

Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией

А.А.Дей¹ ✉, Б.И.Гельцер¹, М.В.Антонюк², Т.А.Гвозденко², Е.П.Калинина², И.Н.Титоренко^{1,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Школа биомедицины: 690091, Россия, Владивосток, ул. Суханова, 8

² Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 73Г

³ Федеральное государственное казенное учреждение «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации: 692511, Россия, Приморский край, Уссурийск, ул. Карбышева, 7

Резюме

Целью исследования явилась оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц (ДМ) у больных внебольничной пневмонией (ВП). **Материалы и методы.** Обследованы мужчины ($n = 84$; возраст – 18–26 лет; медиана – 19,5 (18,4; 22,8) года), госпитализированные в стационар по поводу ВП. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 62 (73,8 %) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (26,2 %). При помощи аппарата MicroRPM (CareFusion, Великобритания) зарегистрированы показатели силы экспираторных (MEP, $MRPD_{out}$) и инспираторных (MIP, $MRPD_{in}$, SNIP) ДМ. Верификация тяжести эндогенной интоксикации проводилась с использованием гематологического (ГИИ), лейкоцитарного (ЛИИ) и ядерного индексов. В сыворотке крови определялась концентрация интерлейкинов (IL)–2, –8, –10, базисного фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и растворимого рецептора к TNF- α . Обработка данных выполнялась методами кластерного и корреляционного анализа. **Результаты.** Выделены 3 кластера больных ВП с характерными комбинациями индикаторов силы ДМ, эндогенной интоксикации и цитокинового статуса. Первый из них представлен больными НВП, 2-й – НВП и ТВП, 3-й – лицами с ТВП. У лиц 1-го кластера преобладала дисфункция экспираторных, 2-го и 3-го – инспираторных ДМ. В разгар ВП зарегистрированы достоверные отрицательные взаимосвязи показателей силы ДМ с ЛИИ, ГИИ, TNF- α , IL-10, IL-8, IL-2. В период реконвалесценции у всех пациентов индексы эндогенной интоксикации достигали контрольных значений. У лиц 1-го кластера установлено снижение уровня анализируемых цитокинов на фоне изолированной дисфункции экспираторных ДМ. У пациентов 2-го кластера зафиксирована тенденция к восстановлению TNF- α и IL-8, а уровню, наблюдаемому у здоровых, соответствовал только показатель SNIP. У реконвалесцентов 3-го кластера отмечены минимальные средние показатели силы ДМ на фоне сохраняющегося дисбаланса в профиле про- и противовоспалительных цитокинов. **Заключение.** Дисфункция ДМ при ВП ассоциируется с участием в ее патогенезе цитокин-опосредованных механизмов, интенсивность вовлечения которых в данный процесс зависит от тяжести эндогенной интоксикации и распространенности альвеолярного воспаления.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дыхательные мышцы, цитокины, эндогенная интоксикация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Для цитирования: Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319

Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia

Alexandra A. Dei¹ ✉, Boris I. Geltser¹, Marina V. Antonyuk², Tatyana A. Gvozdenko², Elena P. Kalinina², Igor N. Titorenko^{1,3}

¹ Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, School of Biomedicine: ul. Sukhanova 8, Vladivostok, 690091, Russia

² Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia

³ Federal State Treasury Institution “439 Military Hospital”, Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Karbysheva 7, Primorsky region, Ussuriysk, 692511, Russia

Abstract

Aim. Assessment of the role of cytokine-mediated changes in the development of respiratory muscle (RM) dysfunction in patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods.** 84 men aged 18 – 26 years with a median of age 19.5 [18.4; 22.8]. Mild to moderate CAP (MCAP) was diagnosed in 62 (73.8%) patients and severe (SCAP) in 22 (26.2%). The expiratory (MEP, $MRPD_{out}$) and inspiratory (MIP, $MRPD_{in}$, SNIP)

strength indices of RM were recorded on a MicroRPM apparatus (CareFusion, UK). The severity of endogenous intoxication was verified using the following indices: hematologic (HII), leukocyte (LII), and nuclear. Serum concentrations of interleukins-2, -8, -10, basic fibroblast growth factor, transforming growth factor-beta, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and a soluble receptor for TNF- α . Data processing was performed by cluster and correlation analysis methods. **Results.** Three clusters of patients with CAP were identified by the characteristic combinations of indicators of RM strength, endogenous intoxication, and cytokine status. The first cluster had MCAP, the second – both MCAP and SCAP, the third – SCAP. In the first cluster, dysfunction of expiratory RM prevailed, and in the second and third – dysfunction of inspiratory RM. In the midst of CAP, significant negative correlations of RM strength indicators with LII, HII, TNF- α , IL-10, IL-8, and IL-2 levels were recorded. The endogenous intoxication indices reached control values in all patients during recovery. The first cluster showed a decrease in the level of analyzed cytokines against isolated dysfunction of expiratory RM. The second cluster showed a tendency toward restoration of TNF- α and IL-8 levels, and only their SNIP index was normal. The third cluster showed minimal medians of RM strength against the continuing imbalance in the profile of pro- and anti-inflammatory cytokines during recovery. **Conclusion.** RM dysfunction in CAP is associated with cytokine-mediated dysfunction. The degree of cytokine involvement in this process depends on the severity of endogenous intoxication and the volume of alveolar inflammation.

