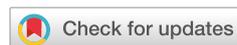


<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

УДК: 616.22-008.45:615.238

© Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракина



## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВОСПРИЯТИЯ ОДЫШКИ В УСЛОВИЯХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ: ОДНОМОМЕНТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракина

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, 390000, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Здоровые люди могут испытывать одышку в различных ситуациях — на большой высоте, после задержки дыхания, во время стрессовых ситуаций, вызывающих тревогу или панику, чаще всего при напряженных физических нагрузках. Однако сведения о вариабельности восприятия одышки у здоровых людей на сегодня недостаточны. В данном исследовании оценивали вариабельность восприятия одышки у здоровых людей в условиях дополнительного респираторного сопротивления. **Цель исследования** — оценить вариабельность восприятия одышки у здоровых лиц при дыхании на фоне ступенчатого увеличения дополнительного респираторного сопротивления, а также провести оценку связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности. **Методы.** Проведено одномоментное наблюдательное поисковое исследование с участием здоровых людей в возрасте 19–25 лет. Исследование проводилось на базе кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с ноября 2018 по июнь 2019 г. Всего было исследовано 42 испытуемых. Испытуемые подвергались действию дополнительного респираторного сопротивления, при котором уровень восприятия одышки количественно оценивался по модифицированной шкале Борга, и были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга < 2;  $n = 13$ ), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5;  $n = 19$ ) и группа высокого восприятия одышки (оценка Борга > 5,  $n = 13$ ). Определяли индекс массы тела, оценивали максимальное давление в дыхательных путях, выполняли тесты функции легких, проводили исследование физической активности (вопросник IPAQ (international questionnaire on physical activity)) и тест шестиминутной ходьбы (6MWT (6 minutes walking test)). Анализ данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 17.0 (США). **Результаты.** В исследование были включены 42 здоровых испытуемых. Уровень восприятия одышки был классифицирован как низкий, средний и высокий у 13, 19 и 10 человек соответственно. Уровень восприятия одышки не был значимо связан с возрастом, полом, индексом массы тела, оценкой физической активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких. **Заключение.** Показатели воспринимаемой одышки, вызванной ступенчато увеличивающимся дополнительным респираторным сопротивлением, значительно различались. Восприятие одышки было классифицировано как низкое у 31% испытуемых, среднее у 45% и высокое у 24%. Не было выявлено связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности (тест IPAQ или дистанция шестиминутной ходьбы).

**Ключевые слова:** одышка, дополнительное респираторное сопротивление, уровень физической активности

**Для цитирования:** Бяловский Ю.Ю., Ракина И.С. Вариабельность восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления: одномоментное наблюдательное поисковое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 56–64. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

**Источники финансирования:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие принципам этики:** Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, Россия), протокол № 3 от 23 октября 2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

**Вклад авторов:** Бяловский Ю.Ю., Ракина И.С. — разработка концепции и дизайна исследования; Бяловский Ю.Ю., Ракина И.С. — сбор данных; Бяловский Ю.Ю., Ракина И.С. — анализ и интерпретация результатов; Бяловский Ю.Ю., Ракина И.С. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ракина И.С. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Бяловский Ю.Ю. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Бяловский Юрий Юльевич; e-mail: b\_uu@mail.ru; ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, 390000, Россия

**Получена:** 22.11.2022 / **Получена после доработки:** 03.04.2023 / **Принята к публикации:** 04.05.2023

## VARIABILITY IN PERCEPTION OF DYSPNEA IN THE CONTEXT OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE: CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL EXPLORATORY STUDY

Yury Yu. Byalovsky, Irina S. Rakitina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Polonskogo str., 13, Ryazan, 390000, Russia

