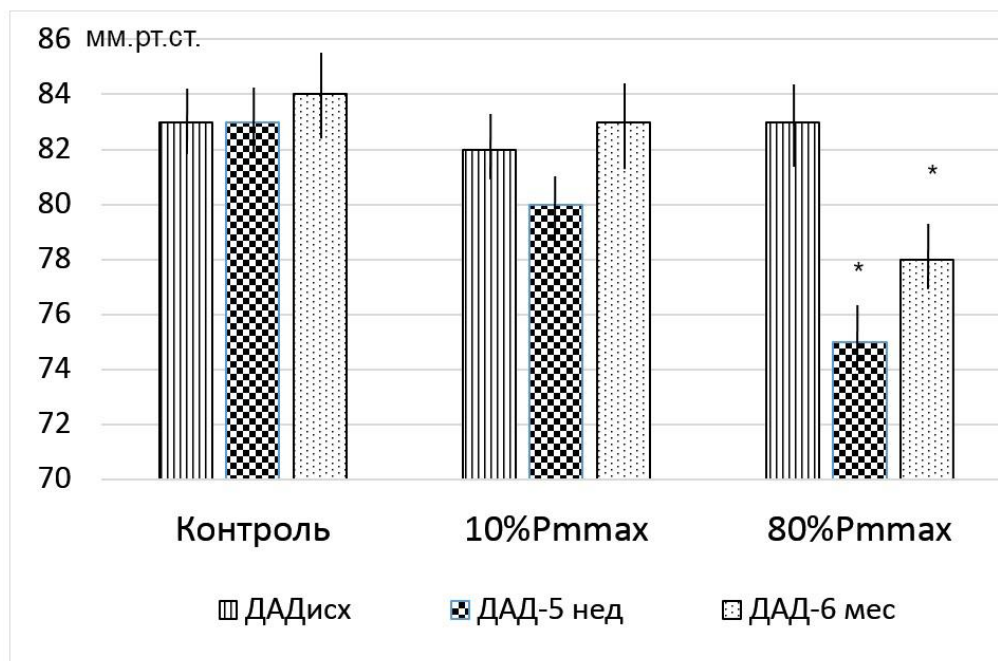


Рисунок 30 – Средние значения диастолического артериального давления (ДАД, (мм рт. ст.) у испытуемых 1 группы (контроль), 2 группы (10%Pmax) и 3 группы испытуемых (80%Pmax) в исходном значении, на 5 неделе тренировок разными величинами ДРС и через 2 месяца после окончания тренировок

Примечание – * - вероятность ошибочного суждения о различиях исходных значений показателей и значений показателей во время тренировки ДРС - $p < 0,05$

Таким образом, ежедневные тренировки высокими величинами ДРС на протяжении 5 недель у людей среднего и пожилого возраста приводят к снижению АД, при этом устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 2 месяцев отмечался в отношении диастолического АД. Данный эффект тренировок высокими величинами ДРС сохранялся в течение 2 месяцев после окончания тренировок. Кратковременные тренировки высокими величинами ДРС хорошо переносятся людьми среднего и пожилого возраста, что повышает приверженность пациентов к данной форме гипотензивной терапии.

3.5. Характеристика неспецифических физиологических механизмов переносимости ДРС

3.5.1. Воспаление и окислительный стресс в условиях дополнительного респираторного сопротивления

24 здоровых участника (13 мужчин и 11 женщин) осуществляли резистивное дыхание либо без сопротивления (контроль), либо с резистивными нагрузками. На Рисунках 31 и 32 представлены маркеры воспалительного процесса при 20-минутном резистивном дыхании на ДРС величиной 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}. Как следует из приведенных данных, при увеличении ДРС относительное количество провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β возрастало. На Рисунке 31 приведены изменения относительного уровня TNF α в цитоплазматической фракции лизата лейкоцитов, оцениваемого методом вестерн-блот. При резистивном дыхании с ДРС 40%P_{mmax} уровень TNF α возрастал на 26,7% (p<0,05) и при 60%P_{mmax} – на 36,3% (p<0,05).

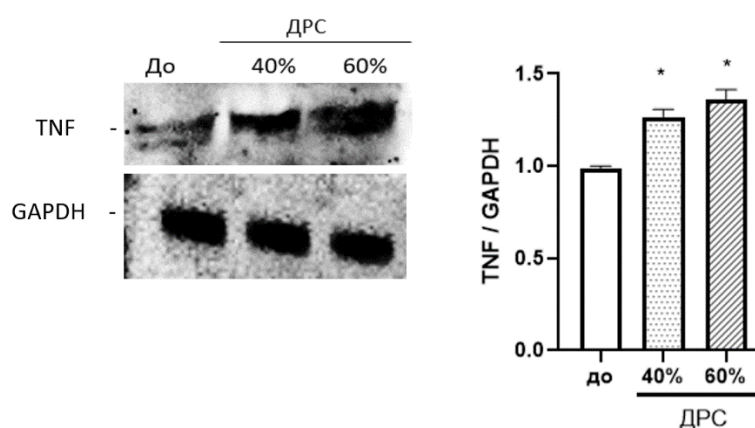


Рисунок 31 – Изменения относительного уровня TNF α в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов при резистивном дыхании с ДРС 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}

Примечание –* - достоверная разница с исходным фоном до резистивной нагрузки (p<0,05).

На Рисунке 32 приведены изменения относительного уровня IL-1 α и IL-1 β в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов, оцениваемого методом вестерн-блот.

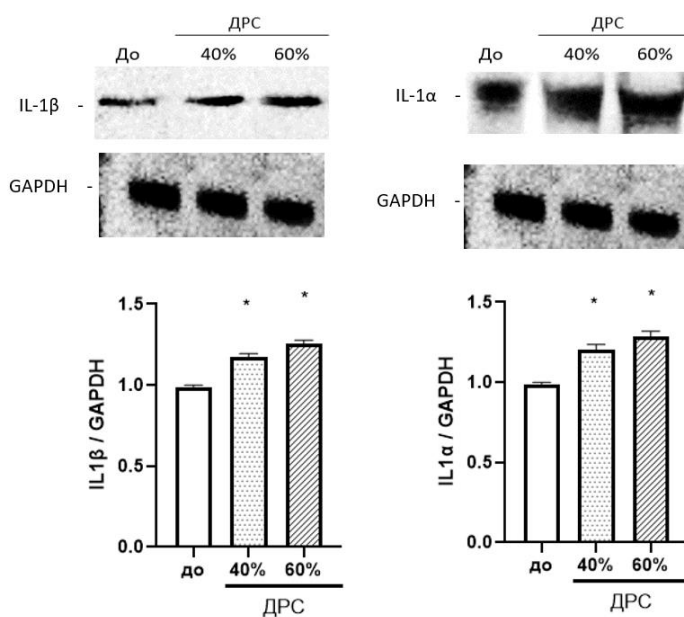


Рисунок 32 – Изменения относительного уровня IL-1 α и IL-1 β в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов при резистивном дыхании с ДРС 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}

Примечание –* - достоверная разница с исходным фоном до резистивной нагрузки ($p < 0,05$).

Как следует из Рисунка 32, при резистивном дыхании с ДРС 40%P_{mmax}, относительное количество IL-1 α возрастало на 20,5% ($p < 0,05$), а с 60%P_{mmax} – на 28,3% ($p < 0,05$), а относительное количество IL-1 β возрастало при ДРС 40% на 17,3% ($p < 0,05$), с ДРС 60%P_{mmax} – на 25,3% ($p < 0,05$).

Динамика показателей активности антиокислительных систем при инспираторном резистивном дыхании представлены на Рисунке 33. Как следует из представленных данных, активность супероксиддисмутаза в пересчете на 10^6 клеток/мл суспензии после резистивного дыхания на ДРС 40%P_{mmax} снижалась на 6,2% ($p > 0,05$), после дыхания на ДРС 60%P_{mmax} – на 17,4% ($p < 0,05$). Оценка изменений уровня карбонильных производных белков, показала увеличение показателей на 14,1% ($p > 0,05$) и 22,5% ($p < 0,05$) на ДРС 40 и 60% P_{mmax} соответственно. Похожей была динамика уровня небелковых SH-групп: на ДРС 40% P_{mmax} показатель повышался на 8,2% ($p > 0,05$), а после резистивного дыхания

на ДРС 60%P_{mmax} – на 32,5% ($p<0,05$). Активность глутатион-пероксидазы снижалась на 6,6% ($p>0,05$) при 40% P_{mmax} и 15,2% при 60%P_{mmax} ($p<0,05$).

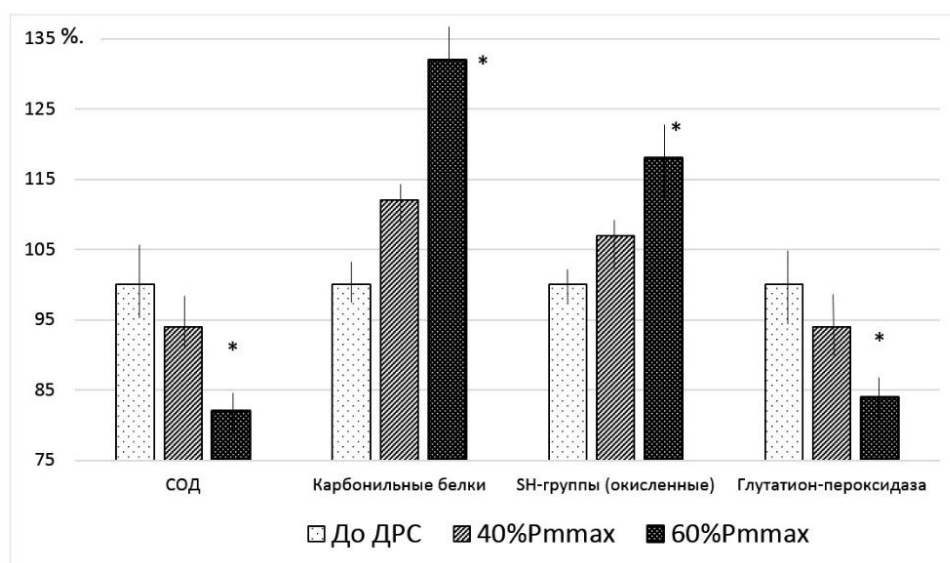


Рисунок 33 – Относительные изменения уровня карбонильных производных белков и небелковых SH-групп, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-пероксидазы в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов при резистивном дыхании с ДРС 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}
Примечание –* - достоверная разница с исходным фоном до ДРС ($p<0,05$).

3.5.2. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на уровень сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B

В Таблице 18 приведены изменения кардиореспираторных и перцептивных показателей 24 испытуемых после 20 минут резистивного дыхания с ДРС величиной 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax} от относительно свободного (незатрудненного) дыхания.

Как следует из приведенных данных, наибольшую динамику демонстрируют показатели внутриротового давления на вдохе и выдохе, отражающие затраты энергии дыхательных мышц при резистивном дыхании. Максимальное давление вдоха после 20 минут резистивного дыхания с ДРС 40 и 60%P_{mmax} было существенно выше ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно) относительно исходного уровня. При этом динамика максимального давления выдоха после 20 минут резистивного дыхания была меньше: достоверное повышение показателя ($p<0,05$)

отмечено только при преодолении ДРС 60%Р_{тmax} по сравнению с исходным уровнем. Эти различия характерны для инспираторного резистивного дыхания с нагруженной фазой вдоха.

Таблица 18 – Изменения кардиореспираторных и перцептивных показателей испытуемых после 20 минут резистивного дыхания с ДРС величиной 40%Р_{тmax} и 60%Р_{тmax} от относительно свободного (незатрудненного) дыхания

Показатели	До воздействия	ДРС
Р _{тmax} вдоха, см Н ₂ О		
Свободное дыхание	-1,3±0,2	-1,7±0,4
Р _{тmax} вд.40%	-1,6±0,3	-31,2±7,0**
Р _{тmax} вд.60%	-1,9±0,4	-57,1±12,7***
Р _{тmax} выдоха, см Н ₂ О		
Свободное дыхание	3,4±1,8	3,8±1,3
Р _{тmax} выд.40%	4,6±2,2	6,8±2,9
Р _{тmax} выд.60%	4,9±2,5	8,2±3,4*
Шкала Борга		
Свободное дыхание	0,3±0,09	1,1±0,4
40%Р _{тmax}	0,8±0,1	3,2±1,4*
60%Р _{тmax}	0,7±0,2	6,5±2,1*†
VE, л/мин		
Свободное дыхание	7,2±1,6	8,4±2,5
40%Р _{тmax}	8,4±1,8	9,2±2,4
60%Р _{тmax}	8,6±2,0	9,6±2,1
ЧДД, дых/мин		
Свободное дыхание	16,2±3,1	15,6±2,4
40%Р _{тmax}	14,7±3,4	12,4±3,1
60%Р _{тmax}	15,4±4,2	11,3±2,4
V _T , л		
Свободное дыхание	0,68±0,11	0,70±0,14
40%Р _{тmax}	0,75±0,14	0,94±0,27
60%Р _{тmax}	0,76±0,20	1,07±0,25
T _I /T, ед		
Свободное дыхание	0,44±0,04	0,44±0,04
40%Р _{тmax}	0,43±0,04	0,54±0,06
60%Р _{тmax}	0,42±0,06	0,68±0,07*
ЧСС, уд/мин		
Свободное дыхание	65,5±9,2	64,3±8,5
40%Р _{тmax}	70,9±10,6	75,6±10,3

Продолжение Таблицы 18

60%Pmmax	68,4±9,4	80,4±11,6
SpO ₂ , %		
Свободное дыхание	97,1±1,2	97,4±1,2
40%Pmmax	97,6±0,9	98,1±1,7
60%Pmmax	97,5±1,1	97,1±1,8
PET _{CO₂} , мм рт.ст.		
Свободное дыхание	36,3±3,6	34,5±3,4
40%Pmmax	34,5±4,1	35,3±3,7
60%Pmmax	34,9±4,2	35,1±4,2
Примечание – ЧДД - частота дыхания; ЧСС - частота сердечных сокращений; Pmmax вд., см H ₂ O - максимальное внутриротовое давление на вдохе; Pmmax выд., см H ₂ O - максимальное внутриротовое давление на выдохе; PET _{CO₂} - парциальное давление углекислого газа в конце выдоха; Шкала Борга - величина воспринимаемой одышки по Боргу; SpO ₂ -сатурация артериальной крови кислородом; T _I /T - рабочий цикл; VE - минутная вентиляция; V _T - дыхательный объем. * - достоверная разница со свободным дыханием (p<0,05); ** - достоверная разница со свободным дыханием (p<0,01); *** - достоверная разница со свободным дыханием (p<0,001); †- достоверная разница с 40%Pmmax (p<0,05).		

Субъективное восприятие ДРС по шкале Борга на 40 и 60%Pmmax было достоверно выше относительно незатрудненного дыхания (p<0,05). При этом отмечались достоверные различия (p<0,05) в оценке интенсивности уровня одышки между ДРС величиной 40% и 60%Pmmax. Рабочий цикл T_I/T достоверно увеличивался (p<0,05) в условиях 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 60%Pmmax относительно незатрудненного дыхания, что свидетельствует о стенотической перестройке дыхательного рисунка. Частота дыхательных движений в условиях резистивного дыхания демонстрировала тенденцию к урежению, но снижение ЧДД не достигало достоверных значений (p>0,05). На ДРС 40 и 60%Pmmax не отмечалось достоверных изменений вентиляционных показателей (VE, л/мин и V_T, л) относительно показателей исходного фона (p>0,05), что свидетельствовало об изовентиляторном типе перестройки дыхательного рисунка на фоне резистивных нагрузок. Это обстоятельство, по-видимому, обусловило отсутствие достоверных изменений сатурации артериальной крови кислородом (SpO₂,%) и давления углекислого газа в конце выдоха (PET_{CO₂}, мм рт.ст.) при резистивном дыхании (Таблица 18).

На Рисунке 34 представлены данные денситометрического анализа HIF-1α, Nrf2 и NF-κB.

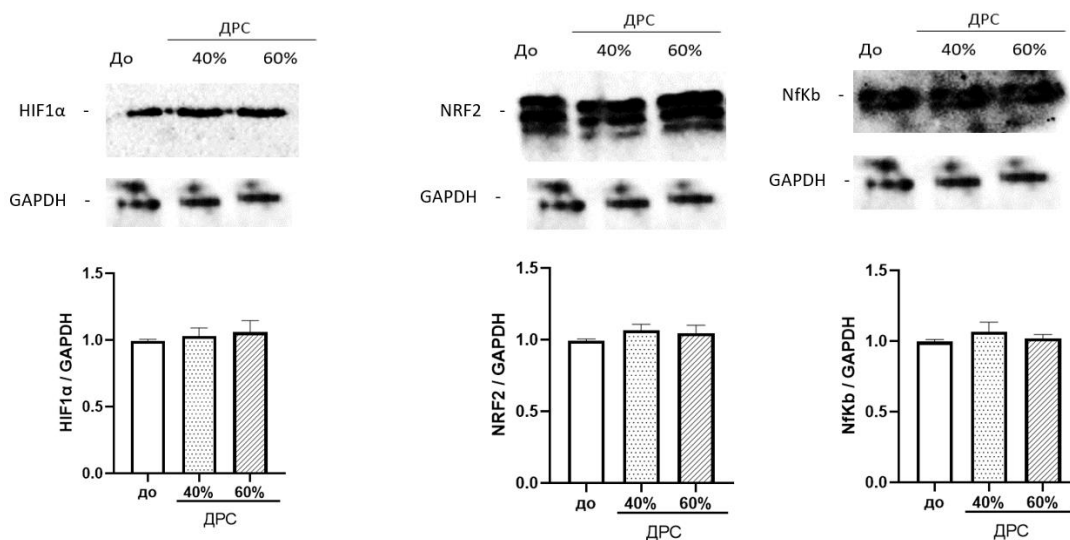


Рисунок 34 – Изменения относительного уровня HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов при резистивном дыхании с ДРС 40%Pmmax и 60%Pmmax

Как следует из результатов вестерн-блот анализа уровня HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B в цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов, резистивное дыхание на ДРС 40%Pmmax и 60%Pmmax не вызывало изменений уровня исследуемых сигнальных белков. Наблюдаемая нами тенденция к увеличению на ДРС 60%Pmmax относительного уровня HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B на 4,7; 6,2 и 7,5% относительно исходного уровня была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

Для подтверждения отсутствия эффекта активации сигнальных белков, мы использовали выраженную способность Nrf2 регулировать клеточную антиоксидантную защиту путем экспрессии генов основных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. В качестве экспрессируемой РНК исследуемых ферментов использовали *Cu/Zn-SOD* и *GPX1*. В качестве контрольного праймера использовали GAPDH. На Рисунке 35 представлены относительные показатели экспрессия генов *Cu/Zn-SOD*, *GPX1* в лейкоцитах ($M \pm SD$) до и во время действия ДРС 40%Pmmax и 60%Pmmax.

Как следует из данных, приведенных в Рисунке 35, анализ экспрессии генов показал, что ступенчатое увеличение ДРС как на уровне 40%Pmmax, так и 60%Pmmax, достоверно не изменяет экспрессию генов *Cu/Zn-SOD* и *GPX1* относительно исходного донагрузочного значения.

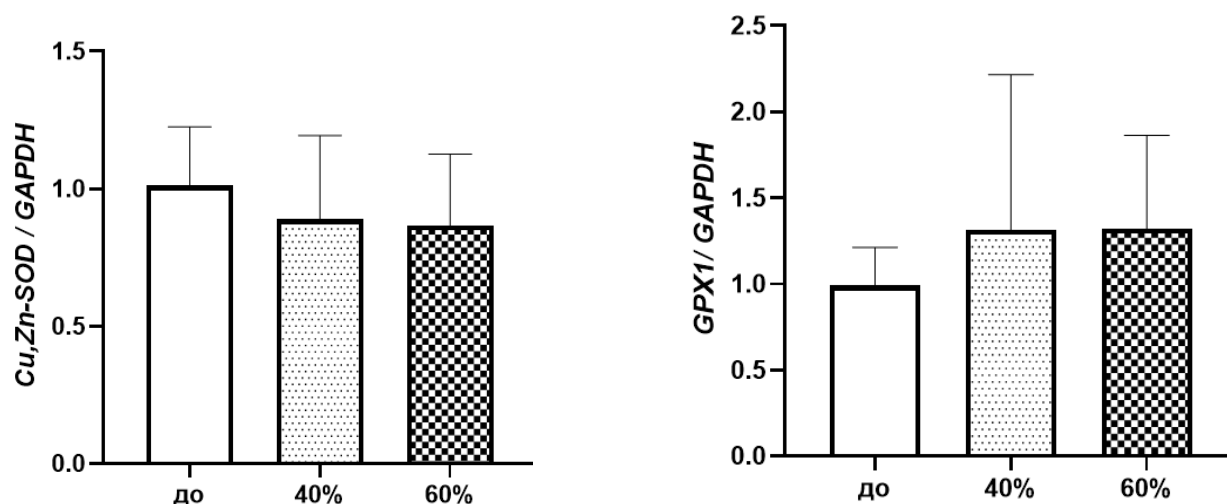


Рисунок 35 – Экспрессия генов *Cu/Zn-SOD*, *GPX1* в лейкоцитах ($M \pm SD$) до и во время действия ДРС 40%P_{max} и 60%P_{max}.

Этот результат свидетельствует о том, что снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы связано с расходом антиоксидантных ферментов в условиях окислительного стресса без восполнения за счет экспрессии лейкоцитарных генов. Это свидетельствует о том, что лейкоцитарная Nrf2 в условиях окислительного стресса, индуцированного ДРС, мало участвует в экспрессии генов антиоксидантной защиты.

3.5.3. Стресс-механизмы в условиях резистивного дыхания

Как было показано исследованиями Ф.З. Меерсона [45], развитие стрессогенных отрицательных последствий воздействия повреждающих факторов внешней среды определяется соотношением механизмов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. Стрессоустойчивость, степень реакции на стресс – главный критерий адаптивности и жизнеспособности людей в стрессовых ситуациях.

3.5.3.1. Влияние антиоксидантов на показатели окислительного стресса, вызванного резистивным дыханием

Были обследованы 26 здоровых добровольцев обоего пола, которые не болели бронхиальной астмой и другими респираторными заболеваниями в анамнезе, средний возраст испытуемых составил 22,4 года (19-26 лет). Испытуемых проинструктировали воздерживаться от интенсивной физической активности или регулярных тренировок в течение периода исследования, не менять свой обычный режим питания и образ жизни. Раз в неделю каждый испытуемый посещал кафедру, его снабжали дозами антиоксидантов на 7 дней. Участники получали комбинацию антиоксидантов, включая 200 мг витамина Е, 50 000 МЕ витамина А и 1000 мг витамина С в день, в общей сложности в течение 60 дней. Антиоксиданты принимали в одной дозе утром во время завтрака. Суточные дозы витаминов не превышали максимальные дозы, установленные действующей фармакопеей.

Перед началом курса антиоксидантов и по его завершению (в 1-й и 60-й день исследования) проводили сеансы предъявления инспираторных резистивных дыхательных нагрузок. Максимальное внутриротовое давление (P_{mmax}) измеряли, когда испытуемый выполнял максимальное инспираторное усилие, вдыхая на уровне функциональной остаточной емкости при полностью перекрытом инспираторном порте. Предварительные сеансы резистивного дыхания проводились для каждого испытуемого, чтобы подобрать величину сопротивления, необходимую для достижения инспираторного давления на уровне 70% от максимального внутриротового давления ($70\%P_{\text{mmax}}$). При проведении теста с ДРС испытуемые дышали в течение 5 минут по собственному дыхательному паттерну (самостоятельно выбирая частоту и глубину дыханий). Во время выполнения сеанса резистивного дыхания контролировали парциальное давление кислорода и углекислого газа альвеолярного воздуха (PAO_2 , $PACO_2$); альвеолярную вентиляцию (VA); работу дыхания (W); рассчитывали сопротивление воздухоносных путей (R_{aw}) [20]. Венозная кровь забиралась из

локтевой вены до и после сеанса резистивного дыхания. Образцы крови собирали в вакуумные стерильные пробирки с стабилизаторами для оценки клеточного состава крови и биохимических показателей (кровь использовали в течение 2 часов после венепункции).

Для окрашивания клеток использовали флуоресцентно меченные моноклональные антитела производства Becton & Dickinson (США) к маркерам клеточной поверхности, характерным для субпопуляций лимфоцитов. Мы измеряли абсолютное и процентное содержание Т-клеток (CD3+), В-клеток (CD20+), NK-клеток (CD16+), Т-супрессорных клеток (CD8+), Т-хелперных клеток (CD4+).

В Таблице 19 приводятся показатели перекисного окисления липидов – антиокислительной системы (ПОЛ-АОС) в условиях воздействия ДРС 70%P_{max} до и после курса антиоксидантов.

Таблица 19 – Показатели ПОЛ-АОС в условиях воздействия дополнительного респираторного сопротивления до и после курса антиоксидантов

Параметры	Тест ДРС до курса антиоксидантов		Тест ДРС после курса антиоксидантов	
	Исходные значения	70%P _{max}	Исходные значения	70%P _{max}
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,64 (0,58-0,71)	0,81 (0,75-0,87)	0,66 (0,60-0,74)	0,75* (0,62-0,79)
Гидроперекиси, Е/мл	1,57 (1,52-1,61)	2,19 (2,03-2,27)	1,45 (1,39-1,52)	1,92* (1,85-1,99)
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/л	4,31 (4,16-4,47)	6,72 (6,69-6,76)	4,45 (4,32-4,58)	5,69* (5,43-5,82)
Каталазы, мкат/л	8,99 (8,76-9,10)	7,14 (7,03-7,22)	8,54 (8,37-8,69)	8,13* (7,98-8,21)
Антиокислительная активность, %	29,6 (26,8-32,7)	24,5 (21,0-27,4)	31,2 (28,4-34-1)	28,4* (25,8-30,7)
Примечание – данные представлены в виде медианы, 1-3 квартиля (Me; Q1-Q3); *- p<0,05 по сравнению с использованием 70%P _{max} до применения антиоксидантов.				

Как следует из представленных данных, резистивное дыхание 70%P_{max} и до и после курса антиоксидантов сопровождалось ростом показателей ПОЛ

(свободные жирные кислоты, гидроперекиси, малоновый диальдегид) и торможением показателей АОС (каталазы, антиокислительная активность). При этом обнаруживаются достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями ПОЛ-АОС на фоне резистивного дыхания 70%P_{тmax} до и после применения антиоксидантов.

Так, если концентрация свободных жирных кислот на фоне ДРС до применения антиоксидантов составляла 0,81 [0,58-0,71] ммоль/л, то после курса антиоксидантов – 0,75 [0,62-0,79] ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация гидроперекисей после ДРС до антиоксидантной терапии была 2,19 [2,03-2,27] Е/мл, после – 1,92 [1,85-1,99] Е/мл ($p < 0,05$). На фоне проведенного курса антиоксидантов отмечено снижение концентрации малонового диальдегида с 6,72 [6,69-6,76] мкмоль/л до 5,69 [5,43-5,82] мкмоль/л ($p < 0,05$). Показатели АОС на фоне резистивного дыхания после курса антиоксидантов, напротив повышались. Так, концентрация каталаз с 7,14 [7,03-7,22] мкат/л, после курса антиоксидантов повысилась до 8,13 [7,98-8,21] мкат/л ($p < 0,05$). Общая антиокислительная активность после ДРС до антиоксидантной терапии была на уровне 24,5 [21,0-27,4]%, после курса антиоксидантов она повысилась до 28,4 [25,8-30,7]% ($p < 0,05$).

В Таблице 20 приводятся показатели клеточного и гуморального иммунитета в условиях воздействия ДРС 70%P_{тmax} до и после курса антиоксидантов. Из данных, представленных в Таблице 20, вытекает, что резистивное дыхание 70%P_{тmax} до использования курса антиоксидантов сопровождалось ростом Т-лимфоцитов (CD3+) преимущественно за счет хелперной фракции (CD4+); при этом существенно нарастали натуральные киллеры NK (CD16+), а цитотоксическая фракция Т-лимфоцитов (CD8+) снижалась, обеспечивая значительный рост иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+).

Фракция В-лимфоцитов (CD20+) на фоне 70%P_{тmax} снижалась, при этом достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов (Ig G, A, M) не обнаруживается. Эти эффекты резистивного дыхания, как следует из данных Таблицы 20, существенно смягчаются антиоксидантами.

Таблица 20 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета в условиях воздействия дополнительного респираторного сопротивления до и после курса антиоксидантов

Параметры	Тест ДРС до курса антиоксидантов		Тест ДРС после курса антиоксидантов	
	Исходные значения	70%Pmmax	Исходные значения	70%Pmmax
Ig G, г/л	9,58 (8,24-10,87)	9,73 (8,47-10,30)	9,43 (8,12-11,03)	10,15 (9,32-11,83)
Ig A, г/л	1,02 (0,92-1,16)	1,01 (0,87-1,12)	1,00 (0,88-1,13)	0,98 (0,83-1,08)
Ig M, г/л	0,13 (0,09-0,15)	0,12 (0,09-0,14)	0,14 (0,12-0,15)	0,13 (0,11-0,14)
Лимф. абс., 10 ⁹ /л	1,63 (1,45-1,88)	1,74 (1,64-1,84)	1,58 (1,41-1,66)	1,69 (1,51-1,83)
Лимф. отн., %	24,5 (21,5-27,8)	26,99 (24,0-28,7)	24,2 (23,8-25,6)	26,02 (25,4-28,2)
Лим. эффекторы, 10 ⁹ /л (CD3+)	1,28 (1,07-1,39)	1,51 (1,43-1,58)	1,27 (1,23-1,30)	1,40* (1,34-1,45)
Лим. эффекторы, % (CD3+)	78,52 (73,6-81,5)	87,0 (85,1-91,4)	77,03 (76,1-80,6)	82,73* (79,9-84,3)
Лим. хелперы, 10 ⁹ /л (CD4+)	0,48 (0,46-0,50)	0,59 (0,57-0,62)	0,50 (0,48-0,53)	0,57 (0,55-0,59)
Лим. хелперы, % (CD4+)	48,16 (45,3-50,1)	33,90 (31,7-35,6)	31,64 (29,2-33,1)	33,72 (30,3-35,3)
Цитотоксические лимф., 10 ⁹ /л (CD8+)	0,31 (0,30-0,32)	0,24 (0,22-0,25)	0,30 (0,29-0,32)	0,28* (0,26-0,29)
Цитотоксические лимф., % (CD8+)	19,01 (17,7-21,4)	13,79 (11,9-14,2)	18,98 (16,2-21,2)	16,38* (13,2-17,3)
Иммунорег. индекс (CD4+)/(CD8+)	1,54 (1,48-1,58)	2,45 (2,32-2,63)	1,66 (1,48-1,80)	2,19* (2,03-2,29)
Натуральные киллеры, 10 ⁹ /л (CD16+)	0,25 (0,23-0,27)	0,40 (0,37-0,43)	0,28 (0,27-0,3)	0,35* (0,32-0,38)
Натуральные киллеры, % (CD16+)	15,81 (13,7-17,5)	23,2 (16,3-26,1)	16,22 (14,9-17,8)	20,8* (16,2-22,0)
В-лимф., 10 ⁹ /л (CD20+)	0,21 (0,19-0,23)	0,15 (0,13-0,17)	0,20 (0,18-0,21)	0,16 (0,14-0,17)
В-лимф, % (CD20+)	12,88 (10,3-14,0)	8,62 (7,12-9,32)	15,74 (13,3-17,8)	12,50 (9,23-14,1)
Примечание – медианные значения 1-3 квартиля (Me; Q1-Q3); *- p<0,05 по сравнению с использованием 70%Pmmax до применения антиоксидантов.				

Так, если доля CD3+ на фоне ДРС до применения антиоксидантов составляла 1,51 [1,43-1,58]×10⁹/л, то после курса антиоксидантов – 1,40 [1,34-1,45]×10⁹/л (p<0,05). Количество НК на фоне ДРС до антиоксидантной терапии было 0,40

$[0,37-0,43] \times 10^9/\text{л}$, после – $0,35 [0,32-0,38] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). На фоне проведенного курса антиоксидантов отмечено повышение числа Т-цитотоксических лимфоцитов с $0,24 [0,22-0,25] \times 10^9/\text{л}$ до $0,28 [0,26-0,29] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Иммуnoreгуляторный индекс с $2,45 [2,32-2,63]\%$, после курса антиоксидантов снизился до $2,19 [2,03-2,29]\%$ ($p < 0,05$). Достоверного влияния курса антиоксидантной терапии на количество Т-хелперов и В-лимфоцитов, в настоящем исследовании не установлено ($p > 0,05$).

Таким образом, резистивное дыхание сопровождалось ростом Т- лимфоцитов преимущественно за счет хелперной фракции, при этом существенно нарастала субпопуляция натуральных киллеров, а цитотоксическая фракция Т-лимфоцитов снижалась, обеспечивая значительный рост иммуnoreгуляторного индекса ($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$). Достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов (Ig G, A, M) на фоне резистивного дыхания не обнаруживается. Эффекты резистивного дыхания, влияющие на изменения субпопуляций лимфоцитов, существенно смягчаются антиоксидантами. Двухмесячный курс антиоксидантной терапии в виде комбинации витамина Е, витамина А и витамина С достоверно уменьшает показатели перекисного окисления липидов (уровень свободных жирных кислот, гидроперекисей и малонового диальдегида) и повышает показатели антиокислительной активности (уровень каталаз и суммарная антиокислительная активность). Резистивное дыхание индуцирует изменения субпопуляций лимфоцитов посредством пути, зависящего от окислительного стресса.

3.6. Изменение переносимости ДРС при комбинированном действии ДРС и физических нагрузок

3.6.1. Влияние тренировки с дополнительным респираторным сопротивлением на результаты бега на средние дистанции

В качестве испытуемых были набраны 20 бегунов-любителей на 800 м из команды университета по легкой атлетике. Возраст участников находился в

диапазоне от 17 до 25 лет, средний вес испытуемых составил 59,5 кг. Из привлеченных бегунов 2 человека имели первый спортивный разряд, 2 человека – второй спортивный разряд, 3 человека – третий спортивный разряд, 2 человека – первый юношеский разряд и 11 человек не имели разрядов. Среди участников исследования не было спортсменов высокой квалификации (мастеров и кандидатов в мастера спорта, а также победителей всероссийских и международных соревнований). Отобранные спортсмены находились на подготовительном периоде подготовки. Тренировочный процесс у всех спортсменов был стандартный и проходил по программе общефизической подготовки, включающей следующие упражнения: жим штанги лежа от груди, приседания со штангой, рывок штанги, прыжок в длину, бег 60 метров, бег 100 метров. Участники исследования были рандомизированы в основную группу (11 человек) и контрольную группу (9 человек). Основная группа проводила тренировки с ДРС два раза в день, 5 дней в неделю, в течение 4 недель, в то время как контрольная группа проводила имитацию тренировки с ДРС (плацебо). Участники были набраны путем поиска спортсменов, которые тренировались по бегу не менее трех раз в неделю в течение как минимум 60 минут и смогли завершить полный эксперимент. Кроме того, применялись три критерия невключения: 1) сердечно-сосудистые, легочные и неврологические заболевания в настоящее время или в прошлом; 2) курильщики; 3) аллергия на электропроводный гель.

В Таблице 21 представлены антропометрические характеристики участников. Достоверных различий между основной группой, тренировавшейся с ДРС и контрольной группой обнаружено не было.

Таблица 21 – Антропометрические характеристики испытуемых

Показатели	Группа с ДРС (n = 11)	Контрольная группа (n = 9)	p - значение
Пол (М:Ж)	7 : 4	5 : 4	0,12
Возраст, лет	20,56 ± 1,85	21,07 ± 1,69	0,28
Рост, см	174,23 ± 5,81	171,41 ± 7,22	0,59
Вес, кг	62,81 ± 5,35	64,26 ± 8,84	0,64
Примечание – М - средняя арифметическая, SD - стандартное отклонение			

Для оценки функционального состояния испытуемых на разных этапах тренировочного процесса измерялись показатели внешнего дыхания (частота дыхательных движений – ЧДД, 1/мин; дыхательный объем, ДО – мл; максимальное внутриротовое давление – P_{mmax} , см вод.ст.; жизненная емкость легких - ЖЕЛ, л). Для измерения объемно-временных показателей дыхания и потребления кислорода использовался спироанализатор Spirolab III SpO_2 (Италия).

Исходные данные результатов оценки функционального состояния испытуемых, теста кровотока и теста на время бега на 800 м были собраны у всех участников до начала тренировочного процесса. После сбора исходных данных, основная группа начинала 4-недельную тренировку с ДРС, а контрольная группа - тренировку с плацебо. Обе группы занимались одинаковыми силовыми тренировками в течение 4 недель. Сразу после 4-недельной тренировки с ДРС (или плацебо), все участники повторно проходили тестирование функционального состояния кардиореспираторной системы, тест скорости кровотока и тест на время бега на 800 м.