Key words: community-acquired pneumonia, respiratory muscles, cytokines, endogenous intoxication.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. This work was carried out with partial financial support from the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No.18-29-03131.

For citation: Dei A.A., Geltser B.I., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kalinina E.P., Titorenko I.N. Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 311–319 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и занимает 6-е место среди причин общей смертности в Российской Федерации [1]. Темой многочисленных исследований, проводимых в различных областях фундаментальной и клинической медицины, является совершенствование технологий профилактики и лечения ВП, что подчеркивает актуальность этой проблемы. Одним из системных проявлений локального воспаления в легочной ткани является дисфункция скелетных мышц, относящихся к различным функциональным группам, которая проявляется в десинхронизации их растяжимости, силы и выносливости [2]. По данным ряда работ показано, что в этот процесс вовлекаются и дыхательные мышцы (ДМ) [3, 4]. Предполагается, что патофизиологические механизмы их дисфункции связаны как с объемом альвеолярного воспаления, так и с факторами эндогенной интоксикации, дисбалансом иммунной системы, наличием и активностью коморбидной патологии [5]. В настоящее время пневмония рассматривается не только как биологическая модель гипоксии, но и как классическая модель противомикробной защиты, в обеспечении которой особая роль принадлежит цитокиновой регуляции [6]. Доказано, что в условиях резистивного дыхания усиленно сокращающиеся миоциты трансформируются в метаболический «плацдарм», продуцирующий спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7]. Установлено, что через 45 мин дыхания с добавочной инспираторной нагрузкой происходит достоверное увеличение концентрации в плазме крови уровня интерлейкинов (IL)-1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [8]. Таким образом, резистивное дыхание рассматривается как «иммунный вызов» организму, который иллюстрируется повышением локального и системного уровня цитокинов. Предполагается, что увеличение экспрессии провоспалительных медиаторов является одним из механизмов утомления ДМ, которое развивается после длительного периода повышенной сократительной активности [9]. Их избыточная индукция способствует формированию локального мышечного воспаления, ухудшающего эффективность сокращения респираторных

миофибрилл [10]. По данным ряда работ показана роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции ДМ при хронических заболеваниях легких [11]. Вместе с тем значение иммунных факторов в патогенезе респираторно-мышечной дисфункции у больных ВП до конца не изучено и многие аспекты этой проблемы нуждаются в уточнении.

Целью исследования явилась оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции ДМ у больных ВП.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины ($n = 84$; возраст – 18–26 лет; медиана (Me) – 19,5 (18,4; 22,8) года), госпитализированные в пульмонологические отделения Федерального государственного казенного учреждения «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации и Федерального государственного казенного учреждения «1477 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации по поводу ВП. Диагноз ВП во всех случаях устанавливался по результатам клиничко-рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [1] Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 62 (73,8 %) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (26,2 %). Односторонняя субсегментарная воспалительная инфильтрация легочной ткани фиксировалась при НВП, а для ТВП характерно наличие полисегментарных, долевого или бидолевого инфильтратов в одном или обоих легких. Лечение проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, а его продолжительность составила 14,8 (14,3; 15,6) дня. Этиологическая структура ВП представлена *Streptococcus pneumoniae* (40,2 %); *Haemophilus influenzae* (18,3 %), *Mycoplasma pneumoniae* (8,4 %), *Chlamydia pneumoniae* (5,8 %). У 23 (27,3 %) больных этиологический диагноз ВП не верифицирован. Контрольную группу составили здоровые мужчины ($n = 45$) аналогичного возраста.

При определении степени тяжести эндогенной интоксикации использовались гематологический (ГИИ),

лейкоцитарный (ЛИИ) и ядерный (ЯИИ) индексы интоксикации, которые рассчитывались по показателям расширенной лейкограммы [5]. В сыворотке крови определялись концентрации IL-2, IL-8, IL-10, базисного фактора роста фибробластов (*fibroblast growth factor-2* – FGF-2), трансформирующего фактора роста- β (*transforming growth factor- β* – TGF- β), TNF- α и растворимого рецептора (RI) к TNF- α (p55). Для получения сыворотки использовалась периферическая кровь, взятая натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3 500–4 000 об./мин в течение 10 мин, затем сыворотка алиquotировалась и замораживалась при температуре ниже -20°C и хранилась от 1 до 4 мес., не подвергаясь размораживанию и оттаиванию.

Исследование проводилось методом проточной цитометрии на аппарате BD FACS (Canto II, США) с помощью тест-систем указанной компании. Данные обрабатывались с использованием программы FCAP Array 3.0.