### ABSTRACT

**Background.** In various situations healthy people may experience breathlessness caused by high altitude, breath-holding, anxiety or panic driven by stressful events, and, very often by physical activity. However, variability in perception of dyspnea in healthy individuals is yet to be explored. The present study analyzes the variability of dyspnea perception in healthy people in the context of additional respiratory resistance. **Objective** — to assess the variability in perception of dyspnea in healthy individuals against a step-up increase in additional respiratory resistance, and to evaluate the relationship between dyspnea perception and physical activity levels. **Methods.** A cross-sectional observational exploratory study involved healthy individuals aged 19–25. The study was conducted at the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after acad. I.P. Pavlov (Russia), in the period from November 2018 to June 2019. A total number of individuals under study comprised 42. Study participants were subjected to additional respiratory resistance, when dyspnea perception was estimated using a modified Borg scale. Then all participants were divided into three groups according to the tertiles in their perception: slight perception (Borg score < 2;  $n = 13$ ), moderate perception (Borg score 2–5;  $n = 19$ ) and high perception (Borg score > 5;  $n = 13$ ). The study involved determination of body mass index, maximal airway pressure, pulmonary function, physical activity by means of IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) and 6MWT (6 Minute Walking Test). Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 17.0 (USA). **Results.** The study included 42 healthy individuals. The level of dyspnea perception was determined as slight (low), moderate (medium) and high in 13, 19 and 10 participants, respectively. Perceived level of breathlessness did not significantly correlate with age, gender, body mass index, physical activity, maximum airway pressure or pulmonary function test results. **Conclusion.** Perceived dyspnea caused by a step-up increase in additional respiratory resistance varied significantly. The perception of dyspnea was determined as slight in 31% of participants, moderate in 45% and high in 24%. The authors did not reveal a correlation between dyspnea perception and physical activity level (via IPAQ or 6 Minute Walking Test).

**Keywords:** dyspnea, additional respiratory resistance, physical activity level

**For citation:** Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. Variability in Perception of Dyspnea in the Context of Additional Respiratory Resistance: Cross-Sectional Observational Exploratory Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

**Funding:** the authors declare that no funding was received for this study.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Compliance with ethical standards:** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Polonskogo str., 13, Ryazan, Russia), Minutes No. 3 of October 23, 2018. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

**Author contributions:** Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — research concept and design; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — data collection; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — analysis and interpretation of results; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — literature review, statistical analysis; Rakitina I.S. — drafting the manuscript and preparing its final version; Byalovsky Yu.Yu. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Yury Yu. Byalovsky; e-mail: b\_uu@mail.ru; Polonskogo str., 13, Ryazan, 390000, Russia

**Received:** 22.11.2022/ **Received after revision:** 03.04.2023/ **Accepted:** 04.05.2023

### ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. У пациентов с дыхательной недостаточностью одышка часто сопровождается отсутствием физической активности, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни [2–5]. Оценка многомерных аспектов одышки стала наиболее важной в последние годы. Одышка является информативным предиктором госпитализации и смертности у пациентов с хроническими заболеваниями легких, главным образом в подгруппе пациентов с притупленным восприятием одышки [6, 7]. Здоровые люди могут испытывать одышку

в различных ситуациях: на большой высоте, после задержки дыхания, во время стрессовых ситуаций, вызывающих тревогу или панику, и (чаще всего) при напряженных физических нагрузках [8]. Однако мало что известно о вариабельности восприятия одышки у здоровых людей [7].

Дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) часто используется для оценки восприятия одышки и изучения факторов, связанных с повышенной или пониженной чувствительностью к одышке [9–15]. Тестирование с инспираторной резистивной нагрузкой предполагает использование устройства, в рамках которого могут моделироваться ДРС возрастающей величины, что вызывает ощущение одышки за счет увеличения инспираторного усилия и общей работы дыхания. Испытуемые количественно определяют тяжесть одышки с помощью таких инструментов, как шкала Борга [11–14].

Клиническая значимость настоящего исследования заключалась в том, что одышка у больных пульмонологического профиля является не только неприятным соматическим ощущением, вызывающим снижение функционального состояния и качества жизни, но и важным тревожным симптомом как для пациентов, так и для врачей, так как часто является предвестником тяжелой патологии. Уменьшение восприятия одышки снижает мотивацию пациентов к инициированию адаптивного поведения и может привести к задержке обращения за медицинской помощью и серьезным последствиям. Это обстоятельство диктует необходимость изучения вариабельности восприятия одышки при моделировании затруднения дыхания.

**Цель исследования** — оценить вариабельность восприятия одышки у здоровых людей при дыхании на фоне ступенчатого увеличения дополнительного респираторного сопротивления, а также провести оценку связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Мы провели одномоментное наблюдательное поисковое исследование, предназначенное для оценки восприятия одышки у здоровых людей в возрасте от 19 до 25 лет.

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России). Исследование проводилось в период с ноября 2018 по июнь 2019 г.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

В исследование включались условно здоровые молодые люди (студенты) в возрасте от 19 до 25 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии исключения

В исследование не включались беременные; студенты младше 18 лет; люди, курящие в настоящее время или в прошлом; страдающие острыми заболеваниями дыхательных путей, имеющие инвалидность; хронические заболевания в стадии обострения.