Тренировка с ДРС разной интенсивности состояла из 30 нагруженных вдохов два раза в день, 5 дней в неделю, в течение 4 недель. В первую неделю использовалась ДРС величиной 40% P_{mmax} , во вторую - 60% P_{mmax} , в третью - 70% P_{mmax} и в четвертую – 80% P_{mmax} . Дополнительное респираторное сопротивление вдоху предъявлялось с помощью портативного дозатора резистивных дыхательных нагрузок Int. Air. Medical. Каждому испытуемому основной группы величину ДРС подбирали исходя из максимального значения внутриротового давления, определяемого при полном перекрытии рта и носа (проба Мюллера). Для дозирования ДРС с помощью P_{mmax} , к корпусу тренажера Int. Air. Medical подключался мановакууметр WKA-2-75 (Польша). Во время тренировки с помощью ДРС, носовое дыхание перекрывалось с помощью клипсы. Испытуемые группы контроля проходили ту же процедуру нагрузочных тренировок с имитацией ДРС, т.е. на протяжении 4 недель исследования 2 раза в день делали 30 вдохов через Int. Air. Medical без аэродинамического сопротивления.

Для оценки кровотока в конечностях использовали реоплетизмограф РПГ4-02 (Россия). Прибор был откалиброван и обеспечивал высокое качество регистрируемого сигнала, а также достаточную воспроизводимость [22]. В тесте оценки изменений кровотока использовалось измерение по четырехэлектродной методике. Два внешних электрода использовались для подачи постоянного тока, а два внутренних электрода использовались для измерения импеданса тканей четырехглавых мышц (Рисунок 36).

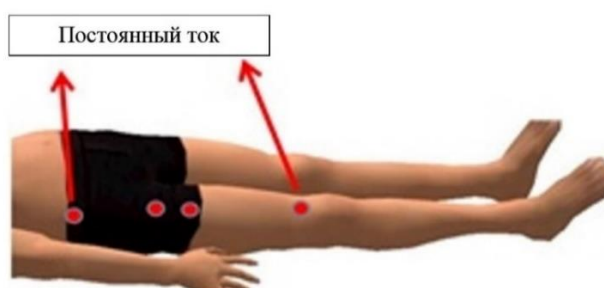


Рисунок 36 – Расположение электродов во время измерения кровотока в конечностях

Скорость пульсаторного кровотока в конечностях у участников (ом/мин), измерялась до и после проведения 4-х недельной тренировки с ДРС. Скорость изменения кровотока в конечности рассчитывали в процентах как относительный прирост/снижение значений показателя в ходе тренировки.

Для оценки спортивных результатов использовался тест на время бега на 800 м, который проводился до и после четырехнедельной тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС. Согласно исследованиям Nanon C. et al. и Ohya T. et al., бег на 800 м создавал состояние дисбаланса в организме, снижение рН крови и чрезмерное функционирование определенных отделов, что приводит к истощению организма и утомлению дыхательных мышц [235]. Таким образом, этот тест спортивных результатов можно использовать в качестве измеряемой эффективности тренировки дыхательных мышц. Перед бегом на 800 м участники разогревались в течение 5 минут, а затем выполняли бег на легкоатлетической дорожке в кампусе. Во время теста они пробежали по дорожке 800 м и зафиксировали время с помощью секундомера.

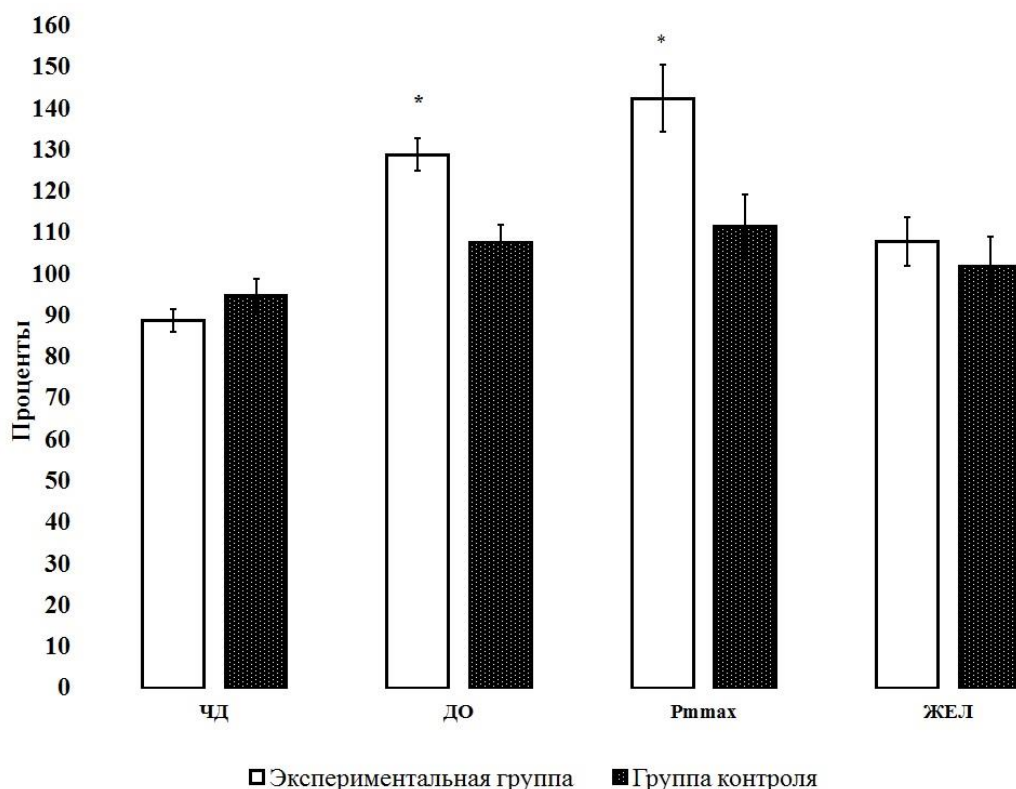


Рисунок 37 – Относительные изменения функционального состояния испытуемых после тренировок с использованием (светлые столбики) и без использования (темные столбики) дополнительного респираторного сопротивления
Примечание – * - $p < 0,05$

На Рисунке 37 представлены относительные изменения показателей функционального состояния (исходный уровень показателей принят за 100%) после четырехнедельной тренировки с ДРС (светлые столбики) по отношению к результатам тренировочного процесса у контрольной группы (темные столбики). К завершению цикла тренировки у испытуемых основной группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение дыхательного объема (ДО) – 734 ± 43 мл и 674 ± 46 мл у контрольной. Улучшение функционального состояния испытуемых основной группы отражает динамика P_{max} ($p < 0,05$): $131,09 \pm 11,20$ см вод.ст. у основной группы и $117,1 \pm 10,3$ см вод.ст. у контрольной. Частота дыханий (ЧД) у спортсменов основной группы к 4-й неделе цикла тренировки была ниже ($14,3 \pm 3,0$ мин⁻¹), нежели у представителей группы контроля ($16,1 \pm 2,9$ мин⁻¹), но это различие недостоверно ($p > 0,05$). Недостоверно отличались показатели жизненной емкости легких, хотя испытуемые основной группы демонстрировали более высокие

значения ($3,52 \pm 0,32$ л) относительно значений ЖЕЛ группы контроля ($3,40 \pm 0,36$ л, $p > 0,05$).

На Рисунке 38 приведены средние значения ($M \pm m$) скорости изменения кровотока (%) у представителей основной и контрольной групп до и после тренировки.

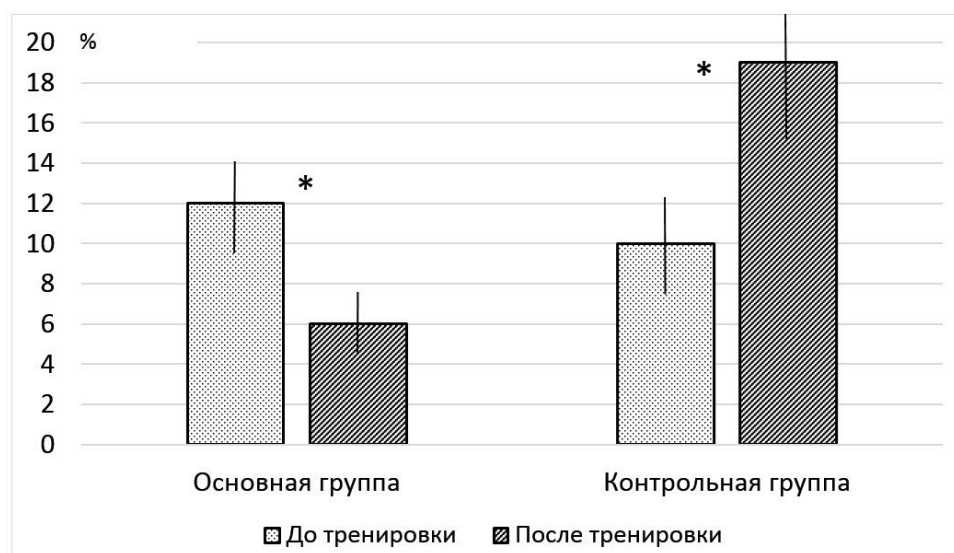


Рисунок 38 – Динамика скорости изменения кровотока в нижних конечностях (%) у представителей основной и контрольной групп до и после 4-недельной тренировки дыхательной мускулатуры с помощью дополнительного респираторного сопротивления

Примечание – * - $p < 0,05$

Как следует из Рисунка 38, скорость изменения кровотока у представителей основной группы на фоне тренировки с ДРС претерпевала достоверное ($p < 0,05$) снижение с $12,21 \pm 2,14\%$ до $5,97 \pm 2,09\%$. В группе контроля скорость изменения кровотока в нижних конечностях испытывала противоположные изменения в виде увеличения с $10,15 \pm 3,14\%$ до $18,4 \pm 4,43\%$ ($p < 0,05$).

На Рисунке 39 представлены показатели времени бега ($M \pm m$) на 800 метров (с) у представителей основной и контрольной групп до и после тренировки дыхательной мускулатуры с помощью дополнительного респираторного сопротивления. Как следует из данных Рисунка 39, у представителей основной группы на фоне тренировки с ДРС отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение времени бега с $165,97 \pm 6,96$ до $154,75 \pm 5,7$ сек. В группе контроля изменения

времени бега на 800 метров до и после тренировки были недостоверны ($p>0,05$): до $167,60\pm 8,73$ сек. тренировки и $166,67\pm 7,83$ сек. - после.

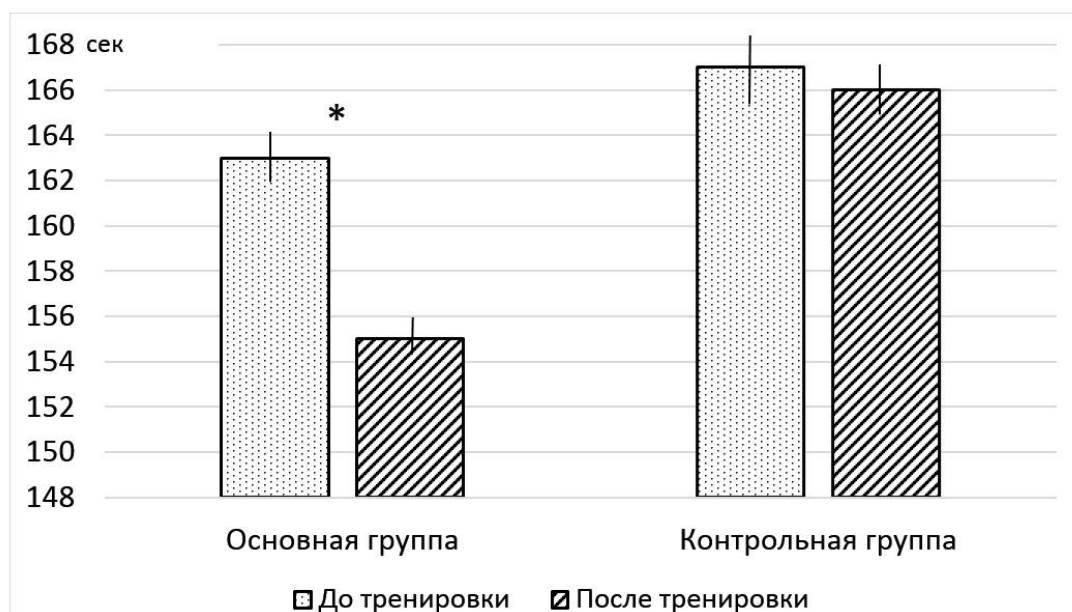


Рисунок 39 – Изменения времени бега на 800 метров (сек) у представителей основной и контрольной групп до и после 4-недельной тренировки дыхательной мускулатуры с помощью дополнительного респираторного сопротивления
Примечание – * - $p<0,05$

Просчёты статистических показателей влияния организованного фактора «Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью ДРС» при проведении однофакторного дисперсионного анализа показали достоверный факторный отклик ряда изучаемых параметров. Как следует из данных, представленных в Таблице 22, получено значительное и статистически достоверное влияние организованного фактора «Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью ДРС» на максимальное внутриротовое давление ($F=50,05$; $p=0,000006$), при этом сила влияния организованного фактора на 65,8% определяла изменения измеряемого признака.

Этот факт подтверждает существенное влияние тренировки с ДРС на силу дыхательных мышц при проведении теста $P_{m\max}$. Несколько меньший факторный отклик наблюдался в отношении скорости изменения кровотока ($F=24,09$; $p=0,000004$), но сила влияния организованного фактора почти наполовину (48,7%)

определяла изменение этого показателя. Основной исследуемый нами показатель - время бега на 800 метров, в ходе 4-х недельной тренировки дыхательной мускулатуры с помощью ДРС достоверно изменялся под влиянием организованного фактора – ($F=17,7$; $p=0,0002$), при этом сила влияния организованного фактора на 40,2% определяла изменения измеряемого признака. Полученные результаты заставляют предположить, что тренировка дыхательной мускулатуры с помощью ДРС оказывает существенное влияние на силу дыхательных мышц, скорость изменения кровотока в конечностях и спортивные результаты у бегунов-любителей на 800 м.

Таблица 22 – Однофакторный дисперсионный анализ влияния организованного фактора «Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью ДРС» на ряд изучаемых показателей

<i>Изучаемый показатель</i>	<i>Источник вариации</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P_F</i>	<i>η_F</i>
P _{тmax} (см H ₂ O)	Между группами	3001,29	50,05	0,000006	65,8
	Внутри групп	59,96			
Скорость изменения кровотока (%) /	Между группами	0,16	24,09	0,000004	48,7
	Внутри групп	0,006			
800-м бег (с) /	Между группами	6300,09	17,76	0,0002	40,5
	Внутри групп	354,67			
Примечание – MS - математическое ожидание факторного отклика; F- критерий Фишера; P _F - вероятность ошибочного суждения о достоверности критерия Фишера; η _F - сила влияния организованного фактора (%).					

Таким образом, тренировка дыхательной мускулатуры с помощью дополнительного респираторного сопротивления оказывает существенное влияние на силу дыхательных мышц, скорость изменения кровотока в конечностях и спортивные результаты у бегунов-любителей на 800 м. Четырехнедельная тренировка с помощью дополнительного респираторного сопротивления вызывает достоверное увеличение дыхательного объема, максимального внутриротового давления. Скорость изменения кровотока у испытуемых, тренировавшихся

дыхательную мускулатуру с помощью дополнительного респираторного сопротивления, претерпевала достоверное снижение, в то время как в группе контроля скорость изменения кровотока увеличивалась. Четырехнедельная тренировка с помощью дополнительного респираторного сопротивления вызывает достоверное снижение времени бега на дистанции 800 метров.

3.6.2. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки

Исследование было организовано в цикле общефизической тренировки борцов секции дзюдо. Цикл общефизической тренировки продолжался 6 недель и включал физкультурный комплекс по повышению физического развития и аэробной производительности организма. В исследовании участвовали 42 дзюдоиста (мужчины) в возрасте от 19 до 26 лет, средний возраст 20,6 лет. Исследуемые спортсмены были представлены двумя весовыми группами: легкой (до 60 кг) – 25 человек и полулегкой (60-66 кг) – 17 человек; средний вес испытуемых составил 58,7 кг. Из участников исследования 8 человек имели 1 спортивный разряд, 17 человек – 2 спортивный разряд, 11 человек – 3 спортивный разряд, 4 человека – первый юношеский разряд и 2 человека не имели разрядов. Спортсменов высокой квалификации (мастеров спорта и кандидатов в мастера спорта, а также победителей всероссийских и международных соревнований) среди испытуемых не было. Испытуемые составили две группы: основная группа ($n=25$) дзюдоистов использовала в тренировочном процессе дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) в виде дыхательных тренажеров БВД-01 и контрольная группа ($n=27$), которая осуществляла цикл общефизической тренировки без использования ДРС.

Каждому испытуемому подбирали ДРС величиной $20\%P_{m\max}$, где $P_{m\max}$ – максимальное внутриротовое давление, определяемое при полном перекрытии рта и носа (проба Мюллера). Для дозирования ДРС с помощью $P_{m\max}$, к мундштуку тренажера БВД-01 подключался мановакуометр WKA-2-75 (Польша).

Использование в качестве показателя интенсивности ДРС максимального внутриротового давления позволяет индивидуально нормировать инспираторную резистивную нагрузку исходя из мощности дыхательной мускулатуры каждого конкретного испытуемого. Тренировки с ДРС проводились 1 раз в день в течение 25 минут перед началом ежедневной общефизической тренировки на протяжении 6 недель.

Для оценки функционального состояния испытуемых на разных этапах тренировочного процесса измерялись показатели внешнего дыхания (частота дыхательных движений – ЧДД, 1/мин; дыхательный объем, ДО – мл; максимальное внутриротовое давление – P_{max} , мм.рт.ст.; жизненная емкость легких – ЖЕЛ, л).

Оценка общефизической подготовки дзюдоистов осуществлялась путем измерения результатов выполнения упражнений, запланированных в ходе тренировочного процесса. К ним относились: жим штанги лежа от груди (кг), приседания со штангой (кг), рывок штанги (кг), прыжок в длину (м), бег 60 метров (сек), бег 100 метров (сек). Исходные значения оценок функционального состояния дзюдоистов до начала тренировочного режима приведены в Таблице 23. Как следует из данных в Таблице 23, исходные конституционно-антропометрические и функциональные характеристики участников исследования в сравниваемых группах статистически не различались ($p > 0,05$), что свидетельствовало о приемлемой рандомизации испытуемых в группах.

Таблица 23 – Характеристика функционального состояния испытуемых основной и контрольной групп до начала тренировочного процесса

Показатель	1 группа (основная)	2 группа (контрольная)	p
Кол-во испытуемых в группе	25	27	-
Возраст, лет	$20,3 \pm 2,2$	$20,8 \pm 2,7$	0,36
Масса тела, кг	$58,8 \pm 4,2$	$58,3 \pm 5,2$	0,40
ЧДД, 1/мин	$16,6 \pm 0,5$	$17,2 \pm 0,8$	0,43
ДО, мл	$656,8 \pm 42,3$	$676,9 \pm 38,1$	0,38
P_{max} , мм.рт.ст.	$67,5 \pm 5,6$	$66,8 \pm 6,3$	0,58
ЖЕЛ, л	$3,40 \pm 0,32$	$3,38 \pm 0,29$	0,36
Примечание – данные представляют собой среднее значение \pm стандартная ошибка среднего; p - вероятность ошибочного суждения о различиях средних.			

В Таблице 24 приведены показатели общефизической подготовки испытуемых основной и контрольной групп до начала тренировочного процесса. Как следует из приведенных данных, исходные показатели общефизической подготовки участников исследования в основной и контрольной группах статистически не различались ($p>0,05$).

Таблица 24 – Показатели общефизической подготовки испытуемых основной и контрольной групп до начала тренировочного процесса

Показатель	1 группа (основная)	2 группа (контрольная)	p
Жим штанги лежа от груди (кг)	58,1±3,17	57,1±2,23	0,40
Приседания со штангой (кг)	76,1±3,2	74,3±3,1	0,47
Рывок штанги (кг)	38,8 ± 3,2	38,6±2,76	0,39
Прыжок в длину (м)	2,28±0,04	2,24±0,03	0,52
Бег 60 метров (сек)	7,52±0,04	7,58±0,05	0,36
Бег 100 метров (сек)	16,24,5±0,09	16,83±0,1	0,56
Примечание – данные представляют собой среднее значение ± стандартная ошибка среднего; p - вероятность ошибочного суждения о различиях средних.			

Результаты изучения влияния резистивного дыхания на показатели функционального состояния испытуемых в исследуемых группах, свидетельствуют об эффективности тренировки дзюдоистов с использованием ДРС (Рисунок 40). На Рисунке 40 представлены относительные изменения функциональных показателей (исходный уровень показателей принят за 100%) по результатам тренировок с ДРС (темные столбики) относительно результатов тренировок без использования ДРС (светлые столбики). Так, к 6-й неделе цикла общефизической тренировки отмечалось достоверное ($p<0,05$) увеличение дыхательного объема (ДО) - 734±43 мл у экспериментальной (основной) группы и 674±46 мл у контрольной. Улучшение функционального состояния испытуемых экспериментальной группы зафиксировано по динамике максимального внутриротового давления ($P_{m\max}$) при проведении пробы Мюллера ($p<0,05$): 78,4±6,3 мм рт.ст. у экспериментальной группы и 67,2±5,6 мм рт.ст. у контрольной.

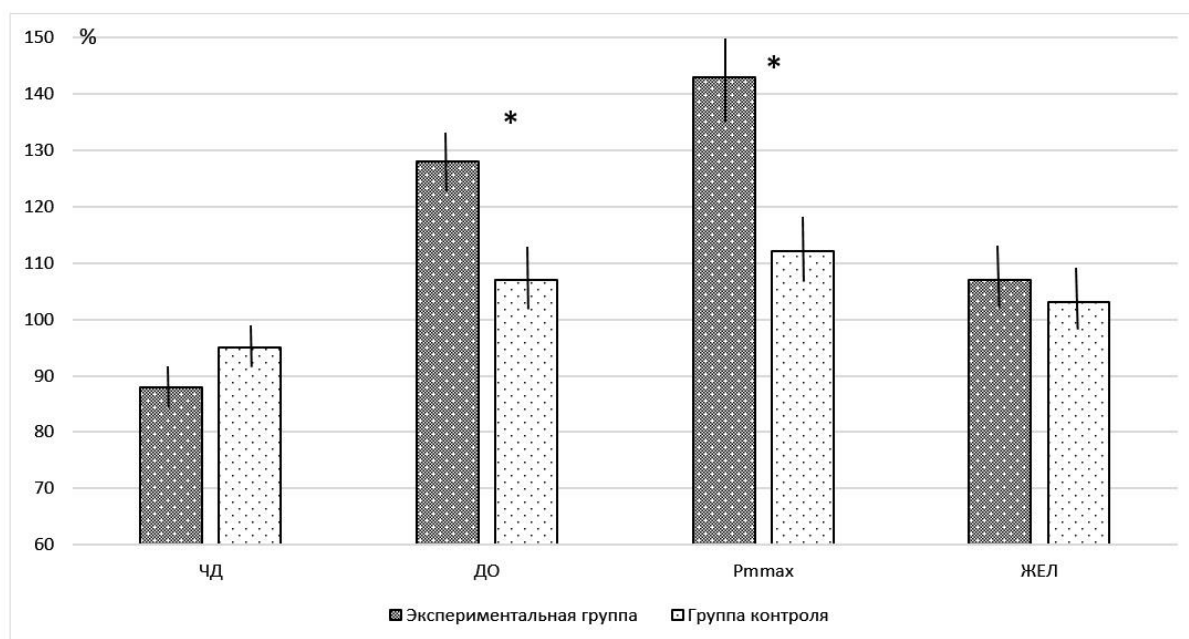


Рисунок 40 – Относительные изменения функциональных показателей испытуемых после тренировок с использованием (темные столбики) и без использования (светлые столбики) дополнительного респираторного сопротивления

Примечание – * - $p < 0,05$

Частота дыхательных движений (ЧДД) у спортсменов основной группы к 6-й неделе цикла общефизической тренировки была ниже ($14,1 \pm 2,5 \text{ мин}^{-1}$), чем у дзюдоистов группы контроля ($15,8 \pm 2,3 \text{ мин}^{-1}$), но это различие недостоверно ($p > 0,05$). Недостоверно различались средние значения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), хотя испытуемые основной группы демонстрировали более высокие значения ($3,42 \pm 0,29 \text{ л}$) относительно значений ЖЕЛ группы контроля ($3,38 \pm 0,34 \text{ л}$, $p > 0,05$).

На Рисунке 41 представлены изменения показателей физической подготовленности в процентах по результатам тренировок с ДРС относительно результатов тренировок без использования ДРС. Наиболее значимые изменения показателей скоростно-силовой подготовленности отмечались в отношении приседаний со штангой - $82,3 \pm 1,7 \text{ кг}$ у представителей экспериментальной группы и $78,6 \pm 1,2 \text{ кг}$ у контрольной ($p < 0,05$). Статистически значимые показатели эффективности применения ДРС отмечены в отношении показателей бега на 60 м

($7,20 \pm 0,03$ с у основной группы и $7,44 \pm 0,04$ с у контрольной, $p < 0,05$) и на 100 м ($14,4 \pm 0,07$ с у основной группы и $15,21 \pm 0,08$ с у контрольной, $p < 0,01$).

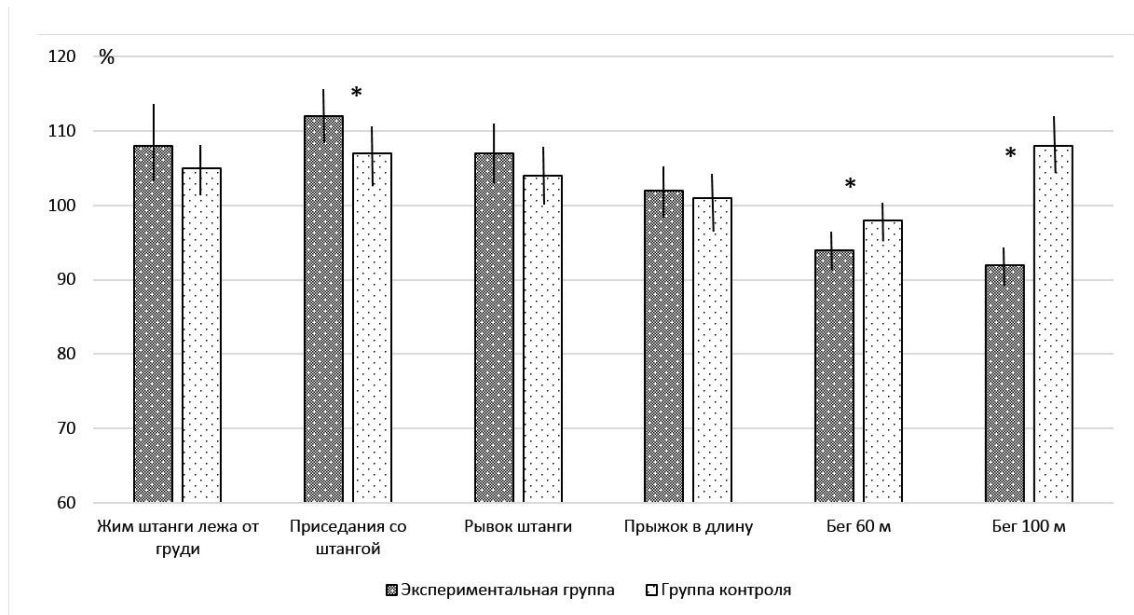


Рисунок 41 – Относительные изменения показателей физической подготовленности испытуемых после тренировок с использованием (темные столбики) и без использования (светлые столбики) дополнительного респираторного сопротивления
Примечание – * - $p < 0,05$

Меньшая эффективность использования ДРС в тренировочном процессе отмечалась в отношении жима штанги лежа от груди ($60,1 \pm 1,44$ кг у основной группы и $59,3 \pm 1,52$ кг у контрольной, $p > 0,05$), рывка штанги ($44,5 \pm 1,52$ кг у основной группы и $42,6 \pm 1,47$ кг у контрольной, $p > 0,05$) и прыжка в длину ($2,42 \pm 0,03$ м у основной группы и $2,39 \pm 0,02$ м у контрольной, $p > 0,05$).

3.6.3. Влияние разных величин дополнительного респираторного сопротивления на субмаксимальную выносливость к физической нагрузке

В исследовании проведена оценка влияния 6-недельной программы тренировки дыхательных мышц посредством разных величин ДРС на производительность физических упражнений у молодых мужчин, находящихся в хорошей физической форме. Чтобы изучить разницу в тренировочном эффекте низких и высоких величин ДРС, применялись методы рандомизации и двойного

слепого контроля. Все участники были случайным образом распределены в группу тренировок с высокой величиной ДРС ($80\%P_{\text{max}}$), группу тренировок с низкой величиной ДРС ($20\%P_{\text{max}}$) и контрольную группу без тренировок с ДРС (только физические тренировки). Все группы тренировались на протяжении 6 недель. Для основных групп с тренировками с ДРС применялся двойной слепой контроль, при котором величина используемой ДРС в группах была неизвестна участникам и оператору эксперимента. Испытуемые в обеих тренировочных группах использовали тренажер для формирования инспираторных беспороговых резистивных нагрузок, интенсивность которых была привязана к максимальному внутриротовому давлению (P_{max}). Во время тренировки испытуемые не знали об интенсивности действующего ДРС.

В качестве испытуемых были набраны молодые мужчины из спортивных секций Рязанского медицинского университета (30 человек, возраст $21,3 \pm 2,2$ года). Критерии включения были следующими: 1) опыт тренировок в секции не менее 2 лет; и 2) текущая минимальная продолжительность спортивных тренировок, которую получали участники, составляла 90 минут в день, по крайней мере, 5 дней в неделю. Все отобранные молодые люди-добровольцы не курили и имели нормальную функцию легких ($\text{ОФВ}_1 > 80\%$, $\text{ФЖЕЛ} > 80\%$ и $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} > 70\%$ от должного значения) [277].

С помощью таблиц случайных чисел 30 студентов были рандомизированы до начала реализации протокола исследования. Измеряли вес и рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Максимальное внутриротовое давление (P_{max}) измеряли во рту с помощью манометра (WKA-2-75, Польша). Испытуемые сидели в удобном кресле вертикально с зажимами для носа. Выдохнув до остаточного объема, испытуемые обхватывали губами мундштук с трубкой манометра и вдыхали с максимальной силой. Повторные измерения проводились не менее пяти раз с перерывом между испытаниями от 60 до 120 с, пока не были получены 3 измерения с разницей в 10%. Среднее значение этих трех измерений определяли как P_{max} испытуемых.

Субмаксимальная выносливость к физической нагрузке оценивалась с помощью теста шестиминутной ходьбы (6MWT), который проводился в соответствии с рекомендациями, описанными в официальном заявлении ATS [259].

Одышку параметрировали по модифицированной шкале Борга, периферическое насыщение кислородом (SpO_2) и частоту пульса измеряли с помощью пульсоксиметрии в начале и конце 6MWT. Модифицированная шкала Борга представляла собой горизонтальную линию длиной 100 мм, маркированную словесными дескрипторами «отсутствие одышки вообще» и «очень тяжелая одышка» на каждом конце. Испытуемым предлагалось отметить на линии точку, отражающую их восприятие своего состояния. Оценка по шкале Борга определялась путем измерения в миллиметрах от левого конца линии до точки, отмеченной испытуемым. Расстояние, которое испытуемые прошли за 6 минут, записывали как 6MWD. С диагностической точки зрения, 6MWD является функциональным показателем и представляет собой субмаксимальную выносливость к аэробной нагрузке.

Тренировка с ДРС как для группы 80% $P_{m\max}$, так и для группы 20% $P_{m\max}$ проводилась 5 дней в неделю в течение 6 недель. Каждая ежедневная тренировка по вдоху состояла из 4 подходов по 6 тренировочных вдохов. Каждый участник использовал дыхательный тренажер Int. Air. Medical (БУРГЕН Бресс, Франция), который представлял собой устройство, обеспечивающее аэродинамическую нагрузку по внутриротовому давлению вдоха, которое участники создавали во рту по шкале манометра. Прежде чем передавать тренажер испытуемому, проводился расчет должных значений внутриротового давления исходя из $P_{m\max}$. Две основные группы ежедневно выполняли дыхательную тренировку, выполняя 4 сеанса тренировки. В течение первой недели тот же исследователь, участвовавший в этом исследовании, контролировал обучение, чтобы убедиться, что не возникло никаких трудностей в тренировке. После того, как участники успешно освоили навык резистивного дыхания, руководство исследованием брал на себя тренер команды в секции. В конце каждой недели исследователь повторно измерял $P_{m\max}$ участников и корректировал значения внутриротового давления до 20% или 80% от $P_{m\max}$. Все участники были достаточно мотивированы на предстоящее исследование и сохраняли свой первоначальный ежедневный режим спортивных тренировок в течение всего периода эксперимента. Спортивные тренировки проводились два раза в день: за час до начала занятий в университете и спустя час после них.

30 студентов мужского пола случайным образом были разделены на три группы (80%P_{max} – 9 человек; 20%P_{max} – 10 человек; контрольная группа – 11 человек). Оценивая демографические и антропометрические характеристики представителей разных групп испытуемых, мы убедились в отсутствии различий в исследуемых показателях при парном сравнении с использованием критерия Данна (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение демографических и антропометрических характеристик среди представителей исследуемых групп.

Показатели	80%P _{max}	20%P _{max}	Контр. группа	p
Кол-во испытуемых	9	10	11	
Возраст (лет)	21,1 (18,7-23,2)	21,5 (19,2-23,6)	21,0 (18,6-22,8)	0,15
Рост (см)	176,2 (168,1-183,9)	175,4 (165,5-185,9)	177,9 (166,3-183,5)	0,18
Вес (кг)	64,1 (56,4-71,4)	63,9 (59,3-72,2)	65,4 (55,7-82,6)	0,14
ИМТ (кг/м ²)	20,7 (17,7-22,4)	20,9 (18,7-22,8)	20,5 (18,2-22,9)	0,19
Примечание – данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом; ИМТ - индекс массы тела; p - достоверность ошибочного суждения о различиях показателей в группах по критерию Данна.				

При использовании для парного сравнения апостериорного критерия Данна, установлено, что 6MWD меньше у контрольной группы по сравнению с 80%P_{max} и 20%P_{max} (Таблица 26).

Таблица 26 – Максимальное внутриротовое давление, субмаксимальная выносливость к физической нагрузке до и после тренировки с ДРС среди исследуемых групп

Показатели	80%P _{max}	20%P _{max}	Контр. группа	p
P _{max} , см H ₂ O				
До тренировки с ДРС	108,7 (100,8-143,3)	114,3 (83,8-138,5)	137,0 (95,0-158,0)	0,49
После тренировки с ДРС	144,4 (130,0-175,6)	109,7 (96,3-135,7)	153,0 (105,0-207,0)	0,56
p внутри группы	0,02	0,19	0,88	
6MWD, м				
До тренировки с ДРС	792,0 (737,5-818,0)	834,5 (797,5-900,8)	726,0 (626,0-750,0)	0,01
После тренировки с ДРС	862,0 (798,5-953,5)	847,5 (812,8-890,5)	713,0 (688,0-751,0)	0,32
p внутри группы	0,02	0,79	0,76	
Примечание – обозначения: P _{max} – максимальное внутриротовое давление; 6MWD - тест 6-минутной субмаксимальной выносливости к физической нагрузке; данные представлены в виде медианы + интерквартильный размах. * - p < 0,05 по сравнению с 80%P _{max} ; # - p < 0,05 по сравнению с 20%P _{max} .				

После завершения 6-недельной тренировки с ДРС, динамика исследуемых показателей была иной. Знаковый ранговый тест Уилкоксона свидетельствует, что в результате тренировки с ДРС, показатель субмаксимальной выносливости к физической нагрузке 6MWD значительно улучшается в группе 80%P_{max}. 6MWD в группе 80%P_{max} повышается с 792,0 (737,5-818,0) до тренировки до 862,0 (798,5-953,5) м после тренировки ($p<0,05$).

При этом показатели 6MWD в группе 20%P_{max} и контрольной группе остаются неизменными ($p>0,05$) и варьируют в диапазоне от 834,5 (797,5-900,8) до тренировки, до 847,5 (812,8-890,5) м после тренировки (группа 20%P_{max}) и от 726,0 (626,0-750,0) до тренировки с ДРС, и, соответственно, до 713,0 (688,0-751,0) м после тренировки (контрольная группа).

В Таблице 27 приведены изменения частоты сердечных сокращений, насыщения гемоглобина кислородом и уровня одышки по шкале Борга при определении субмаксимальной выносливости к физической нагрузке (6MWT) до и после тренировки с ДРС в исследуемых группах.

