



Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии*

Е. П. КАЛИНИНА¹, Б. И. ГЕЛЬЦЕР¹, А. А. ДЕЙ¹, Ю. К. ДЕНИСЕНКО², Т. П. НОВГОРОДЦЕВА²

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, РФ

²Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка взаимосвязей показателей оксидантно-антиоксидантной системы (ОАС) и силовых индикаторов дыхательных мышц (ДМ) у больных внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В стационаре обследовано 78 мужчин в возрасте 18-26 лет с нетяжелой (НВП) и тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП). Регистрировали показатели силы экспираторных (MEP, MRPD_{выд}) и инспираторных (MIP, MRPD_{вдл}, SNIP) ДМ на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания). Состояние ОАС оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), общей антиоксидантной активности, супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО), восстановленного глутатиона. Обработка данных выполнялась методами кластерного и корреляционного анализа.

Результаты. Выделено 3 кластера больных ВП с характерными комбинациями индикаторов силы ДМ и ОАС. Первый из них был представлен НВП, второй НВП и ТВП, третий – ТВП. У лиц 1-го кластера преобладала дисфункция экспираторных ДМ, а во 2-м и 3-м – инспираторных. Установлены достоверные отрицательные корреляции МДА с показателями MEP, MRPD_{выд}, SNIP и MIP, а положительные связи – с ГПО, ГР, каталазой и СОД. У реконвалесцентов 1-го кластера сокращалась дисфункция экспираторных ДМ, а во 2-м и 3-м – экспираторных и инспираторных ДМ. Развитие дисфункции ДМ при ВП ассоциируется с дисбалансом ОАС и влиянием этих факторов на их сократительную активность.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дыхательные мышцы, оксидантно-антиоксидантная система

Для цитирования: Калинина Е. П., Гельцер Б. И., Дей А. А., Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П. Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 45-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>

Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia

E. P. KALININA¹, B. I. GELTSER¹, A. A. DEY¹, YU. K. DENISENKO², T. P. NOVGORODTSEVA²

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Vladivostok Branch of Far Eastern Research Center of Respiration Physiology and Pathology – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate relationships between the oxidative-antioxidative system (OAS) and the force indicators of respiratory muscles (RM) in patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Subjects and methods. 78 men from 18 to 26 years old admitted to an in-patient unit with non-severe (NSCAP) and severe community-acquired pneumonia (SCAP) were examined. Force of expiratory (MEP, MRPD) and inspiratory (MIP, MRPD, SNIP) respiration muscles was registered by MicroRPM (CareFusion, UK). The state of OAS was assessed by the level of malondialdehyde (MDA), total antioxidative activity, superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GP), and reduced glutathione. Cluster and correlation analysis methods were used for data processing.

Results. CAP patients were divided into 3 clusters based on typical combinations of respiratory muscle force indicators and OAS. The first cluster included NSCAP, the second one included NSCAP and SCAP, and the third cluster included SCAP. In patients of the 1st cluster, the dysfunction of expiratory respiration muscles prevailed, while in patients of the 2nd and 3rd cluster, it was inspiratory respiration muscle dysfunction. Significant negative correlations of MDA with MEP, MRPD during expiration, SNIP, and MIP were found, as well as positive correlations with GP, GR, catalase, and SOD. In convalescents of the 1st cluster, dysfunction of expiratory respiration muscles was improving, and in the 2nd and 3rd clusters, the dysfunction of expiratory and inspiratory respiration muscles was going down. In CAP patients, respiratory muscle dysfunction is associated with imbalanced OAS and the effect of these factors on respiratory muscle contractive activity.