#### Критерии исключения

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

#### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

База данных с первичным материалом исследования включала категориальные и количественные переменные (предикторы). Категориальные показатели включали возраст, пол, наличие острых заболеваний дыхательных путей, статус курения, статус беременности, инвалидность, наличие хронических заболеваний в стадии обострения.

Количественные переменные включали: оценку уровня восприятия одышки при действии дополнительного респираторного сопротивления, параметризацию функции внешнего дыхания и оценку физической активности.

### Подбор участников в группы

Всего было исследовано 42 испытуемых, из них все 42 человека соответствовали критериям включения. Исходы исследования у испытуемых изучили в группах, сформированных в зависимости от уровня восприятия одышки. Испытуемые были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга  $< 2$ ;  $n = 13$ ), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5;  $n = 19$ ) и группа высокого восприятия одышки (оценка Борга  $> 5$ ,  $n = 13$ ) [16].

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Основной показатель исследования: уровень восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

#### Дополнительные показатели исследования

Исследованием не предусмотрено.

#### Методы измерения целевых показателей

У каждого испытуемого ежедневно количественно оценивали уровень восприятия одышки во время действия ДРС, определяли максимальное внутриротовое давление ( $P_{\text{max}}$ ), 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 [16]. 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, рассчитанные 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 [17] в диапазоне от 0 (отсутствие одышки) до 10 (непереносимая тяжесть одышки). Для дозирования ДРС мы непрерывно контролировали внутриротовое давление вдоха, измеренное с помощью моновакуумметра WKA-2–75 (Польша). Рабочие значения инспираторных резистивных нагрузок ступенчато возрастали в значениях 20, 40, 60, 70 и 80%  $P_{\text{max}}$ , где  $P_{\text{max}}$  — 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 изменялись с помощью теста 6MWT, который проводился в соответствии с рекомендациями [18, 19]. 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). Долю окисленного гемоглобина 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 [20]. 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 м<sup>2</sup>).

Максимальное давление вдоха ( $P_{imax}$ ) 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%.  $P_{imax}$  и  $P_{emmax}$  выражали в см  $H_2O$  и в процентах от должных значений [21, 22]. На основании баллов тестовой формы IPAQ [23] уровень физической активности был классифицирован как низкий, умеренный или высокий.

### Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

#### Категориальные предикторные показатели

Возраст 19–25 лет; пол (муж., жен.); наличие острых заболеваний дыхательных путей (да, нет); принадлежность к курению (да, нет); наличие беременности (да, нет); наличие инвалидности (да, нет); наличие хронических заболеваний в стадии обострения (да, нет).

#### Количественные предикторные показатели

Показатели одышки по шкале Борга (ед.) при увеличении ДРС от 0 до 80%  $P_{mmax}$ ;  $P_m$  — инспираторное давление в см вод. ст. при увеличении ДРС от 0 до 80%  $P_{mmax}$ ; PEF — пиковый инспираторный поток, % от должного; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 сек, % от должного; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, % от должного; ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Тиффно, % от должного; Total 6MWD — общее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы, м; Pre-6MWT  $SpO_2$  — уровень насыщения крови кислородом до начала теста шестиминутной ходьбы, %; Post-6MWT  $SpO_2$  — уровень насыщения крови кислородом после выполнения теста шестиминутной ходьбы, %; Post-6MWT oxygen desaturation — кислородная десатурация после выполнения теста шестиминутной ходьбы, %; ИМТ — индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

#### Статистические методы

Полученные данные выражались в виде  $M \pm SD$  в случае нормального распределения или медианы с межквартильным размахом в случае отсутствия нормального распределения. 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 Краскела — Уоллиса. Кривые Каплана — Мейера использовались для профилирования испытуемых по тесту восприятия одышки на ступенчато возрастающих инспираторных резистивных нагрузках. Анализ данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 17.0 (США). Уровень статистической значимости —  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Формирование выборки исследования

Методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел была сформирована когорта испытуемых ( $n = 42$ ), представленная студентами 2–4-х курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Всего оценки уровня восприятия одышки, антропометрических данных, физической активности и исследования функции дыхания проведены у 42 студентов, которые по результатам оценивания были распределены на 3 группы: 1-я группа — с низким уровнем одышки; 2-я группа — со средним уровнем одышки; 3-я группа — с высоким уровнем одышки. Все испытуемые в трех группах завершили исследование. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

#### Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 42 здоровых добровольца (15 мужчин и 27 женщин), средний возраст составлял  $22,4 \pm 2,1$  года (диапазон от 19 до 25 лет). Испытуемые были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга  $< 2$ ;  $n = 13$ ), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5;  $n = 19$ ) и группа высокого восприятия (оценка Борга  $> 5$ ,  $n = 13$ ) [16].