Как следует из данных, приведенных в Таблице 27, можно отметить высокую эффективность физической нагрузки при выполнении теста 6MWT как у испытуемых основных групп, так и контрольной группы по критерию роста ЧСС ($p<0,05$) и увеличения уровня одышки по шкале Борга ($p<0,001$), при этом, для SpO₂ изменения носили недостоверный характер ($p>0,05$). Эти изменения наблюдались в ходе реализации 6MWT как до начала тренировки с ДРС (20 и 80%P_{max}), так и на фоне тренировки. При анализе с использованием знакового рангового теста Уилкоксона у студентов после выполнения теста 6MWT были отмечены внутригрупповые отличия в основной группе до и после тренировки с ДРС 80%P_{max} в отношении ЧСС ($p<0,05$) и уровня одышки по шкале Борга ($p<0,05$). Для представителей основной группы 20%P_{max} после тренировки с ДРС, достоверные различия были отмечены только для уровня одышки по шкале Борга ($p<0,05$).

Таблица 27 – Изменения частоты сердечных сокращений, насыщения гемоглобина кислородом и уровня одышки по шкале Борга при определении субмаксимальной выносливости к физической нагрузке (6MWT) до и после тренировки с ДРС в исследуемых группах

Показатели	80%Pmmax			20%Pmmax			Контр. группа Control group		
	Начало 6MWD	Окончание 6MWD	p	Начало 6MWD	Окончание 6MWD	p	Начало 6MWD	Окончание 6MWD	p
До тренировки с ДРС									
ЧСС мин-1	96 (84-100)	134 (126-164)*	0,002	89 (84-94)	151 (134-158)	0,001	98 (90-113)	123 (109-154)	0,004
SpO ₂ (%)	98 (98-99)	98 (98-99)	0,48	99 (98-99)	98 (98-98)	0,52	98 (98-100)	98 (98-98)	0,64
Шк.Борга (мм)	0 (0-0)	20 (15-35)*	0,0001	0 (0-0)	30 (18-45)*	0,00001	0 (0-0)	40 (30-50)	0,00001
После тренировки с ДРС									
ЧСС мин-1	93 (90-97)	146 (136-176)*	0,001	82 (71-91)	146 (137-166)	0,001	107 (105-115)	133 (123-173)	0,02
SpO ₂ (%)	98 (98-98)	98 (97-98)	0,42	98 (98-99)	99 (97-99)	0,47	98 (98-98)	98 (97-99)	0,50
Шк.Борга (мм)	0 (0-0)	35 (15-40)*	0,00003	0 (0-1,25)	40 (21-40)*	0,00001	0 (0-0)	40 (26-41)	0,00001
p ЧСС /	0,26	0,04		0,13	0,07		0,08	0,07	
p SpO ₂	0,32	0,68		0,47	0,52		0,60	0,68	
p шк.Борга	0,78	0,024		0,68	0,04		0,64	0,40	
Примечание – данные представлены в виде медианы + интерквартильный размах. * - p < 0,05 до и после тренировки с ДРС									

Таким образом, наши результаты показывают, что 6-недельная тренировка с ДРС 80%P_{mmax} достоверно повышает силу мышц вдоха и субмаксимальную аэробную нагрузку, что видно по динамике P_{mmax} и 6MWD соответственно. При этом тренировка с высокой резистивной дыхательной нагрузкой 80%P_{mmax} на фоне теста 6MWD значимо увеличивает ЧСС и уровень одышки по Боргу. Напротив, 6-недельная тренировка с ДРС 20%P_{mmax} не оказывает достоверного влияния на динамику P_{mmax} и 6MWD.

3.7. Изменение переносимости ДРС при комбинированном действии ДРС и когнитивных нагрузок

Среди студентов Рязанского государственного медицинского университета были отобраны 30 здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет (15 женщин, 15 мужчин). Участники были включены в исследование, если они не имели острых или хронических заболеваний системы дыхания. Участники исключались из исследования, если они: страдали дальтонизмом; беременные; в анамнезе имели эпизоды нестабильной тревоги или панических атак; имели симптомы сердечно-сосудистых, почечных или метаболических заболеваний. Участников также попросили не употреблять напитки с кофеином и/или алкогольные напитки за 4 часа и 24 часа соответственно до участия в исследовании.

В рандомизированном порядке в исследовании изучались показатели выполнения однозадачного цветового и словесного теста Струпа (SCWT) и показатели SCWT при комбинации этого теста с ДРС, вызывающим одышку у испытуемых. Субъективная оценка одышки у участников выполнялась по модифицированной шкале одышки Борга [110]. До и после когнитивных и резистивных нагрузок проводили измерение по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) [303].

Далее участники выполняли задания в рандомизированном порядке: 1) выполнение однозадачного SCWT; 2) дыхание в условиях ДРС 40%P_{mmax} с

помощью респираторного тренажера Int. Air. Medical (Франция) и 3) комбинация когнитивного теста SCWT с резистивным дыханием в условиях ДРС 40% P_{mmax} . В задачах изолированного применения ДРС и в условиях двухзадачного теста SCWT+ДРС участников инструктировали терпеть резистивную дыхательную нагрузку как можно дольше, но предупреждали, что они могут остановиться в любой момент, подав стоп-сигнал. Участников просили оценить уровень одышки по шкале Борга [110] и выбрать максимальное значение. С помощью «Словника одышки» Р.М. Simon et al. проводилась качественная оценка дыхательного дискомфорта, путем выбора вербальных дескрипторов одышки с использованием вопросника качественной оценки одышки [159], содержащего девятнадцать дескрипторов одышки, разделенных на десять групп.

Резистивное дыхание в условиях ДРС формировалось с помощью дыхательного тренажера Int. Air. Medical (БУРГЕН Бресс, Франция), портативного устройства с нереверсивным клапаном для предъявления резистивной нагрузки на вдохе [22]. Для стандартизации ДРС использовалось пиковое внутриротовое давление, возникающее при максимально мощном вдохе при закрытых рте и носе. Возникающее при этом давление (P_{mmax}) измерялось с помощью мановакуометра WIKA-2-75 (Польша). Рабочее значение ДРС соответствовало 40% от P_{mmax} , испытуемые достигали его при каждом вдохе, ориентируясь на показания мановакуометра.

В Таблице 28 приведены сравнительные показатели точности и времени когнитивной деятельности при выполнении одиночных (SCWT) и двойных задач (SCWT + ДРС). Как следует из представленных данных, реализация двухзадачного теста SCWT + ДРС приводила к существенно более низкой точности показателей словесно-цветового теста по сравнению с однозадачным тестом SCWT (количество правильных ответов во второй, не конгруэнтной серии, уменьшалось на 14,6%, $p=0,03$; число ошибок во второй серии возросло на 46,8%, $p=0,008$; процент ошибок от среднего времени реакции увеличился на 38,7%, $p=0,04$; максимальное время во второй серии возросло на 24,5%, $p=0,05$; среднее время во второй серии

увеличилось на 34,7%, $p=0,006$; среднее время задержки ответа выросло на 29,9%, $p=0,03$).

Таблица 28 – Сравнение точности и времени когнитивной деятельности при выполнении одиночных (SCWT) и двойных задач (SCWT+ДРС)

Наименование показателя	SCWT	SCWT+ДРС	p
Правильных ответов в первой серии	29,8 [27,8-30,0]	27,6 [25,4-30,0]	0,08
Правильных ответов во второй серии	28,6 [26,6-30,0]	24,4 [21,2-30,0]	0,03
Ошибок в первой серии	0,3 [0,2-0,5]	0,6 [0,4-0,8]	0,12
Ошибок во второй серии	1,4 [1,0-1,8]	2,6 [2,2-2,9]	0,008
Процент от среднего времени реакции	0,8 [0,6-1,1]	1,4 [1,2-1,9]	0,04
Минимальное время в первой серии, мс.	861 [814,8-912,2]	922 [914,2-1022,8]	0,18
Минимальное время во второй серии, мс.	1058,6 [988,6-1122,4]	1105 [1024,2-1220,6]	0,24
Максимальное время в первой серии, мс.	1991 [1720,8-2014,6]	2268,6 [1926,6-2402,8]	0,10
Максимальное время во второй серии, мс.	2807 [2314,4-3015,6]	3726 [2944,4-4140,4]	0,05
Среднее время в первой серии, мс.	1524.97 [1283,4-1766,4]	1748.97 [1577,2-1982,8]	0,09
Среднее время во второй серии, мс.	1717.45 [1548,2-1942,6]	2618.25 [2406,2-2932,8]	0,006
Среднее время задержки ответа, мс.	-17.00 [-14,6--19,2]	-24.00 [-18,6--26,4]	0,03
Время работы с тестом, сек.	162 [146,4-182,6]	173 [155,6-186,6]	0,06
Примечание – данные представлены как медианы с межквартильным интервалом. SCWT - цветовой и словесный тест Струпа; ДРС - дополнительное респираторное сопротивление			

Как следует из данных, приведенных в Таблице 29, при сравнении точности и скорости когнитивной деятельности при выполнении двойных задач (тест SCWT+ДРС) мужчинами и женщинами, не было отмечено достоверных гендерных различий ни по одному из исследованных показателей ($p>0,05$).

Таблица 29 – Сравнение точности и времени когнитивной деятельности при выполнении двойных задач (SCWT+ДРС) мужчинами и женщинами

Показатель SCWT	Мужчины	Женщины	p
Правильных ответов в первой серии	28,4 [26,8-30,6]	27,8 [26,2-30,0]	0,32
Правильных ответов во второй серии	28,2 [26,6-30,0]	26,4 [24,5-30,0]	0,24
Ошибок в первой серии	0,5 [0,3-0,6]	0,57 [0,4-0,7]	0,14
Ошибок во второй серии	1,8 [1,5-2,4]	2,0 [1,7-2,6]	0,12
Минимальное время в первой серии, мс.	923 [887,8-945,0]	946 [906,2-994,8]	0,10
Минимальное время во второй серии, мс.	1095,6 [992,6-1109,4]	1088 [989,2-1198,4]	0,18
Максимальное время в первой серии, мс.	2012 [1846,8-2156,9]	2124,4 [1976,6-2290,8]	0,10

Продолжение Таблицы 29

Максимальное время во второй серии, мс.	2687 [2436,4-2988,6]	2976 [2798,4-3865,4]	0,24
Среднее время в первой серии, мс.	1676,7 [1488,4-1836,4]	1698,97 [1512,2-1942,8]	0,18
Среднее время во второй серии, мс.	2378,6 [2246,2-2786,6]	2585,7 [2366,2-2868,8]	0,08
Среднее время задержки ответа, мс.	-21,00 [-17,4--24,6]	-23,00 [-18,4--26,2]	0,12
Время работы с тестом, сек.	168 [154,4-182,6]	175 [158,6-184,4]	0,10
Примечание – данные представлены как медианы с межквартильным интервалом. SCWT - цветовой и словесный тест Струпа; ДРС - дополнительное респираторное сопротивление.			

На Рисунке 42 приведено сравнение показателей стресса, тревожности, депрессии (DASS-21) и интенсивности одышки (шкала Борга) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС), решения однозадачного теста SCWT и решения двух задач (SCWT+ДРС). Как следует из представленных данных, достоверные различия отмечались по шкале «тревожность» теста DASS-21 (минимальная тревожность - ДРС, максимум - тест SCWT+ДРС, $p<0,05$) и по шкале Борга (минимальная одышка - ДРС, максимальная - тест SCWT+ДРС, $p<0,05$). По шкалам стресса и депрессии теста DASS-21 изменения наблюдались, но не достигали достоверных значений ($p>0,05$).

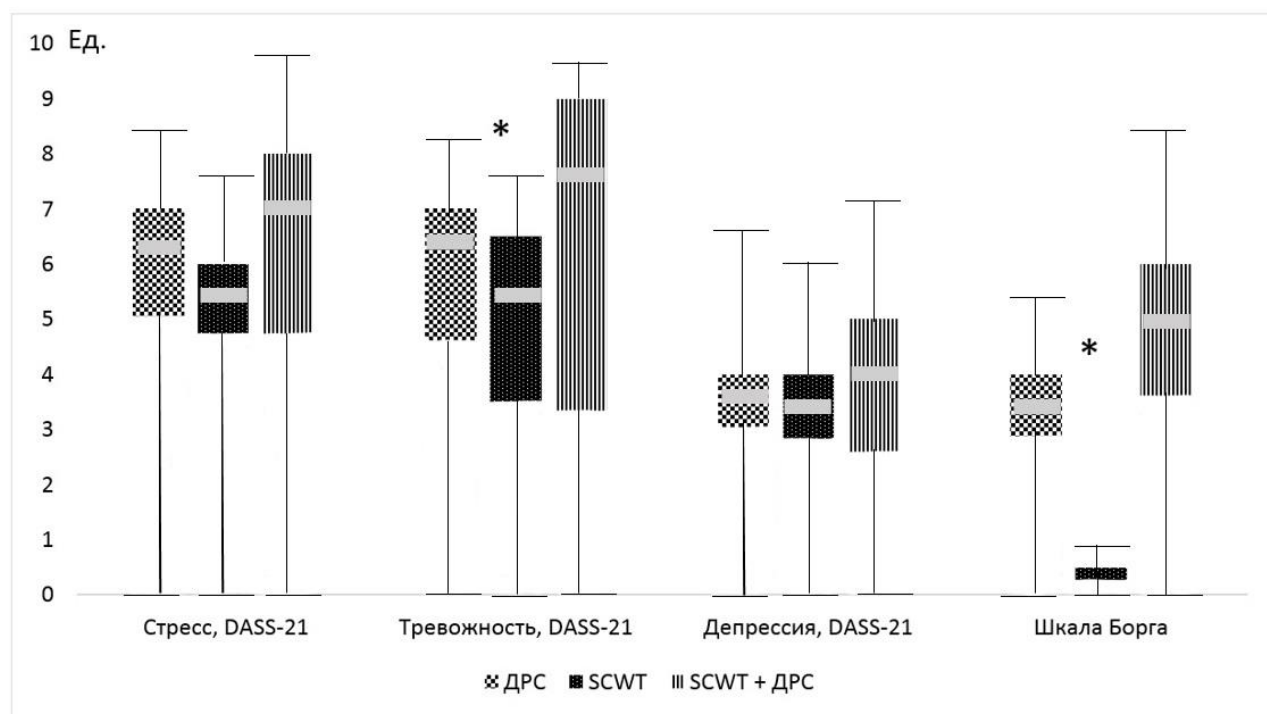


Рисунок 42 – Сравнение показателей стресса, тревожности, депрессии (DASS-21) и интенсивности одышки (шкала Борга) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС), решения однозадачного теста SCWT и решения двух задач (SCWT+ ДРС)

На Рисунке 43 представлена частота качественных дескрипторов одышки (словник одышки P.M. Simon) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС) и решения двух задач (SCWT+ДРС). Как следует из приведенных данных, более значительная одышка при решении двух задач (SCWT+ДРС) отмечалась по следующим дескрипторам: «напряженная работа дыхания», «недостаточный вдох», «затруднение вдоха», «сдавление груди», «чувство одышки», «затруднение выдоха» ($p < 0,05$).

Таким образом, 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. 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.

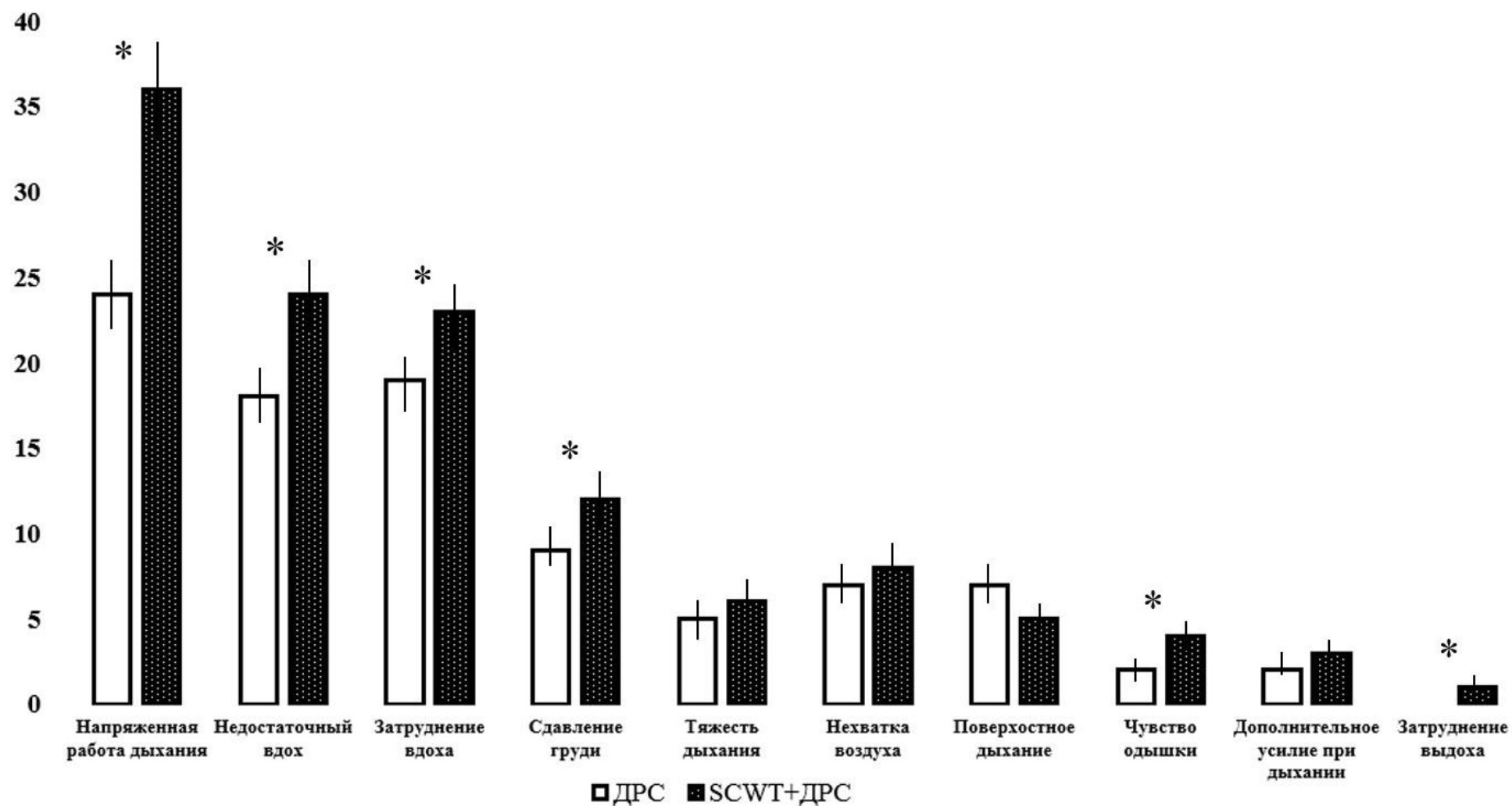


Рисунок 43 – Частота качественных дескрипторов одышки (словник одышки Р.М. Simon) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС) и решения двух задач (SCWT+ДРС)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Под переносимостью в физиологии понимается способность организма выдерживать какие-либо воздействия со стороны внешней или внутренней среды без нарушения своих основных функций [405]. При этом различают субъективную (связанную с субъективным восприятием фактора среды) и объективную (связанную с объективным изменением жизнедеятельности под влиянием фактора среды) формы переносимости. Переносимость ДРС включает субъективные и объективные показатели взаимодействия организма и среды [171].

Субъективная переносимость ДРС ограничивается возникновением одышки. Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании и состоит из качественно различных ощущений, различающихся по интенсивности. Этот симптом имеет многомерные аспекты, включая физиологические, психологические, социальные особенности и факторы окружающей среды, которые приводят к поведенческой реакции. У пациентов с дыхательной недостаточностью одышка часто сопровождается отсутствием физической активности, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни [469, 470]. При этом оценки восприятия одышки, вызванной ДРС у здоровых людей, продемонстрировали широкую вариабельность [249]. Пока нет ясности относительно зависимости возникающей одышки от уровня физического развития, возраста, пола, индекса массы тела, максимального давления в дыхательных путях и других условий. В настоящем исследовании показано, что оценки восприятия одышки, вызванной дополнительным респираторным сопротивлением у здоровых людей, продемонстрировали широкую вариабельность. Реализация ступенчато возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления сопровождалась разными уровнями восприятия, одышки, что позволило выделить 3 группы: у 31% испытуемых данный уровень был расценен как низкий; у 45% - как средний и у 24% - как высокий. Разница восприятия одышки в группах не была связана с оценкой уровня физической активности, с возрастом, полом, индексом массы тела, уровнем физической

активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких.

В настоящем исследовании одышка была смоделирована у здоровых испытуемых путем применения ДРС ступенчато возрастающей величины, что сопровождалось достоверным увеличением внутриротового давления ($p < 0,001$). Эти результаты соответствуют описанным типичным эффектам инспираторных резистивных нагрузок, которые увеличивают усилие на входе и общую работу дыхания [405]. Мы использовали протокол с пятью различными ДРС в диапазоне от 20 до 80%P_{тmax}. Когда ДРС в конце теста выключалась, показатели одышки уменьшались у всех испытуемых, но оставались выше в группе с высоким восприятием, чем в других группах. Это можно объяснить инерционностью механизмов одышки, а также различиями между сенсорными и эмоциональными аспектами ее восприятия [405]. Стоит отметить, что наш подход отличался от использованного в ряде исследований [171, 176, 249] тем, что мы не применяли рандомизированную последовательность ДРС. В настоящем исследовании мы использовали инспираторные резистивные нагрузки возрастающей величины, чтобы имитировать характер естественной одышки. Тем не менее, рандомизированное представление различных инспираторных резистивных нагрузок может быть альтернативным методом, позволяющим избежать восприятия субъектом прогрессивной величины нагрузок.

В работе [169] исследовали, представляет ли одышка, вызванная различными стимулами у здоровых людей, одно или несколько ощущений. Авторы обследовали 30 человек, у которых одышка вызывалась восемью различными раздражителями. Одним из используемых раздражителей было дыхание с инспираторной резистивной нагрузкой. Испытуемые дышали в течение 2 минут через устройство, используемое при тренировке мышц вдоха, с инспираторной резистивной нагрузкой 260-280 см H₂O/л/с при скорости потока от 0,3 л/с до 0,5 л/с. Средняя оценка выраженности одышки по модифицированной шкале Борга, связанной с дыханием на фоне сопротивления вдоху, составила $6,5 \pm 2,5$ балла.

Иващенко А.С. с соавт. [72] изучали, являются ли одышка и чувствительность к гипоксии и гиперкапнии фенотипическими факторами бронхиальной астмы. Эти авторы исследовали 22 больных астмой (у 11 у которых были тяжелые приступы астмы и у 11 не было) и 16 здоровых лиц, оценивая уровень восприятия одышки по шкале Борга при дыхании в зависимости от инспираторного сопротивления в диапазоне от 0 см H₂O/л/с до 30,9 см H₂O/л/с. При дыхании с сопротивлением 20,0 см H₂O/л/с баллы по шкале Борга у здоровых лиц колебались от 1 до 6.

Paulus M.P. et al. [346] исследовали гипотезу о том, что у элитных спортсменов по сравнению с контрольной группой наблюдается ослабленная активация островковой коры во время аверсивной interoцептивной нагрузки. Эти авторы исследовали 10 элитных гонщиков и 11 здоровых людей. Испытуемые дышали при инспираторной резистивной нагрузке 40 см H₂O/л/с. Авторы попросили испытуемых оценить свои ощущения, используя 10-сантиметровую визуальную аналоговую шкалу. Средняя воспринимаемая интенсивность одышки у здоровых испытуемых по визуальной аналоговой шкале составила $5,1 \pm 0,9$ балла.

Ebihara S. et al. [245] количественно оценили ощущение одышки во время дыхания при инспираторной резистивной нагрузке 10, 20 и 30 см H₂O/л/с у 479 пожилых людей, проживающих в домах престарелых Японии, с нормальной функцией легких. Пациенты были разделены на тертили в зависимости от восприятия одышки, которое было классифицировано как низкое у 153 человек, среднее у 160 и высокое у 166. Авторы установили, что среди пожилых людей, притупленное восприятие одышки коррелировало с риском частых госпитализаций, высокими медицинскими расходами и повышенной смертностью от всех причин.

В настоящем исследовании факт, имеющий наибольшее физиологическое значение, заключался в том, что почти треть испытуемых имела низкое восприятие одышки. Этот вывод представляется важным с точки зрения его влияния на клинические исходы и смертность, т.к. повышается порог включения компенсаторных реакций на резистивное дыхание. Скрининг восприятия одышки

у бессимптомных и низкочувствительных к затруднению дыхания людей может быть средством для определения необходимости более тщательного медицинского наблюдения, чтобы избежать осложнений и более высокой смертности.

При изучении изменений переносимости дополнительного респираторного сопротивления при повторном измерении, было отмечено, что повторное тестирование высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления характеризуется уменьшением ощущения одышки. В работе не удалось показать достоверных различий средних значений времени дыхания (как и показателей работы дыхания) в условиях действия дополнительного респираторного сопротивления при повторном тестировании.

В нашем исследовании оценивалась повторяемость оценки восприятия ДРС у практически здоровых испытуемых. Мы наблюдали, что во втором тесте показатели восприятия одышки на действие ДРС 70 и 80%P_mmax были достоверно ниже, чем в первом тесте. При этом повторное измерение объективных показателей испытуемых, таких как работа дыхания во время использования резистивных нагрузок, и продолжительность дыхания на этих нагрузках, не выявило статистических различий с результатами первого теста. Эти результаты могут указывать на эффект обучения к действию ДРС, связанный с лучшим контролем ощущения одышки корковыми афферентами, что обусловлено знакомой по первому тесту процедурой исследования и, следовательно, более комфортным выполнением второго теста [375]. Еще одна точка зрения заключается в том, что частично возникает уменьшение чувствительности к ощущению одышки в головном мозге. Десенсибилизация к одышке часто обсуждается как механизм, объясняющий эффекты реабилитации пациентов с ХОБЛ [142]. Распространенной гипотезой, используемой для объяснения этого механизма, является уменьшение страха за счет повторяющегося выполнения упражнений в безопасной и контролируемой среде [340].

Ряд исследований показали, что одышка многомерна и что между сенсорными и эмоциональными аспектами ее восприятия могут быть различия [401]. Уровень восприятия одышки, оцениваемый системами индукции одышки, у

разных людей различается; однако существует несколько исследований, оценивающих повторяемость этих тестов [405].

Banzett R.B. с соавторами предположили, что одышку можно оценить с помощью создания многомерных шкал для оценки качественных аспектов сенсорных и эмоциональных симптомов [434]. В нашем исследовании для измерения восприятия одышки использовалась модифицированная шкала Борга [110]. Модифицированная шкала Борга представляет собой простой и проверенный инструмент, который широко используется в клинической практике для оценки одышки [477].

В работе Ramsook A.H. с соавторами у здоровых испытуемых одышку моделировали с помощью субмаксимальной резистивной нагрузки, при параллельном проведении объективных измерений кардиореспираторной функции [179]. Одышку оценивали с помощью серийных визуальных аналоговых шкал, но с различными мерами для повышения повторяемости. Несмотря на субъективный характер оценки, был получен высокий уровень воспроизводимости. Mador M.J. с соавторами [309] оценили воспроизводимость 5-недельной оценки дыхательных усилий по шкале Борга и степени дискомфорта, вызываемого дыханием у пациентов с ХОБЛ во время физических упражнений. Они пришли к выводу, что во время повторных измерений оценки одышки по шкале Борга не так воспроизводимы, как физиологические показатели у пациентов с ХОБЛ. Grant S. с соавторами [224] сравнили воспроизводимость и чувствительность к изменению визуальных аналоговых шкал, шкал Борга и шкал Лайкерта у здоровых испытуемых во время действия субмаксимальных значений ДРС. Это исследование показало, что субъективные шкалы могут воспроизводимо измерять симптомы во время устойчивых упражнений и определять эффект лекарственного вмешательства. Chetta A. с соавторами [128] изучали у астматиков оценку одышки, связанной с бронхоспазмом по шкале Борга. Они показали хорошую воспроизводимость и считали, что это позволяет проводить серийную оценку восприятия одышки у пациента с помощью шкалы Борга в клинических условиях и в физиологической лаборатории.

Клиническое значение настоящего исследования связано с повторным использованием теста для оценки одного и того же испытуемого с течением времени. В этом случае следует учитывать возможность адаптации человека, которая сама по себе может обуславливать изменение восприятия одышки.

Изучение возрастных особенностей переносимости дополнительного респираторного сопротивления показало, что у испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного дополнительного респираторного сопротивления 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. Отмечено достоверное влияние факторов возраст и пол на изменение порогового респираторного сопротивления, при этом не обнаруживалось влияния таких факторов как рост и вес.

Чаще всего ощущения, связанные с дыханием на фоне ДРС, изучались психофизическими методами. Обнаружение резистивной нагрузки является одним из двух перцептивных процессов респираторной психофизиологии. Было показано, что порог для обнаружения резистивных нагрузок представляет собой постоянную долю базового сопротивления [435], известную как доля Вебера.

В настоящем исследовании мы определили, что размер выборки в каждой возрастной группе был достаточным для обеспечения статистической мощности исследования, которое, хотя и было неинвазивное, требовало весьма много времени для каждого испытуемого. Более ранние исследования, посвященные измерению порогов восприятия ДРС [435] включали группы от 8 до 32 испытуемых, что зачастую было недостаточно для обеспечения статистической мощности. В настоящем исследовании все участники не имели назальных симптомов на момент проведения измерений. Предыдущие исследования показали, что основным фактором исключения из исследований подобного рода были лица с острой заложенностью носа [372].

В исследованиях, посвященных антропометрическим коррелятам дыхательной функции, параметры тела определяли ростом, весом или индексом массы тела (ИМТ). Мы получили, что рост и вес испытуемых, не влияли на резистивную чувствительность, что соответствует выводам O'Neill G., Tolley N.S. [339] в исследуемой группе от 2 до 19 лет. При этом сообщалось, что у 108 взрослых в возрасте 20-45 лет резистивная чувствительность уменьшалась при увеличении роста и веса, за исключением лиц с весом 85-95 кг [339]. Наши результаты совпадают с исследованиями с использованием индекса массы тела (ИМТ) у взрослого населения, а также с данными, полученными у испытуемых с апноэ во сне и ИМТ 30 кг/м², но противоречат исследованию на выборке широкого возрастного диапазона, от 16 до 82 лет [332]. При диагностике проблем с изменением сопротивления верхних дыхательных путей, размер тела может иметь значение у испытуемых, страдающих ожирением [332].

В наших исследовательских группах гендерное распределение было равномерным среди представителей молодой группы, в то время как большинство испытуемых старшего возраста составляли женщины, что типично для демографии пожилых людей в Российской Федерации. При этом фактор пола оказывал достоверное влияние на порог резистивной чувствительности.

Данное исследование показало, что пожилые люди обнаруживали дополнительную нагрузку на фоне действующей базовой ДРС при гораздо более высоком сопротивлении, нежели представители молодой группы, что указывает на меньшую чувствительность при восприятии резистивной нагрузки у пожилых людей. Примечательно, что обе группы демонстрировали примерно одинаковую резистивную чувствительность ($p > 0,05$) в условиях свободного дыхания или дыхания на минимальной величине базовой ДРС (0%P_{max}). Таким образом, несмотря на то, что пожилые люди демонстрируют более высокие значения дифференциальных порогов резистивной чувствительности, отражающие их более низкое восприятие изменений сопротивления верхних дыхательных путей, восприятие абсолютных порогов было сходным в обеих возрастных группах.

Похожие результаты в оценке порогов субъективного выявления ДРС при спокойном дыхании в покое в пожилом возрасте у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и у здоровых людей получены в работе S.C. Allen et al. [94]. Среднее значение порогов ДРС составило 11,11 кПа л/с у пациентов с ХОБЛ по сравнению с 5,93 у здоровых людей ($p < 0,001$) в том же возрастном диапазоне. Достоверной связи между порогом ДРС и возрастом в группе ХОБЛ не было ($r = -0,182$, $p = 0,326$), хотя у здоровых людей была обнаружена значимая связь с возрастом ($r = 0,591$, $p < 0,001$). Пороги резистивной чувствительности у пациентов с ХОБЛ достоверно коррелировали с соотношением FEV1/FVC ($r = 0,367$, $p = 0,048$), но не с другими показателями спирометрии, ростом, массой тела, ИМТ, насыщением крови кислородом. Авторы предположили, что повышение порогов ДРС у пожилых пациентов с ХОБЛ может быть связано с адаптацией дыхательного центра к хроническим изменениям газообмена, а также с влиянием измененной механики легких (гиперинфляции, снижения эластической тяги) на афферентную сигнализацию от механорецепторов [94].

Хотя в литературе широко обсуждалась перцепция инспираторных нагрузок, механизмы восприятия ДРС изучены недостаточно. В легких и нижних дыхательных путях расположено множество механорецепторов, которые иннервируются блуждающими нервами. Афферентная информация от этих рецепторов, связанная с дыхательными механическими изменениями при нагруженном дыхании, может способствовать обнаружению внешних нагрузок. Настоящее исследование показало, что, на фоне нагруженного дыхания, группа пожилых людей имела значительно более высокий порог обнаружения резистивной нагрузки, чем группа молодых. Эти результаты позволяют предположить, что с возрастом легочные афференты блуждающего нерва могут снижать свою чувствительность, что затрудняет обнаружение пороговой резистивной нагрузки на фоне увеличенного ДРС.

В настоящем исследовании для описания восприятия едва заметного увеличения сопротивления дыханию использовалась фракция Вебера. Отмечено, что закон Вебера, выражающий отношение порога приращения к фоновой

интенсивности, подтвержден в исследованиях восприятия базовой ДРС к пороговому сопротивлению вдоху [430]. Сообщалось, что у людей с бронхиальной астмой пороговые значения обнаружения широко варьируют и обычно намного выше по сравнению с контрольной группой, возможно, из-за долговременной адаптации к повышенному сопротивлению дыхательных путей. В этом исследовании закон Вебера оказался вполне применимым, если не использовалась лекарственная бронходилатация. W. Wu et al. [463] сообщили о парадоксальных результатах при обследовании больных хронической обструктивной болезнью легких, а именно о более низких значениях порогов восприятия ДРС у этой категории больных по сравнению со здоровыми испытуемыми. В нашем исследовании закон Вебера был достаточно хорошо применим к подросткам, но не к старшей группе. Фракция Вебера была явно выше у пожилых людей, чем у подростков, что указывает на снижение чувствительности к изменениям сопротивления дыхательных путей с возрастом.

Роль афферентной обратной связи от легких и нижних дыхательных путей, которая является одной из сенсорных систем, участвующих в восприятии ДРС, остается спорной. Были приняты две стратегии для определения роли легочных рецепторов в восприятии респираторной нагрузки: либо избирательно блокируется главный афферентный нерв (блуждающий нерв); или, альтернативно, все другие возможные источники устраняются, оставляя нетронутыми только блуждающие нервы [141]. Пациенты с параличом нижних конечностей и трахеостомой представляют определенные доказательства роли легочных афферентов в дыхательной чувствительности, потому что и афференты дыхательных мышц, и рецепторы верхних дыхательных путей обходятся, оставляя нетронутыми только легочные рецепторы. Сообщалось, что эти больные могли надежно обнаруживать изменения дыхательного объема всего на 100 мл, что было сопоставимо с таковым у нормальных испытуемых. Эти данные свидетельствуют о том, что рецепторы растяжения легких могут обеспечить восприятие дополнительного дыхательного объема, по крайней мере, в отсутствие всех других сигналов. Интересно, что на порог обнаружения ДРС не влияла ни двусторонняя блокада блуждающего нерва

[141], ни анестезия верхних и нижних дыхательных путей у здоровых людей. Однако возможно, что некоторые рецепторы растяжения легких могут избегать анестезии, потому что анестетики не могут проникнуть в гладкую мускулатуру.

В целом более высокий порог восприятия инспираторной резистивной нагрузки на фоне базового увеличения ДРС у пожилых людей может представлять опасность для здоровья у лиц с сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями во время физических нагрузок или стрессовых состояний.

Исследование гендерных особенностей переносимости разных величин резистивных дыхательных нагрузок, позволило констатировать, что женщины имеют меньшую продолжительность переносимости дополнительного респираторного сопротивления, чем мужчины. При этом, резистивное дыхание у женщин характеризуется меньшей работой дыхательной мускулатуры по сравнению с мужчинами. Сам процесс резистивного дыхания женщин характеризовался более высоким уровнем одышки по шкале Борга, чем у мужчин на тех же значениях ДРС. Процесс преодоления дополнительного респираторного сопротивления у мужчин характеризовался рядом ситуационных психологических детерминант: более высокими значениями уровня бодрствования, мотивации, ощущения достигнутого успеха самочувствия, настроения, по отношению к аналогичным шкалам у женщин. Рост величины используемых резистивных нагрузок формирует больший аффективный компонент респираторных ощущений у женщин, чем у мужчин.