Key words: community-acquired pneumonia, respiratory muscles, oxidative-antioxidative system

For citations: Kalinina E.P., Geltser B.I., Dey A.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P. Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 45-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>

Для корреспонденции:
Дей Александра Анатольевна
E-mail: phdmd@yandex.ru

Correspondence:
Aleksandra A. Dey
Email: phdmd@yandex.ru

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из самых актуальных проблем современной меди-

цины. Так, в 2017 г. в Российской Федерации заболеваемость ВП составила 412,3 на 100 тыс. население

Материалы и методы

ния, а ее доля в структуре смертности от болезней органов дыхания – 41,6% [1, 14]. Именно поэтому продолжают исследования, направленные на уточнение отдельных звеньев патогенеза ВП, совершенствование программ ее диагностики и терапии. Одним из ведущих факторов патогенеза ВП является избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), которая ассоциируется с бактериальной или вирусно-бактериальной агрессией и недостаточностью компенсаторного потенциала антиоксидантной защиты (АОЗ). Дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе относится к ключевым факторам развития оксидативного стресса (ОС), которому принадлежит важнейшая роль в реализации молекулярно-клеточных механизмов патогенеза заболеваний органов дыхания [11]. Свободнорадикальные процессы относят к типовым общебиологическим защитным реакциям организма, которые в норме обеспечивают энергетический обмен, пролиферацию, дифференцировку клеток, экспрессию генов, иммунный и адаптивный ответы и т. д. Вместе с тем избыток АФК инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) с последующим повреждением клеточных мембран, разобщением окислительного фосфорилирования, формированием энергодефицита, нарушением ферментативной активности систем детоксикации [3, 18]. В ряде работ показано, что ОС является важнейшим компонентом эндогенной интоксикации – облигатного проявления ВП, оказывающего существенное влияние на ее клиническое течение [7]. Особая роль в патогенезе ВП принадлежит редокс-системе глутатиона, ферменты которой образуют тиоредоксин- и глутаредоксин-зависимые комплексы, поддерживающие внутриклеточный гомеостаз, противостоящий деструктивному воздействию факторов ОС [11]. Показано, что низкая внутриклеточная концентрация восстановленного глутатиона способствует дисбалансу между прооксидантами и антиоксидантами в легких, усугублению воспалительных реакций и развитию осложнений.

В патогенезе ВП важное значение принадлежит дисфункции дыхательных мышц (ДМ), формирование которой при данном заболевании определяется воздействием на мышечное сокращение как местных (альвеолярное воспаление), так и системных (эндогенная интоксикация) факторов [2, 10, 12]. Предполагается, что эти изменения обусловлены дестабилизацией клеточных мембран, снижением скорости проведения миопотенциалов, нарушением внутриклеточного транспорта ионов K^+ и Ca^{2+} , обеспечивающих мышечное сокращение [5, 8]. Вместе с тем в научной литературе недостаточно данных о влиянии свободнорадикальных процессов на функциональный статус ДМ при ВП, что представляет интерес для более детального исследования этой проблемы.

Цель исследования: оценить взаимосвязи показателей оксидантно-антиоксидантной системы и силовых индикаторов ДМ у больных ВП.

В исследование включено 78 мужчин в возрасте 18-26 лет, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях 439-го Военного госпиталя МО РФ и 1477-го Военно-морского клинического госпиталя МО РФ по поводу ВП. Диагноз ВП во всех случаях устанавливали по результатам клинико-рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [14]. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 56 (72%) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (28%). Односторонняя субсегментарная воспалительная инфильтрация легочной ткани фиксировалась у больных с НВП, а для ТВП было характерным наличие полисегментарных, долевого или бидолевого инфильтратов в одном или обоих легких. Этиологическая структура ВП представлена *Streptococcus pneumoniae* – 57,4%, *Haemophilus influenzae* – 23,4%, *Mycoplasma pneumoniae* – 13,4%, *Chlamydia pneumoniae* – 5,8%. Лечение больных проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, средние сроки госпитализации составили $14,80 \pm 0,67$ дня. Участники исследования подписали информированное согласие. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

Интенсификацию процессов ПОЛ определяли по уровню конечного продукта – малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах. Общую антиоксидантную активность (АОА) оценивали по интегральному показателю в плазме крови [18]. Интенсивность первой линии АОЗ исследовали по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы определяли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси [6], а СОД в эритроцитах – по способности подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия. Состояние редокс-системы изучали по уровню восстановленного глутатиона (ГЛ), активности глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови [18].