Средний показатель ИМТ составлял  $22,1 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>. Значения спирометрии (в % от должного) были следующими: объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) —  $95,8 \pm 12,1$ ; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) —  $96,5 \pm 10,6$ %; индекс Тиффно —  $101,4 \pm 6,8$ %. 6MWD составлял  $576 \pm 68,2$  м.

#### Основные результаты исследования

На рисунке 2 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%  $P_{mmax}$ ). Прирост возникающей одышки



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

сопровождается ростом показателей вариабельности балльных оценок по шкале Борга.

На рисунке 3 представлена динамика величины внутриротового инспираторного давления при увеличении ДРС от 0 до 80% P<sub>max</sub>. Следует отметить достоверный рост ( $p < 0,01$ ) величины внутриротового давления на всех использованных величинах ДРС относительно уровня незатрудненного дыхания.

На рисунке 4 представлен анализ Каплана — Мейера прерывания испытуемым пробы восприятия одышки при увеличении величины ДРС. 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 5 показано восприятие одышки, оцениваемой по модифицированной шкале одышки Борга, при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% P<sub>max</sub> 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.

В таблице представлены характеристики испытуемых по уровню восприятия одышки. 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 ( $p > 0,05$ ).

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Основным результатом этого исследования было то, что оценки восприятия одышки, вызванной ДРС, у испытуемых значительно отличались. Среди 42 испытуемых восприятие одышки было классифицировано как низкое

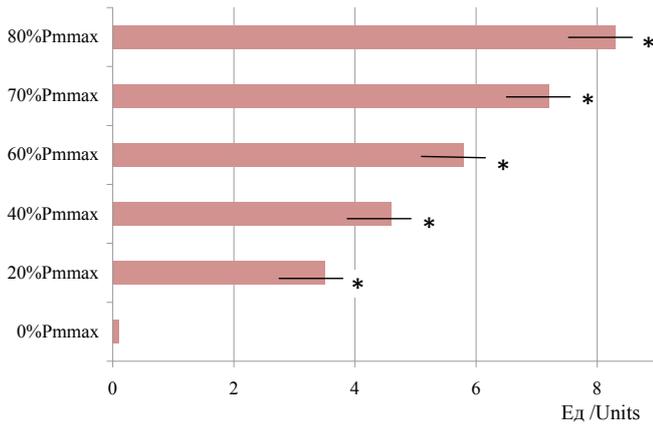


Рис. 2. Одышка по модифицированной шкале Борга (ед.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 2. Dyspnea on modified Borg scale (score) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

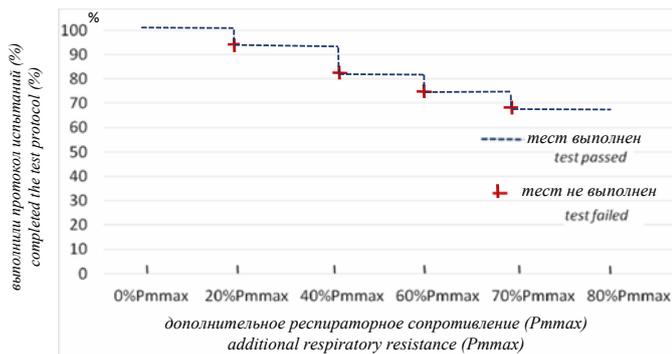


Рис. 4. Анализ Каплана — Мейера прерывания действия резистивных нагрузок при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 4. Kaplan-Meier estimator of resistive load interruption when additional respiratory resistance increases from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

(или притупленное) у 13 (31%), среднее у 19 (45%) и высокое у 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.

### Ограничения исследования

Исследование не имеет ограничений.