Результаты исследования демонстрируют достоверную гендерную разницу в субъективных оценках и аффективных реакциях на действие дополнительного респираторного сопротивления. Это предоставляет убедительные доказательства гендерного эффекта, который может быть отнесен на счет снижения резистивной чувствительности мужчин и повышением чувствительности женщин с ростом величины ДРС.

По данным литературы, респираторное восприятие – это двухэтапный процесс, включающий физическую осведомленность (активация соматосенсорной коры) и аффективную оценку (включая миндалевидное тело и связанные с ним

структуры, такие как передняя поясная извилина и островок кора) [150]. По сути это означает, что первый этап дает человеку понять, что его дыхание изменилось, а второй компонент включает определение нейтральной, приятной или неприятной нагрузки. Эти результаты указывают на то, что по мере того, как увеличивается интенсивность ДРС, неприятные ощущения нарастают. В данном исследовании получено, что эта аверсивная обработка значительно больше у женщин. Исследования с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показали, что женщины более восприимчивы к неприятным картинкам [291, 302]. Поскольку в нашем исследовании работа дыхательной мускулатуры у мужчин сопровождалась большей длительностью, природа психологического ограничения резистивного дыхания у женщин находится в психоэмоциональной сфере.

Наиболее вероятный источник различия лежит в когнитивной и эмоциональной сферах. Половые различия в реакции и чрезмерном восприятии симптомов наблюдаются при многих заболеваниях системы дыхания, включая БА и ХОБЛ. Женщины, как правило, более чувствительны к восприятию физических раздражителей, особенно неприятной экспериментальной или хронической боли [166]. Женщины с ХОБЛ имеют более низкое качество жизни, чем мужчины, и в 2–3 раза более высокий риск суицида [423]. Женщины с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, сообщают о большем психологическом стрессе, чем мужчины [97, 402]. Пациенты женского пола больше подвержены воздействию психологических нарушений, которое хорошо коррелирует с одышкой при ХОБЛ [107]. Это может привести к включению стоп-сигнала, продемонстрированному некоторыми женщинами в этом исследовании, после дыхания высокими величинами ДРС. Когда женщины страдают ХОБЛ, они имеют меньшую уверенность в своей способности контролировать респираторные симптомы и иметь относительно низкое КЖ, связанное с деятельностью, по сравнению с мужчинами [402]. Это соответствует данным, свидетельствующим об увеличении страха потери контроля, сообщают женщины. Социокультурные факторы (то, что пациент считает социально приемлемым или ожидаемым) также влияют на

половые различия в восприятии, отчетности и диагностической интерпретации респираторных симптомов [156, 217]. Будущие исследования, наряду с качественными показателями, должны включать социокультурные факторы для специальной оценки этих факторов.

При изучении гендерных особенностей переносимости разной продолжительности дополнительного респираторного сопротивления, обнаружены достоверные гендерные различия восприятия затруднения дыхания и субъективных оценок диагностических симптомов опросника DSQ на дополнительные респираторные сопротивления разной величины и длительности. Женщины характеризовались существенно большей степенью восприятия затруднения дыхания при действии дополнительного респираторного сопротивления высокой интенсивности на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, чем мужчины. Дополнительное респираторное сопротивление высокой интенсивности у женщин вызывает ряд клинически значимых симптомов: слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения.

Результаты этого исследования демонстрируют достоверные гендерные различия в оценке степени затруднения дыхания и субъективных диагностических симптомов опросника DSQ при включении ДРС разной величины и длительности. Это дает убедительные доказательства гендерного эффекта, который может быть связан с повышением чувствительности женщин и десенсибилизацией мужчин при увеличении количества нагруженных вдохов.

Как упоминалось ранее, респираторное восприятие ДРС представляет собой двухэтапный процесс, включающий физическое ощущение (активация соматосенсорной коры) и аффективную оценку сопротивления (возбуждение миндалевидного тела и связанных с ним структур, таких как передняя поясная извилина и островковая кора) [145]. По сути, это означает, что сама резистивная нагрузка заставляет человека осознать, что его дыхание изменилось, а аффективный компонент ощущения включает в себя определение того, является ли нагрузка нейтральной, приятной или неприятной. Полученные нами результаты

свидетельствуют о том, что по мере увеличения продолжительности дыхания на фоне разных величин ДРС у человека возникают последующие неприятные субъективные ощущения. В данном исследовании эти аверсивные ощущения при одних и тех же параметрах ДРС были значительно выше у женщин. Недавние исследования с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что женщины более восприимчивы к неприятным образам [308].

Наиболее вероятный источник гендерных различий расположен в когнитивной и эмоциональной сфере. Гендерные различия в реакции и чрезмерном восприятии симптомов наблюдаются при многих хронических заболеваниях, включая БА и ХОБЛ. Женщины, как правило, более чувствительны к восприятию физических раздражителей, особенно неприятной острой или хронической боли [140]. У женщин с ХОБЛ, измеряемое КЖ, связанное со здоровьем, ниже, чем у мужчин [483], и риск самоубийства у них в 2-3 раза выше [312]. Женщины с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, сообщают о большем психологическом дистрессе, чем мужчины [355]. Пациенты женского пола более подвержены психологическим нарушениям, что хорошо коррелирует с одышкой при ХОБЛ [355]. Это может выражаться в аверсивных ощущениях, продемонстрированных женщинами в этом исследовании после дыхания с ДРС разной продолжительности. Когда женщины страдают легочным заболеванием, они сообщают о меньшей уверенности в своей способности контролировать респираторные симптомы и имеют более низкое общее КЖ и КЖ, связанное с активностью, по сравнению с мужчинами [355]. Это соответствует данным, демонстрирующим увеличение страха потери контроля, о котором сообщают женщины. Социально-культурные факторы (то, что пациент считает социально приемлемым или ожидаемым) также играют роль в гендерных различиях в восприятии, описании и диагностической интерпретации респираторных симптомов [217].

Полученные результаты показывают, что устранение эмоциональных и субъективных реакций на нарушения дыхания имеет важное медицинское значение. Клинически значимые симптомы, наблюдаемые у женщин в этом

исследовании (слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения) могут служить первоначальным триггером для обращения за медицинской помощью для облегчения симптомов, чрезмерного использования лекарств или избегания действий, которые могут усугубить одышку [299, 451]. Эти симптомы, связанные с негативным аффектом, можно смягчить с помощью целостного подхода, включающего лечение респираторных заболеваний и одышки наряду с тревогой, вызванной ощущением. Фармакологические вмешательства при БА больше не являются исключительным содержанием патогенетической терапии, а поведенческое лечение объединяет психосоциальные подходы к полному ведению болезни [457]. Как упоминалось ранее, женщины с легочными заболеваниями менее уверены в своей способности контролировать респираторные симптомы. Данное обстоятельство негативно влияет на КЖ, особенно в отношении активности и приверженности лечению. Это также говорит о том, что мужчины могут недооценивать свои респираторные симптомы, подвергая себя риску легочных осложнений из-за несвоевременного лечения. Полученные результаты определяют цель для разработки потенциального вмешательства, чтобы ослабить негативное влияние одышки в будущих исследованиях, с акцентом на смягчение чрезмерной обработки аверсивных респираторных стимулов. Следует изучить управление психосоциальными и перцептивными эффектами респираторных заболеваний, чтобы улучшить обработку симптомов, снизить связанную с этим заболеваемость и повысить общее качество жизни.

Результаты настоящего исследования демонстрируют значительную разницу в субъективных оценках и физиологических реакциях на действие ДРС у испытуемых с разным уровнем реактивной тревожности. Существует два основных когнитивных компонента восприятия резистивных респираторных нагрузок: дискриминационное и аффективное [150]. Восприятие дискриминации относится к соматосенсорному событию и когнитивной осведомленности нарушения дыхания. Во время действия резистивной нагрузки человек определяет респираторное ощущение как приятное или неприятное. Испытуемые редко сообщают о

неприятных оценках однократных дыхательных нагрузок. Однако по мере того, как увеличивается продолжительность дыхания в условиях сопротивления, величина оценки нагрузки увеличивается [151], вместе с увеличением неприятных ощущений.

Конкретное сравнение когнитивной реакции на оценку величины нагрузок в условиях действия различных по величине дополнительных респираторных сопротивлений не исследовалось, хотя было показано, что однократное кратковременное предъявление значительных резистивных нагрузок вызывает страх удушья [480]. В соответствии с этим, исследования демонстрируют взаимосвязь между страхом, тревогой и нарушением дыхания на животных и людях [380, 439]. Клинически это связано с высокой частотой тревожности у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [138].

Эти результаты предполагают, что устранение эмоциональных и субъективных реакций на резистивное дыхание имеют важные клинические последствия. Клинически физические симптомы, наблюдаемые у высоко-тревожных испытуемых, участвовавших в этом исследовании (головокружение, дрожь, покалывание), могут служить причиной избегания действий, которые могут усилить одышку. Эти симптомы, которые связаны с негативным воздействием резистивного дыхания, можно смягчить с помощью целостного подхода, включающего лечение респираторных заболеваний и одышки вместе с тревогой, вызванной ощущениями затрудненного дыхания. Клинические приоритеты должны включать обязательную оценку психического здоровья путем раннего выявления психоэмоционального стресса у пациентов, страдающих хроническими респираторными заболеваниями из-за повышенного суицидального риска [423]. Как упоминалось ранее, у высоко-тревожных лиц с легочными заболеваниями возникает меньшая уверенность в своей способности контролировать респираторные симптомы. Это отрицательно сказывается на качестве жизни, особенно в отношении активности и приверженности лечению. Эти результаты определяют цель для разработки потенциального вмешательства для облегчения

негативного воздействия психоэмоционального статуса в будущем исследовании, с акцентом на восприятие аверсивных респираторных стимулов.

Говоря о механизмах, снижающих адаптивные возможности резистивного дыхания, большинство авторов сходятся в том, что гипоксия и гиперкапния, возникающие, например, при истощении регенеративных патронов противогазов изолирующего типа, приводят к существенному ухудшению переносимости ДРС [36, 191]. Физиологическим механизмом данного явления следует считать суммацию возбуждений на входе центрального дыхательного регулятора от хеморецептивного аппарата (преимущественно центральные хеморецепторы дна 4-го желудочка мозга) механорецептивного контура, представленного рецепторами растяжения легких и проприорецепторами дыхательных мышц [23, 47, 63].

Сопоставление афферентных потоков химической и механической стимуляции дыхательного центра, позволяет предположить, что эти потоки могут как усиливать, так и ослаблять центральную инспираторную активность. Снижение газовой стимуляции дыхания путем замены гипоксически-гиперкапнических стимулов на гипероксически-гипокапнические, приводила к оптимизации функционального состояния испытуемых по критерию улучшения переносимости ДРС и уменьшению работы ведущих эффекторов, прежде всего дыхательной мускулатуры.

Весьма существенным обстоятельством следует считать тот факт, что нормализация газового состава не приводила к полной оптимизации функционального состояния испытуемых. Наиболее "узким" эффектором, лимитирующим переносимость ДРС, является дыхательная мускулатура [62, 65]. Именно утомление дыхательных мышц дает психоэмоциональное напряжение, являющееся причиной отказа от дальнейшего преодоления резистивной нагрузки. Эти данные подтверждают высказываемое рядом исследователей [32, 65] предположение о том, что работа дыхательной мускулатуры является ведущим

«ценовым» фактором, ограничивающим переносимость ДРС.

В настоящем исследовании было подтверждено положение о том, что увеличение количества оцениваемых вдохов на фоне действия максимальной градации резистивной нагрузки, приводит к снижению переносимости резистивных нагрузок [36]. По-видимому, увеличение пиковых скоростей дыхательного потока, вызванное уменьшением длительности вдоха, в соответствии с известным уравнением Рорера [389], существенно увеличивает неэластическое сопротивление и, как следствие, – респираторные потребности.

Впервые достаточно строгий теоретический анализ основных сторон биомеханики дыхания, основанный на приложении общих законов физики к дыхательному аппарату с конкретным учетом его анатомических и физиологических особенностей, был дан Ф.Рорером [389].

При движении воздуха происходит трение частиц воздуха между собой и между ними и поверхностью дыхательных путей. Перемещение разных частей дыхательного аппарата также сопровождается трением (между париетальной и висцеральной плеврой, в суставах, между различными структурами, смещающимися при движении тканей и т. п.).

Перемещения дыхательного аппарата в пространстве связаны с изменением размеров упругих (эластических) структур легких и грудной клетки. В соответствии с этим в определенные фазы дыхательных движений в разных частях дыхательного аппарата изменяются эластические силы. При циклических увеличениях и уменьшениях объема легких происходят лишь недавно ставшие предметом изучения изменения поверхностного натяжения альвеол, влияющие на эластические свойства легких [141]. Кроме того, происходят изменения положения грудной клетки и органов брюшной полости в гравитационном поле. При этом в зависимости от фазы дыхательного цикла и ориентации положения тела в пространстве силы, связанные с эластическими и гравитационными факторами, изменяются по величине и направлению.

Таким образом, даже при самом общем рассмотрении выявляется сложная механическая система, движения которой связаны с переменными векторами сил разной физической природы. Зависимости между силами и движением системы описываются в механике уравнениями движения. При этом необходимо учитывать разный характер функциональных зависимостей между силами и параметрами движения, связанный с различными физическими явлениями, возникающими при движении системы. Это обуславливает нелинейный характер общей зависимости между силой и вызываемым ею перемещением. При анализе трехмерной (дыхательной) системы удобно основные силы выражать в величинах давления, а перемещения - в объемных величинах и их производных.

Как показал Рорер [389], исходное уравнение движения для такой системы имеет следующий общий вид:

$$P = f_1(V) + f_2(\dot{V}) + f_3(\ddot{V}), \quad (4)$$

где P - давление, см вод. ст.; V - объем, л; \dot{V} - изменение объема во времени (первая производная, характеризующая скорость движения), л/сек.; \ddot{V} - скорость изменения объема во времени (вторая производная, характеризующая ускорение), л/сек.²; f_1 , f_2 и f_3 обозначают определенные (различные) функциональные связи между P и V , \dot{V} и \ddot{V} , зависящие от разных механических свойств системы (эластичности, трения, инерции и др.).

Первый член правой части уравнения (4) показывает, что между величинами приложенного к дыхательной системе давления и объемами, которые при этом будет принимать эта система, существует определенная зависимость. Такого рода зависимость характерна для эластических тел, когда величина силы, приложенной к телу (например, к свободному концу закрепленной пружины), определяет конечное положение, которое займет тело в пространстве (степень растяжения пружины). Для эластических компонентов системы эта зависимость в первом приближении справедлива. Так, например, если вводить порциями воздух под давлением в трахею животного с выключенным дыханием, то между величинами избыточного давления в трахее и соответствующими объемами введенного воздуха (а, стало быть, и приращениями объема легких) выявляется определенная

зависимость, описываемая линией в координатах давление-объем [389]. Конкретный вид этой зависимости определяется эластическими свойствами системы: для совершенного эластического тела с постоянным модулем упругости, согласно закону Гука, увеличение длины прямо пропорционально приложенной силе. Это в определенных пределах справедливо и для дыхательной системы, поэтому количественным показателем ее эластических свойств является величина растяжимости или податливости C (compliance), равная изменениям объема дыхательной системы (в литрах) при изменении давления на 1 см вод. ст. (л/см вод. ст.). Тогда $f_1(V)$ - первый член правой части уравнения (4) может быть заменен приближенным, но зато вполне конкретным выражением $1/C \times V$. Необходимо подчеркнуть, что для системы, обладающей идеальной упругостью, величина C не зависит ни от скорости, с которой было изменено давление в системе, ни от времени действия измененного давления. Таким образом, C - величина статическая, не зависящая от режима изменения давления и объема, и поэтому первый член правой части уравнения (4), связанный с эластическими свойствами системы, отличается от ее последующих членов отсутствием связи со скоростью изменений давлений и объемом. Более того, он может отражать не только эластические свойства системы, но и некоторые другие, связанные с давлением и объемом, но не зависящие от скорости, с которой изменяется объем. Любое статическое состояние при измененном давлении и соответственно измененном объеме описывается этим первым членом правой части уравнения (4). Таким образом, он выражает тот компонент давления, который не зависит от скорости изменений объема и связан с эластическими и любыми другими статическими свойствами системы (например, обусловленными ее нахождением в гравитационном поле).

Второй член $f_2(\dot{V})$ правой части уравнения (4) указывает на то, что приложенное к системе давление приводит не только к тому, что система принимает новый объем (что выражает первый член уравнения), но и то, что давление связано со скоростью перехода системы от одного объема к другому. При движении всегда возникает трение, связанное определенной зависимостью со скоростью движения. Второй член уравнения (4) выражает тот компонент

давления, который обеспечивает определенную скорость движения системы, состоящей из тканей (легких, грудной клетки) и газов. Величина того компонента давления, который выражается вторым членом правой части уравнения (4), определяется двумя факторами: скоростью движения газообразных и тканевых элементов дыхательной системы, суммарно выражаемой величиной \dot{V} , и характером функциональной связи между этим компонентом давления \dot{V} , или, что тоже самое, зависимостью трения от скорости. Эта зависимость \dot{V} неодинакова в различном диапазоне, что связано с возрастающей при увеличении скорости турбулентностью потока воздуха в дыхательных путях, и может быть описана выражением:

$k_1 \dot{V} + k_2 \dot{V}^2$, где k_1 - коэффициент трения для ламинарного потока воздуха, а k_2 - для турбулентного потока. В условиях ламинарного потока существует прямая пропорциональность между давлением и скоростью потока, а k_1 зависит от вязкости (но не от плотности) движущегося газа. Если поток воздуха стал турбулентным (что происходит при больших значениях \dot{V}), то давление делается пропорциональным квадрату скорости, а k_2 - зависимым не от вязкости, а от плотности воздуха.

Третий член правой части уравнения (4) выражает тот компонент давления, который связан с инерционными свойствами системы (I) и поэтому со второй производной изменений объема во времени (\ddot{V}). Этот член в обычных условиях дыхания весьма мал и приобретает некоторое значение лишь при увеличении ускорений, что бывает при очень частом дыхании и увеличенном минутном объеме дыхания.

Таким образом, уравнение (4) может быть приведено из общей формы в следующий конкретный вид (собственно уравнение Рорера):

$$P = 1/C \dot{V} + k_1 \dot{V} + k_2 \dot{V}^2 + I \ddot{V} \quad (5)$$

С учетом изложенного выше физического смысла этого уравнения можно записать:

$$P = P_{el} + P_{vis} + P_R + P_I \quad (6)$$

где P_{el} обозначает компонент давления, связанный с эластическим сопротивлением системы (статическими свойствами системы), P_{vis} - с вязкостным сопротивлением, P_R - с неэластическим (динамическим) сопротивлением (трением) и P_I - с инерционными свойствами системы. Из данных компонентов, наибольшее значение имеет неэластическое сопротивление (до 80 %), меньшее - эластическое (15 %) и вязкостное (4%), и совсем мало - инерционное (до 1 %). Из этих данных вытекает, что используемая нами модель ДРС представляет собой аэродинамическое беспороговое неэластическое сопротивление - именно этот компонент формулы Рорера (P_R) будет определять основную долю общего сопротивления дыхания и именно он является потребителем физиологических ресурсов, определяющих переносимость резистивных нагрузок.

Возросшие респираторные потребности в какой-то период могут удовлетворяться за счет значительного усиления работы дыхательной мускулатуры, однако вследствие утомления последней, довольно быстро нарастает психоэмоциональное напряжение и наступает отказ от продолжения исследования [71]. Тканевая гипоксия и гиперкапния, вызывая стимуляцию центрально-инспираторной активности, усугубляли утомление дыхательной мускулатуры [63].

Весьма существенным обстоятельством следует считать тот факт, что нормализация газового состава не приводила к полной оптимизации функционального состояния испытуемых. Наиболее "узким" эффектором, лимитирующим переносимость ДРС, является дыхательная мускулатура. Эти данные подтверждают высказываемое ранее [65] положение о том, что именно работа дыхательной мускулатуры является ведущим "ценовым" фактором, ограничивающим переносимость ДРС. В свою очередь, предварительное обучение работающих к выработке оптимального паттерна дыхания в условиях ДРС, позволит увеличить переносимость резистивных дыхательных нагрузок.

Изучая изменения активности дыхательной мускулатуры в условиях разных величин дополнительного респираторного сопротивления, мы пришли к выводам о том, что увеличение силы дыхательных мышц можно объяснить механизмом, включающим улучшенный паттерн нервно-мышечного рекрутирования. В работе

[188] сообщалось, что у группы испытуемых, тренировавшихся с ДРС интенсивностью 80% $P_{m\max}$, увеличилась жизненная емкость легких и общая емкость легких, что указывает на повышенную способность инспираторных мышц расширять грудную клетку. Однако проблема с этими выводами заключается в том, что больший вклад требуется от мышц верхней части грудной клетки и шеи, когда объем легких увеличивается, а активность мышц шеи будет увеличиваться по мере увеличения интенсивности ДРС.

У здоровых людей диафрагма обеспечивает 60-70% дыхательного объема в состоянии покоя, а активация дополнительной мускулатуры происходит в неблагоприятных условиях [193]. С другой стороны, активация дополнительной дыхательной мускулатуры у нормальных людей требуется только при высоких уровнях вентиляции. В этом исследовании после измерения относительной мышечной активности основных инспираторных мышц (диафрагма и межреберные) и вспомогательных мышц (грудинно-ключично-сосцевидная) мы отметили, что активность вспомогательных инспираторных мышц увеличилась больше, чем активность основных инспираторных мышц при действии ДРС 60 и 80% $P_{m\max}$. Результаты этого исследования подтвердили, что при действии ДРС силовая тренировка выполняется для вспомогательной, а не для основной дыхательной мускулатуры, что указывает на особенности в рекрутировании мышц. Эта ситуация возникает, когда сопротивление воздушному потоку, создает чрезмерную мышечную нагрузку, что приводит к переходу на реберный тип дыхания за счет использования вспомогательных мышц.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что ежедневные тренировки с ДРС величиной 80% $P_{m\max}$ (раз в день по 5 минут на протяжении 5 недель) является эффективным вмешательством для снижения АД как у мужчин среднего и пожилого возраста, так и у женщин в постменопаузе.

Ряд клинических исследований, оценивающих тренировочные эффекты ДРС, использовали умеренную интенсивность резистивных нагрузок (чаще всего 30% $P_{m\max}$), выполняемого в течение длительного времени (более 30 мин за сеанс). При этом снижение АД (в состоянии покоя) отмечалось у молодых здоровых людей

[154], а также у пациентов с обструктивным апноэ во сне [365]. Снижение АД при ДРС было связано со снижением системного сосудистого сопротивления при отсутствии изменений частоты сердечных сокращений [86], что предполагает адаптацию сосудистой функции. Однако описываемый тренировочный режим с несколькими занятиями в неделю, приводит к общим еженедельным затратам времени, аналогичным аэробным упражнениям средней интенсивности [262]. Более того, во многих таких исследованиях тренировки с ДРС проводились в условиях клинических исследовательских лабораторий, что требовало частых поездок для проведения занятий [136]. Указанные обстоятельства существенно сказывались на приверженности к тренировкам, что снижало их терапевтическую эффективность.

Рядом исследований было показано, что АД имеет тенденцию быстро повышаться после прекращения аэробных упражнений [440] или прекращения лечения антигипертензивными препаратами, [478], что позволяет предположить, что тренировки с ДРС $80\%P_{m\max}$ может приводить к более длительному снижению АД по сравнению с другими формами физических тренировок или фармакотерапией. Это предположение согласуется с сообщениями о том, что обычные аэробные упражнения также оказывают аналогичное влияние на АД у мужчин и женщин [144]. Однако, в отличие от аэробных тренировок, в которых снижение АД связано с гипотонией после каждой тренировки с физической нагрузкой, недавнее исследование у молодых людей показывает, что АД остается немного повышенным по сравнению с исходными уровнями покоя после одного тренировочного сеанса ДРС, даже когда ЧСС возвращается к уровню покоя [86]. Эти результаты дополнительно подтверждают идею о том, что тренировки с ДРС и аэробные упражнения по-разному влияют на регуляцию АД сразу после тренировки.

Предполагаемым механизмом, посредством которого ДРС $80\%P_{m\max}$ снижает АД, по нашему мнению, является стимуляция метаболических функций легких. Баропривная гиперемия легких, возникающая на фоне интенсивных инспираторных резистивных нагрузок, приводит к выделению целого ряда

биологически активных веществ (гепарин, гистамин, серотонин и др.), имеющих преимущественно гипотензивное действие. В последующем, эти метаболические изменения могут закрепляться с помощью условнорефлекторных механизмов [20]. Потребуются дальнейшие исследования, чтобы понять все механизмы, лежащие в основе гипотензивных эффектов действия ДРС.

В нашей работе доказано участие механизмов стресса, обеспечивающих неспецифические механизмы адаптации к ДРС. В исследовании доказано влияние резистивного дыхания на развитие окислительного стресса и уровень провоспалительных цитокинов, зависимость этого влияния от величины резистивной нагрузки. Нами показано, что 20-минутное резистивное дыхание повышало относительное количество провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β , ($p < 0,05$) цитоплазматической фракции гомогената лейкоцитов. Активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы после 20-ти минутного резистивного дыхания снижалась, а уровень карбонильных производных белков и концентрация небелковых SH-групп, напротив, увеличивалась, достигая достоверных различий с незатрудненным дыханием на ДРС 60%P m_{max} ($p < 0,05$).

В ходе 20-минутного резистивного дыхания мы наблюдали относительное повышение уровня карбониллов белков лизата, и концентрации окисленных SH-групп. Концентрация карбонильных продуктов является маркером окисления белков. Их уровень повышается в диафрагме крыс, когда они подвергаются инспираторному дыханию с сопротивлением потоку, а концентрации становятся выше через 8 и 12 дней от воздействия по сравнению с 4 днями [330]. Физические нагрузки могут привести к повышению концентрации карбониллов белков, что происходит параллельно с увеличением других биомаркеров окислительного стресса [25]. Интенсивность тренировки скелетной мускулатуры на фоне резистивного дыхания (максимальное потребление кислорода 70%) и ее продолжительность (60 минут), по-видимому, являются основными факторами, способствующими наблюдаемому после тренировки увеличению концентрации карбониллов белков плазмы [330]. Однако следует отметить, что физические упражнения для всего тела задействуют значительно большую мышечную массу,

чем дыхание с сопротивлением потоку вдоха. Факторы, влияющие на увеличение концентрации карбонильных производных при резистивном дыхании, труднее интерпретировать, но, скорее всего, они связаны с клиренсом окисленных белков из плазмы, возможно, с помощью протеасом плазмы, экскрецией или поглощением в активные ткани [330]. Надо отметить, что время после действия нагрузки имеет значение для развития окислительного стресса. Например, 50-минутная физическая тренировка привела к увеличению содержания карбонильных соединений белка на 32% через 30 минут после тренировки и на 94% через 4 часа [447].

Активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы является показателем антиоксидантной способности [181]. Ряд исследователей с использованием максимальных упражнений на беговой дорожке не выявили изменений АОС плазмы сразу после физической тренировки [89]. Однако другие наблюдали значительное увеличение через 30 минут и 1 час [87]. Следовательно, время наблюдения изменений может иметь важное значение для измерения общей антиоксидантной способности.

Мы наблюдали достоверное увеличение содержания небелковых SH-групп в лизате лейкоцитов после инспираторного дыхания с сопротивлением потоку на ДРС 60%P_{mmax}. SH-группы являются емкими акцепторами АФК и в силу химической стабильности и распространенности во всех тканях и биологических жидкостях человека, их измерение рассматривается как золотой стандарт для оценки окислительного стресса [479]. Небелковые SH-группы представляют собой маркер перекисного окисления липидов, а острые физические нагрузки и мышечные сокращения обычно повышают их концентрацию в скелетных мышцах и плазме [87]. Более того, небелковые SH-группы повышаются в диафрагмах крыс, подвергающихся длительным периодам инспираторного дыхания с сопротивлением потоку [330]. Таким образом, мы делаем вывод, что увеличение содержания небелковых SH-групп в лизате лейкоцитов, которое мы наблюдали после резистивного дыхания с сопротивлением потоку 60%P_{mmax}, отражает высвобождение их из сокращающихся дыхательных мышц в большой круг

кровообращения. Интересным фактом является то, что мы не наблюдали повышения уровня восстановленных SH-групп после инспираторного дыхания с сопротивлением потоку 40%P_{max}. Это может быть связано с интенсивностью ДРС, которое было недостаточным для того, чтобы наблюдать повышенную скорость появления АФК, превышающую способность антиоксидантов противодействовать их действию. Действительно, ранее сообщалось, что концентрации небелковых SH-групп были выше после высокоинтенсивных периодических, а не постоянных циклических упражнений [160].

Говоря о взаимосвязи между маркерами окислительного стресса и утомлением дыхательной мускулатуры, считается, что основными механизмами резистивного метабо-refлекса являются высвобождение из саркоплазматической сети Ca²⁺, снижение кальциевой чувствительности миофибрилл и/или повреждение саркомеров, вызванное чрезмерным растяжением мышечных волокон [367]. Легкое и острое воздействие экзогенных АФК обычно увеличивает способность мышц генерировать силу [330], тогда как более сильное или продолжительное воздействие, как это происходит при дыхании с сопротивлением потоку [89], значительно снижает силу сокращения дыхательных мышц [447]. Действительно, исследования *in vitro* показали, что АФК, высвобождаемые из волокон диафрагмы, способствуют низкочастотному утомлению диафрагмы [330]. Прием антиоксиданта N-ацетилцистеина перед инспираторно-резистивным дыханием или тяжелыми физическими упражнениями также может снизить утомление дыхательных мышц [368]. Таким образом, мы предположили, что наблюдаемая нами разная степень окислительного стресса при различных интенсивностях ДРС, будет связана со степенью утомления диафрагмы. Источником повышения уровня АФК при резистивном дыхании также могут быть легкие, поскольку предыдущие исследования показали, что инспираторно-резистивное дыхание на животных моделях может привести к повреждению легких и окислительному стрессу [330].

Как было показано нами ранее [17], используемые величины ДРС 40%P_{max} и 60%P_{max} вызывают одышку, по величине и структуре близкую к ощущениям пациентов с персистирующим ограничением воздушного потока при ХОБЛ.

Мы подтвердили эффективность использованных величин ДРС на изменения показателей дыхания и перцепции резистивных дыхательных нагрузок. Наибольшие изменения после 20 минут резистивного дыхания с ДРС 40 и 60% P_{mmax} демонстрировали показатели моторного выхода внешнего дыхания: максимальное давление вдоха после 20 минут резистивного дыхания 60% P_{mmax} увеличивалось в 33 раза относительно незатрудненного дыхания. Рабочий цикл ТИ/Т в условиях 20-минутного резистивного дыхания на ДРС 60% P_{mmax} достоверно повышался относительно незатрудненного дыхания, что свидетельствует о стенотической перестройке дыхательного рисунка. Интересным фактом явилось отсутствие статистически достоверных изменений вентиляционных показателей (VE , л/мин и VT , л) относительно показателей исходного фона, что свидетельствовало об изовентиляторном характере перестройки дыхательного рисунка на фоне резистивных нагрузок [248]. Это обстоятельство, по-видимому, обусловило отсутствие достоверных изменений газового состава крови и выдыхаемого воздуха при резистивном дыхании. Уровень субъективного восприятия ДРС по шкале Борга на фоне резистивного дыхания характеризовался почти шестикратным ростом. При этом отмечались достоверные различия в оценке интенсивности уровня одышки между ДРС величиной 40% и 60% P_{mmax} .

В настоящем исследовании изучалось возможное влияние резистивного дыхания на уровень сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B у здоровых людей. В нашем исследовании 20-ти минутное резистивное дыхание у здоровых людей с сопротивлениями 40% и 60% P_{mmax} не вызывало изменений уровня исследуемых сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B. HIF-1 α является основной регуляторной молекулой, участвующей в различных механизмах, возникающих в результате гипоксии. Воздействие гипоксии, связанной с легочными патологическими процессами, физическими нагрузками или снижением парциального давления кислорода, приводит к изменениям на клеточном уровне, связанным с окислительным стрессом [198]. Как было отмечено ранее, изовентиляторный характер перестройки дыхательного рисунка при резистивном дыхании, не

сопровождается выраженными гипоксическими изменениями. По-видимому, это обстоятельство важно для объяснения отсутствия достоверного повышения сигнальных белков HIF-1 α в рамках используемой нами модели. Кроме того, собственные патофизиологические механизмы ХОБЛ влияют на экспрессию HIF-1 α не только за счет гипоксической стимуляции [238], но в связи с воспалительной реакцией дыхательных путей, хроническим воспалением паренхимы легких [435] и регенерацией сосудов [133], особенно у курильщиков.

Сигнальный белок Nrf2 является критическим редокс-чувствительным фактором транскрипции. Он активируется для улучшения состояния окислительного стресса в организме, содействия выживанию клеток и поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза клеток путем регулирования индуцированной экспрессии антиоксидантных ферментов [287]. Когда клетки подвергаются атаке активных форм кислорода (АФК), Nrf2 диссоциирует от Keap1 и быстро переносится в ядро. Фосфорилированный Nrf2 образует гетеродимер с белком Maf, а затем соединяется с элементами антиоксидантного ответа, которые активируют экспрессию гемоксигеназы 1 (НО-1). Таким образом, основным механизмом запуска Nrf2-сигналинга является окислительный стресс. Как уже отмечалось, используемые нами параметры резистивного дыхания (40-60%P_{max} в течение 20 минут) не вызывает достоверного изменения газового гомеостаза у здоровых людей, что минимизирует проявления окислительного стресса.

Кроме того, описан ряд специфических патофизиологических механизмов ХОБЛ, которые приводят к экспрессии Nrf2. В условиях хронического воспаления активируется путь воспалительного сигнального каскада циклооксигеназы-2, продукты метаболизма которой связываются с Keap1, тем самым активируя Nrf2 и способствуя регрессии воспаления. X. Zhang et al., продемонстрировали эффективную регуляцию Nrf2 в уменьшении воспаления и окислительного стресса [209].

Патогенез ХОБЛ вызывает глубокие нарушения клеточного метаболизма, повышает уязвимость к окислительному стрессу и модулирует активацию

провоспалительных сигнальных путей, особенно пути NF-κB. Было высказано предположение, что повышенная генерация АФК может подавлять экспрессию PGC1α (основного регулятора митохондриального биогенеза) и генов, кодирующих компоненты дыхательной цепи, но также может действовать как стимул, активирующий провоспалительную передачу сигналов NFκB, которая пересекается с процессами, влияющими на функцию митохондрий [127]. Показано, что передача сигналов, инициируемая toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) и рецептором фактора некроза опухоли-α (TNF-α), приводит к активации пути NFκB, который связан со снижением митохондриального дыхания и подавляет активацию регуляторов транскрипции, которые способствуют биогенезу митохондрий [272]. Таким образом, экспрессия сигнальных белков семейства NF-κB во многом связана со специфическими патогенетическими механизмами хронических респираторных заболеваний, что может объяснить отсутствие их изменений в условиях резистивного дыхания здоровых людей.

Необходимо отметить имеющееся ограничение исследования. Оно заключается в исследовании изменений сигнальных белков HIF-1α, Nrf2 и NF-κB в рамках модели срочной адаптации к ДРС, предполагавшей только два сеанса резистивного дыхания (40 и 60%P_{max}). Формирование сигнальных механизмов в виде экспрессии транскрипционных факторов, как правило, предполагает включение хроногенных механизмов, что обуславливает использование моделей долговременной адаптации к резистивным дыхательным нагрузкам. В будущих исследованиях можно рассмотреть возможность изучения рассматриваемых сигнальных механизмов в условиях более длительного периода резистивного дыхания.

Несмотря на то, что Nrf2 является триггерным механизмом для запуска экспрессии генов ферментов антиокислительной защиты в условиях окислительного стресса [396], нами были получены веские доказательства того, что антиоксидантные пути, связанные с Nrf2, были неактивны в отношении экспрессии генов *Cu/Zn-SOD* и *GPX1*. Это обстоятельство, по-видимому, указывает на вторичный характер механизмов окислительного стресса в условиях ДРС. При

этом собственные антиокислительные механизмы не успевают компенсировать прооксидантные эффекты, возникающие в условиях резистивного дыхания. Основным источником данных эффектов, по-видимому, является феномен, впервые исследованный С.А. Harms и соавт. в 1997 г., известный как метабоорефлекс вдоха [378]. Целью данного феномена является поддержание достаточной доставки кислорода к дыхательным мышцам для сохранения адекватного уровня легочной вентиляции и кислотно-основного гомеостаза. При наличии утомления диафрагмальной мускулатуры при резистивном дыхании, избыточная активация дыхательного метабоорефлекса приводит к дополнительной гиперактивации симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так как увеличение кровотока к диафрагме за счет увеличения сердечного выброса невозможно или недостаточно. Активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы изменяет влияние Nrf2 на экспрессию антиоксидантных генов. В базовых условиях, в дополнение к комплексу Keap-1/Nrf2, активация антиоксидантных генов также регулируется через ARE транскрипционным репрессором Bach1 [335]. Bach1 конкурирует с Nrf2 в регуляции ARE. Из-за наличия у энхансера ARE сайтов связывания с продуктами метаболизма ангиотензина-2 на разных антиоксидантных генах, динамическое взаимодействие между Bach1 и Nrf2 может вызывать различную регуляторную экспрессию [143].