Оценку силовых индикаторов ДМ осуществляли путем регистрации максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа при «закрытых» дыхательных путях на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания) на 1-3-й день заболевания и перед выпиской из стационара. Определяли максимальное инспираторное (MIP – Maximum Inspiratory Pressure), максимальное экспираторное (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и интраназальное (SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давление. MIP и SNIP характеризуют силу инспираторных, а MEP – экспираторных мышц. Тесная корреляция SNIP с уровнем трансдиафрагмального давления позволяет относить его к индикаторам функциональной активности диафрагмы. Макси-

Результаты

мальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (maximal rate of pressure development – MRPD_{выд} и MRPD_{вд}) оценивали с помощью дополнительного программного обеспечения PUMA («Micro Medical», Великобритания). Силу ДМ регистрировали в положении обследуемых сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. Должные величины (ДВ) для МЕР, МІР, SNІР рассчитывали по ранее разработанной модели [16, 17]. Контрольную группу составили 45 здоровых мужчин того же возраста.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью описательных статистик (медиан – МЕ, их 95%-ных доверительных интервалов – ДИ), непараметрического теста Манна – Уитни и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали χ^2 -тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Кластеризацию индикаторов ПОЛ-АОЗ и ДМ проводили с использованием нейронных сетей Кохонена и К-средних [4, 5, 13]. Оценку валидности кластеризации осуществляли с помощью индекса Дэвиса – Болдина [15]. Обработку данных выполняли на языке R в среде R-studio v.10.153.

Кластеризацию индикаторов ПОЛ-АОЗ и силы ДМ проводили с учетом критериальных факторов, что позволило выделить 3 группы обследованных с характерными комбинациями изучаемых параметров. При этом индекс Дэвиса – Болдина был равен 0,88, что свидетельствует о приемлемой точности. В 1-й кластер вошли 36 (64,3%) пациентов с НВП. Их метаболический профиль отличался минимальными нарушениями оксидантно-антиоксидантного равновесия. Так, у пациентов этого кластера зафиксированы незначительное снижение ГЛ и умеренное повышение уровня ферментов редокс-системы ГЛ-ГПО и ГР при нормальных значениях СОД и каталазы (табл. 1). Соотношение анализируемых показателей указывало на адекватный ответ первой и второй линий АОЗ, обеспечивающей нейтрализацию АФК и продуктов ПОЛ, что подтверждалось нормальными значениями МДА в эритроцитах. Среди этих лиц абсолютные значения силовых индикаторов экспираторных ДМ были существенно ниже, чем у здоровых (МЕР – на 54,6%), а ограничение их инспираторной функции было менее заметным (МІР – на 17%, SNІР – на 7%) (табл. 2). В этих

Таблица 1. Оксидантно-антиоксидантный статус пациентов с ВП в различных кластерах (МЕ [95% ДИ])

Таблица 1. Оксидантно-антиоксидантный статус пациентов с ВП в различных кластерах (МЕ [95% ДИ])