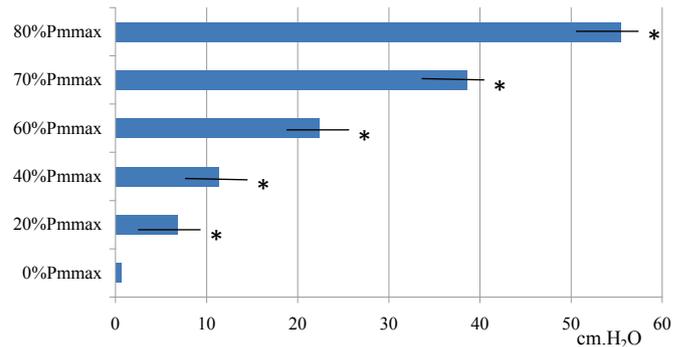


Рис. 3. Инспираторное давление в сантиметрах водного столба (см вод. ст.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 3. Inspiratory pressure in centimeters of water (cm.H2O) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

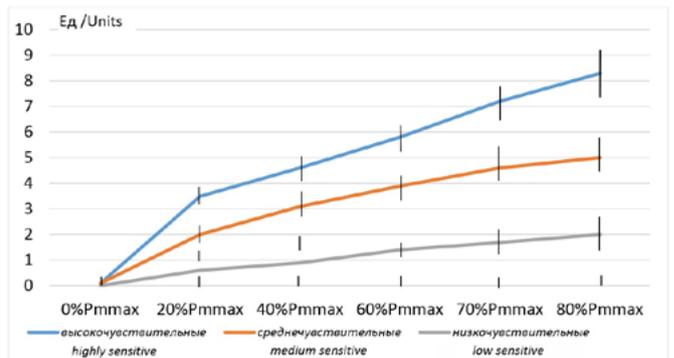


Рис. 5. Группы испытуемых по восприятию одышки (баллы по модифицированной шкале Борга) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax: низкочувствительные (<2), среднечувствительные (2–5) и высокочувствительные (>5).

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 5. Groups of participants for dyspnea perception (modified Borg scale scores) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax: slight (<2), moderate (2–5) and high (>5).

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

### Интерпретация результатов исследования

В настоящем исследовании одышка была смоделирована у здоровых испытуемых путем применения ДРС ступенчато возрастающей величины, что сопровождалось значительным увеличением внутриротового давления ( $p < 0,001$ ). Эти результаты соответствуют описанным типичным эффектам инспираторных резистивных нагрузок, которые увеличивают инспираторное усилие и общую работу дыхания [16]. Мы использовали протокол с пятью

Таблица. Характеристика испытуемых по уровню восприятия одышки  
Table. Participants by level of dyspnea perception

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 ( $\chi^2$ )
Пол (мужской/женский), чел.	15/27	5/8	7/12	3/7	0,912 ( $\chi^2$ )
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) (kg/m <sup>2</sup> )	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 <sub>imax</sub> (см H <sub>2</sub> O)	70,7 ± 26,6	78,2 ± 29,5	67,2 ± 24,5	64,4 ± 33,4	0,834 (A)
P <sub>emmax</sub> (см H <sub>2</sub> O)	79,8 ± 22,1	88,7 ± 15,2	86,8 ± 21,8	66,3 ± 27,4	0,352 (A)
PEF, % от должного	94,1 ± 14,7	96,1 ± 11,2	88,5 ± 17,6	96,5 ± 14,2	0,131 ( $\chi^2$ )
FEV <sub>1</sub> , % от должного	95,8 ± 12,1	98,7 ± 12,7	94,7 ± 14,1	93,6 ± 9,2	0,543 ( $\chi^2$ )
FVC, % от должного	96,5 ± 10,6	97,7 ± 10,5	94,8 ± 10,8	93,1 ± 10,2	0,443 ( $\chi^2$ )
FEV <sub>1</sub> /FVC, % от должного	101,4 ± 6,8	100,5 ± 6,0	100,9 ± 6,5	100,2 ± 6,3	0,848 ( $\chi^2$ )
Total 6MWD (м/м)	576 ± 68,2	546,6 ± 75,6	602 ± 65,1	569,4 ± 53,9	0,110 (A)
Pre-6MWT (at-rest) SpO <sub>2</sub> (%)	98,2 ± 1,2	98,1 ± 1	98,3 ± 1,1	98 ± 1,2	0,746 (A)
Post-6MWT SpO <sub>2</sub> (%)	95,6 ± 1,5	97,6 ± 2,1	97,6 ± 1,8	97,4 ± 1,5	0,512 (A)
Post-6MWT oxygen desaturation (%)	0,3 ± 1,4	0,2 ± 1,6	0,4 ± 1,7	0,8 ± 2,0	0,688 (A)
Pm (см H <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> O) при 80% Pmmax	53,5 ± 19,3	54,3 ± 22,7	53,9 ± 21,5	53,6 ± 21,6	0,773 (A)