Поскольку резистивное дыхательное раздражение не является антигенной стимуляцией, включаются механизмы неантигенной активации факторов иммунитета. Их суть заключается в том, что резистивное раздражение запускает механизмы стресса, ведущим звеном которого является выработка избыточного количества стресс-гормонов, прежде всего катехоламинов и глюкокортикоидов. Кроме того, интенсивное проприоцептивное раздражение дыхательных мышц и накопление в них недоокисленных метаболитов, формируют ощущение одышки и боли. Катехоламины могут либо напрямую (через адренорецепторы нейтрофилов) стимулировать некоторые факторы врожденного иммунитета (повышается фагоцитарная активность нейтрофилов, их метаболический потенциал,

окислительная способность и др.), либо они это делают опосредованно (например, через повышение активности эндогенных метаболитов – трипсина, фактора Хагемана, калликреин-кининовой системы, лизосомальных ферментов и др.), что приводит к активации фракций комплемента, провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и других иммунных компонентов [319].

Говоря о возможных альтернативных механизмах стрессогенных изменений иммунитета, следует указать на современные представления о механизмах врожденного иммунитета, которые могут запускаться не только антигенной стимуляцией, но и молекулярными паттернами, несущими информацию об опасных патогенах (PAMP) или внутриклеточными стресс-молекулами (DAMP). Существуют исследования, которые описывают запуск механизмов врожденного иммунитета при болевом раздражении именно через DAMP-молекулы или алармины. Стрессорные молекулы – собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы, представлены преимущественно на естественных киллерах (NK-клетках), кроме того, их выявляют также на CD8+, реже – на других субпопуляциях Т-лимфоцитов [111]. Эндогенные молекулы-паттерны являются маркерами продуктов тканевой деградации и, следовательно, информируют их через рецепторы врожденного иммунитета (PRR) о повреждении других клеток. Сигналы, несущие информацию клеткам о наличии или угрозе повреждения, весьма разнообразны. Их действие приводит к активации как специфических, присущих определенному типу клеток функций (например, процесс фагоцитоза), так и типовым изменениям при клеточном стрессе – повышению основного обмена, развитию окислительного стресса, продукции различных белков (например, белков теплового шока), которые неспецифически усиливают устойчивость клетки к повреждающим воздействиям различной природы. При получении сигнала о наличии или возможности повреждения в клетках активируются сотни «молчащих» в физиологических условиях структурных генов. Продуктами их экспрессии являются индуцибельные белки

(например, HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B), определяющие развитие экстремальных программ на уровне клетки и процесса воспаления на уровне поврежденной ткани и организма в целом.

При изучении влияния антиоксидантов на реакции иммунитета в условиях дополнительного респираторного сопротивления, основным выводом нашего исследования является то, что вызываемые ДРС достоверные изменения в субпопуляциях лимфоцитов периферической крови, могут смягчаться антиоксидантами при резистивном дыхании. По нашему мнению, это связано с уменьшением окислительного стресса, возникающего при резистивном дыхании. Связь между нагрузкой на дыхательные мышцы и окислительным стрессом подтверждена рядом исследований [203]. Работающие мышцы считаются основным источником продуктов окисления (утечка электронов из митохондрий, оксидазы, миостатин, фосфолипаза A2 и др.), но не единственным [418]. Повреждение мышц, вызванное резистивной нагрузкой, может активировать за счет продукции цитокинов (IL-1 β , TNF- α) нейтрофилы и макрофаги, клетки, способные продуцировать большое количество АФК посредством окислительного взрыва, их собственного защитного механизма [347]. Эндотелиальные клетки и катехоламины также участвуют в образовании АФК. Производные окислительного стресса являются регуляторами клеточной функции и сигнальными молекулами, интегрированными в сократительный процесс [418]. Окислительный стресс является стимулом для индукции цитокинов после IRB13 и WBE19, АФК стимулируют продукцию IL-6 скелетными мышечными трубками [286].

Применение антиоксидантов доказало свою эффективность в ослаблении реакции цитокинов плазмы после резистивного дыхания [438]. Обоснование состава смеси тщательно проанализировано в работе [96]. Витамин Е является эффективным жирорастворимым поглотителем свободных радикалов, защищающим биомембраны, в то время как витамин С является водорастворимым антиоксидантом, который вместе с витамином А может непосредственно удалять синглетный кислород, супероксид и гидроксильные радикалы как во внутри-, так и во внеклеточной жидкости. Смесь была эффективна в снижении перекисного

окисления липидов, о чем свидетельствует снижение уровня свободных жирных кислот, гидроперекисей и малонового диальдегида, обнаруженное после резистивного дыхания на фоне курса антиоксидантов. Мы использовали комбинацию антиоксидантов, исходя из того, что в клетках существует множество механизмов и источников окислительного стресса; таким образом, маловероятно, что один антиоксидант будет эффективным. Мы выбрали относительно длительный период введения, исходя из того, что некоторым антиоксидантам, таким как витамин Е, требуется длительное время для включения в мембраны. По литературным данным концентрация витамина Е в плазме достигала пиковых значений после 15 дней приема и сохранялась на этом плато в течение следующих 15 дней, а концентрация каротиноидов в сыворотке достигла пика через 24-48 часов после однократной дозы и возвращалась к исходному уровню через 7 дней [397]. Мы использовали именно нетренированных здоровых добровольцев, а не спортсменов, у которых наблюдается повышенная антиоксидантная способность после тренировок [397]. Наши результаты предполагают, что зависимый от окислительного стресса механизм регулирует перераспределение лимфоцитов во время резистивного дыхания и, возможно, при обструктивных заболеваниях легких.

Механизмы, с помощью которых окислительный стресс может регулировать перераспределение лимфоцитов во время ДРС, мало изучены и не являлись предметом данного исследования. Тем не менее, некоторые предположения стоит сделать. Миграция лимфоцитов в лимфоидные и нелимфоидные органы и из них предполагает ступенчатое взаимодействие с эндотелием, контролируемое хемокинами. Миграция через эндотелий включает захват и перекатывание на стенке сосуда, опосредованное в первую очередь селектинами и интегринами (перекатывание и адгезия). Активация и трансэндотелиальная миграция опосредованы молекулами адгезии, которые присутствуют в мембранах лимфоцитов и эндотелиальных клеток, молекулой внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулой внутриклеточной адгезии-1 сосудов (VCAM-1). IL-6, TNF-

α и IL-1 β -, три цитокина, которые исчезают после добавления антиоксидантов в рацион перед сеансом резистивного дыхания [203].

Таким образом, можно предположить, что IL-6, TNF- α и IL-1 β ускоряют миграцию лимфоцитов независимо от стрессовой нейрогормональной стимуляции посредством активации хемокинов адгезии, которые необходимы для трансэндотелиальной миграции лимфоцитов. В нашем эксперименте добавление антиоксидантов могло снижать вызванное ДРС высвобождение цитокинов и, следовательно, перераспределение лимфоцитов.

Мы использовали ДРС в качестве модели для выделения эффектов активации дыхательных мышц, при этом потенциальный источник иммунного ответа, наблюдаемого во время резистивного дыхания, может быть связан с метаборефлексом дыхательных мышц. В нашем исследовании мы стремились избегать утомления диафрагмы во время сеанса резистивного дыхания. Для этого, даже с высоким целевым значением внутриротового давления (70% P_{max}), мы ограничивали время резистивного дыхания 5 минутами, а испытуемых инструктировали дышать по их собственной схеме с удобной частотой дыхания и соотношением времени вдоха и выдоха с использованием всех дыхательных мышц, а не только диафрагмы.

В нашей работе мы изучали влияние 4-недельной тренировки с помощью ДРС на силу дыхательных мышц, скорость изменения кровотока в конечностях и спортивные результаты у бегунов-любителей на 800 м. Полученные результаты показали, что 4-недельная тренировка с помощью ДРС значительно увеличивает максимальное инспираторное усилие (P_{max}) и улучшает показатели бега на 800 м, а также снижает скорость изменения кровотока в конечностях.

Согласно нашим результатам, опытная группа повышала P_{max} с 112,95 \pm 8,13 см.вод.ст. до 131,09 \pm 11,20 см. вод.ст. ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе достоверных изменений не отмечалось. В одном из метаанализов было установлено, что тренировка дыхательных мышц повышает P_{max}, особенно при упражнениях на выносливость [182]. Дистанция 800 м — это вид спорта, который включает в себя как аэробные, так и анаэробные упражнения

[117]. Достаточно подробный обзор [182] показал, что период от 4 до 12 недель является наиболее оптимальной продолжительностью для тренировки дыхательных мышц. В нашем исследовании 4 недели тренировок с ДРС величиной 40%, 60%, 70% и 80% $P_{m\max}$ вызывали устойчивые улучшения $P_{m\max}$. Данные результаты согласуются с некоторыми предыдущими исследованиями. В работе [255] исследовались высококвалифицированные спортсмены, которые могли быстро освоить навыки тренировки дыхательных мышц и для достижения спортивного прогресса требовалась градация ДРС на уровне 50% $P_{m\max}$ и 4 недели тренировок. В других исследованиях бегунам-любителям для улучшения результата потребовалось 6-8 недель, при этом тренировочный эффект достигался при интенсивности ДРС выше 80% $P_{m\max}$ [266, 290]. Этот факт может указывать на то, что бегуну-любителю, в отличие от профессионала высокой квалификации, требуется больше времени и интенсивности тренировок, чтобы освоить навык тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС.

Настоящим исследованием установлен факт уменьшения изменений скорости кровотока в конечностях с $12,21 \pm 2,14\%$ до $5,97 \pm 2,09\%$ ($p < 0,05$) в основной группе после тренировочной программы с ДРС. Напротив, в контрольной группе этот показатель увеличился с $10,15 \pm 3,14\%$ до $18,4 \pm 4,43\%$ ($p < 0,05$). Этот факт является свидетельством того, что тренировка с помощью ДРС увеличивает функцию дыхательных мышц и снижают объемную скорость кровотока нижних конечностях. Известно, что интенсивные мышечные нагрузки могут привести к сужению сосудов в двигательных мышцах [384] и усугубить их утомление. Сопутствующая двигательная активность дыхательных мышц обеспечивает увеличение венозного оттока из системы нижней поллой вены, тем самым формируя повышенную скорость кровотока в мышцах нижних конечностей, и определяя более высокие спортивные результаты [170]. Таким образом, мы обнаружили, что возрастающая интенсивность тренировки дыхательных мышц оказывала стабилизирующий эффект на величину кровотока нижних конечностей.

Во время бега задействованы основные дыхательные мышцы, в том числе диафрагма [432]. При тренировке дыхательных мышц с помощью ДРС величиной

от 40% до 80% $P_{m\max}$, диафрагма может увеличить вертикальное движение в грудной клетке, что способствует венозному оттоку из сосудов нижних конечностей и снижает негативное влияние феномена метабоорефлекса с дыхательных мышц [20]. Это означает, что тренировка с возрастающей интенсивностью ДРС ослабляла метабоорефлекс и стабилизировала величину кровотока в нижних конечностях у бегунов-любителей.

Достоверное улучшение показателей бега на 800 метров с $162,97 \pm 24,96$ с до $156,75 \pm 20,73$ с наблюдалось только в основной группе испытуемых, проводивших тренировки с ДРС. Аналогичные данные получены другими исследователями. В частности, Nicks, C.R. et al. [361], провели 5-недельную тренировку дыхательных мышц с помощью ДРС у футболистов и проверили их физическую форму с помощью теста прерывистого восстановления. При этом производительность основных эффекторов была значительно улучшена. Аналогичные результаты были получены при 4-недельной и 6-недельной тренировке дыхательных мышц с помощью ДРС [131, 443]. Проведенный нами обзор также продемонстрировал положительное влияние тренировки дыхательной мускулатуры с помощью ДРС на физическую работоспособность [21]. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что тренировка дыхательных мышц с помощью ДРС эффективна не только для упражнений на выносливость, но и для смешанных форм упражнений (как аэробных, так и анаэробных).

Рассматривая эффекты комбинированной тренировки с дополнительным респираторным сопротивлением и длительными физическими нагрузками, мы пришли к выводу о том, что при резистивном дыхании увеличивается дыхательный объем, вентиляция мертвого пространства уменьшается, а эффективность вентиляции увеличивается, так что этот тип дыхания снижает потребление кислорода, необходимое для дыхательного движения [21]. В настоящем исследовании, хотя дыхательный объем V_t в контрольной группе практически не изменился после тренировки, в группе ДРС он увеличился на 20%. Таким образом, ДРС формирует более глубокое (стенотическое) дыхание. В проведенном McMahon M.E. et al. исследовании здоровых людей установлено, что тренировка с

инспираторным ДРС в состоянии покоя увеличивает выносливость [237], хотя других исследованиях, достоверного увеличения выносливости не отмечалось [256, 416]. Инспираторное ДРС величиной 40%P_{тmax}, использованное в настоящем исследовании, применялось в условиях повышенной потребности в вентиляции, вызванной физическими упражнениями, что, по-видимому, повышало тренирующе-адаптационный эффект. Таким образом, комбинация респираторной резистивной нагрузки и физических упражнений может обеспечить увеличение выносливости, что будет актуально при выборе методов тренировки для занятий спортом или лечебной физкультурой.

Второй важный вывод настоящего исследования заключается в том, что ДРС улучшает функцию дыхательных мышц. В контрольной группе МВЛ существенно не изменилась после тренировки, но в группе с ДРС показала увеличение на 17% ($p < 0,05$) после тренировки. Ранее было описано увеличение МВЛ примерно на 10% у здоровых людей в результате дыхательной резистивной тренировки в состоянии покоя [237, 274], но об увеличении МВЛ вследствие комбинации физической тренировки с ДРС не сообщалось. Настоящие результаты показывают, что ДРС на фоне физических нагрузок увеличивает МВЛ в большей степени, чем тренировка дыхания в состоянии покоя, что подчеркивает необходимость использования резистивных дыхательных нагрузок в комбинации с физическими упражнениями.

Интересным фактом настоящего исследования следует считать то, что максимальное внутриротовое давление как на вдохе, так и на выдохе (P_{Imax} и P_{Emax}) существенно не изменилось в группе испытуемых, тренировавшихся с ДРС; таким образом, возможно, что в увеличении максимальной легочной вентиляции помимо силы дыхательных мышц участвуют и другие факторы.

Оценка эффективности использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки показала, что дополнительное респираторное сопротивление величиной 20%P_{тmax}, использованное в общефизической подготовке дзюдоистов, повышает аэробные возможности и скоростно-силовые показатели организма.

Рядом исследователей были изучены физиологические механизмы, лежащие в основе повышения толерантности к физической нагрузке, обусловленного действием ДРС. Так, в недавнем исследовании [176] было обнаружено, что шестинедельная тренировка с ДРС существенно улучшали показатели бега до истощения у футболистов и способность к повторному спринту. Данные результаты демонстрируют, что эргогенный эффект резистивных дыхательных нагрузок прежде всего отражается на показателях сердечно-легочной производительности и общей выносливости, отражаясь при этом на результатах разных физических упражнений.

В исследовании Granados J. с соавт. [212] было показано, что одновременное включение ДРС и выполнение дозированной физической нагрузки на велосипеде вызывало существенно более высокий уровень ЭМГ-активности диафрагмы, нежели изолированный режим физической тренировки. Комбинация резистивного дыхания и физической нагрузки в виде езды на велосипеде улучшала выходную мощность дыхательной мускулатуры [174]. Важным обстоятельством является то, что в последнем исследовании применялись такие значения резистивных дыхательных нагрузок, которые не вызывали гипоксических сдвигов в период тренировки. Для этого использовался дыхательный тренажер, который не вызывал снижения парциального давления кислорода альвеолярного воздуха. Суммируя эти данные, следует заключить, что одновременное включение в тренировочный процесс физических и резистивных дыхательных нагрузок, может повысить эффективность тренировочного процесса. Даже минимальные значения ДРС, но одновременно использованные с физическими нагрузками на скелетные мышцы, существенно повышали как скорость бега, так и его экономичность [210].

При изучении эффективности вентиляции у велосипедистов во время острого гипоксического воздействия на фоне тренировки с ДРС, Lomax M. с соавт. [300] показали достоверное улучшение результативности заездов, при том, что использование резистивного дыхания на фоне нормоксии, таких результатов не обеспечивало. В качестве возможного механизма тренирующего эффекта ДРС, авторы этого исследования используют ранее сформулированную теорию Downey

А.Е. с соавт. [177], которые считали повышение диффузионной способности легких наиболее важным эргогенным эффектом резистивного дыхания. В работе Сегизбаевой М.О. с соавт. [65] исследовалось влияние тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС на утомление дыхательных мышц во время истощающих физических упражнений. Авторами показано, что именно повышение эффективности вентиляции, отмечаемое на фоне резистивного дыхания, лежит в основе эргогенных эффектов, наблюдаемых на фоне ДРС.

Рядом исследований установлено, что ДРС снижает цитокиновую активность при выполнении физических упражнений. Так, в работе Mills et al. [448] установлено, что уровни интерлейкина-6 в плазме крови снижались после 6-недельного использования ДРС на фоне велотренировок и волевой имитации гиперпноэ при выполнении физических упражнений. Интересным фактом следует считать, что произвольная гипервентиляция, осуществляемая при отсутствии ДРС повышает уровень интерлейкина-6, однако при возобновлении тренировок с резистивными нагрузками, концентрация интерлейкина уменьшалась как при гиперпноэ, так и при эргогенных упражнениях [448]. Эти исследования свидетельствуют, что резистивное дыхание может модулировать про- или противовоспалительный эффекты в период физической тренировки спортсменов, это отчасти объясняет повышение работоспособности на фоне ДРС.

Вышеописанные механизмы объясняют позитивное влияние ДРС на показатели физической подготовленности дзюдоистов. К числу основных механизмов, повышающих толерантность к физическим нагрузкам, следует отнести стенотическую перестройку дыхательного паттерна, на более экономичный режим работы дыхательной мускулатуры. Важное значение имеет тренирующий эффект ДРС на показатели сердечно-легочной производительности и повышение общей выносливости организма. В основе ряда эргогенных эффектов, наблюдаемых на фоне ДРС лежит повышение эффективности вентиляции. Важным механизмом является то, что использование ДРС на фоне физических упражнений, достоверно снижает провоспалительную цитокиновую активность.

Отдельное исследование в рамках диссертации было направлено на оценку влияния тренировки с ДРС на субмаксимальную переносимость физической нагрузки. Для повышения доказательности эффекта применяли рандомизацию испытуемых и двойной слепой контроль. Полученные результаты показывают, что 6-недельная тренировка с ДРС $80\%P_{m\max}$ повышает силу вдоха, а также субмаксимальную способность к физической нагрузке у физически подготовленных студентов. Тренировка с ДРС $20\%P_{m\max}$ достоверно не увеличивает силу вдоха и не обнаруживает различий в субмаксимальной переносимости физической нагрузки.

Влияние тренировки дыхательных мышц на $P_{m\max}$. Максимальное внутриротовое давление $P_{m\max}$ используется для оценки силы дыхательной мускулатуры. Однако методическая трудность заключается в том, что этот тест требует от испытуемых понимания задания и выполнения инструкций. Ключевое требование заключалось в том, что каждый испытуемый должен был выполнить тесты несколько раз с достаточным отдыхом между ними, а разница в трех наивысших баллах тестов должна была находиться в пределах 10%. Это было сделано для того, чтобы избежать противоречивых данных с высокими выбросами из-за случайного прикусывания мундштука. Значения $P_{m\max}$, обнаруженные в нами текущем исследовании, оказались выше, чем у молодых людей аналогичного возраста. Возможная причина может заключаться в том, что наши испытуемые - физически подготовленные молодые люди.

Используемая нами 6-недельная тренировка с ДРС приводит к увеличению $P_{m\max}$ в среднем на 35% в группе $80\%P_{m\max}$; при этом тренировка с низкой величиной резистивной нагрузки в группе с $20\%P_{m\max}$ практически не влияет на $P_{m\max}$. Результаты повышения аэробной выносливости подтверждают теорию специфичности тренировки с ДРС, поскольку мышцы вдоха являются скелетными мышцами и реагируют на соответствующие физиологические стимулы. Тренировка, получаемая в группе с $80\%P_{m\max}$, представляет собой модель силовой тренировки, которая отличается высокой интенсивностью резистивной дыхательной нагрузки, при небольшой длительности резистивного дыхания (шесть

вдохов за подход) и направлена на увеличение максимальной мышечной силы (P_{mmax}). Степень тренировочного эффекта аналогична отчетам о здоровых взрослых спортсменах в возрасте 27-30 лет [449], что позволяет предположить, что и молодые люди в 20-летним возрасте реагируют на дыхательные тренировочные стимулы так же эффективно, как и более взрослые. Этот факт также согласуется с предыдущими исследованиями силовых тренировок для молодежи [201].

Влияние тренировки дыхательных мышц на субмаксимальную физическую работоспособность. Тест 6MWD является надежным и валидным функциональным тестом для оценки толерантности и выносливости к физической нагрузке у здоровых людей. Мы выбрали его, поскольку он представляет собой наиболее подходящий и удобный метод оценки субмаксимального уровня функциональной способности к физической нагрузке [296]. Наши результаты показывают, что тренировка с ДРС 80% P_{mmax} улучшает результаты 6MWD без существенной разницы в изменении SpO_2 , а это означает, что наши участники могут проходить большие расстояния с тем же уровнем насыщения кислородом. Полученные результаты оценки 6MWD несколько превышает опубликованные данные на людях сопоставимого возраста [373], что подтверждает лучшую физическую форму наших испытуемых.

Одной из задач настоящего исследования, являлось изучение переносимости ДРС при комбинированном действии ДРС и когнитивных нагрузок. Результаты этого исследования показывают, что комбинированное выполнение двух задач – выполнение словесно-цветового теста Струпа (SCWT) и дыхательной нагрузки и виде ДРС, негативно повлияло на выполнение когнитивного задания у здоровых молодых людей без какого-либо дифференциального эффекта на участников мужского и женского пола. Выполнение однозадачного SCWT характеризовалось более высокой когнитивной точностью по сравнению с двухзадачным SCWT+ДРС. Показатели выполнения теста DASS-21 и шкалы Борга свидетельствовали о более высоких уровнях тревожности и одышки во время выполнения SCWT+ДРС. Примечательно, что участники исследования выбирали одни и те же качественные дескрипторы одышки во время изолированного действия ДРС и выполнения

двухзадачных тестов SCWT+ДРС – напряженная работа дыхания, недостаточный вдох, затруднение вдоха, сдавление груди.

Комбинация однозадачного цветового и словесного теста SCWT с ДРС величиной 40% P_{tmax} могла вызвать двигательно-когнитивные нарушения из-за конкурирующих корковых требований контроля моторики дыхательных мышц и аффективной нейронной обработки информации при возникновении одышки. Способность выполнять две задачи может быть ограничена переходом дыхания из автоматического процесса в процесс, опосредованный кортикальными механизмами [293]. Повышенная механическая нагрузка на дыхательные мышцы вызывает корковую активацию, в результате чего больше когнитивных ресурсов делегируется моторному контролю рекрутирования дыхательных мышц для удовлетворения повышенных требований к дыханию. Следовательно, это может уменьшить доступность когнитивных ресурсов для дополнительных задач и повлиять на когнитивную деятельность [293]. Во время двухзадачной деятельности когнитивные ресурсы могут быть направлены на поддержание реализации ДРС, что приводит к недостаточности ресурсов для управления дополнительными требованиями, создаваемыми SCWT. Это может объяснить, почему резистивное дыхание в условиях ДРС оставалось относительно стабильным, в то время как время и точность SCWT ухудшались во время выполнения двух задач [327]. Этот эффект более выражен, когда нейронная обработка, необходимая для выполнения обеих задач, перекрывается во времени, как это наблюдалось с комбинированным действием ДРС и SCWT. Кроме того, повышенная одышка еще больше усугубляет нервные потребности из-за необходимости ее аффективной обработки [293].

Когнитивные затруднения при реализации двух задач SCWT+ДРС можно объяснить моделью разделения физиологических ресурсов, которая обеспечивает основу для централизованной обработки двух одновременно выполняемых процессов. Эта модель предполагает, что обработка нескольких задач может быть ограничена когнитивными ресурсами, распределение которых может быть произвольным или зависеть от других характеристик, таких как дыхательная механика, пол и аффект [352]. Успех выполнения двух задач зависит от

способности разделять и направлять ресурсы внимания, а также от сохранности исполнительной функции [135, 247]. Поскольку люди с хроническими респираторными заболеваниями часто испытывают когнитивные нарушения, у них может быть снижена способность направлять внимание, когда когнитивные функции затруднены. Это было продемонстрировано нарушениями ходьбы при выполнении двух задач в сочетании с правописанием у пациентов с ХОБЛ [153]. В будущем было бы актуально изучить двойную задачу с реализацией ДРС в сочетании с когнитивной задачей в этой группе пациентов.

Как показали результаты нашего исследования, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки, достоверно превышающей ощущение затруднения дыхания во время изолированного применения ДРС. Хотя механизм, объясняющий этот эффект, не выяснен, появляющаяся нейровизуализация подтверждает связь между дыханием, контролируемым корой, и эмоциями. Респираторная электрическая активность мозга наблюдалась во время распознавания страха и в областях мозга, связанных с вознаграждением и мотивацией [207]. Во время действия ДРС была продемонстрирована активация лимбической системы, которая участвует в обработке эмоций [474]. Люди с хронической одышкой испытывают более высокий уровень тревоги и депрессии, что может привести к более выраженному восприятию одышки, чем у здорового населения. Влияние возникающей ситуационной тревожности на одышку может привести к неэффективности лечения одышки и увеличению бремени болезни у пациентов [148, 435].

Четыре наиболее часто оцениваемых качественных дескриптора были одинаковыми среди изолированного использования ДРС и двухзадачного SCWT+ДРС: «напряженная работа дыхания», «недостаточный вдох», «затруднение вдоха», «сдавление груди». Для сравнения, после тестирования с физической нагрузкой у здоровых взрослых, участники описывали свое дыхание, используя дескрипторы «напряженная работа дыхания» и «тяжелое дыхание». Кроме того, участники с заболеваниями легких, такими как ХОБЛ и БА, последовательно описывали свои ощущения одышки после упражнений, используя

термины «напряженная работа дыхания», «трудность вдоха» и «неудовлетворенный вдох» [271], которые были схожи с дескрипторами, выбранными участниками, при моделировании одышки в настоящем исследовании. Это сходство четырех верхних дескрипторов в данном исследовании демонстрирует, что наша экспериментальная модель с использованием ДРС, способна вызывать одышку, которая по качественному характеру аналогична одышке у пациентов с ХОБЛ и БА.

При оценке роли изменения темпа дыхания в повышении переносимости ДРС было подтверждено положение о том, что увеличение частоты дыхательных движений в условиях ДРС, приводит к снижению переносимости резистивных нагрузок [34]. По-видимому, резкое увеличение пиковых скоростей дыхательного потока, вызванное увеличением темпа дыханий, в соответствии с известным уравнением Рорера [389], существенно увеличивает неэластическое сопротивление и, как следствие, - респираторные потребности. Эти потребности в какой-то период могут удовлетворяться за счет значительного усиления работы дыхательной мускулатуры, однако вследствие утомления последней, довольно быстро нарастает психоэмоциональное напряжение и наступает отказ от продолжения исследования [53, 71]. Положение усугубляется снижением эффективности вентиляции в силу уменьшения альвеолярной вентиляции (из-за усиленного "промывания" мертвого пространства). Именно поэтому мы наблюдали существенную разницу между содержанием альвеолярного кислорода и кислорода в крови. Тканевая гипоксия и гиперкапния, вызывая стимуляцию центрально-инспираторной активности, усугубляли утомление дыхательной мускулатуры [47, 63].

Весьма существенным обстоятельством следует считать тот факт, что нормализация газового состава не приводила к полной оптимизации функционального состояния испытуемых. Наиболее "узким" эффектором, лимитирующим переносимость ДРС, является дыхательная мускулатура [62, 65]. Именно утомление дыхательных мышц дает психоэмоциональное напряжение, являющееся непосредственной причиной отказа от дальнейшего преодоления резистивной нагрузки. Эти данные подтверждают высказываемые рядом

исследователей [32, 67] положение о том, что именно работа дыхательной мускулатуры является ведущим "ценовым" фактором, ограничивающим переносимость ДРС. В свою очередь, предварительное обучение работающих к выработке оптимального паттерна дыхания в условиях ДРС, позволит увеличить переносимость резистивных нагрузок.

Повышенную актуальность указанные механизмы приобретают в условиях резистивного дыхания с увеличенной частотой дыхательных движений. Подобные состояния можно выделить в производственной практике ряда профессий: сочетание резистивных и физических нагрузок (марш-бросок в противогазе); резистивных и психоэмоциональных нагрузок (работа горноспасателей, пожарных, водолазов и др.). В силу резкого увеличения пиковых скоростей дыхательного потока, в соответствии с известным уравнением Рорера [391], во время дыхания с быстрым темпом, существенно увеличивается неэластическое сопротивление, и, как следствие - респираторные потребности. Эти потребности на какой-то период могут удовлетворяться за счет значительного усиления работы дыхательной мускулатуры, однако вследствие утомления последней, довольно быстро наступает отказ от продолжения исследования. Положение усугубляется падением эффективности вентиляции из-за увеличения мертвого пространства. Нарастающие тканевая гипоксия и гиперкапния, вызывая стимуляцию центрально-инспираторной активности, увеличивают утомление дыхательной мускулатуры. Профилактическое применение в этих условиях ипратропиумбромиды позволяет улучшить функциональное состояние испытуемого, прежде всего, за счет снижения энергетики вентиляции. Уменьшение тонуса бронхиальной мускулатуры в сочетании с увеличением порога раздражения медленноадаптирующихся механорецепторов легких и барорецепторов бронхов позволяет уменьшить работу дыхательной мускулатуры за счет снижения бронхиального сопротивления и оптимизации дыхательного паттерна. Очевидно, не последнюю роль играет уменьшение психоэмоционального напряжения испытуемого, что минимизирует бронхоконстрикторные рефлекторные влияния.

Наши 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. Данное предположение базируется на снижении кровенаполнения мышц нижних конечностей, отмеченное нами при комбинации тренирующего действия ДРС и физических нагрузок у бегунов. Вторым доказательством нашего предположения следует считать симпатическую активацию вегетативной нервной системы, возрастающую при увеличении ДРС, что подтверждается при анализе вариабельности сердечного ритма. Таким образом, уменьшение или блокирование метабоорефлекса дыхательных мышц как ключевого механизма развития окислительного стресса и воспаления, является эффективным способом повышения переносимости ДРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, 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 механизмы обладали тормозящим действием, снижая переносимость; наконец, выявлены механизмы, возникающие при действии ДРС, но не влияющие на уровень переносимости резистивных нагрузок. На Рисунке 44 схематично представлены основные физиологические механизмы, обеспечивающие переносимость ДРС.

Как следует из Рисунка 44, при резистивном дыхании запускались 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*.

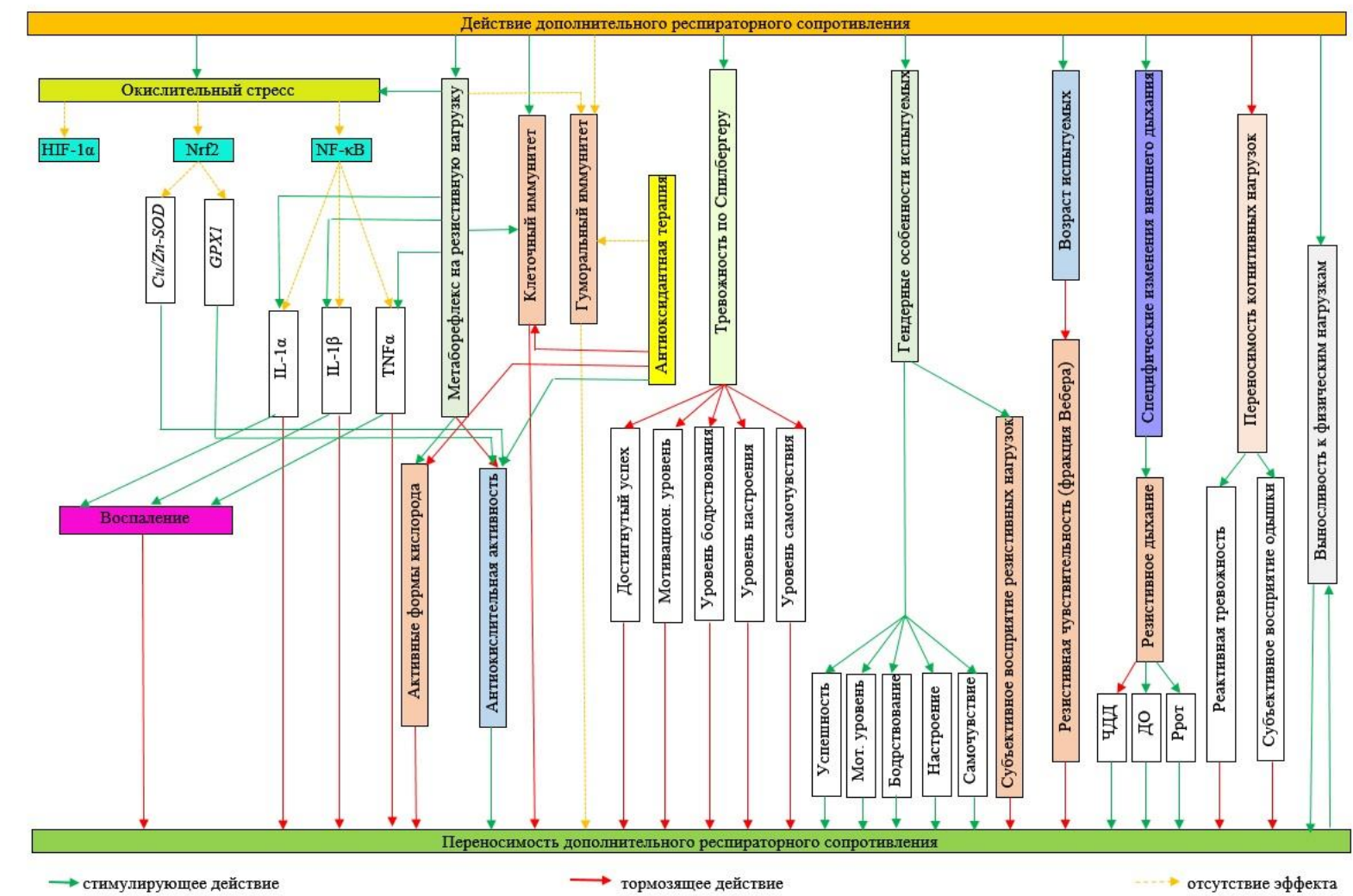


Рисунок 44 – Физиологические механизмы, обеспечивающие переносимость ДРС

Мы предположили, 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 к существенной 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.

К числу стимулируемых резистивным дыханием механизмов следует отнести клеточный иммунитет: увеличение хелперной фракции Т-лимфоцитов, с достоверным ростом субпопуляции натуральных киллеров и снижением цитотоксической фракции Т-лимфоцитов. Эффекты резистивной стимуляции клеточного иммунитета снижали переносимость ДРС за счет развития воспаления. Мы не обнаружили достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов (Ig G, A, M) на фоне резистивного дыхания, что по-видимому обусловлено более продолжительным периодом стимуляции гуморального иммунитета.

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.

В нашей работе показано, что переносимость ДРС испытуемыми с низкой тревожностью была достоверно выше, чем у испытуемых с высокой тревожностью. Более низкая переносимость резистивных дыхательных нагрузок испытуемыми с высокой тревожностью сопровождалась меньшей работой дыхательной мускулатуры по преодолению ДРС. Осуществляя резистивное дыхание, высоко-тревожные испытуемые испытывали более высокий уровень одышки по шкале Борга, чем участники с низкой ситуационной тревожностью на тех же значениях сопротивлений. Основными ситуационными психологическими детерминантами, обеспечивающими большую переносимость ДРС испытуемыми с низкой тревожностью, были более высокие значения уровня самочувствия, настроения, бодрствования, мотивационного уровня и ощущения достигнутого успеха.

К числу основных механизмов, обеспечивающих переносимость ДРС относились гендерные особенности испытуемых. Представительницы женского пола демонстрировали более низкую переносимость ДРС относительно мужчин. К числу механизмов низкой переносимости резистивных нагрузок у женщин, мы отнесли аффективный компонент респираторных ощущений и большее субъективное восприятие резистивных нагрузок относительно мужчин. Основными ситуационными психологическими детерминантами у мужчин были более высокие значения уровня бодрствования, мотивационного уровня, ощущения достигнутого успеха, самочувствия и настроения. Сравнение уровня субъективного затруднения дыхания на аналогичных величинах ДРС зафиксировало более высокий уровень одышки у женщин по шкале Борга относительно мужчин.