Показатель	Контроль (n = 45)	Кластеры ВП			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
		0	1	2	
МДА, мкмоль/1гНб	7 [6,9; 71,0]	7,3 [7,1; 7,6]	8,4 [8,1; 8,5]	9 [8,9; 9,2]	P ₀₋₁ = 0,37 P ₀₋₂ = 0,03 P ₀₋₃ = 0,017 P ₁₋₂ = 0,048 P ₁₋₃ = 0,009 P ₂₋₃ = 0,018
АОА, %	70,3 [68; 72,0]	68,6 [66,2; 70,1]	61,5 [60,0; 63,0]	59,4 [57,5; 61,8]	P ₀₋₁ = 0,67 P ₀₋₂ = 0,034 P ₀₋₃ = 0,007 P ₁₋₂ = 0,016 P ₁₋₃ = 0,016 P ₂₋₃ = 0,084
МДА/АОА, у.е.	0,14 [0,13; 0,16]	0,13 [0,11; 0,15]	0,11 [0,09; 0,12]	0,16 [0,15; 0,17]	P ₀₋₁ = 0,18 P ₀₋₂ = 0,036 P ₀₋₃ = 0,045 P ₁₋₂ = 0,034 P ₁₋₃ = 0,002 P ₂₋₃ = 0,002
ГЛ, моль/1гНб	6,7 [6,4; 7,1]	5,8 [5,6; 6,0]	5,6 [5,2; 6,2]	4,5 [4,2; 4,8]	P ₀₋₁ = 0,062 P ₀₋₂ = 0,01 P ₀₋₃ = 0,01 P ₁₋₂ = 0,058 P ₁₋₃ = 0,012 P ₂₋₃ = 0,023
ГПО, мкмоль ГЛ/1мгНб/час	128 [127; 133]	149 [142; 155]	134 [126; 140]	74 [71,5; 76]	P ₀₋₁ = 0,038 P ₀₋₂ = 0,056 P ₀₋₃ < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,017 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
ГР, мкмоль НАДФ · Н/1гНб/мин	154,3 [15; 156]	164 [158; 169]	179 [172; 186]	171,3 [160; 181]	P ₀₋₁ = 0,03 P ₀₋₂ = 0,0014 P ₀₋₃ = 0,011 P ₁₋₂ = 0,008 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ = 0,037

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

Показатель	Контроль (n = 45)	Кластеры ВП			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
		0	1	2	
Каталаза, %	80 [75; 84]	77 [73; 81]	61 [59; 63]	51,2 [48,6; 54]	P ₀₋₁ = 0,076 P ₀₋₂ = 0,0014 P ₀₋₃ < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,004 P ₁₋₃ = 0,0002 P ₂₋₃ = 0,018
СОД, %	54 [51; 58]	57,3 [56; 59]	65,3 [63; 67]	78,3 [77; 80]	P ₀₋₁ = 0,083 P ₀₋₂ = 0,08 P ₀₋₃ = 0,0016 P ₁₋₃ = 0,0007 P ₂₋₃ = 0,004

Примечание: P – показатель различий между колонками (0, 1, 2, 3)

Таблица 2. Показатели силы ДМ у больных ВП в различных кластерах (ME, [95% ДИ])

Table 2. Respiratory muscles force of CAP patients belonging to different clusters (ME (95% CI))

Показатели силы ДМ	Контроль (n = 45)	Кластеры			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
		0	1	2	
MEP, см вод. ст.	133 [128; 140]	86 [82; 88] 102 [98; 106]*	78 [70; 82] 98 [96; 100]*	64 [61; 67] 76 [73; 78]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,058 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ = 0,0014
MEP, % от должного	102 [96; 108]	78 [74; 80] 94 [92; 98]*	74 [72; 76] 88 [83; 90]*	68 [65; 72] 74 [70; 78]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,26 P ₁₋₃ = 0,024 P ₂₋₃ = 0,042
MIP, см вод. ст.	96 [92; 98]	82 [74; 82] 92 [88; 94]	76 [72; 78] 78 [76; 80]*	55 [61; 69] 68 [64; 70]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,046 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,023
MIP, % от должного	94 [96; 104]	88 [83; 90] 90 [87; 96]	74 [72; 75] 85 [81; 87]*	58 [56; 62] 75 [72; 80]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,03 P ₁₋₃ < 0,002 P ₂₋₃ = 0,025
SNIP, см вод. ст.	94 [90; 96]	88 [84; 90] 92 [89; 94]	70 [67; 72] 90 [82; 94]*	62 [57; 65] 73 [71; 75]*	P ₀₋₁ = 0,068 P ₀₋₃ < 0,0001; P ₁₋₃ < 0,0001; P ₂₋₃ = 0,025
SNIP, % от должного	96 [94; 98]	94 [90; 96] 94 [92; 96]	75 [72; 77] 93 [79; 85]*	65 [62; 68] 75 [73; 80]*	P ₀₋₁ = 0,056 P ₀₋₃ = 0,0001 P ₁₋₂ < 0,0012 P ₂₋₃ = 0,0034
MRPD _{вд} , см вод. ст./с	462 [440; 476]	358 [346; 360] 459 [450; 470]	238 [231; 242] 346 [339; 350]*	212 [208; 219] 320 [311; 325]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,038
MRPD _{выд} , см вод. ст./с	664 [650; 670]	496 [420; 500] 510 [500; 515]*	254 [248; 257] 363 [358; 370]*	228 [217; 232] 315 [308; 319]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ < 0,0001 P ₂₋₃ = 0,034