Примечания: таблица составлена авторами; значения показателей выражены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано иное. Вероятность ошибочного суждения о различии сравниваемых показателей p: критерий хи-квадрат Пирсона для пропорций ( $\chi^2$ ); односторонний ANOVA для количественных переменных (A); H-критерий Краскела — Уоллиса для порядковых переменных (H). Сокращения: P<sub>imax</sub> — максимальное внутриротовое давление вдоха; P<sub>emmax</sub> — максимальное внутриротовое давление выдоха; PEF — пиковый инспираторный поток; FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 сек; FVC — форсированная жизненная емкость легких; FEV<sub>1</sub>/FVC — индекс Тиффно; Total 6MWD — общее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы; Pre-6MWT (at-rest) SpO<sub>2</sub> — уровень насыщения крови кислородом до начала теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT SpO<sub>2</sub> — уровень насыщения крови кислородом после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT oxygen desaturation — кислородная десатурация после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Pm — внутриротовое давление.

Notes: compiled by the authors; values are expressed as mean ± standard deviation, unless otherwise indicated. Probability of faulty judgment on difference of compared values p: Pearson chi-square test for ratios ( $\chi^2$ ); one-way analysis of variance (ANOVA) for quantitative variables (A); Kruskal-Wallis H-criterion for ordinal variables (H). Abbreviations: P<sub>imax</sub>, maximal intraoral inspiratory pressure; P<sub>emmax</sub>, maximal intraoral expiratory pressure; PEF — peak inspiratory flow; FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume; FVC — forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>/FVC — Index Tiffno; Total 6MWD total distance in 6 Minute Walking Test; Pre-6MWT (at-rest) SpO<sub>2</sub> — blood oxygen saturation prior to 6 Minute Walking Test; Post-6MWT SpO<sub>2</sub> — blood oxygen saturation after 6 Minute Walking Test; Post-6MWT oxygen desaturation — oxygen desaturation after 6 Minute Walking Test; Pm — intraoral pressure.

различными ДРС в диапазоне от 20 до 80% Pmmax. Когда ДРС в конце теста выключалась, показатели одышки уменьшались у всех испытуемых, но оставались выше в группе с высоким восприятием по сравнению с другими группами. Это можно объяснить многомерными аспектами одышки, а также различиями между сенсорными и эмоциональными аспектами ее восприятия [16]. Стоит отметить, что наш подход отличался от использованного в ряде исследований [13–15, 24] тем, что мы не применяли рандомизированную последовательность ДРС. В настоящем исследовании мы использовали инспира-

торные 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.

J.F. Welch et al. (2018) [25] исследовали, представляет ли одышка, вызванная различными стимулами у здоровых людей, одно или несколько ощущений. Авторы исследовали 30 человек, у которых одышка вызывалась восемью различными раздражителями. Одним из исполь-

зуемых 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 H<sub>2</sub>O/л/с при скорости потока от 0,3 до 0,5 л/с. Средняя оценка выраженности одышки по модифицированной шкале Борга, связанной с дыханием на фоне сопротивления входу, составила 6,5 ± 2,5 балла.

А. С. Иващенко и соавт. (2020) [6] изучали, являются ли одышка и чувствительность к гипоксии и гиперкапнии фенотипическими факторами бронхиальной астмы. Эти авторы исследовали 22 больных астмой (у 11 из 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 до 30,9 см H<sub>2</sub>O/л/с. При дыхании с сопротивлением 20,0 см H<sub>2</sub>O/л/с баллы по шкале Борга у здоровых лиц колебались от 1 до 6.

М. Р. Paulus et al. (2012) [26] исследовали гипотезу о том, что у элитных спортсменов по сравнению с контрольной группой наблюдается ослабленная активация островковой коры во время аверсивной интероцептивной нагрузки. Эти авторы исследовали 10 элитных гонщиков и 11 здоровых людей. Испытуемые дышали при инспираторной резистивной нагрузке 40 см H<sub>2</sub>O/л/с. Авторы попросили испытуемых оценить свой опыт, используя 10-сантиметровую визуальную аналоговую шкалу. Средняя воспринимаемая интенсивность одышки у здоровых испытуемых по визуальной аналоговой шкале составила 5,1 ± 0,9 балла.