Изучение возрастных особенностей переносимости резистивных нагрузок показало, что у испытуемых старшей возрастной группы пороговое инспираторное сопротивление на фоне постоянного увеличенного ДРС было выше, чем у представителей молодой возрастной группы. Более низкая дифференциальная резистивная чувствительность (фракция Вебера) у пожилых людей снижала переносимость ДРС из-за недостаточного включения механизмов компенсации резистивных нагрузок.

Одним из ключевых механизмов переносимости ДРС являлись специфические изменения внешнего дыхания в виде трансформации дыхательного рисунка при резистивном дыхании. Эти изменения преимущественно касались частоты дыханий (ЧДД), дыхательного объема (ДО) и внутриротового давления (Ррот). Уменьшение ЧДД и увеличение ДО приводили к снижению Ррот, что облегчало работу дыхания во время резистивного дыхания и обеспечивало повышение переносимости ДРС.

При изучении изменений переносимости ДРС в условиях комбинированного действия резистивных и когнитивных нагрузок, установлено, что выполнение двойной задачи в виде цветового и словесного теста Струпа (SCWT) в сочетании с ДРС, значительно снижало когнитивную точность и производительность у здоровых молодых людей. Кроме того, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки, т.е. уменьшалась переносимость ДРС. Одним из возможных механизмов снижения переносимости ДРС при его комбинированном использовании с когнитивной нагрузкой, можно считать увеличение реактивной тревожности испытуемых.

Динамика тренировочного процесса с использованием ДРС характеризовалась достоверным повышением физической выносливости при комбинированном применении резистивных и физических нагрузок. Данное исследование показало, что при регулярной спортивной подготовке, дополнительная тренировка с помощью ДРС улучшала функцию дыхательных мышц, что сопровождалось повышением физической выносливости и увеличением переносимости резистивных дыхательных нагрузок.

ВЫВОДЫ

1. Оценки восприятия одышки, вызванной дополнительным респираторным сопротивлением у здоровых людей, продемонстрировали широкую вариабельность. Реализация ступенчато возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления 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 данных 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.

2. Повторное тестирование резистивными дыхательными нагрузками 70 и 80% $P_{m\max}$ характеризуется уменьшением ощущения одышки. При этом не отмечалось достоверных различий средних значений времени дыхания и показателей работы дыхания в условиях действия дополнительного респираторного сопротивления при повторном предъявлении резистивной нагрузки.

3. Нами получено значительное и статистически значимое влияние возраста испытуемого на порог инспираторной резистивной нагрузки, при этом сила влияния фактора возраста на 18,6% определяла изменения измеряемого признака. Представители пожилой возрастной группы демонстрировали более высокий порог восприятия прироста инспираторной резистивной нагрузки нежели у представителей молодой возрастной группы. Отмечено достоверное влияние фактора «пол испытуемого» на изменение порогового респираторного сопротивления, но не обнаруживалось влияния таких факторов как рост и вес испытуемых.

4. Обнаружены гендерные различия в субъективной оценке разных величин дополнительного респираторного сопротивления. Женщины демонстрировали более низкое время переносимости дополнительного респираторного сопротивления нежели мужчины. Дыхание в условиях дополнительного респираторного сопротивления у женщин характеризуется

меньшей работой дыхательной мускулатуры по сравнению с мужчинами. При дыхании в условиях дополнительного респираторного сопротивления, женщины испытывали более высокий уровень одышки по шкале Борга, чем мужчины на тех же значениях сопротивлений. Процесс преодоления дополнительного респираторного сопротивления характеризовался рядом ситуационных психологических детерминант, а именно более высокими значениями уровня самочувствия, настроения, бодрствования, мотивации и ощущения достигнутого успеха у мужчин относительно аналогичных значений у женщин. При оценке гендерных особенностей переносимости разной продолжительности дополнительного респираторного сопротивления, было отмечено, что женщины характеризовались существенно большей степенью восприятия затруднения дыхания при действии дополнительного респираторного сопротивления высокой интенсивности на 10 и, особенно, 20 нагруженных вдохах, чем мужчины. Дополнительное респираторное сопротивление высокой интенсивности у женщин вызывает ряд клинически значимых симптомов: слабость, головокружение, дрожь, ощущение нереальности, покалывание, сердцебиения.

5. Переносимость дополнительного респираторного сопротивления испытуемыми с низкой тревожностью достоверно выше, чем у испытуемых с высокой тревожностью. Более низкая переносимость резистивных дыхательных нагрузок испытуемыми с высокой тревожностью сопровождается меньшей работой дыхательной мускулатуры по преодолению данных сопротивлений. При дыхании в условиях дополнительного респираторного сопротивления, высоко-тревожные испытуемые испытывали более высокий уровень одышки по шкале Борга, чем участники с низкой ситуационной тревожностью на тех же значениях сопротивлений.

6. Дополнительное респираторное сопротивление статистически значимо изменяет показатели variability сердечного ритма. Действие резистивной нагрузки $70\%P_{m\max}$ приводит к росту показателей частоты сердечных сокращений – HR, индекса напряжения регуляторных систем – SI, при снижении вариационного размаха – $MxDMn$, моды – Mo и показателя активности парасимпатического звена

вегетативной регуляции – RMSSD, что указывает на сдвиг вегетативной нервной регуляции в сторону симпатической активности. Анализ спектрально-волновых характеристик ВСР указывает на усиление вклада симпатической составляющей в регуляцию сердечно-сосудистой системы: снижаются значения высокочастотной составляющей – HF от исходного к постнагрузочному уровню и повышаются величины отношения мощности низкочастотного спектра к мощности высокочастотного спектра – LF/HF, и индекса централизации – IC.

7. 20-минутное резистивное дыхание на резистивной нагрузке 40 и 60%P_{mmax} повышало относительное количество провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1 α , IL-1 β . Активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы на нагрузке 60%P_{mmax} снижалась, а уровень карбонильных производных белков и концентрация небелковых SH-групп, напротив, увеличивались. Резистивное дыхание 40% и 60%P_{mmax} не вызывало достоверных изменений уровня исследуемых сигнальных белков HIF-1 α , Nrf2 и NF- κ B в гомогенате лейкоцитов. Резистивные нагрузки 40%P_{mmax} и 60%P_{mmax}, достоверно не изменяли экспрессию генов *Cu/Zn-SOD* и *GPX1* относительно исходного донагрузочного значения.

8. Резистивное дыхание индуцирует изменения субпопуляций лимфоцитов посредством пути, зависящего от окислительного стресса: на нагрузке 70%P_{mmax} отмечался рост концентрации свободных жирных кислот в плазме, гидроперекисей, малонового диальдегида плазмы. Достоверных изменений в концентрации иммуноглобулинов (Ig G, A, M) на фоне резистивного дыхания не обнаруживалось. Эффекты резистивного дыхания, влияющие на изменения субпопуляций лимфоцитов, существенно смягчались антиоксидантами: доли CD3+ и CD16+ уменьшались ($p < 0,05$), а доля CD8+ увеличивалась ($p < 0,05$). Двухмесячный курс антиоксидантной терапии в виде комбинации витамина E, витамина A и витамина C достоверно уменьшал показатели перекисного окисления липидов и повышал показатели антиокислительной активности.

9. Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью дополнительного респираторного сопротивления оказывала существенное влияние на силу

дыхательных мышц, скорость изменения кровотока в конечностях и спортивные результаты у бегунов-любителей на 800 м. Четырехнедельная тренировка с помощью дополнительного респираторного сопротивления вызывала достоверное увеличение дыхательного объема ($p<0,05$) и максимального внутриротового давления ($p<0,05$). Скорость изменения кровотока у испытуемых, тренировавших дыхательную мускулатуру с помощью дополнительного респираторного сопротивления претерпевала достоверное снижение ($p<0,05$), в то время как в группе контроля скорость изменения кровотока увеличивалась ($p<0,05$). Четырехнедельная тренировка с помощью дополнительного респираторного сопротивления вызывала достоверное снижение времени бега на дистанции 800 метров ($p<0,05$) у представителей основной группы, при этом изменение времени бега у контрольной группы было недостоверно.

10. Изучение изменений переносимости ДРС при комбинированном действии резистивных и когнитивных нагрузок, показало, что выполнение двойной задачи в виде цветового и словесного теста Струпа (SCWT) в сочетании с дополнительным респираторным сопротивлением, значительно снижало когнитивную точность и производительность ($p<0,05$). Кроме того, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки: более значительная одышка при решении двух задач (SCWT+ДРС) отмечалась по следующим дескрипторам шкалы Симона: «напряженная работа дыхания», «недостаточный вдох», «затруднение вдоха», «сдавление груди», «чувство одышки», «затруднение выдоха» ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с регулярными спортивными тренировками исследователи и тренеры могут использовать дополнительную тренировку дыхательной мускулатуры с помощью резистивной нагрузки для улучшения выносливости к физической нагрузке. Данное исследование показывает, что силовая тренировка мышц вдоха приводит к значительному увеличению выносливости к физической нагрузке и повышению переносимости дополнительного респираторного сопротивления.

2. Ежедневные тренировки высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления на протяжении 5 недель у людей среднего и пожилого возраста приводят к снижению артериального давления. Гипотензивный эффект тренировок высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления в отношении диастолического давления сохраняется в течение 2 месяцев после окончания тренировок. Кратковременные тренировки высокими величинами дополнительного респираторного сопротивления хорошо переносятся людьми среднего и пожилого возраста, что повышает приверженность пациентов к данной форме гипотензивной терапии. Тренировочные сеансы резистивного дыхания хорошо переносятся людьми среднего и пожилого возраста, что повышает приверженность пациентов к данной форме гипотензивной терапии.

3. Включение в тренировочный режим общефизической подготовки дзюдоистов 6-ти недельной тренировки с ДРС $20\%P_{m\max}$ сопровождается достоверным увеличением дыхательного объема легких, повышением максимального внутриротового давления вдоха. При использовании в тренировочном режиме дзюдоистов 6-ти недельной тренировки с ДРС $20\%P_{m\max}$ отмечается достоверный рост ряда показателей физической подготовленности: рост показателя приседаний со штангой, улучшение показателей бега на 60 и 100 метров. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения ДРС в тренировочный режим для повышения спортивных достижений.

4. При изучении изменений переносимости ДРС при комбинированном действии резистивных и когнитивных нагрузок, установлено, что

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД_{сис.} – систолическое артериальное давление
- АД_{диаст.} – диастолическое артериальное давление
- АФК – активные формы кислорода
- Адр – адреналин
- АОС – антиокислительная система
- АП – активатор плазминогена
- АТ-III – антитромбин-III
- АФ – количество активных фагоцитов
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВР – время рекальцификации плазмы крови
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГП – гидроперекиси липидов
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДРС – дополнительное респираторное сопротивление
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИЛ – интерлейкины
- Кат – каталаза
- КЖ – качество жизни
- КСФ – колониестимулирующий фактор
- ЛКБ – лейкоцитарно-катионные белки
- МВЛ – максимальная вентиляция легких
- МДА – малоновый диальдегид
- МОК – минутный объем кровотока
- Н-Адр – норадреналин
- ОАА – общая антиокислительная активность
- ОС – окислительный стресс
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПАРС – показатель активности регуляторных систем

ПОЛ – перекисное окисление липидов

П – плазмин

ПДФ – продукты деградации фибрина

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЧ – резистивная чувствительность

САН – тест оценки текущего функционального состояния по самочувствию, активности, настроению

СОД – супероксиддисмутаза

СРО – свободнорадикальное окисление

СФА – суммарная фибринолитическая активность

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТДМ – тренировка дыхательной мускулатуры

УО – объем ударного выброса сердца

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа

ФПС-2Т – тест оценки степени выраженности активационных, мотивационных и эмоциональных процессов

ФуС – функциональная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

6MWT – тест шестиминутной ходьбы для выявления субмаксимальной выносливости к физической нагрузке

ARE – элементы антиоксидантного ответа (англ.: antioxidant response elements)

α 1-АТ – α 1-антитрипсин

α 2-МГ – α 2-макроглобулин

CD16+– киллеры

CD20+ – В - лимфоциты

CD3+ –Т-лимфоциты первого типа

CD4+– хелперы

CD4+/CD8+ – иммунорегуляторный индекс

CD8+– супрессоры

Cu/Zn-SOD – экспрессируемые гены супероксиддисмутаза

BB – буферные основания крови

BE – избыток буферных оснований крови

BE_{eff} – эффективная разница между количеством буферных оснований и индивидуальной нормой

H₂CO₃ – свободная угольная кислота крови

f – частота дыхания

FEV₁ – одnoseкундный объем форсированного выдоха

FVC – форсированная жизненная емкость

FEV₁/FVC – индекс Тиффно

GAPDH – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (англ.: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)

GPX – глутатионпероксидаза

GPX1 – экспрессируемые гены глутатионпероксидазы

DASS – шкала депрессии, тревоги и стресса (англ.: Depression Anxiety and Stress Scale)

DSQ – опросник диагностических симптомов наличия и интенсивности 5 соматических и двух когнитивных панических симптомов

HIF – фактор, индуцируемый гипоксией (англ.: hypoxia-inducible factor)

IPAQ – опросник оценки физической активности (англ.: international questionnaire on physical activity)

Keap1 – Кельч-подобный ECH-ассоциированный белок 1

NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (англ.: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NF-Υ – ядерный транскрипционный фактор Υ (англ.: nuclear factor Υ)

Nrf – ядерные факторы, родственные эритроидному 2 (англ.: nuclear factor E2-related factor 2)

O₂Sat – сатурационный показатель

P_{aCO_2} – напряжение углекислого газа в артериальной крови

P_{ACO_2} – парциальное давление углекислоты альвеолярного воздуха

P_{AO_2} – парциальное давление кислорода альвеолярного воздуха

pH – водородный показатель крови

P_{idm} – дифференциальное давление вдоха

$P_{m_{max}}$ – максимальное инспираторное внутриротовое давление (во время пробы Мюллера)

pH – водородный показатель крови

$P_i/P_{i_{max}}$ – показатель окклюзионной нагрузки

PIF – пиковая скорость вдоха

$P_{0,1}$ – окклюзионный тест с 0,1 секундным перекрытием дыхательного канала

R_{aw} – сопротивление воздухоносных путей

$SCWT$ – однозадачный цветовой и словесный тест Струпа

SpO_2 – насыщение периферической крови кислородом

$STAI$ – тест для оценки ситуационной тревожности

T_i – продолжительность вдоха

T_e – продолжительность выдоха

T_T – общая продолжительность дыхательного цикла

T_i/T_T – полезный цикл

VA – альвеолярная вентиляция

V_i – скорость инспираторного потока

V_T – дыхательный объем

V – лёгочная вентиляция

VAS – визуальная аналоговая шкала Борга

W – работа дыхательной мускулатуры

WF – фракция Вебера

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Н. П. Механизмы влияния цитокинового шторма на функцию внешнего дыхания / Н. П. Александрова. – Текст : непосредственный // Успехи физиологических наук. – 2022. – Т. 53, № 3. – С. 3-14.
2. Александрова, Н.П. Механизмы компенсаторных реакций дыхательной системы на инспираторные резистивные нагрузки / Н.П. Александрова, И.И. Иванов, П.П. Петров. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 567-578.
3. Александрова, Н.П. Относительный вклад мышц грудной клетки и диафрагмы в работу дыхания при инспираторной резистивной нагрузке / Н.П. Александрова. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. – 1993. – Т. 79, № 11. – С. 64-71.
4. Александрова, Н.П. Роль афферентной системы легких в респираторной активации фарингеальных мышц при увеличении сопротивления дыханию / Н.П. Александрова, М.О. Сегизбаева, Л.В. Даниленкова. – Текст : непосредственный // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2006. – № 2. – С. 11-14.
5. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. - №24. - С. 65-83.
6. Белов, А.Ф. Информационно–диагностическая система для психофизиологических исследований человека: информационный листок Рязанского ЦНТИ, № 67–90 от 23.02.90 / А.Ф.Белов, Ю.Ю.Бяловский, М.М.Лапкин. – Рязань, 1990. – Текст : непосредственный.
7. Бреслав, И.С. Влияние добавочного сопротивления дыханию на самооценку инспираторного усилия / И.С. Бреслав, К.С. Рымжанов, А.М. Шмелева. – Текст: непосредственный // Физиология человека. – 1988. – Т. 14, № 2. – С. 219-224.

8. Бреслав, И.С. Дыхание при увеличенном сопротивлении / И.С. Бреслав, Г.Г. Исаев. – Текст : непосредственный // Физиология дыхания. – СПб.: Наука, 1994.– 624 с.
9. Бреслав, И.С. Как управляется дыхание человека / И.С. Бреслав. – Л.: Наука, 1985. – 160 с. – Текст : непосредственный.
10. Бреслав, И.С. Паттерны дыхания / И.С. Бреслав. – Л.: Наука, 1984. – 206 с. – Текст : непосредственный.
11. Бреслав, И.С. Произвольное управление дыханием у человека / И.С. Бреслав. – Л.: Наука, 1975. – 206 с. – Текст : непосредственный.
12. Бреслав, И.С. Реакция кардиореспираторной системы на увеличенное сопротивление дыханию / И.С. Бреслав, Г.Г. Исаев. – Текст : непосредственный // Успехи физиологических наук. – 1991. – Т. 22, № 2. – С. 3-18.
13. Бреслав, И.С. Регуляция дыхания / И.С. Бреслав, В.Д. Глебовский. – Л.: Наука, 1981. – 280 с. – Текст : непосредственный.
14. Булатецкий С.В. Физиологические механизмы успешности профессиональной подготовки курсантов образовательных учреждений МВД России: дис. д-ра мед. наук: 03.00.13 / С.В. Булатецкий. -Рязань, 2008.-301с. Текст : непосредственный.
15. Бяловский Ю.Ю. Системная организация адаптивной деятельности в условиях дополнительного респираторного сопротивления: дис. д-ра. мед. наук: 14.00.17, 14.00.43 / Ю.Ю.Бяловский. -Рязань, 1996.-287 с. Текст : непосредственный.
16. Бяловский, Ю. Ю. Капнография в общеврачебной практике / Ю. Ю. Бяловский, В. Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Рязань : Изд. ОАО “Еламед”, типография “Дело”. – 2007. – С. 150.
17. Бяловский, Ю.Ю. Вариабельность восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления: одномоментное наблюдательное поисковое исследование / Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 56-64.

18. Бяловский, Ю.Ю. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на толерантность к физической нагрузке / Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина. – Текст : непосредственный // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 57-69.

19. Бяловский, Ю.Ю. Условно–рефлекторные механизмы резистивного дыхания: монография / Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина. – Воронеж : ООО «Издательство РИТМ», 2020. – 190 с. – Текст : непосредственный.

20. Бяловский, Ю.Ю. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека / Ю.Ю.Бяловский, С.В. Булатецкий. – М.: Ритм, 2018. – 412 с. – Текст : непосредственный.

21. Бяловский, Ю.Ю. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки дзюдоистов / Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина. – Текст: непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 4. – С. 128-138.

22. Васенков, Н.В. Насосная функция сердца при резко усиленной двигательной активности / Н.В. Васенков, Р.С. Мухаметсафин, Р.И. Сунгатуллин. – Текст: непосредственный // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 18-21.

23. Ведясова, О.А. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих / О.А. Ведясова, М.В. Еськов, О.Е. Филатова. – Текст: непосредственный // Самара: Офорт. – 2005. – С. 215.

24. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / Н.В. Трушенко, С.Ю. Чикина, Е.П. Лукашенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 70-80.

25. Влияние глутатион–содержащего динитрозильного комплекса железа на состояние окислительного метаболизма и кристаллогенные свойства плазмы крови крыс: доклиническое экспериментальное исследование / А. К. Мартусевич, А. В.

Суровегина, В. В. Кононец [и др.]. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 6. – С. 28-40.

26. Гербачевский, В. К. Оценка уровня притязаний / Практикум по экспериментальной и прикладной психологии / В. К. Гербачевский ; ред. А. А. Крылов. – Л. : Изд. ЛГУ, 1990. – С. 38-43. – Текст : непосредственный.

27. Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у больных ХОБЛ / Я. В. Марченков, Т. Л. Пашкова, А. Г. Чучалин [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 41-48.

28. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких / А. В. Черняк, С. А. Красовский, Ж. К. Науменко [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 206-215.

29. Дорощук, В.П. О гамма–механорецепторных имитационных (или дублирующих) центральных дыхательных рефлексах / В.П. Дорощук. – Текст : непосредственный // Функциональная организация дыхательного центра и его связи с другими системами. – Куйбышев, 1990. – С.90–95.

30. Доскин, В. А. К оценке функционального состояния спортсменов–стрелков / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. В. Шарай. – Текст : непосредственный // Вопросы спортивной психогигиены. – 1975. – Т. 3. – С. 1-29.

31. Зильбер, А. П. Оценка инспираторной активности по индексу Р–1000 в пульмонологии / А. П. Зильбер, М. С. Раввин, А. Н. Тарасов. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 24-27.

32. Иммунологические показатели человека в условиях действия увеличенного сопротивления дыханию / В. А. Черешнев, Ю. Ю. Бяловский, С. В. Булатецкий [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 555-564.

33. Исаев, Г. Г. Механизмы компенсации измененного сопротивления дыханию при мышечной работе у человека / Г. Г. Исаев, М. О. Сегизбаева. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – Т. 120, № 9. – С. 247-251.

34. Каминский, С. Л. Средства индивидуальной защиты органов дыхания / С. Л. Каминский, П. И. Басманов. – М. : Машиностроение, 1982. – 126 с. – Текст : непосредственный.

35. Капцов, В. А. Об оценке эффективности средств индивидуальной защиты органов дыхания / В. А. Капцов, А. В. Чиркин. – Текст : непосредственный // Безопасность в техносфере. – 2015. – № 4. – С. 7-15.

36. Капцов, В. А. Об эффективности средств индивидуальной защиты органов дыхания как средства профилактики заболеваний (обзор) / В. А. Капцов, А. В. Чиркин. – Текст : непосредственный // Токсикологический вестник. – 2018. – № 2. – С. 2-4.

37. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. – М. : Физкультура и спорт, 1988. – 208 с. – Текст : непосредственный.

38. Комплекс для анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард». - Рязань. ЮИМН, 2018. - 75 с.

39. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева. – Текст : непосредственный // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88-91.

40. Косяков, А. В. Комплексный подход к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Косяков. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 553-558.

41. Князев О.В. Системный анализ неспецифической резистентности организма при разных величинах дополнительного респираторного сопротивления: Дис... канд. мед. наук. – Рязань, 2005. – 112 с.

42. Крепс, Е. М. Оксигемометрия / Е. М. Крепс. – Ленинград, 1959. – 187 с. – Текст : непосредственный.

43. Ланкин, В. З. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза,

глутатион–пероксидаза, глутатион–редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте / В. З. Ланкин, С. М. Гуревич. – Текст : непосредственный // Доклады Академии наук СССР. – 1976. – Т. 226, № 3. – С. 705-708.

44. Маршак, М. Е. Регуляция дыхания у человека / М. Е. Маршак ; Академия медицинских наук СССР. Институт нормальной и патологической физиологии. – Москва : Медгиз, 1961. – 267 с. – Текст : непосредственный.

45. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. – Москва, 1993. – 138 с. – Текст : непосредственный.

46. Меньшиков, В. В. Гуморальные механизмы регуляции функций организма в норме и патологии / В. В. Меньшиков. – Москва, 1970. – Текст : непосредственный.

47. Меркулова, Н. А. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н. А. Меркулова, А. Н. Инюшкин, В. И. Беляков. – Самара : Издательство «Самарский университет», 2007. – Текст : непосредственный.

48. Метод определения каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майрова [и др.]. – Текст : непосредственный // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.

49. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.

50. Новикова, Е. И. Влияние физических нагрузок различной аэробной мощности на функциональное состояние дыхательной системы мальчиков пубертатного возраста / Е. И. Новикова. – Текст : непосредственный // Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие : материалы Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2013. – С. 187-191.

51. Овсянников, Е. С. Оценка качества жизни и выраженности тревоги и депрессии у пациентов с хроническим бронхитом / Е. С. Овсянников, А. В.

Белякова. Текст : непосредственный // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2025. – Т. 26, № 3. – С. 22-30.

52. Омельченко, В. П. Информатика, медицинская информатика, статистика : учебник / В. П. Омельченко, А. А. Демидова. – Москва : Геотар-Медиа, 2021. – 608 с. – Текст : непосредственный.

53. Оптимизация функции дыхания посредством тренировки с дополнительным резистивным сопротивлением / Е. П. Горбанёва, А. Г. Камчатников, И. Н. Солопов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 1. – С. 83-90.

54. Патент РФ № 2071790 Российская Федерация, МПК А61М 16/00(2006.01), А61М 16/04(2006.01). Пневматический дозатор внешнего сопротивления дыханию : № 93031026/14 : заявл. 1993.05.26 : опубл. 1997.01.20 / Бяловский Ю. Ю., Абросимов В. Н. ; патентообладатели: Бяловский Юрий Юльевич, Абросимов Владимир Николаевич. – 5 с. – Текст : непосредственный.

55. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы / Ю.Ю. Бяловский, С.И. Глотов, И.С. Ракитина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2024. – Т. 32, № 1. – С. 145-158.

56. Полянцев, В. А. Изучение работы дыхательного центра в условиях самоуправяемого искусственного дыхания / В. А. Полянцев. – Текст : непосредственный // Системная организация физиологических функций. – Москва : Медицина. – 1969. – С. 205.

57. Психофизиологические основы применения лечебного метода биологической обратной связи / Р. А. Грехов, Г. П. Сулейманова, С. А. Харченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. – 2015. – № 3. – С. 87-96.

58. Ракитина, И.С. Влияние антиоксидантов на реакции иммунитета в условиях дополнительного респираторного сопротивления / И.С. Ракитина. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 571-580.

59. Регуляция ц-АМФ глутатионтрансферазы эритроцитов у больных аспириновой бронхиальной астмой / Т. П. Бардымова, Л. С. Колесниченко, Т. П. Сизых [и др.]. – Текст : непосредственный // Тезисы 5-го Национального Конгресса по пульмонологии (Москва, 14–17 марта 1995). – Москва, 1995. – № 157. – С. 117-124.

60. Роль торакального и абдоминального компонентов дыхательного аппарата в компенсаторной реакции и адаптации дыхания к добавочному сопротивлению / В. И. Миняев, А. В. Миняева, Г. И. Морозов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2010. – № 17-16. – С. 16-25.

61. Сапов, И. А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И. А. Сапов, В. С. Новиков. – Ленинград : Медицина, 1984. – 145 с. – Текст : непосредственный.

62. Сафонов, В. А. Дыхание / В. А. Сафонов, В. И. Миняев, И. Н. Полунин. – Москва, 2000. – Текст : непосредственный.

63. Сафонов, В. А. Структурно-функциональная организация дыхательного центра / В. А. Сафонов, Н. А. Тарасова. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2006. – № 1. – С. 118-131.

64. Сегизбаева, М. О. Влияние нормоксии и гипероксии на скорость развития утомления инспираторных мышц человека при тяжелых резистивных нагрузках / М. О. Сегизбаева, М. А. Мироненко. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 488-491.

65. Сегизбаева, М. О. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 114-122.

66. Сегизбаева, М. О. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных / М. О. Сегизбаева, Н. П.

Александрова. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 2. – С. 115-127.

67. Сегизбаева, М. О. Применение индекса "напряжение – время" для оценки функционального состояния инспираторных мышц / М. О. Сегизбаева, Н. П. Александрова. – Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 78-85.

68. Спектор, Е. Б. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора / Е. Б. Спектор, А. А. Ананенко, Л. Н. Политовой. – Текст : непосредственный // Лабораторное дело. – 1984. – № 1. – С. 26-28.

69. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – Текст : непосредственный // Современные методы в биохимии. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66.

70. Судаков, К. В. Саморегуляция дыхания / К. В. Судаков. – Москва, 1991. – 27 с. – Текст : непосредственный.

71. Суслина, И. В. Повышение функционального состояния дыхательной мускулатуры спортсменов в результате тренировки с дополнительным неэластическим сопротивлением дыханию / И. В. Суслина. – Текст : непосредственный // Физическое воспитание и спортивная тренировка. – 2016. – № 2 (16). – С. 63-68.

72. Фенотипы бронхиальной астмы на санаторно-курортном этапе и персонализированные программы медицинской реабилитации / А. С. Иващенко, Л. Ш. Дудченко, Н. Н. Каладзе [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, № 1. – С. 13-24.

73. Физиологическое обоснование допустимых величин внешнего сопротивления дыханию / Л. Г. Головкин, В. Н. Поляков, М. А. Тихонов [и др.]. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 1977. – Т. 3, № 2. – С. 329-336.

74. Физиология дыхания / ред. коллегия: проф. Л. Л. Шик (отв. ред.) [и др.]. – Ленинград : Наука, Ленинградское отделение, 1973. – 351 с. – (Руководство по физиологии). – Текст : непосредственный.

75. Функциональное состояние дыхательных мышц и физическая работоспособность женщин в условиях длительной гипокинезии / В. М. Баранов, А. Н. Котов, В. И. Колесников [и др.]. – Текст : непосредственный // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 25-29.

76. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Ленинград : НИИФК, 1976. – 18 с. – Текст : непосредственный.

77. Холден, Дж. С. Дыхание / Дж. С. Холден, Дж. Г. Пристли. – Москва : Биомедгиз, 1937. – 474 с. – Текст : непосредственный.

78. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392.

79. Чирков, В. И. Мотивация учебной деятельности: учебное пособие / В. И. Чирков. – Ярославль, 1991. – 52 с. – Текст : непосредственный.

80. Чучалин, А. Г. Одышка: нейробиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 695-700.

81. Шлык, Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н. И. Шлык. – Ижевск : Издательство «Удмуртский университет», 2022. – 255 с. – Текст : непосредственный.

82. Шустова С.А. Системный анализ состояния гемостаза в условиях дополнительного респираторного сопротивления: Дис... канд. мед. наук. – Рязань, 2001. – 110 с.

83. Юматов, Е. А. Многосвязное регулирование дыхательных и гемодинамических показателей / Е. А. Юматов. – Текст : непосредственный //

Вопросы кибернетики. Вып. 37: Системный анализ вегетативных функций. – Москва, 1978. – С. 98-105.

84. A Combined Hot and Hypoxic Environment during Maximal Cycling Sprints Reduced Muscle Oxygen Saturation: A Pilot Study / K. Yamaguchi, T. Imai, H. Yatsutani [et al.]. – Text : visual // Journal of Sports Science and Medicine. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 684-689.

85. Activation of respiratory muscles during respiratory muscle training / S. Walterspacher, F. Pietsch, D. J. Walker [et al.]. – Text : visual // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2018. – Vol. 247. – P. 126-132.

86. Acute cardiovascular responses to a single bout of high intensity inspiratory muscle strength training in healthy young adults / C. M. DeLucia, D. R. DeBonis, S. M. Schwyhart [et al.]. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 2021. – Vol. 130. – P. 1114-1121.

87. Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress / J. Vider, J. Lehtmaa, T. Kullisaar [et al.]. – Text : visual // Pathophysiology. – 2001. – Vol. 7. – P. 263-270.

88. Adams, J. M. Vagal afferents, diaphragm fatigue, and inspiratory resistance in anesthetized dogs / J. M. Adams, G. A. Farkas, D. F. Rochester. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 1988. – Vol. 64, № 6. – P. 2279-2286.

89. Aerobic performance and antioxidant protection in runners / S. Falone, A. Mirabilio, A. Passerini [et al.]. – Text : visual // International Journal of Sports Medicine. – 2009. – Vol. 30. – P. 782-788.

90. Agronomic, physiological and molecular characterisation of rice mutants revealed the key role of reactive oxygen species and catalase in high-temperature stress tolerance / S. A. Zafar, A. Hameed, M. Ashraf [et al.]. – Text : visual // Functional Plant Biology. – 2020. – Vol. 47. – P. 440-453.

91. Alexander-Miller, S. Perception of multiple-breath inspiratory resistive loads in males and females / S. Alexander-Miller, P. W. Davenport. – Text : visual // Biological Psychology. – 2010. – Vol. 84, № 1. – P. 147-149.

92. Aliverti, A. The respiratory muscles during exercise / A. Aliverti. – Text : visual // *Breathe*. – 2016. – Vol. 12. – P. 165-168.
93. Allen, M. Unravelling the neurobiology of interoceptive inference / M. Allen. – Text : visual // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 265-266.
94. Allen, S.C. The threshold for detecting a rise in airflow resistance during tidal breathing is lower in older patients with COPD than in healthy people of similar age / S. C. Allen, A. Tanner, A. Khattab. – Text : visual // *Advances in Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 88. – P. 313-319.
95. American Thoracic Society/European Respiratory Society / ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing– Text : visual // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002 – Vol. 166. P - 518-624. doi:10.1164/rccm.166.4.518
96. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans / T. Vassilakopoulos, M. H. Karatza, P. Katsaounou [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2003. – Vol. 94, № 3. – P. 1025-1032.
97. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity / F. Di Marco, M. Verga, M. Reggente [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2006. – P. 1767-1774.
98. Anxiety and depression–Important psychological comorbidities of COPD / M. I. Pumar, C. R. Gray, J. R. Walsh [et al.]. – Text : visual // *Journal of Thoracic Disease*. – 2014. – Vol. 6. – P. 1615-1631.
99. Appiani, E. Photochemical production of singlet oxygen from particulate organic matter / E. Appiani, K. McNeill. – Text : visual // *Environmental Science & Technology*. – 2015. – Vol. 49. – P. 3514-3522.
100. Ascorbate peroxidase delays the onset of age-dependent leaf senescence / C. Chen, Y. Galon, M. Rahmati Ishka [et al.]. – Text : visual // *Plant Physiology*. – 2021. – Vol. 185. – P. 441-456.
101. Assessment of clinical variables as predictive markers in the development and progression of colorectal cancer / M. Rasool, A. Malik, S. Waquar [et al.]. – Text : visual // *Bioengineered*. – 2021. – Vol. 12. – P. 2288-2298.

102. At the crossroads of survival and death: The reactive oxygen species–ethylene–sugar triad and the unfolded protein response / T. Depaepe, S. Hendrix, H. C. J. van Rensburg [et al.]. – Text : visual // Trends in Plant Science. – 2021. – Vol. 26. – P. 338-351.

103. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166. – P. 111-117.

104. Bailey, P. H. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle-COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary/when you can't breathe" / P. H. Bailey. – Text : visual // Qualitative Health Research. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 760-778.

105. Barnes, P. J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. J. Barnes. – Text : visual // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – P. 965.

106. Barriers and facilitators to the uptake and maintenance of healthy behaviours by people at mid-life: a rapid systematic review / S. Kelly, S. Martin, I. Kuhn [et al.]. – Text : visual // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. 14-50.

107. Becklake, M. Gender differences in airway behavior over the human life span / M. Becklake, F. Kauffman. – Text : visual // Thorax. – 1999. – P. 1119-1138.

108. Besedovsky, H. O. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view / H. O. Besedovsky, A. D. Rey. – Text : visual // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – Vol. 21. – P. 34-44.

109. Black, H. S. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage / H. S. Black. – Text : visual // Photochemistry and Photobiology. – 1987. – Vol. 46. – P. 213-221.

110. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg. – Text : visual // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 1982. – Vol. 14. – P. 377-381.

111. Borowitzka, M. A. The 'stress' concept in microalgal biology-Homeostasis, acclimation and adaptation / M. A. Borowitzka. – Text : visual // Journal of Applied Phycology. – 2018. – Vol. 30. – P. 2815-2825.

112. Boushel, R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise / R. Boushel. – Text : visual // *Acta Physiologica*. – 2010. – Vol. 199. – P. 367-383.

113. Boyum, A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes / A. Boyum. – Text : visual // *Tissue Antigens*. – 1974. – Vol. 4, № 4. – P. 269-274.

114. Brain Activations to Dyspnea in Patients With COPD / T. Reijnders, T. Troosters, W. Janssens [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 7.

115. Brilla, L. R. Effect of inspiratory muscle training and core exercise training on core functional tests / L. R. Brilla, T. H. Kauffman. – Text : visual // *Journal of Exercise Physiology*. – 2014. – Vol. 17. – P. 12-20.

116. British Standards Institution. Part 1. Precision of test methods. Part 1: Guide for the determination of repeatability and reproducibility for a standard test method. – 1979. – Text : visual.

117. Brown, S. Exercise-induced inspiratory muscle fatigue during swimming: The effect of race distance / S. Brown, A. E. Kilding. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2011. – Vol. 25. – P. 1204-1209.

118. Cafarelli, E. Peripheral contributions to the perception of effort / E. Cafarelli. – Text : visual // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 1982. – Vol. 14. – P. 382-389.