Примечание: обычный шрифт – показатели у больных в разгар ВП, жирный шрифт – у реконвалесцентов; * – обозначены данные, имеющие статистически значимые различия с контролем (колонка 0), P – показатель различий между колонками (0, 1, 2, 3)

случаях соотношение фактически измеренных и ДВ составляли для MEP 78%, а для MIP и SNIP – 88%, что свидетельствовало о преимущественно экспираторном варианте дисфункции ДМ.

Составили 2-й кластер 26 пациентов, у 6 (23%) из которых диагностирована ТВП и у 20 (77%) – НВП. Метаболический статус этих больных характеризовался дискоординацией окислительно-вос-

становительных реакций, что иллюстрировалось увеличением концентрации МДА на 20% и снижением уровня АОА на 14%. Нарушение окислительно-антиоксидантного равновесия подтверждалось и достоверным сокращением отношения МДА/АОА. Анализ состояния ферментативного звена АОЗ указывал на ограничение его активности за счет снижения концентрации в цельной крови восстановлен-

ного ГЛ и каталазы (на 20 и 31% соответственно). При этом увеличение по отношению к контролю уровня ГР на 16% и СОД на 21% не обеспечивало адекватного противодействия ферментативных систем интенсификации прооксидантных процессов. Анализ функциональной активности ДМ у больных 2-го кластера показал, что индикатор МЕР не отличался от его уровня в 1-м кластере, а значения МІР и SNIP были значимо ниже, что указывало на нарастающее ограничение инспираторной функции ДМ. Эти данные свидетельствуют также, что усиление процессов ПОЛ, инициированных альвеолярным воспалением, способствует расширению спектра патофизиологических эффектов за счет вовлечения в патологический контур дополнительных групп ДМ. Необходимо также отметить, что у больных ТВП и НВП, вошедших во 2-й кластер, несмотря на различный объем воспаления легочной ткани, силовые характеристики ДМ существенно между собой не различались, что косвенно указывает на важную роль в развитии их дисфункции внелегочных причин, связанных с нарушением прооксидантного и антиоксидантного гомеостаза. Фактически измеренные величины МЕР, МІР и SNIP у больных 2-го кластера составляли 74-75% от должных, а относительно равномерное снижение силы ДМ различной функциональной принадлежности свидетельствовало о развитии смешанного инспираторно-эксираторного варианта дисфункции.

В 3-й кластер вошли 16 (72,7%) пациентов с ТВП, оксидантно-антиоксидантный статус которых характеризовался наиболее значительным дисбалансом, о чем свидетельствовало существенное возрастание уровня МДА (на 29%) на фоне снижения АОА (на 18%) и каталазы (на 59%). Угнетение редокс-системы ГЛ иллюстрировалось сокращением в крови концентрации восстановленного ГЛ (на 48%) и резким снижением ГПО (в 1,7 раза по сравнению с контролем). Вместе с тем компенсаторное увеличение содержания ГР (на 11%) и СОД (на 45%) не обеспечивало восстановления оксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Как известно, дефицит ферментов глутатионового звена способствует повреждению клеточных мембран и макромолекул – белков, липидов, ДНК и может детерминировать развитие внелегочных проявлений альвеолярного воспаления, в том числе за счет повреждения миофибрилл скелетной мускулатуры [11].