S. Ebihara et al. (2018) [7] количественно оценили ощущение одышки во время дыхания при инспираторной резистивной нагрузке 10, 20 и 30 см H<sub>2</sub>O/л/с у 479 пожилых людей, проживающих в домах престарелых Японии, с нормальной функцией легких. Пациенты были разделены на терцили в зависимости от восприятия одышки, которое было классифицировано как низкое у 153 человек, среднее у 160 и высокое у 166. Авторы установили, что среди по-

жилых людей притупленное восприятие одышки коррелировало с риском частых госпитализаций, высокими медицинскими расходами и повышенной смертностью от всех причин.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, дизайн поперечного исследования исключал изучение временных отношений между восприятием одышки и клиническими исходами. Во-вторых, наша выборка была относительно небольшой, и поэтому необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных групп, чтобы выяснить механизмы, связанные с притупленным восприятием одышки у здоровых людей.

В настоящем исследовании факт, имеющий наибольшее патофизиологическое значение, заключался в том, что почти треть испытуемых имела низкое восприятие одышки. Этот факт представляется важным с точки зрения его влияния на клинические исходы и смертность. 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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: у 31% испытуемых данный уровень был расценен как низкий; у 45% — как средний и у 24% — как высокий. Уровень восприятия одышки 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kašiković Lečić S., Javorac J., Živanović D., Lovrenski A., Tegeltija D., Zvekić Svorcan J., Maksimović J. Management of musculoskeletal pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Ups. J. Med. Sci.* 2022; 127. DOI: 10.48101/ujms.v127.8739
2. Valenzuela C., Nigro M., Chalmers J.D., Wagers S., Avinash A., Hellemans M.E., Löffler-Ragg J., Brightling C.E., Aliberti S. COVID-19 follow-up programs across Europe: an ERS END-COVID CRC survey. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3): 2200923. DOI: 10.1183/13993003.00923-2022
3. Nama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S., Ahmed S.F., Abdulla B.A., Mohammed S.H., Mikael T.M., Salih R.Q., Ali R.K., Salh A.M., Hussein D.A. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590
4. Урясьев О.М., Шаханов А.В., Канатбекова Ж.К. Оксид азота и регуляторы его синтеза при хронической обструктивной болезни легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021; 29(3): 427–434. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ62681  
Uryas'yev OM, Shakhanov AV, Kanatbekova ZhK. Nitric oxide and regulators of its synthesis in chronic obstructive pulmonary disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 29(3): 427–434 (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ62681
5. Tucker M.A., Lee N., Rodriguez-Miguel P., Looney J., Crandall R.H., Forseen C., McKie K.T., Harris R.A. Exercise testing in patients with cystic fibrosis-importance of ventilatory parameters. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019; 119(1): 227–234. DOI: 10.1007/s00421-018-4018-5
6. Иващенко А.С., Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Мизин В.И. Фенотипы бронхиальной астмы на санаторно-курортном этапе и персонализированные программы медицинской реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; 97(1): 13–24. DOI: 10.17116/kurort2020970113  
Ivashchenko A.S., Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Mizin V.I. Phenotypes of bronchial asthma during the health resort period and personalized programs of medical rehabilitation. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020; 97(1): 13–24 (In Russ.) DOI: 10.17116/kurort2020970113
7. Ebihara S., Niu K., Ebihara T., Kuriyama S., Hozawa A., Ohmori-Matsuda K., Nakaya N., Nagatomi R., Arai H., Kohzaki M., Tsuji I. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Front. Physiol.* 2012; 3: 238. DOI: 10.3389/fphys.2012.00238
8. Fukushi I., Nakamura M., Kuwana S.I. Effects of wearing facemasks on the sensation of exertional dyspnea and exercise capacity in healthy subjects. *PLoS One*. 2021; 16(9): e0258104. DOI: 10.1371/journal.pone.0258104