119. Caine, M. Development and evaluation of a pressure threshold inspiratory muscle trainer for use in the context of sports performance / M. Caine, A. K. McConnell. – Text : visual // *Sports Engineering*. – 2000. – Vol. 3. – P. 149-159.

120. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes / M. F. Piepoli, K. Dimopoulos, A. Concu [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 130. – P. 3-10.

121. Carvajal-Tello, N. Effects of inspiratory muscle training on lung function parameter in swimmers: a systematic review and meta-analysis / N. Carvajal-Tello, J. G. Ortega, A. F. Caballero-Lozada. – Text : visual // *Frontiers in Sports and Active Living*. – 2024. – Vol. 6. – P. 1429-1502.

122. Chaki, M. Oxidative stress in plants / M. Chaki, J. C. Begara-Morales, J. B. Barroso. – Text : visual // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9. – P. 481.

123. Changes in respiration mediate changes in fear of bodily sensations in panic disorder / A. E. Meuret, D. Rosenfield, S. G. Hofmann [et al.]. – Text : visual // Journal of Psychiatric Research. – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 634-641.

124. Chemistry and human exposure implications of secondary organic aerosol production from indoor terpene ozonolysis / C. M. F. Rosales, J. Jiang, A. Lahib [et al.]. – Text : visual // Science Advances. – 2022. – Vol. 8. – P. eabj9156.

125. Cherniack, N. S. Load Detection and Breathlessness / N. S. Cherniack. – Text : visual // Breathlessness: the Campbell Symposium. – Canada, 1992. – P. 66-71.

126. Cherniack, N. S. The central nervous system and respiratory muscle coordination / N. S. Cherniack. – Text : visual // Chest. – 1990. – Vol. 3 (Suppl.). – P. 52s-57s.

127. Cherry, A. D. Regulation of mitochondrial biogenesis and its intersection with inflammatory responses / A. D. Cherry, C. A. Piantadosi. – Text : visual // Antioxidants & Redox Signaling. – 2015. – Vol. 22. – P. 965-976.

128. Chetta, A. Assessment of breathlessness perception by Borg scale in asthmatic patients: reproducibility and applicability to different stimuli / A. Chetta, A. Castagnaro, A. Foresi. – Text : visual // Journal of Asthma. – 2003. – Vol. 40, № 3. – P. 323-329.

129. Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways / L. Bao, J. Li, D. Zha [et al.]. – Text : visual // International Immunopharmacology. – 2018. – Vol. 54. – P. 245-253.

130. Chloroplast signaling and LESION SIMULATING DISEASE1 regulate crosstalk between light acclimation and immunity in Arabidopsis / P. Mühlenbock, M. Szechyn'ska-Hebda, M. Płaszczyca [et al.]. – Text : visual // Plant Cell. – 2008. – Vol. 20. – P. 2339-2356.

131. Chronic and acute inspiratory muscle loading augment the effect of a 6-week interval program on tolerance of high-intensity intermittent bouts of running / T. K. Tong,

F. H. Fu, R. Eston [et al.]. – Text : visual // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2010. – Vol. 24. – P. 3041-3048.

132. Chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes, P. G. J. Burney, E. K. Silverman [et al.]. – Text : visual // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 15076.

133. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target / S. Karnati, M. Seimetz, F. Kleefeldt [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 649512.

134. Cognitive and motor performances in dual task in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study / I. Ozsoy, G. Ozsoy, C. Kararti [et al.]. – Text : visual // Irish Journal of Medical Science. – 2021. – Vol. 190. – P. 723-730.

135. Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates / C. Leone, P. Feys, L. Moudjian [et al.]. – Text : visual // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2017. – Vol. 75. – P. 348-360.

136. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: the Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial / S. Adamopoulos, J. P. Schmid, P. Dendale [et al.]. – Text : visual // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol. 16. – P. 574-582.

137. Comparison of singlet oxygen threshold dose for PDT / T. C. Zhu, B. Liu, M. M. Kim [et al.]. – Text : visual // Proceedings of the «Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXIII», (San Francisco, CA, USA, 14 April 2014). – San Francisco, 2014. – P. 53-62.

138. Comprehensive Pulmonary Rehabilitation Results in Clinically Meaningful Improvements in Anxiety and Depression in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease / N. J. Bhandari, T. Jain, C. Marolda [et al.]. – Text : visual // Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 123-127.

139. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work / J. A. Dempsey, L. Romer, J. Rodman [et al.]. – Text : visual // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2006. – Vol. 151. – P. 242-250.

140. Contemporary perspectives in COPD: Patient burden, the role of gender and trajectories of multimorbidity / S. C. Buttery, M. Zysman, S. A. A. Vikjord [et al.]. – Text : visual // *Respirology*. – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 419-441.

141. Convertino, V. A. Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing / V. A. Convertino. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2019. – Vol. 127. – P. 1187-1196.

142. Cooper, C. B. Desensitization to dyspnea in COPD with specificity for exercise training mode / C. B. Cooper. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2009. – Vol. 4. – P. 33-43.

143. COPD lung studies of Nrf2 expression and the effects of Nrf2 activators / J. Li, J. Baker, A. Higham, R. Shah [et al.] – Text : visual // *Inflammopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 – P. 1431-1443. doi: 10.1007/s10787-022-00967-3.

144. Cornelissen, V. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis / V. A. Cornelissen, R. Buys, N. A. Smart. – Text : visual // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P. 639-648.

145. Cortical Sources of Respiratory Mechanosensation, Laterality, and Emotion: An MEG Study / P. S. Chan, C. H. Cheng, C. Y. Liu, P. W. Davenport. – Text : visual // *Brain Sciences*. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 249.

146. Critchley, H. D. Interoception and emotion / H. D. Critchley, S. N. Garfinkel. – Text : visual // *Current Opinion in Psychology*. – 2017. – Vol. 17. – P. 7-14.

147. Cybulska, A. An assessment of the impact of special training of inspiratory muscles in a fitness classes programme on physical capacity of 20-25-year-old women / A. Cybulska, P. Drobnik. – Text : visual // *Baltic Journal of Health and Physical Activity*. – 2015. – Vol. 7. – P. 37-47.

148. Dahle'n, I. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease / I. Dahle'n, C. Janson. – Text : visual // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1633-1637.

149. Dahme, B. Interoception of respiratory resistance in asthmatic patients / B. Dahme, R. Richter, R. Mass. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 1996. – Vol. 42, № 1. – P. 215-229.

150. Davenport, P. W. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations / P. W. Davenport, A. Vovk. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2009. – Vol. 167, № 1. – P. 72-86.

151. Davenport, P. W. Inspiratory Resistive Load Detection in Children with Life-Threatening Asthma / P. W. Davenport, Y. Kifle. – Text : visual // *Pediatric Pulmonology*. – 2001. – Vol. 32. – P. 44-48.

152. de Freitas, J. G. Impacts of Lean Six Sigma over organizational sustainability: A survey study / J. G. de Freitas, H. G. Costa, F. T. Ferraz. – Text : visual // *Journal of Cleaner Production*. – 2017. – Vol. 156. – P. 262-275.

153. Decreased automaticity contributes to dual task decrements in older compared to younger adults / S. A. Hassan, L. V. Bonetti, K. T. Kasawara [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2022. – Vol. 122. – P. 965-974.

154. DeLucia, C. M. Daily inspiratory muscle training lowers blood pressure and vascular resistance in healthy men and women / C. M. DeLucia, R. M. De Asis, E. F. Bailey. – Text : visual // *Experimental Physiology*. – 2018. – Vol. 103. – P. 201-211.

155. Depressive and anxiety symptoms in patients with COPD: A network analysis / A.M. Yohannes, M.B. Murri, N.A. Hanania [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 195. – P. 211-229.

156. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life / T. P. Ng, M. Niti, W. C. Tan [et al.]. – Text : visual // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167. – P. 60-67.

157. Diaphragm recruitment increases during a bout of targeted inspiratory muscle training / A. H. Ramsook, R. Koo, Y. Molgat-Seon [et al.]. – Text : visual // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2016. – Vol. 48. – P. 1179-1186.

158. Dissociating breathlessness symptoms from mood in asthma / O. K. Harrison, L. Marlow, S. Finnegan [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 2021. – Vol. 165. – Article 108193.

159. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers / P. M. Simon, R. M. Schwartzstein, J. W. Weiss [et al.]. – Text : visual // *American Review of Respiratory Disease*. – 1989. – Vol. 140. – P. 1021-1027.

160. Done, A. J. Effect of exercise intensity on Nrf2 signalling in young men / A. J. Done, M. J. Newell, T. Traustadóttir. – Text : visual // *Free Radical Research*. – 2017. – Vol. 51. – P. 646-655.

161. Driskell, T. Got theory? Multitasking, cognitive load, and deception / T. Driskell, J. E. Driskell. – Text : visual // *The Palgrave Handbook of Deceptive Communication* / ed.: T. Docan-Morgan. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – P. 145-165.

162. Dual knockdown of p65 and p50 subunits of NF-kappaB by siRNA inhibits the induction of inflammatory cytokines and significantly enhance apoptosis in human primary synoviocytes treated with tumor necrosis factor-alpha / U. J. Lee, S. R. Choung, K. V. Prakash [et al.]. – Text : visual // *Molecular Biology Reports*. – 2008. – Vol. 35, № 3. – P. 291-298.

163. Dyspnea as a noxious sensation: Inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans / C. Morelot-Panzini, A. Demoule, C. Straus [et al.]. – Text : visual // *Journal of Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 97, № 2. – P. 1396-1404.

164. Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management / eds.: D. A. Mahler, D. E. O'Donnell. – 3rd ed. – London, New York: CRC Press/Taylor & Francis, 2014. – Text : visual.

165. Edwards, A. M. Respiratory muscle training extends exercise tolerance without concomitant change to peak oxygen uptake: physiological, performance and perceptual responses derived from the same incremental exercise test / A. M. Edwards. – Text : visual // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18. – P. 1022-1027.

166. Edwards, R. Differential relationships between anxiety and treatment associated pain reduction among male and female chronic pain patients / R. Edwards, E. Augustson, R. Fillingim. – Text : visual // *Clinical Journal of Pain*. – 2003. – Vol. 19. – P. 208-216.

167. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans / L. M. Romer, H. C. Haverkamp, M. Amann [et al.]. – Text : visual // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2007. – Vol. 292. – P. R598-R606.

168. Effect of Additional Respiratory Muscle Endurance Training in Young Well-Trained Swimmers / F. Lemaitre, J. B. Coquart, F. Chavallard [et al.]. – Text : visual // Journal of Sports Science and Medicine. – 2013. – Vol. 12. – P. 630-638.

169. Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women / J. F. Welch, B. Archiza, J. A. Guenette [et al.]. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 2018. – Vol. 125, № 6. – P. 1987-1996.

170. Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans / L. M. Romer, H. C. Haverkamp, A. T. Lovering [et al.]. – Text : visual // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2006. – Vol. 290. – P. 365-375.

171. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / F. Zhang, Y. Zhong, Z. Qin [et al.]. – Text : visual // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, № 9. – P. e24930.

172. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals / S. K. Illi, U. Held, I. Frank [et al.]. – Text : visual // Sports Medicine. – 2012. – Vol. 42. – P. 707-724.

173. Effect of respiratory muscle training on pulmonary function and aerobic endurance in soccer players / T. Ozmen, G. Y. Gunes, I. Ucar [et al.]. – Text : visual // Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. – 2017. – Vol. 57. – P. 507-513.

174. Effect of wearing the elevation training mask on aerobic capacity, lung function, and hematological variables / J. P. Porcari, L. Probst, K. Forrester [et al.]. – Text : visual // Journal of Sports Science and Medicine. – 2016. – Vol. 15. – P. 379-386.

175. Effects of flow-resistive loading on mouth occlusion pressure during CO₂ rebreathing / M. Lopata, J. La Fata, M. J. Evanich [et al.]. – Text : visual // The American Review of Respiratory Disease. – 1977. – Vol. 115, № 1. – P. 73-81.

176. Effects of inspiratory muscle training in professional women football players: a randomized sham-controlled trial / B. Archiza, D. K. Andaku, F. C. R. Caruso [et al.]. – Text : visual // *Journal of Sports Sciences*. – 2018. – Vol. 36, № 7. – P. 771-780.

177. Effects of inspiratory muscle training on exercise responses in normoxia and hypoxia / A. E. Downey, L. M. Chenoweth, D. K. Townsend [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2007. – Vol. 156. – P. 137-146.

178. Effects of Inspiratory Muscle Training on Resistance to Fatigue of Respiratory Muscles During Exhaustive Exercise / M. O. Segizbaeva, N. N. Timofeev, Z. A. Donina [et al.]. – Text : visual // *Body Metabolism and Exercise* / ed.: M. Pokorski. – Cham: Springer International Publishing, 2015. – P. 35-43.

179. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men / A. H. Ramsook, Y. Molgat-Seon, M. R. Schaeffer [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 1267-1275.

180. Effects of intermittent hypoxia exposures and interval hypoxic training on exercise tolerance (narrative review) / J. Burtcher, O. S. Glazachev, M. Kopp, M. Burtcher – Text : visual // *Sports Medicine: Research and Practice*. – 2024. – Vol. 14. № 2. – P. 16-23.

181. Effects of N-acetylcysteine on respiratory muscle fatigue during heavy exercise / M. K. Kelly, R. J. Wicker, T. J. Barstow [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2009. – Vol. 165. – P. 67-72.

182. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses / B. HajGhanbari, C. Yamabayashi, T. R. Buna [et al.]. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2013. – Vol. 27. – P. 1643-1663.

183. Effects of respiratory muscle training versus placebo on endurance exercise performance / D. A. Sonetti, T. J. Wetter, D. F. Pegelow [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology*. – 2001. – Vol. 127. – P. 185-199.

184. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure / A. Borghi-Silva, C.

Carrascosa, C. C. Oliveira [et al.]. – Text : visual // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2008. – Vol. 294. – P. H2465-H2472.

185. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure / T. P. Olson, M. J. Joyner, N. M. Dietz [et al.]. – Text : visual // The Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 588. – P. 2487-2501.

186. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise / C. A. Harms, T. J. Wetter, S. R. McClaran [et al.]. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 1998. – Vol. 85. – P. 609-618.

187. Ekström, M. Research race-specific reference values and lung function impairment, breathlessness and prognosis: Analysis of NHANES 2007-2012 / M. Ekström, D. Mannino. – Text : visual // Respiratory Research. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 271.

188. Enright, P. Quality of spirometry tests performed by 9893 adults in 14 countries: the BOLD Study / P. Enright, W. M. Vollmer. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 105, № 10. – P. 1507-1515.

189. Enright, S. J. Effect of inspiratory muscle training intensities on pulmonary function and work capacity in people who are healthy: a randomized controlled trial / S. J. Enright, V. B. Unnithan. – Text : visual // Physical Therapy. – 2011. – Vol. 91. – P. 894-905.

190. Esgario, J. G. Deep learning for classification and severity estimation of coffee leaf biotic stress / J. G. Esgario, R. A. Krohling, J. A. Ventura. – Text : visual // Computers and Electronics in Agriculture. – 2020. – Vol. 169. – P. 105162.

191. Europäische Norm DIN EN 529:2006 Atemschutzgeräte – Empfehlungen für Auswahl, Einsatz, Pflege und Instandhaltung – Leitfaden ; Brüssel: CEN, 2006. – Text : visual.

192. Evaluation of potential mechanisms controlling the catalase expression in breast cancer cells / C. Glorieux, J. M. Sandoval, N. Dejeans [et al.]. – Text : visual // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5351967.

193. Evaluation of respiratory muscles activity by means of cross mutual information function at different levels of ventilatory effort / J. F. Alonso, M. A. Mañanas,

D. Hoyer [et al.]. – Text : visual // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2007. – Vol. 54, № 9. – P. 1573-1582.

194. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System / S. Lalande, T. J. Cross, M. L. Keller-Ross [et al.]. – Text : visual // Exercise and Sport Sciences Reviews. – 2020. – Vol. 48. – P. 11-19.

195. Exercise training decreases intercostal and transversus abdominis muscle blood flows in heart failure rats during submaximal exercise / R.Y. Smith, D.M. Hirai, W. Steven [et al.]. – Text : visual // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2022. – Vol. 292. – P. 103-110.

196. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community / F. Giallauria, L. Piccioli, G. Vitale [et al.]. – Text : visual // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2018. – Vol. 88. – P. 38-44.

197. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans / B. D. Johnson, M. A. Babcock, O. E. Suman [et al.]. – Text : visual // The Journal of Physiology. – 1993. – Vol. 460. – P. 385-405.

198. Factor 1 inducible por hipoxia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: respuestas epigenéticas al ejercicio físico / W. Villamil-Parra, É. Cristancho-Mejía, J. R. Torrella [et al.]. – Text : visual // Revisión sistemática. Fisioterapia. – 2021. – P. S0211563821001334.

199. Faghy, M. A. Thoracic load carriage-induced respiratory muscle fatigue / M. A. Faghy, P. I. Brown. – Text : visual // European Journal of Applied Physiology. – 2014. – Vol. 114. – P. 1085-1093.

200. Faghy, M. A. Training the inspiratory muscles improves running performance when carrying a 25 kg thoracic load in a backpack / M. A. Faghy, P. I. Brown. – Text : visual // European Journal of Sport Science. – 2016. – Vol. 16. – P. 585-594.

201. Faigenbaum, A. State of the art reviews: Resistance training for children and adolescents: Are there health outcomes? / A. Faigenbaum. – Text : visual // American Journal of Lifestyle Medicine. – 2007. – Vol. 1. – P. 190-200.

202. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans / C. M. St Croix, B. J. Morgan, T. J. Wetter [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Physiology*. – 2000. – Vol. 529. – P. 493-504.

203. Ferreira, L. F. Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue / L. F. Ferreira, M. B. Reid. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2008. – Vol. 104, № 3. – P. 853-860.

204. Fisher, J. P. Autonomic Adjustments to Exercise in Humans / J. P. Fisher, C. N. Young, P. J. Fadel. – Text : visual // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 475-512.

205. Fleisch, A. Ergebn / A. Fleisch. – Text : visual // *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie*. – 1934. – Bd. 36, № 5. – S. 249-259.

206. fNIRS analysis of rostral prefrontal cortex activity and perception of inspiratory loads / J. S. Burt, M. P. Davenport, J. F. Welch [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2023. – Vol. 316. – P. 104113.

207. Folschweiller, S. Respiration-Driven Brain Oscillations in Emotional Cognition / S. Folschweiller, J-F. Sauer. – Text : visual // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2021. – Vol. 15. – P. 761812.

208. Free radical scavengers: An overview on heterocyclic advances and medicinal prospects / K. Haider, M. R. Haider, K. Neha [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 204. – P. 112607.

209. Functional immunoregulation by heme oxygenase 1 in juvenile autoimmune diseases / X. Zhang, S. Shi, J. Shen [et al.]. – Text : visual // *Current Gene Therapy*. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 110-116.

210. Functional inspiratory and core muscle training enhances running performance and economy / T. K. Tong, A. K. McConnell, H. Lin [et al.]. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2016. – Vol. 30. – P. 2942-2951.

211. Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans / M. Raux, L. Tyvaert, M.

Ferreira [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2013. – Vol. 189. – P. 571-580.

212. Functional respiratory muscle training during endurance exercise causes modest hypoxemia but overall is well tolerated / J. Granados, T. L. Gillum, W. Castillo [et al.]. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2016. – Vol. 30. – P. 755-762.

213. Gallic acid accelerated BDE47 degradation in PMS/Fe (III) system: Oxidation intermediates autocatalyzed redox cycling of iron / T. Pan, Y. Wang, X. Yang [et al.]. – Text : visual // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – Vol. 384. – P. 123248.

214. Gastric interoception and gastric myoelectrical activity in bulimia nervosa and binge-eating disorder / Z. van Dyck, A. Schulz, J. Blechert [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Eating Disorders*. – 2021. – Vol. 54, № 7. – P. 1106-1115.

215. Geisler, M. A universal algorithm for genome-wide in silico identification of biologically significant gene promoter putative cis-regulatory-elements; identification of new elements for reactive oxygen species and sucrose signaling in Arabidopsis / M. Geisler, L. A. Kleczkowski, S. Karpinski. – Text : visual // *The Plant Journal*. – 2006. – Vol. 45. – P. 384-398.

216. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study / J. P. Torres, C. Casanova, C. Hernandez [et al.]. – Text : visual // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2006. – Vol. 4. – P. 72.

217. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study / J. E. Amegadzie, J. M. Gamble, J. Farrell [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – Vol. 15. – P. 2355-2366.

218. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Katsura, K. Yamada, R. Wakabayashi [et al.]. – Text : visual // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 427-432.

219. Generation mechanism of hydroxyl radical species and its lifetime prediction during the plasma-initiated ultraviolet (UV) photolysis / P. Attri, Y. H. Kim, D. H. Park [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 9332.

220. Genetic variants in xenobiotic detoxification enzymes, antioxidant defenses and hormonal pathways as biomarkers of susceptibility to prostate cancer / L. Martinez-Gonzalez, A. Antúnez-Rodríguez, F. Vazquez-Alonso [et al.]. – Text : visual // *Science of the Total Environment*. – 2020. – Vol. 730. – P. 138314.

221. Genioglossus muscle responses to resistive loads in severe OSA patients and healthy control subjects / W. R. Ruehland, P. D. Rochford, R. J. Pierce [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2019. – Vol. 127, № 6. – P. 1586-1598.

222. Genome-scale identification, expression and evolution analysis of B-box members in *Dendrobium huoshanense* / H. Deng, Y. Zhang, M. A. Manzoor, I. A. Sabir [et al.]. – Text : visual // *Heliyon*. – 2024. – Vol. – P. e32773.

223. Glin'ski, J. Soil Aeration and Its Role for Plants / J. Glin'ski, W. Stepniewski. – Boca Raton, FL, USA : CRC Press, 2018. – Text : visual.

224. Grant, S. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise / S. Grant, T. Aitchison, E. Henderson. – Text : visual // *Chest*. – 1999. – Vol. 116, № 5. – P. 1208-1217.

225. Grassino, A. Fatigue of the respiratory muscles in COPD / A. Grassino. – Text : visual // *Medicographia*. – 1988. – Vol. 7, № 4. – P. 4-7.

226. Gull, A. Biotic and abiotic stresses in plants / A. Gull, A. A. Lone, N. U. I. Wani. – Text : visual // *Abiotic and Biotic Stress in Plants* / ed.: A. O. De Oliveira. – London, UK : IntechOpen, 2019. – P. 1-19.

227. Guy, J. H. Inspiratory muscle training improves exercise tolerance in recreational soccer players without concomitant gain in soccer-specific fitness / J. H. Guy, A. M. Edwards, G. B. Deakin. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2014. – Vol. 28. – P. 483-491.

228. Hanania, N. A. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions / N. A. Hanania, D. E. O'Donnell. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – Vol. 14. – P. 1127-1138.

229. Hansda, S. Bystander effect of ultraviolet A radiation protects A375 melanoma cells by induction of antioxidant defense / S. Hansda, R. Ghosh. – Text : visual // *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. – 2022. – Vol. 40. – P. 46-67.

230. Held, H.E. The effects of respiratory muscle training on respiratory mechanics and energy cost / H.E. Held, D.R. Pendergast. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2014. – Vol. 200. – P. 7-17.

231. Herb, M. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity / M. Herb, M. Schramm. – Text : visual // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10. – P. 313.

232. High symptom reporters are less interoceptively accurate in a symptom-related context / K. Bogaerts, A. Millen, W. Li [et al.]. – Text : visual // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2008. – Vol. 65, № 5. – P. 417-424.

233. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: A prospective randomized trial / E. Marco, A. L. Ramírez-Sarmiento, A. Coloma [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15. – P. 892-901.

234. Holm, P. Endurance training of respiratory muscles improves cycling performance in fit young cyclists / P. Holm, A. Sattler, R. Fregosi. – Text : visual // *BMC Physiology*. – 2004. – Vol. 4. – P. 1-14.

235. How does VO₂ evolve during the 800 m? / C. Hanon, C. Thomas, J.-M. L. Chevalier [et al.]. – Text : visual // *New Studies in Athletics*. IAAF. – 2002. – Vol. 17. – P. 61-68.

236. Huang, C. H. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive and RREP early peak components / C. H. Huang, A. D. Martin, P. W. Davenport. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2003. – Vol. 94. – P. 462-468.

237. Hyperpnea training attenuates peripheral chemosensitivity and improves cycling endurance / M. E. McMahon, U. Boutellier, R. M. Smith [et al.]. – Text : visual // *Journal of Experimental Biology*. – 2002. – Vol. 205. – P. 3937-3943.

238. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets / J. W. Lee, J. Ko, C. Ju [et al.]. – Text : visual // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 1-13.

239. Hypoxia suppresses symptom perception in asthma / D. J. Eckert, P. G. Catcheside, J. H. Smith [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 169, № 11. – P. 1224-1230.

240. Ighodaro, O. First line defence antioxidants—superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O. Ighodaro, O. Akinloye. – Text : visual // *Alexandria Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 54. – P. 287-293.

241. Imlay, J. A. Transcription factors that defend bacteria against reactive oxygen species / J. A. Imlay. – Text : visual // *Annual Review of Microbiology*. – 2015. – Vol. 69. – P. 93.

242. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants / A. Asimakos, D. Toumpanakis, M. H. Karatza [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 529-545.

243. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure / I. D. Laoutaris, A. Dritsas, M. D. Brown [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2007. – Vol. 14. – P. 679-686.

244. Immunochemical determination of human immunoglobulins: use of kinetic turbidimetry and a 36-place centrifugal analyzer / P. R. Finley, R. J. Williams, D. A. Lichti [et al.]. – Text : visual // *Clinical Chemistry*. – 1979. – Vol. 25, № 4. – P. 526-530.

245. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people / S. Ebihara, K. Niu, T. Ebihara [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 238.

246. Improved respiratory muscle endurance of highly trained cyclists and the effects on maximal exercise performance / M. S. Fairbairn, K. C. Coutts, R. L. Pardy [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Sports Medicine*. – 1991. – Vol. 12. – P. 66-70.

247. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function / L. Y. Li, T. S. Yan, J. Yang [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 68.

248. Induction of dynamic hyperinflation by expiratory resistance breathing in healthy subjects—an efficacy and safety study / M. H. Urban, A. K. Mayr, I. Schmidt [et al.]. – Text : visual // *Experimental Physiology*. – 2021. – Vol. 106, № 2. – P. 532-543.

249. Influence of Inspiratory Muscle Training on Ventilatory Efficiency and Cycling Performance in Normoxia and Hypoxia / E. Salazar-Martínez, H. Gatterer, M. Burtscher [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 133.

250. Influence of Inspiratory Muscle Weakness on Inspiratory Muscle Training Responses in Chronic Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Montemezzo, G. A. Fregonezi, D. A. Pereira [et al.]. – Text : visual // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2014. – Vol. 95. – P. 1398-1407.

251. Influence of oxidative stress, diaphragm fatigue, and inspiratory muscle training on the plasma cytokine response to maximum sustainable voluntary ventilation / D. E. Mills, M. A. Johnson, M. J. McPhilimey [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2014. – Vol. 116. – P. 970-979.

252. Inspiratory and expiratory respiratory muscle training as an adjunct to concurrent strength and endurance training provides no additional 2000 m performance benefits to rowers / G. J. Bell, A. Game, R. Jones [et al.]. – Text : visual // *Research in Sports Medicine*. – 2013. – Vol. 21. – P. 264-279.

253. Inspiratory flow resistive loading improves respiratory muscle function and endurance capacity in recreational runners / T. D. Mickleborough, T. Nichols, M. R. Lindley [et al.]. – Text : visual // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2010. – Vol. 20. – P. 458-468.

254. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex / J. D. Witt, J. A. Guenette, J. L. Rupert [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 584. – P. 1019-1028.

255. Inspiratory muscle training enhances pulmonary O₂ uptake kinetics and high-intensity exercise tolerance in humans / S. J. Bailey, L. M. Romer, J. Kelly [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 109. – P. 457-468.

256. Inspiratory muscle training fails to improve endurance capacity in athletes / J. S. Williams, J. Wongsathikun, S. M. Boon [et al.]. – Text : visual // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2002. – Vol. 34. – P. 1194-1198.

257. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage / R. J. Shei, R. F. Chapman, A. H. Gruber [et al.]. – Text : visual // *Physiological Reports*. – 2018. – Vol. 6. – P. 135-158.

258. Inspiratory Muscle Training Improves Intercostal and Forearm Muscle Oxygenation in Patients with Chronic Heart Failure: Evidence of the Origin of the Respiratory Metaboreflex / A. M. Moreno, A. C. Toledo-Arruda, J. S. Lima [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2017. – Vol. 23. – P. 672-679.

259. Inspiratory muscle training improves rowing performance / S. Volianitis, A. K. McConnell, Y. Koutedakis [et al.]. – Text : visual // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2001. – Vol. 33. – P. 803-809.

260. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: A review of the literature with a focus on method of training and outcomes / L. P. Cahalin, R. Arena, M. Guazzi [et al.]. – Text : visual // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2013. – Vol. 11. – P. 161-177.

261. Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness / P. Dall'Ago, G. R. Chiappa, H. Guths [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47. – P. 757-763.

262. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension / M. Saglam, H. Arikan, N. Vardar-Yagli [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. – 2015. – Vol. 35. – P. 198-206.

263. Inspiratory muscle training lowers the oxygen cost of voluntary hyperpnea / L. A. Turner, S. L. Tecklenburg-Lund, R. F. Chapman [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2012. – Vol. 112. – P. 127-134.

264. Inspiratory Muscle Weakness Is Associated with Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study / K. Yamada, Y. Kinugasa, T. Sota [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2016. – Vol. 22. – P. 38-47.

265. Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans / M. Amann, D. F. Pegelow, A. J. Jacques [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – P. R2036-R2045.

266. Inspiratory muscles experience fatigue faster than the calf muscles during treadmill marching / R. Perlovitch, A. Gefen, D. Elad [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2007. – Vol. 156. – P. 61-68.

267. Integration of reactive oxygen species and hormone signaling during abiotic stress / A. R. Devireddy, S. I. Zandalinas, Y. Fichman [et al.]. – Text : visual // *The Plant Journal*. – 2021. – Vol. 105. – P. 459-476.

268. Interoception of breathing and its relationship with anxiety / O. K. Harrison, L. Nanz, S. Marino [et al.]. – Text : visual // *BioRxiv*. – 2021. – Vol. 2021.

269. Interoceptive dimensions across cardiac and respiratory axes / S. N. Garfinkel, M. F. Manassei, G. Hamilton-Fletcher [et al.]. – Text : visual // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2016. – Vol. 371, № 1708. – P. 20160014.

270. Interoceptive inference: From computational neuroscience to clinic / A. P. Owens, M. Allen, S. Ondobaka [et al.]. – Text : visual // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 90. – P. 174-183.

271. Interval aerobic exercise in individuals with advanced interstitial lung disease: a feasibility study / L. Wickerson, D. Brooks, J. Granton [et al.]. – Text : visual // *Physiotherapy Theory and Practice*. – 2021. – Vol. 37. – P. 1034-1042.

272. Intramyocellular ceramides and skeletal muscle mitochondrial respiration are partially regulated by Toll-like receptor 4 during hindlimb unloading / O. S. Kwon, D. S. Nelson, K. M. Barrows [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2016. – Vol. 311. – P. 879-887.

273. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders / L. Zecca, M. B. Youdim, P. Riederer [et al.]. – Text : visual // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – Vol. 5. – P. 863-873.

274. Isocapnic hyperpnea training improves performance in competitive male runners / J. J. Leddy, A. Limprasertkul, S. Patel [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 99. – P. 665-676.

275. Isoproterenol-induced panic attacks / R. Pohl, V. K. Yeragani, R. Balon [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychiatry*. – 1988. – Vol. 24, № 8. – P. 891-902.

276. Johnson, M. Inspiratory muscle training improves cycling time-trial performance and anaerobic work capacity but not critical power / M. Johnson, G. Sharpe, P. Brown. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2017. – Vol. 101. – P. 761-770.

277. Johnson, M. J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle / M. J. Jackson, D. Pye, J. Palomero. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102, № 4. – P. 1664-1670.

278. Kapus, J. Effects of inspiratory muscle training on inspiratory muscle strength and sprint swimming performance in young female and male swimmers / J. Kapus. – Text : visual // *Kinesiologia Slovenica*. – 2013. – Vol. 19. – P. 53-61.

279. Karpin'ski, S. Secret life of plants: From memory to intelligence / S. Karpin'ski, M. Szechyn'ska-Hebda. – Text : visual // *Plant Signaling & Behavior*. – 2010. – Vol. 5. – P. 1391-1394.

280. Katayama, K. Muscle sympathetic nerve activity during exercise / K. Katayama, M. Saito. – Text : visual // *The Journal of Physiological Sciences*. – 2019. – Vol. 69. – P. 589-598.

281. Kaur, R. Light absorption and the photoformation of hydroxyl radical and singlet oxygen in fog waters / R. Kaur, C. Anastasio. – Text : visual // *Atmospheric Environment*. – 2017. – Vol. 164. – P. 387-397.

282. Khalsa, S. S. Can interoception improve the pragmatic search for biomarkers in psychiatry? / S. S. Khalsa, R. C. Lapidus. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2016. – Vol. 7.

283. Khalsa, S. S. Rhythms of the Heart, Echoes in the Brain: Exploring Interoception / S. S. Khalsa. – Text : visual // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2023. – Vol. 9, № 11. – P. 2236-2239.

284. Kilding, A. Inspiratory muscle training improves 100 and 200 m swimming performance / A. Kilding, S. Brown, A. K. McConnell. – Text : visual // European Journal of Applied Physiology. – 2010. – Vol. 108. – P. 505-511.

285. Killian, K. Y. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing / K. Y. Killian, D. D. Bucens, E. Y. Campbell. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 1982. – Vol. 52, № 3. – P. 578-584.

286. Kosmidou I., Vassilakopoulos T., Xagorari A., Zakynthinos S, Papapetropoulos A, Roussos C. Production of interleukin-6 by skeletal myotubes: role of reactive oxygen species. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;26(5):587–593.

287. Krajka-Kuzniak, V. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment / V. Krajka-Kuzniak, J. Paluszczak, J. W. Baer-Dubowska. – Text : visual // Pharmacological Reports. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 393-402.

288. Kruk, J. Singlet oxygen oxidation products of carotenoids, fatty acids and phenolic prenolipids / J. Kruk, R. Szyman'ska. – Text : visual // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2021. – Vol. 216. – P. 112148.

289. Kültz, D. Defining biological stress and stress responses based on principles of physics / D. Kültz. – Text : visual // Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology. – 2020. – Vol. 333. – P. 350-358.

290. Kwok, T. M. K. Target-flow Inspiratory Muscle Training Improves Running Performance in Recreational Runners: A Randomized Controlled Trial / T. M. K. Kwok, A. Y. M. Jones. – Text : visual // Hong Kong Physiotherapy Journal. – 2011. – Vol. 27. – P. 48-54.

291. Lang, P. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis / P. Lang. – Text : visual // Psychophysiology. – 1998. – Vol. 35. – P. 199-210.

292. Laoutaris, I. D. The 'aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure' / I. D. Laoutaris. – Text : visual // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 1257-1262.

293. Late positive complex in event-related potentials tracks memory signals when they are decision relevant / H. Yang, G. Laforge, B. Stojanoski [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 9469.

294. Learning Using Partially Available Privileged Information and Label Uncertainty: Application in Detection of Acute Respiratory Distress Syndrome / E. Sabeti, J. Drews, N. Reamaroon [et al.]. – Text : visual // *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 784-796.

295. Lee, H. J. Training in interventional pulmonology: the European and US perspective / H. J. Lee, L. Corbetta. – Text : visual // *European Respiratory Review*. – 2021. – Vol. 30, № 160. – P. 200025.

296. Li, R. From Basic Research to Clinical Practice: Considerations for Treatment Drugs for Silicosis / R. Li, H. Kang, S. Chen. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – P. 8333.

297. Lipid peroxidation-derived reactive carbonyl species (RCS): Their interaction with ROS and cellular redox during environmental stresses / T. Yalcinkaya, B. Uzilday, R. Ozgur [et al.]. – Text : visual // *Environmental and Experimental Botany*. – 2019. – Vol. 165. – P. 139-149.

298. Lismont, C. Peroxisomal hydrogen peroxide metabolism and signaling in health and disease / C. Lismont, I. Revenco, M. Fransen. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – P. 3673.

299. Liu, W. Impact of Exercise Capacity Upon Respiratory Functions, Perception of Dyspnea, and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W. Liu, Y. Liu, X. Li. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1529-1534.

300. Lomax, M. Inspiratory muscle training effects on cycling during acute hypoxic exposure / M. Lomax, H. C. Massey, J. R. House. – Text : visual // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2017. – Vol. 88. – P. 544-549.

301. Long-term Telerehabilitation or Unsupervised Training at Home for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial / P. Zanaboni, B. Dinesen, H. Hoaas [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 207. – P. 865-875.