Исследование функционального состояния ДМ у больных 3-го кластера показало, что при нарастании тяжести ВП и дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе степень отклонения их силовых индикаторов от уровня здоровых лиц существенно увеличивается и достигает максимального уровня. В этих случаях показатели МЕР и MRPD_{вд} по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5, а МІР – в 1,75 раза, что указывало на формирование выраженной дисфункции ДМ эксираторно-инспираторного типа. Это подтверждалось результатами

сопоставления абсолютных значений силовых индикаторов с их ДВ, которые находились в диапазоне 58-68%. Полученные результаты демонстрировали, что при ТВП более заметно ограничивается сила инспираторных ДМ со значительным ухудшением функциональной активности диафрагмы.

Анализ парных корреляций показал, что в разгар заболевания между индикаторами силы ДМ и некоторыми показателями оксидантно-антиоксидантного статуса имеются разнонаправленные взаимосвязи различной интенсивности. Так, зарегистрированы отрицательные корреляции средней силы МДА с МЕР ($r = -0,56; p = 0,017$), МДА с MRPD_{вд} ($r = -0,53; p = 0,027$), МДА с SNIP ($r = -0,61; p = 0,0011$) и МДА с МІР ($r = -0,58; p = 0,0056$). Прямые корреляционные связи имели место между показателями МІР с ГПО ($r = 0,76; p = 0,022$), SNIP с каталазой ($r = 0,65; p = 0,037$), СОД и SNIP ($r = 0,51; p = 0,011$), ГР и МЕР ($r = 0,48; p = 0,013$). Полученные данные указывают на неоднородность влияния отдельных про- и антиоксидантных факторов на функциональный статус ДМ и подтверждают их роль в развитии дисфункции ДМ.

У реконвалесцентов 1-го кластера наблюдалась тенденция к восстановлению силовых индикаторов до уровня здоровых лиц. При этом контрольных значений достигали только показатели МІР, SNIP и MRPD_{вд}, а МЕР и MRPD_{вд} значимо отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции эксираторных ДМ. У реконвалесцентов 2-го кластера уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы значимо уступали им, что свидетельствовало о восстановлении функциональной активности только главного инспиратора-диафрагмы и сохраняющейся дисфункции вспомогательных инспираторных и эксираторных ДМ. У реконвалесцентов 3-го кластера медианы всех показателей силы ДМ были минимальными по сравнению с другими кластерами.

Заключение

Результаты исследования позволяют выделить патофизиологические детерминанты, объединяющие изменения в оксидантно-антиоксидантной системе и функциональном статусе ДМ при ВП. Это дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, характеризующийся гиперпродукцией липопероксидов и гипофункцией первой и второй линий АОЗ. Дефицит ключевого внутриклеточного антиоксиданта – ГЛ, способствует усилению ОС, который становится решающим фактором в реализации молекулярно-клеточных механизмов альвеолярного воспаления и дисфункции ДМ. Критерии тяжести ВП в большинстве случаев соответствовали выраженности изменений в про- и антиоксидантной системе. Вместе с тем неоднородность прооксидантных процессов среди больных с НВП, вошедших в 1-й и 2-й кла-

стеры, может быть обусловлен индивидуально-типологическими особенностями организма, в том числе генетическими [9]. Важную роль отдельных компонентов ПОЛ-АОЗ (МДА, ГПО, ГР, каталаза, СОД) в развитии дисфункции экспираторных и инспираторных ДМ подтверждали результаты корреляционного анализа. Наличие тесных взаимосвязей между про- и антиоксидантами, с одной

стороны, индикаторами силы ДМ – с другой, дополняет представления о системной реакции организма на легочное воспаление, одним из маркеров которой является дисфункция ДМ.

Сохраняющиеся признаки дисфункции ДМ у большинства реконвалесцентов свидетельствуют о патофизиологических последствиях воздействия на мышечную ткань факторов ОС в разгар заболевания.