9. Yao J., Li W., Peng M., He K., Ma D., Lu H. The comfort assessment in healthy adults during constant-flow mode in noninvasive ventilator. *Clin. Respir. J.* 2022; 16(2): 123–129. DOI: 10.1111/crj.13459
10. Ruehland W.R., Rochford P.D., Pierce R.J., Trinder J., Jordan A.S., Cori J.M., O'Donoghue F.J. Genioglossus muscle responses to resistive loads in severe OSA patients and healthy control subjects. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019; 127(6): 1586–1598. DOI: 10.1152/jappphysiol.00186.2019
11. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки дзюдоистов. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022; 4: 128–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138  
Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Effectiveness of additional respiratory resistance for physical fitness of judo athletes. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2022; 4: 128–138 (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138.
12. Zhang F., Zhong Y., Qin Z., Li X., Wang W. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(9): e24930. DOI: 10.1097/MD.00000000000024930
13. Zhang Z., Sharma P., Conroy T., Phongtankuel V., Kan EC. Objective Scoring of Physiologically Induced Dyspnea by Non-Invasive RF Sensors. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2022; 69(1): 432–442. DOI: 10.1109/TBME.2021.3096462
14. Wu C.Y., Yang T.Y., Lo P.Y., Guo L.Y. Effects of respiratory muscle training on exercise performance in tennis players. *Medicina dello Sport.* 2017; 70(3). DOI: 10.23736/s0025-7826.17.02898-8
15. Archiza B., Andaku D.K., Caruso F.C.R., Bonjorno J.C. Jr, Oliveira C.R., Ricci P.A., Amaral A.C.D., Mattiello S.M., Libardi C.A., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Effects of inspiratory muscle training in professional women football players: a randomized sham-controlled trial. *J. Sports. Sci.* 2018; 36(7): 771–780. DOI: 10.1080/02640414.2017.1340659
16. Shei R.J. Recent Advancements in Our Understanding of the Ergogenic Effect of Respiratory Muscle Training in Healthy Humans: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2018;32(9):2665–2676. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002730.
17. Zhang F., Zhong Y., Qin Z., Li X., Wang W. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(9):e24930. DOI: 10.1097/MD.00000000000024930.
18. Vilarinho R., Serra L., Águas A., Alves C., Silva P.M., Caneiras C., Montes A.M. Validity and reliability of a new incremental step test for people with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9(1): e001158. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001158
19. Tinius R.A., Blankenship M., Maples J.M., Pitts B.C., Furgal K., Norris E.S., Hoover D.L., Olenick A., Lambert J., Cade W.T. Validity of the 6-Minute Walk Test and YMCA Submaximal Cycle Test During Midpregnancy. *J. Strength. Cond. Res.* 2021; 35(11): 3236–3242. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003263
20. Yamaguchi K., Imai T., Yatsutani H., Goto K. A Combined Hot and Hypoxic Environment during Maximal Cycling Sprints Reduced Muscle Oxygen Saturation: A Pilot Study. *J Sports Sci Med.* 2021; 20(4): 684–689. DOI: 10.52082/jssm.2021.684.
21. Lee H.J., Corbetta L. Training in interventional pulmonology: the European and US perspective. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(160): 200025. DOI: 10.1183/16000617.0025-2020.
22. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J., Steenbruggen I., Cooper B.G., Stanojevic S.; contributing GLI Network members. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(3): 2000289. DOI: 10.1183/13993003.00289-2020
23. Ekström M., Mannino D. Research race-specific reference values and lung function impairment, breathlessness and prognosis: Analysis of NHANES 2007–2012. *Respir. Res.* 2022; 23(1): 271. DOI: 10.1186/s12931-022-02194-4
24. Salazar-Martínez E., Gatterer H., Burtscher M., Naranjo Orellana J., Santalla A. Influence of Inspiratory Muscle Training on Ventilatory Efficiency and Cycling Performance in Normoxia and Hypoxia. *Front. Physiol.* 2017; 8: 133. DOI: 10.3389/fphys.2017.00133
25. Welch J.F., Archiza B., Guenette J.A., West C.R., Sheel A.W. Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018; 125(6): 1987–1996. DOI: 10.1152/jappphysiol.00630.2018
26. Paulus M.P., Flagan T., Simmons A.N., Gillis K., Kotturi S., Thom N., Johnson D.C., Van Orden K.F., Davenport P.W., Swain J.L. Subjecting elite athletes to inspiratory breathing load reveals behavioral and neural signatures of optimal performers in extreme environments. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29394. DOI: 10.1371/journal.pone.0029394

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бяловский Юрий Юльевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Yury Y. Byalovsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

**Ракитина Ирина Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Irina S Rakitina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>