302. Looking at pictures: Affective, facial, visceral and behavioral variations / P. Lang, M. Greenwald, M. Bradley [et al.]. – Text : visual // *Psychophysiology*. – 1993. – Vol. 30. – P. 261-273.

303. Lovibond, P. F. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories / P. F. Lovibond, S. H. Lovibond. – Text : visual // *Behaviour Research and Therapy*. – 1995. – Vol. 33. – P. 335-343.

304. Lu, Z. When anaerobes encounter oxygen: Mechanisms of oxygen toxicity, tolerance and defence / Z. Lu, J. A. Imlay. – Text : visual // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19. – P. 774-785.

305. Łukasz, Ozog, Ł. Singlet oxygen lifetime and diffusion measurements / Ł. Łukasz Ozog, D. David Aebisher. – Text : visual // *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 2. – P. 123-126.

306. Lunteren, E. van. Intrinsic properties of pharyngeal and diaphragmatic respiratory motoneurons and muscles / E. van Lunteren, D. E. Dick. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 1992. – Vol. 73, № 3. – P. 787-800.

307. Lysigenous aerenchyma formation in Arabidopsis is controlled by lesion simulating disease 1 / P. Muhlenbock, M. Plaszczyca, M. Plaszczyca [et al.]. – Text : visual // *The Plant Cell*. – 2007. – Vol. 19. – P. 3819-3830.

308. Machine learning in resting-state fMRI analysis / M. Khosla, K. Jamison, G. H. Ngo [et al.]. – Text : visual // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2019. – Vol. 64. – P. 101-121.

309. Mador, M. J. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD / M. J. Mador, A. Rodis, U. J. Magalang. – Text : visual // *Chest*. – 1995. – Vol. 107, № 6. – P. 1590-1597.

310. Malik, M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, heart rate variability-Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik. – Text : visual // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.

311. Management of critical tracheal stenosis with a straw sized tube (Tritube): Case report / N. Shallik, M. Elarref, O. A. Abdelaal [et al.]. – Text : visual // *Qatar Medical Journal*. – 2023. – Vol. 3, № 48. – P. 273-279.

312. Mann, J. J. Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review / J. J. Mann, C. A. Michel, R. P. Auerbach. – Text : visual // *American Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178, № 7. – P. 611-624.

313. Manning, H. L. Pathophysiology of dyspnea / H. L. Manning, R. M. Schwartzstein. – Text : visual // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333, № 23. – P. 1547-1553.

314. Manual Omron Healthcare Co., Ltd. 53, Kunotsubo, 2017. Teradocho, Muko, KYOTO, 617-0002. JAPAN. – Text : electronic. – URL: <https://omron-rus.ru/>.

315. Matoba, T. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans / T. Matoba, H. Shimokawa. – Text : visual // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2003. – Vol. 92. – P. 1-6.

316. Mattson, M. P. NF- κ B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders / M. P. Mattson, S. Camandola. – Text : visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 2001. – Vol. 107. – P. 247-254.

317. McConnell, A. K. CrossTalk opposing view: Respiratory muscle training does improve exercise tolerance / A. K. McConnell. – Text : visual // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590. – P. 3397-3398.

318. McConnell, A. K. Respiratory muscle training as an ergogenic aid / A. K. McConnell. – Text : visual // *Journal of Exercise Science and Fitness*. – 2009. – Vol. 7. – P. S18-S27.

319. McEwen, B.S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain / B.S. McEwen. – Text : visual // *Physiological Reviews*. – 2007. – Vol. 87. – P. 873-904.

320. Meyer, T. Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? / T. Meyer. – Text : visual // *British Journal of Sports Medicine*. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 622-625.

321. Migliore, A. Management of dyspnea guidelines for practice for adults with chronic obstructive pulmonary disease / A. Migliore. – Text : visual // *Occupational Therapy in Health Care*. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 1-20.

322. Milic-Emili, J. Relationship between PACO₂ and respiratory work during external resistance breathing in man / J. Milic-Emili, J.M. Tyler. – Text : visual // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1963. – Vol. 109. – P. 908-914.

323. Mitochondrial superoxide targets energy metabolism to modulate epigenetic regulation of NRF2-mediated transcription / S.K. Dhar, T.Scott, C.Wang, T.W. M. Fan, D. K. St. Clai – Text : visual // *Free. Radic. Biol. Med*. – 2022. – Vol.1 – P. 181-189. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.309.

324. Molecular and physiological events in respiratory muscles and blood of rats exposed to inspiratory threshold loading / M. Domínguez-Álvarez, M. Sabaté-Brescó, M. Vila`-Ubach [et al.]. – Text : visual // *Translational Research*. – 2014. – Vol. 163. – P. 478-493.

325. Monitoring of natural occurrence and severity of leaf and glume blotch diseases of winter wheat and winter triticale incited by necrotrophic fungi *Parastagonospora* spp. and *Zymoseptoria tritici* / S.F. Bartosiak, E. Arseniuk, M. Szechyn'ska-Hebda [et al.]. – Text : visual // *Agronomy*. – 2021. – Vol. 11. – P. 967.

326. Monitoring of singlet oxygen in the lower troposphere and processes of ozone depletion / E. Iasenko, V. Chelibanov, A. Marugin [et al.]. – Text : visual // *Proceedings of the EGU General Assembly Conference Abstracts (17–22 April 2016)*. – Vienna, Austria, 2016. – P. EPSC2016-12947.

327. Motor fatigue and cognitive task performance in humans / M.M. Lorist, D. Kernell, T.F. Meijman [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Physiology (London)*. – 2002. – Vol. 545. – P. 313-319.

328. Muller, E.A. Energieverbrauchsmessungen bei beruflicher Arbeit mit einer verbesserten Respirationsgasuhr / E.A. Muller, H. Franz. – Text : visual // Arbeitsphysiologie. – 1952. – Vol. 14. – S. 499-504.

329. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings / J. Gea, S. Pascual, C. Casadevall [et al.]. – Text : visual // Journal of Thoracic Disease. – 2015. – Vol. 7. – P. E418-E438.

330. N-acetylcysteine administration alters the response to inspiratory loading in oxygen-supplemented rats / G.S. Supinski, D. Stofan, R. Ciufo [et al.]. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 1997. – Vol. 82, № 4. – P. 1119-1125.

331. Nadarajah, K.K. ROS homeostasis in abiotic stress tolerance in plants / K.K. Nadarajah. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – P. 5208.

332. Nasal airway evaluation in obstructive sleep apnoea patients: volumetric tomography and endoscopic findings / M.M. Rodrigues, P.H. Carvalho, M.F. Gabrielli [et al.]. – Text : visual // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2017. – Vol. 46, № 10. – P. 1284-1290.

333. New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management / D. Singh, G. Garcia, K. Maneechotesuwan [et al.]. – Text : visual // Advances in Therapy. – 2022. – Vol. 5. – P. 1895-1914.

334. Noakes, T.D. Fatigue is a brain-derived emotion that regulates the exercise behavior to ensure the protection of whole body homeostasis / T.D. Noakes. – Text : visual // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-13.

335. Nrf2 pathway activation promotes the expression of genes related to glutathione metabolism in alcohol-exposed astrocytes / L. Congyan, F. Jingxin, S. Guangtao [et al.] – Text : visual // Peer J. – 2024. – Vol. 31– P. 12:e17541. doi: 10.7717/peerj.17541.

336. Objective Scoring of Physiologically Induced Dyspnea by Non-Invasive RF Sensors / Z. Zhang, P. Sharma, T. Conroy [et al.]. – Text : visual // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2022. – Vol. 69, № 1. – P. 432-442.

337. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry / G.L. Hall, N. Filipow, G. Ruppel [et al.]; contributing GLI Network members. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 57, № 3. – P. 2000289.

338. On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance / M. Amann, H.–Y. Wan, T.S. Thurston [et al.]. – Text : visual // *Exercise and Sport Sciences Reviews*. – 2020. – Vol. 48. – P. 209-216.

339. O'Neill, G. The complexities of nasal airflow: theory and practice / G. O'Neill, N.S. Tolley. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2019. – Vol. 127. – P. 1215-1223.

340. Oxidative damage and antioxidants in cervical cancer / D.P. Preci, A. Almeida, A.L. Weiler [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2021. – Vol. 31. – P. 265-271.

341. Oxidative stress and antioxidant metabolism under adverse environmental conditions: A review / P. Garcia–Caparros, L. De Filippis, A. Gul [et al.]. – Text : visual // *Botanical Review*. – 2021. – Vol. 87. – P. 421-466.

342. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro, B. de la Puente, J. Minguella [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 171. – P. 1116-1124.

343. PAD4, LSD1 and EDS1 regulate drought tolerance, plant biomass production, and cell wall properties / M. Szechyn'ska–Hebda, W. Czarnocka, M. Hebda [et al.]. – Text : visual // *Plant Cell Reports*. – 2016. – Vol. 35. – P. 527-539.

344. Palmieri, B. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I / B. Palmieri, V. Sblendorio. – Text : visual // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2007. – Vol. 11. – P. 309-342.

345. Patel, M.S. CrossTalk proposal: Training the respiratory muscles does not improve exercise tolerance / M.S. Patel, N. Hart, M.I. Polkey. – Text : visual // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590. – P. 3393-3395.

346. Paulus, M.P. The breathing conundrum-Interoceptive sensitivity and anxiety / M.P. Paulus. – Text : visual // *Depression and Anxiety*. – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 315-320.

347. Peake, J. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise–induced oxidative stress / J. Peake, K. Suzuki. – Text : visual // *Exercise Immunology Review*. – 2004. – Vol. 10. – P. 129-141.

348. Peiffer, C. Dyspnea and Emotion / C. Peiffer. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 177. – P. 937-939.

349. Pereira, C.A. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil / C.A. Pereira, T. Sato, S.C. Rodrigues. – Text : visual // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 397-406.

350. Peroxisomes as redox–signaling nodes in intracellular communication and stress responses / L.M. Sandalio, M.A. Peláez–Vico, E. Molina–Moya [et al.]. – Text : visual // *Plant Physiology*. – 2021. – Vol. 186. – P. 22-35.

351. Physiological changes during carbon dioxide inhalation in patients with panic disorder, major depression, and premenstrual dysphoric disorder: Evidence for a central fear mechanism / J.M. Gorman, J. Kent, J. Martinez [et al.]. – Text : visual // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58, № 2. – P. 125-131.

352. Plummer, P. Measuring treatment effects on dual–task performance: a framework for research and clinical practice / P. Plummer, G. Eskes. – Text : visual // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 225.

353. Pospíšil, P. Production of reactive oxygen species by photosystem II as a response to light and temperature stress / P. Pospíšil. – Text : visual // *Frontiers in Plant Science*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1950.

354. Powers, S.K. Exercise–induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production / S.K. Powers, M.J. Jackson. – Text : visual // *Physiological Reviews*. – 2008. – Vol. 88. – P. 1243-1276.

355. Predicting outcomes following holistic breathlessness services: A pooled analysis of individual patient data / L.J. Brighton, W. Gao, M. Farquhar [et al.]. – Text : visual // *Palliative Medicine*. – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 462-466.

356. Proctor, P.H. Free radicals and disease in man / P.H. Proctor, E.S. Reynolds. – Text : visual // *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR*. – 1984. – Vol. 16. – P. 175-195.

357. Programmed cell death (PCD) control in plants: New insights from the *Arabidopsis thaliana* deathosome / F. Valandro, P.K. Menguer, C. Cabreira-Cagliari [et al.]. – Text : visual // *Plant Science*. – 2020. – Vol. 299. – P. 110603.

358. Protective and defensive roles of non-glandular trichomes against multiple stresses: Structure–function coordination / G. Karabourniotis, G. Liakopoulos, D. Nikolopoulos [et al.]. – Text : visual // *Journal of Forestry Research*. – 2020. – Vol. 31. – P. 1-12.

359. Psychophysiological responses to CO₂ inhalation / M. Pappens, S. De Peuter, D. Vansteenwegen [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*. – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 45-50.

360. Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training / T. Mickleborough, J. Stager, K. Chatham [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2008. – Vol. 103. – P. 635-646.

361. Pulmonary rehabilitation and physical interventions / T. Troosters, W. Janssens, H. Demeyer [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Review*. – 2023. – Vol. 32. – P. 220-222.

362. Quadt, L. The neurobiology of interoception in health and disease / L. Quadt, H.D. Critchley, S.N. Garfinkel. – Text : visual // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 1428, № 1. – P. 112-128.

363. Quantitative trait loci and candidate genes associated with freezing tolerance of winter triticale (\times *Triticosecale* Wittmack) / I. Wałsek, M. Dyda, G. Gołębiowska [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Genetics*. – 2022. – Vol. 63. – P. 15-33.

364. Ramalingam, V. A paradoxical role of reactive oxygen species in cancer signaling pathway: Physiology and pathology / V. Ramalingam, R. Rajaram. – Text : visual // *Process Biochemistry*. – 2021. – Vol. 100. – P. 69-81.

365. Ramos-Barrera, G.E. Inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and sympathetic activity in older adults with OSA: a randomized controlled pilot trial / G.E. Ramos-Barrera, C.M. DeLucia, E.F. Bailey. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 129. – P. 449-458.

366. Reactive oxygen species, abiotic stress and stress combination / F.K. Choudhury, R.M. Rivero, E. Blumwald [et al.]. – Text : visual // *The Plant Journal*. – 2017. – Vol. 90. – P. 856-867.

367. Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle / S.K. Powers, L.L. Ji, A.N. Kavazis [et al.]. – Text : visual // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 941-969.

368. Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery / A.J. Cheng, T. Yamada, D.E. Rassier [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – P. 5149-5160.

369. Reactivity to 35% carbon dioxide in bulimia nervosa and panic disorder / A. Woznica, K. Vickers, N. Koerner [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 228, № 3. – P. 571-575.

370. Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease / A.K. Grotle, V.G. Macefield, W.B. Farquhar [et al.]. – Text : visual // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2020. – Vol. 228. – P. 102698.

371. Reduced phrenic motoneuron recruitment during sustained inspiratory threshold loading compared to single-breath loading: A twitch interpolation study / M. Raux, A. Demoule, S. Redolfi [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 537.

372. Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency / S.P. Straszek, V. Schlunssen, T. Sigsgaard [et al.]. – Text : visual // *Rhinology*. – 2017. – Vol. 45. – P. 36-39.

373. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland / S. Ulrich, F.F. Hildenbrand, U. Treder [et al.]. – Text : visual // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2013. – Vol. 13. – P. 49.

374. Reproducibility of physiological variables of the six-minute walk test in healthy students / P.M. Rentz Keil, J.C. Scalco, R.M. Gonçalves Wamosy [et al.]. – Text : visual // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2021. – Vol. 39. – P. e2019326.

375. Respiratory muscle activity during simultaneous stationary cycling and inspiratory muscle training / N.J. Hellyer, I.A. Folsom, D.V. Gaz [et al.]. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2015. – Vol. 29. – P. 3517-3522.

376. Respiratory muscle endurance after training in athletes and non-athletes: A systematic review and meta-analysis / A.T. Sales, G.A. Fregonezi, A.H. Ramsook [et al.]. – Text : visual // *Physical Therapy in Sport*. – 2016. – Vol. 17. – P. 76-86.

377. Respiratory muscle endurance training improves breathing pattern in triathletes / E. Bernardi, E. Melloni, G. Mandolesi [et al.]. – Text : visual // *Annals of Sports Medicine and Research*. – 2014. – Vol. 1. – P. 1003.

378. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure / J.P. Ribeiro, G.R. Chiappa, J.A. Neder [et al.]. – Text : visual // *Current Heart Failure Reports*. – 2009. – Vol. 6. – P. 95-101.

379. Respiratory muscle strength is decreased after maximal incremental exercise in trained runners and cyclists / F. Oueslati, A. Berriri, J. Boone [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2018. – Vol. 248. – P. 25-30.

380. Respiratory muscle tension as symptom generator in individuals with high anxiety sensitivity / T. Ritz, A.E. Meuret, L. Bhaskara [et al.]. – Text : visual // *Psychosomatic Medicine*. – 2013. – Vol. 75, № 2. – P. 187-195.

381. Respiratory Muscle Training and Exercise Endurance at Altitude / S. Heifer, J. Quackenbush, M. Fletcher [et al.]. – Text : visual // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2016. – Vol. 87. – P. 704-711.

382. Respiratory muscle training improves swimming endurance in divers / J. Wylegala, D. Pendergast, L. Gosselin [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 99. – P. 393-404.

383. Respiratory muscle training increases respiratory muscle strength and reduces respiratory complications after stroke: a systematic review / K.P. Menezes, L.R.

Nascimento, L. Ada [et al.]. – Text : visual // Journal of Physiotherapy. – 2016. – Vol. 62. – P. 138-144.

384. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise / C.A. Harms, M.A. Babcock, S.R. McClaran [et al.]. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 1997. – Vol. 82. – P. 1573-1583.

385. Respiratory muscle work influences locomotor convective and diffusive oxygen transport in human heart failure during exercise / J.R. Smith, J.D. Berg, T.B. Curry [et al.]. – Text : visual // Physiological Reports. – 2020. – Vol. 8. – P. e14484.

386. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans / F. Lofaso, D.I. Sabey, H. Lorino [et al.]. – Text : visual // Respiration Physiology. – 1992. – Vol. 89, № 1. – P. 75-88.

387. Respiratory system limitations to performance in the healthy athlete: some answers, more questions! / J.A. Dempsey, M. Amann, C.A. Harms [et al.]. – Text : visual // Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. – 2012. – Vol. 63. – P. 157-162.

388. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure / N.K. Nakagawa, M.A. Diz, T.S. Kawauchi [et al.]. – Text : visual // Respiratory Care. – 2019. – Vol. 65. – P. 507-516.

389. Rohrer, F. Der Zusammenhang der Atemkrafte und ihre Abhangigkeit vom Dehnungszustand der Atmungsorgane / F. Rohrer. – Text : visual // Archiv für die gesamte Physiologie. – 1916. – Bd. 165. – S. 419-426.

390. Romer, L.M. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: Implications for performance / L.M. Romer, M.I. Polkey. – Text : visual // Journal of Applied Physiology. – 2008. – Vol. 104. – P. 879-888.

391. Romer, L.M. Inspiratory muscle fatigue in trained cyclists: effects of inspiratory muscle training / L.M. Romer, A.K. McConnell, D.A. Jones. – Text : visual // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2002. – Vol. 34. – P. 785-792.

392. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes / Y. Sun, Y. Lu, J. Saredy [et al.]. – Text : visual // Redox Biology. – 2020. – Vol. 37. – P. 101696.

393. Rowland, T.W. Evolution of maximal oxygen uptake in students / T.W. Rowland. – Text : visual // *Pediatric Fitness*. – 2007. – Vol. 50. – P. 200-209.

394. Russel, J.A. Discharge of abdominal muscular α - and γ -motoneurons during expiratory loading in cats / J.A. Russel, B.P. Bishop, R.E. Hyatt. – Text : visual // *Experimental Neurology*. – 1988. – Vol. 97, № 1. – P. 179-192.

395. Russell, J.A. Deuterium-isotope effects in the autoxidation of aralkyl hydrocarbons. mechanism of the interaction of peroxy radicals / J.A. Russell. – Text : visual // *Journal of the American Chemical Society*. – 1957. – Vol. 79. – P. 3871-3877.

396. Russell, T.M., Richardson D.R. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: an evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules – Text : visual // *Redox Biology* – 2023. – Vol. 59 – P. 1025-68 DOI 10.1016/j.redox.2022.102568.

397. Sachdev, S. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise / S. Sachdev, K.J. Davies. – Text : visual // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 44, № 2. – P. 215-223.

398. Scarpina, F. The stroop color and word test / F. Scarpina, S. Tagini. – Text : visual // *Frontiers in Psychology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 557.

399. Selye, H. Present status of the stress concept / H. Selye. – Text : visual // *Clinical Therapeutics*. – 1977. – Vol. 1. – P. 3-15.

400. Semenza, G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine / G.L. Semenza. – Text : visual // *Cell*. – 2012. – Vol. 148, № 3. – P. 399-408.

401. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea / L.A. Von, R. Ambruzsova, S. Nordmeyer [et al.]. – Text : visual // *Respiration*. – 2006. – Vol. 73, № 6. – P. 762-768.

402. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Laurin, K.L. Lavoie, S.L. Bacon [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2007. – Vol. 132. – P. 148-155.

403. Shapiro, S.S. Analysis of Variance for Testing Normality (Complete Samples) / S.S. Shapiro, M.B. Wilk. – Text : visual // *Biometrika*. – 1965. – Vol. 52, № 3-4. – P. 591-611.

404. Sheel, A.W. Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: Implications for muscle fatigue / A.W. Sheel, R.C. Boushel, J.A. Dempsey. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2018. – Vol. 125. – P. 820-831.

405. Shei, R.J. Recent Advancements in Our Understanding of the Ergogenic Effect of Respiratory Muscle Training in Healthy Humans: A Systematic Review / R.J. Shei. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2018. – Vol. 32, № 9. – P. 2665-2676.

406. Shei, R.J. Respiratory muscle training and aquatic sports performance / R.J. Shei. – Text : visual // *Journal of Sports Science and Medicine*. – 2018. – Vol. 17. – P. 161-162.

407. Sherrington, C. The integrative action of the nervous system / C. Sherrington. – Text : visual // *CUP Archive*. – 1952.

408. Sies, H. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents / H. Sies, D.P. Jones. – Text : visual // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2020. – Vol. 21. – P. 363-383.

409. Silverman, L. Inhaled Particles and Vapours / L. Silverman, C.H. Billings, C. Davies. – Oxford; Paris, 1961. – P. 9. – Text : visual.

410. Singlet molecular oxygen reactions with nucleic acids, lipids, and proteins / P. Di Mascio, G.R. Martinez, S. Miyamoto [et al.]. – Text : visual // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – P. 2043-2086.

411. Smart, N.A. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis / N.A. Smart, F. Giallauria, G. Dieberg. – Text : visual // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167. – P. 1502-1507.

412. Smith, J.R. Inspiratory muscle weakness in cardiovascular diseases: Implications for cardiac rehabilitation / J.R. Smith, B.J. Taylor. – Text : visual // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2022. – Vol. 70. – P. 49-57.

413. Sogard, A.S. The therapeutic role of inspiratory muscle training in the management of asthma: a narrative review / A.S. Sogard, T.D. Mickleborough. – Text :

visual // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2023. – Vol. 325. – P. 645-663.

414. Special Training of Inspiratory Muscles in Fitness Activities and Exercise Capacity in Young Women / V. Mishchenko, S. Sawczyn, A. Cybulska [et al.]. – Text : visual // Human Movement. – 2017. – Vol. 46. – P. 46-54.

415. Specific inspiratory muscle training does not improve performance or VO₂max levels in well trained rowers / C.S. Riganas, I.S. Vrabas, K. Christoulas [et al.]. – Text : visual // Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. – 2008. – Vol. 48. – P. 285-292.

416. Specific inspiratory muscle training in well-trained endurance athletes / O. Inbar, P. Weiner, Y. Azgad [et al.]. – Text : visual // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2000. – Vol. 32. – P. 1233-1237.

417. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 200, № 8. – P. e70-e88.

418. Steinbacher, P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle / P. Steinbacher, P. Eckl. – Text : visual // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 356-377.

419. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration / V.W. Skrivankova, R.C. Richmond, B.A.R. Woolf [et al.]. – Text : visual // BMJ. – 2021. – Vol. 375. – P. n2233.

420. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes / T. Vassilakopoulos, P. Katsaounou, M.H. Karatza [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166. – P. 1572-1578.

421. Strong evidence for a weakly oxygenated ocean–atmosphere system during the Proterozoic / C. Wang, M.A. Lechte, C.T. Reinhard [et al.]. – Text : visual // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2022. – Vol. 119. – P. e2116101119.

422. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions / J.R. Stroop. – Text : visual // *Journal of Experimental Psychology*. – 1935. – Vol. 18. – P. 643-662.

423. Suicide risk in primary care patients with major physical diseases: a case–control study / R.T. Webb, E. Kontopantelis, T. Doran [et al.]. – Text : visual // *General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69, № 3. – P. 256-264.

424. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic / G. Benjamin, B. James, J. Dominic [et al.]. – Text : visual // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – Vol. 60. – P. 9215-9246.

425. Sympathetic activation in exercise is not dependent on muscle acidosis. Direct evidence from studies in metabolic myopathies / J. Vissing, S.F. Vissing, D.A. MacLean [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 101. – P. 1654-1660.

426. Szechyn'ska–Hebda, M. Electrical signaling, photosynthesis and systemic acquired acclimation / M. Szechyn'ska–Hebda, M. Lewandowska, S. Karpin'ski. – Text : visual // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 684.

427. Szechyn'ska–Hebda, M. Light intensity–dependent retrograde signalling in higher plants / M. Szechyn'ska–Hebda, S. Karpin'ski. – Text : visual // *Journal of Plant Physiology*. – 2013. – Vol. 170. – P. 1501-1516.

428. Tahrin, M. Western Blot: Technique, Theory, and Trouble Shooting / M. Tahrin, Y. Ping–Chang. – Text : visual // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 4, № 9. – P. 429-434.

429. Taniguchi, K. NF– κ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age / K. Taniguchi, M. Karin. – Text : visual // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18. – P. 309-324.

430. Taylor–Clark, T.E. Molecular identity, anatomy, gene expression and function of neural crest vs. placode–derived nociceptors in the lower airways / T.E. Taylor–Clark. – Text : visual // *Neuroscience Letters*. – 2021. – Vol. 742. – P. 135505.

431. The 35% carbon dioxide test in stress and panic research: Overview of effects and integration of findings / K. Vickers, S. Jafarpour, A. Mofidi [et al.]. – Text : visual // *Clinical Psychology Review*. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 153-164.

432. The 400– and 800–m Track Running Induces Inspiratory Muscle Fatigue in Trained Female Middle–Distance Runners / T. Ohya, R. Yamanaka, M. Hagiwara [et al.]. – Text : visual // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2016. – Vol. 30. – P. 1433-1437.

433. The ability of man to detect added non–elastic loads to breathing / E.D. Bennett, M.I. Jayson, D. Rubenstein [et al.]. – Text : visual // Clinical Science. – 1962. – Vol. 23. – P. 155-162.

434. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort / R.B. Banzett, S.H. Pedersen, R.M. Schwartzstein [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2008. – Vol. 177, № 12. – P. 1384-1390.

435. The Anti-Inflammatory Effect of a Combination of Five Compounds From Five Chinese Herbal Medicines Used in the Treatment of COPD / J. Li, P. Zhao, Y. Tian [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 709702.

436. The Arabidopsis catalase triple mutant reveals important roles of catalases and peroxisome–derived signaling in plant development / T. Su, P. Wang, H. Li [et al.]. – Text : visual // Journal of Integrative Plant Biology. – 2018. – Vol. 60. – P. 591-607.

437. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: Outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies / C.A. Juan, J.M. Pérez de la Lastra, F.J. Plou [et al.]. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – P. 4642.

438. The differential effects of inspiratory, expiratory, and combined resistive breathing on healthy lung / K. Loverdos, D. Toumpanakis, E. Litsiou [et al.]. – Text : visual // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – Vol. 11. – P. 1623-1638.

439. The effect of academic exam stress on mucosal and cellular airway immune markers among healthy and allergic individuals / A.F. Trueba, D. Rosenfield, E. Oberdorster [et al.]. – Text : visual // Psychophysiology. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 5-14.

440. The effect of detraining after a period of training on cardiometabolic health in previously sedentary individuals / P.B. Nolan, S.M. Keeling, C.A. Robitaille [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15. – P. 2303.

441. The effect of exercise training with an additional inspiratory load on inspiratory muscle fatigue and time-trial performance / S.J. McEntire, J.R. Smith, C.S. Ferguson [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2016. – Vol. 230. – P. 54-59.

442. The effect of inspiratory muscle training on fatigue and dyspnea in patients with heart failure: A randomized, controlled trial / A.H.H. Pour, M. Gholami, M. Saki [et al.]. – Text : visual // *Japanese Journal of Nursing Science*. – 2019. – Vol. 17. – P. e12290.

443. The effect of inspiratory muscle training on high-intensity, intermittent running performance to exhaustion / T.K. Tong, F.H. Fu, P.K. Chung [et al.]. – Text : visual // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2008. – Vol. 33. – P. 671-681.

444. The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading / P.R. Eastwood, D.R. Hillman, A.R. Morton [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 158, № 4. – P. 1190-1196.

445. The effect of inspiratory muscle training on respiratory and limb locomotor muscle deoxygenation during exercise with resistive inspiratory loading / L.A. Turner, S.L. Tecklenburg-Lund, R.F. Chapman [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Sports Medicine*. – 2016. – Vol. 37. – P. 598-606.

446. The effect of respiratory muscle training on fin-swimmers' performance / J. Vaskova, K. Neumannova, Z. Svozil [et al.]. – Text : visual // *Journal of Sports Science and Medicine*. – 2017. – Vol. 16. – P. 521-526.

447. The effects of fatigue and oxidation on contractile function of intact muscle fibers and myofibrils isolated from the mouse diaphragm / M.A. Bagni, B. Colombini, M. Nocella [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 4422.

448. The effects of inspiratory muscle training on plasma interleukin-6 concentration during cycling exercise and a volitional mimic of the exercise hyperpnea /

D.E. Mills, M.A. Johnson, M.J. McPhilimey [et al.]. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2013. – Vol. 115. – P. 1163-1172.

449. The effects of inspiratory muscle training with linear workload devices on the sports performance and cardiopulmonary function of athletes: A systematic review and meta-analysis / M. Karsten, G.S. Ribeiro, M.S. Esquivel [et al.]. – Text : visual // *Physical Therapy in Sport*. – 2018. – Vol. 34. – P. 92-104.

450. The effects of vibrotactile masking on heartbeat detection: Evidence that somatosensory mechanoreceptors transduce heartbeat sensations / K. Knapp-Kline, C. Ring, D. Emmerich [et al.]. – Text : visual // *Psychophysiology*. – 2021. – Vol. 58, № 6. – P. e13817.

451. The filter detection task for measurement of breathing-related interoception and metacognition / O.K. Harrison, S.N. Garfinkel, L. Marlow [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 2021. – Vol. 165. – P. 108185.

452. The IkappaB–NF–kappaB signaling module: temporal control and selective gene activation / A. Hoffmann, A. Levchenko, M.L. Scott [et al.]. – Text : visual // *Science*. – 2002. – Vol. 298, № 5596. – P. 1241-1245.

453. The immediate effects of threshold loads on the breathing of man and dogs / E.J.M. Campbell, C.L. Dickinson, O.P. Dinnick [et al.]. – Text : visual // *Clinical Science*. – 1961. – Vol. 21, № 2. – P. 309-320.

454. The impact of emotion on the perception of graded magnitudes of respiratory resistive loads / H.–W. Tsai, P.–Y. Chan, A. von Leupoldt [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 220-224.

455. The impairing effect of dyspnea on response inhibition / J. Sucec, M. Herzog, I. Van Diest [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Psychophysiology*. – 2018. – Vol. 133. – P. 41-49.

456. The perception of changes in airflow resistance in normal subjects and patients with chronic airways obstruction / S.B. Gottfried, M.D. Altose, S.G. Kelsen [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 1978. – Vol. 73, № 2. – P. S286-S288.

457. The respiratory resistance sensitivity task: An automated method for quantifying respiratory interoception and metacognition / N. Nikolova, O. Harrison, S. Toohey [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 2022. – Vol. 170. – P. 108325.

458. The scope of flavin-dependent reactions and processes in the model plant *Arabidopsis thaliana* / R. Eggers, A. Jammer, S. Jha [et al.]. – Text : visual // *Phytochemistry*. – 2021. – Vol. 189. – P. 112822.

459. The temporal distribution of Earth's supermountains and their potential link to the rise of atmospheric oxygen and biological evolution / Z. Zhu, I.H. Campbell, C.M. Allen [et al.]. – Text : visual // *Earth and Planetary Science Letters*. – 2022. – Vol. 580. – P. 117391.

460. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdale / A. von Leupoldt, T. Sommer, S. Kegat [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 177, № 9. – P. 1026-1032.

461. Thinking through prior bodies: Autonomic uncertainty and interoceptive self-inference / M. Allen, N. Legrand, C.M.C. Correa [et al.]. – Text : electronic // *Behavioral and Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 43.

462. Total OH reactivity of emissions from humans: In situ measurement and budget analysis / N. Wang, N. Zannoni, L. Ernle [et al.]. – Text : visual // *Environmental Science & Technology*. – 2020. – Vol. 55. – P. 149-159.

463. Transdiaphragmatic pressure and neural respiratory drive measured during inspiratory muscle training in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease / W. Wu, X. Zhang, L. Lin [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – Vol. 12. – P. 773-781.

464. Triplet-driven chemical reactivity of β -carotene and its biological implications / M. Zbyradowski, M. Duda, A. Wisniewska-Becker [et al.]. – Text : visual // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – P. 2474.

465. Tweeddale, P.M. Breathing retraining: Effect on anxiety and depression scores in behavioural breathlessness / P.M. Tweeddale, I. Rowbottom, G.J.R. McHardy. – Text : visual // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1994. – Vol. 38, № 1. – P. 11-21.

466. Use of anti-CD3/CD28 mAb coupled magnetic beads permitting subsequent phenotypic analysis of activated human T cells by indirect immunofluorescence / J. Pène, M. Rahmoun, S. Temmerman [et al.]. – Text : visual // *Journal of Immunological Methods*. – 2003. – Vol. 283, № 1-2. – P. 59-66.

467. Use of H₂O₂ to cause oxidative stress, the catalase issue / C. Ransy, C. Vaz, A. Lombès [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – P. 9149.

468. Vaitl, D. Interoception / D. Vaitl. – Text : visual // *Biological Psychology*. – 1996. – Vol. 42, № 1. – P. 1-27.

469. Validity and reliability of a new incremental step test for people with chronic obstructive pulmonary disease / R. Vilarinho, L. Serra, A. Águas [et al.]. – Text : visual // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. e001158.

470. Validity of the 6-Minute Walk Test and YMCA Submaximal Cycle Test During Midpregnancy / R.A. Tinius, M. Blankenship, J.M. Maples [et al.]. – Text : visual // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 3236-3242.

471. Vassilakopoulos, T. Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans / T. Vassilakopoulos, S. Zakynthinos, C. Roussos. – Text : visual // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 277, № 4 (Pt 2). – P. 1013-1019.

472. Ventilatory Assistance Improves Exercise Endurance in Stable Congestive Heart Failure / D.E. O'Donnell, C. D'Arsigny, S. Raj [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 160. – P. 1804-1811.

473. Vetter, J. Manual Figuraler Gedächtnistest, Testautoren / J. Vetter, S. Aschenbrenner, M. Weisbrod. – Mödling: GmbH, 2012. – Text : visual.

474. Von Leupoldt, A. Psychological aspects in the perception of dyspnea / A. Von Leupoldt, B. Dahme. – Text : visual // *Chest*. – 2007. – Vol. 128. – P. 345-354.

475. Ward, S.A. Is breath-hold time an objective index of exertional dyspnoea in humans? / S.A. Ward, D. Macias, B. Whipp. – Text : visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2001. – Vol. 85, № 3-4. – P. 272-279.

476. What might interoceptive inference reveal about consciousness? / N. Nikolova, P.T. Waade, K.J. Friston [et al.]. – Text : visual // *Review of Philosophy and Psychology*. – 2021.

477. Wilson, R.C. Long-term reproducibility of Borg scale estimates of breathlessness during exercise / R.C. Wilson, P.W. Jones. – Text : visual // *Clinical Science*. – 1991. – Vol. 80, № 4. – P. 309-312.

478. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review / V. Van der Wardt, J.K. Harrison, T. Welsh [et al.]. – Text : visual // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35. – P. 1742-1749.

479. Yin, H. Simultaneous analysis of multiple lipid oxidation products in vivo by liquid chromatographic–mass spectrometry (LC–MS) / H. Yin, T. Davis, N.A. Porter. – Text : visual // *Methods in Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 610. – P. 375-386.

480. Younes, M. Mechanisms of respiratory load compensation / M. Younes. – Text : visual // *Lung Biology in Health and Disease: Regulation of Breathing* / eds.: J.A. Dempsey, A.I. Pack. – New York: Marcel Dekker, 1995. – P. 867-922.

481. Yu-Fei Q. The effects of tele-based interventions for depression and anxiety symptoms in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A systematic review and meta-analysis / Q. Yu-Fei, H. Ji-Sheng, M. Wu. – Text : visual // *General Hospital Psychiatry*. – 2024. – Vol. 91. – P. 143-150.

482. Zhang, H. Thriving under stress: How plants balance growth and the stress response / H. Zhang, Y. Zhao, J.–K. Zhu. – Text : visual // *Developmental Cell*. – 2020. – Vol. 55. – P. 529-543.

483. Zysman, M. Women's COPD / M. Zysman, C. Raheison–Semjen. – Text : visual // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 8. – P. 600107.