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.
The work was carried out with partial financial support of the RFBR in the framework of scientific project No. 18-29-03131.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22-26.
2. Гельдер Б. И., Курпатов И. Г., Дей А. А., Кожанов А. Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 93-100.
3. Демидчик Л. А., Муравлева Л. Е., Молотова-Лучанский В. Б., Бакирова Р. Е., Ключев Д. А., Колесникова Е. А. Характеристика окислительно-метаболизма эритроцитов больных внебольничной пневмоний // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2016. – Т. 1, № 3-2 (109). – С. 26-28.
4. Круг П. Г. Нейронные сети и нейрокомпьютеры: Уч. пособие по курсу «Микропроцессоры». – М.: Издательство МЭИ, 2002. – 176 с.
5. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Крутовых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
6. Новгородцева Т. П., Эндакова Э. А., Янькова В. И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. – 80 с.
7. Новоженев В. Г. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога // *Врач*. – 2005. – № 10. – С. 31-34.
8. Сегизбаева М. О., Александрова Н. П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей // *Физиол. человека*. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 683-689.
9. Смелая Т. В., Кузовлев А., Мороз В. В., Голубев А. М., Белопольская О. Б., Сальникова Л. Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 24-38.
10. Сомов Д. А., Макарова М. Р., Макарова И. Н. Значение мышечного дисбаланса для разработки лечебной гимнастики у больных пневмонией // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 7-10.
11. Соодаева С. К., Климанов И. А., Никитина Л. Ю. Нитрозативный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания // *Пульмонология*. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 262-273.
12. Тетевнев Ф. Ф., Агеева Т. С., Даниленко В. Ю., Дубаков А. В. Пиковая скорость выдоха и бронхиальное сопротивление у пациентов с внебольничной пневмонией // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2005. – Т. 58, № 8. – С. 43-45.
13. Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. – М.: ДМК Пресс, 2015. – 400 с.
14. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Клинические рекомендации по

REFERENCES

1. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.)
2. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dey A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscle dysfunction and respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 3, pp. 93-100. (In Russ.)
3. Demidchik L.A., Muravleva L.E., Molotova-Luchanskiy V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., Kolesnikova E.A. Characteristics of oxidative metabolism of red blood cells of patients with community acquired pneumonia. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2016, vol. 1, no. 3-2 (109), pp. 26-28. (In Russ.)
4. Krug P.G. *Neyronnye seti i neyrokompyutery: Uch. posobie po kursu Mikroprotsessory*. [Neural networks and neural computers: a handbook for microprocessors training course]. Moscow, Izdatelstvo MEI Publ., 2002, 176 p.
5. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oksiditelyny stress. Prooksidanty i antioksidanty*. [Oxidative stress. prooxidants and antioxidants]. Moscow, Firma Slovo Publ., 2006, 556 p.
6. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yankova V.I. *Rukovodstvo po metodam issledovaniya parametrov sistemy perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashhita v biologicheskikh zhidkostyakh*. [A guide for tests of the system of lipid peroxide oxidation - antioxidant protection in biological fluids]. Vladivostok, Izd-vo Dalnevost. Un-ta Publ., 2003, 80 p.
7. Novozhenov V.G. Antioxidant therapy in the practice of a pulmonologist. *Vrach*, 2005, no. 10, pp. 31-34. (In Russ.)
8. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Assessment the resistance of different groups of inspiratory muscles to fatigue during physical exertion against the background of simulated obstruction of the airways. *Physiol. Cheloveka*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 683-689. (In Russ.)
9. Smelaya T.V., Kuzovlev A., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E. Molecular genetic factors of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 24-38. (In Russ.)
10. Somov D.A., Makarova M.R., Makarova I.N. The importance of muscle imbalance during development of therapeutic physical exercises for patients with pneumonia. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury*, 2015, vol. 92, no. 3, pp. 7-10. (In Russ.)
11. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Nitrosative and oxidative stress in case of respiratory diseases. *Pulmonoiya*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 262-273. (In Russ.)
12. Tetenev F.F., Ageeva T.S., Danilenko V.Yu., Dubakov A.V. Peak exhalation rate and bronchial resistance in patients with community acquired pneumonia. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*, 2005, vol. 58, no. 8, pp. 43-45. (In Russ.)
13. Flakh P. *Mashinnoe obucheniye. Nauka i iskusstvo postroyeniya algoritmov, kotorye izvlekayut znaniya iz dannyykh*. [Computer-aided training. The art of building algorithms, extracting knowledge from data]. Moscow, DMK PRESS Publ., 2015, 400 p.
14. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhelyy vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention

- диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. - 2014. - № 4. - С. 13-48.
15. Davies D. L., Bouldin D. W. A cluster separation measure // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. - 1979. - Vol. 1, № 2 - P. 224-227.
16. Gadhavi B. P., Solanki J. D., Mehta H. B. et al. Effect of physical activity and parameters of body stature and body composition on respiratory muscle strength in healthy young males: An observational study // Int. J. Clin. Exp. Physiol. - 2017. Vol. 4, № 2. - P. 87-91.
17. Kabitz H. J., Walterspacher S., Mellies U. et al. Recommendations for respiratory muscle testing // Pneumologie. - 2014. - Vol. 68, № 5. - P. 307-314.
18. Novgorodtseva T. P., Denisenko Yu. K., Zhukova N. V., Antonyuk M. V., Knyshova V. V., Gvozdenko T. A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // Lipids in Health and Disease. - 2013. - № 12. - P. 117.
- of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Pulmonologiya*, 2014, no. 4, pp. 13-48. (In Russ.)
15. Davies D.L., Bouldin D.W. A cluster separation measure. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1979, vol. 1, no. 2, pp. 224-227.
16. Gadhavi B.P., Solanki J.D., Mehta H.B. et al. Effect of physical activity and parameters of body stature and body composition on respiratory muscle strength in healthy young males: An observational study. *Int. J. Clin. Exp. Physiol.*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 87-91.
17. Kabitz H.J., Walterspacher S., Mellies U. et al. Recommendations for respiratory muscle testing. *Pneumologie*, 2014, vol. 68, no. 5, pp. 307-314.
18. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Gvozdenko T.A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids in Health and Disease*, 2013, no. 12, pp. 117.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8.
Тел.: +7 (423) 245-17-83.

Калинина Елена Петровна

доктор медицинских наук, профессор департамента
фундаментальной медицины Школы биомедицины.
E-mail: kalinina72@yandex.ru

Гельцер Борис Израилевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, директор департамента клинической медицины
Школы биомедицины.
E-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Дей Александра Анатольевна

аспирант департамента клинической медицины Школы
биомедицины.
E-mail: phdmd@yandex.ru

Владивостокский филиал Дальневосточного
научного центра физиологии и патологии дыхания –
Научно-исследовательский институт медицинской
климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 73Г.
Тел.: +7 (423) 278-82-02.

Денисенко Юлия Константиновна

доктор биологических наук,
заведующая лабораторией биомедицинских исследований.
E-mail: karaman@inbox.ru

Новгородцева Татьяна Павловна

доктор биологических наук, профессор,
заместитель директора по НИР, главный научный
сотрудник лаборатории биомедицинских исследований.
Тел.: +7 (423) 278-82-02.
E-mail: nauka@niivl.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Far Eastern Federal University,
Russian Ministry of Education and Science,
8, Sukhanova St., Vladivostok, 690091
Phone: +7 (423) 245-17-83.

Elena P. Kalinina

Doctor of Medical Sciences, Professor
of Clinical Medicine Department of School of Biomedicine.
Email: kalinina72@yandex.ru

Boris I. Geltser

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAS, Director of Clinical Medicine Department of School
of Biomedicine.
Email: Boris.Geltser@vvsu.ru

Aleksandra A. Dey

Post-Graduate Student of Clinical Medicine Department
of School of Biomedicine.
Email: phdmd@yandex.ru

Vladivostok Branch of Far Eastern Research Center
of Respiration Physiology and Pathology –
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation,
73G, Russkaya St.,
Vladivostok, 690105.
Phone: +7 (423) 278-82-02.

Yulia K. Denisenko

Doctor of Biological Sciences,
Head of Biomedical Research Laboratory.
Email: karaman@inbox.ru

Tatiana P. Novgorodtseva

Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director
for Research, Chief Researcher of Biomedical Research
Laboratory.
Phone: +7 (423) 278-82-02.
Email: nauka@niivl.ru