Оценка силовых индикаторов ДМ осуществлялась путем регистрации максимального статического давления на уровне полости рта и носа при закрытых дыхательных путях на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Определялось максимальное инспираторное (*Maximum Inspiratory Pressure* – MIP), максимальное экспираторное (*Maximum Expiratory Pressure* – MEP) и интраназальное (*Sniff Nasal Inspiratory Pressure* – SNIP) давление. MIP и SNIP характеризуется сила инспираторных, а MEP – экспираторных ДМ. Тесная корреляция SNIP с уровнем трансдиафрагмального давления позволяет относить данный показатель к индикаторам функциональной активности диафрагмы [9]. Максимальная скорость подъема экспираторного и инспираторного давления (*Maximal Rate of Pressure Development* – MRPD_{выд.} и MRPD_{вл.} соответственно) в ротовой полости оценивалась с помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания). Сила ДМ регистрировалась в положении обследуемых сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. Должные величины для MEP, MIP, SNIP рассчитывались по ранее разработанной модели [4]. Сила ДМ, показателей эндогенной интоксикации и цитокинового статуса исследовалась на 1–3-й день заболевания и перед выпиской из стационара. Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 45$), сопоставимые по возрасту и полу.

Обследование больных проводилось после подписания добровольного информированного согласия.

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательной статистики (*Me* и их 95%-ные доверительные интервалы – ДИ), непараметрического теста Манна–Уитни (коэффициенты эксцесса > 3 и асимметрии > 0) и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовался χ^2 -тест. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Кластеризация показателей проводилась с использованием нейронных сетей Кохонена и К-средних¹. Оценка валидности кластеризации выполнялась с помощью индекса Дэвиса–Болдина². Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio v.10.153.

Результаты

Кластеризация иммунных и силовых индикаторов, а также показателей эндогенной интоксикации у больных ВП проводилась с учетом 5 критериальных факторов (MIP, MEP, ЛИИ, TNF- α , IL-10), медиана (*Me*) которых превышали их нормативные и контрольные значения, что позволило выделить среди обследованных 3-го кластера. При этом индекс Дэвиса–Болдина, указывающий на точность кластеризации, составил 0,88, что свидетельствовало о приемлемости ее результатов.

В 1-й кластер вошли 40 (48 %) пациентов с НВП. У больных данной группы в разгар ВП зарегистрировано относительно равномерное увеличение отдельных показателей эндогенной интоксикации, максимально высокими оказался ГИИ (в 3,2 раза выше контрольных значений). Продemonстрировано умеренное (14–25 %) повышение остальных маркеров эндогенной интоксикации по отношению к таковым у здоровых лиц (табл. 1). По результатам анализа цитокинового профиля продемонстрирован существенный рост должных значений ряда показателей – IL-2 увеличивался в 3,5 раза, TNF- α – в 16, TGF- β – в 17, а IL-8 – в 40 раз (табл. 2). В данном кластере выявлены существенно более низкие абсолютные значения силовых индикаторов экспираторных ДМ по сравнению с таковыми у здоровых лиц (MEP – на 54,6 %), и менее заметное ограничение их инспираторной функции (MIP – на 17 %, SNIP – на 7 %) (табл. 3). В этих случаях соотношение фактически измеренных и должных значений составляли для MEP – 78 %, для MIP и SNIP – 88 %, что свидетельствовало о преимущественно экспираторном варианте дисфункции ДМ.

Второй кластер составили 28 (33 %) пациентов, у 6 из которых диагностирована ТВП, у 22 – НВП. У больных этой группы зафиксировано существенное увеличение индикаторов эндогенной интоксикации – уровень ЛИИ, ЯИИ и ГИИ возрастал в 2; 3,7 и 5 раз соответственно. В разгар заболевания дисбаланс иммунного ответа иллюстрировался определенным соотношением про- и противовоспалительных цитокинов – по отношению к здоровым лицам концентрация IL-2, IL-8 и TNF- α возрастала от 4,2 до 70 раз,

¹ Круг П.Г. Нейронные сети и нейрокompьютеры: Учебное пособие по курсу «Микропроцессоры» для студентов, обучающихся по направлению «Информатика и вычислительная техника». М.: Издательство МЭИ; 2002.

² Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. Пер. с англ. А.А.Слинкина. М.: ДМК Пресс; 2015.

Таблица 1
Значения индикаторов эндогенной интоксикации в отдельных кластерах внебольничной пневмонии в динамике заболевания (Me; 95%-ный доверительный интервал); усл. ед.

Table 1
Indicators of endogenous intoxication in individual clusters of community-acquired pneumonia during the disease (Me; 95% confidence interval); conventional units

Контроль	Показатель	Кластер			p*
		1-й	2-й	3-й	
n = 45		n = 40	n = 28	n = 16	
Лейкоцитарный индекс интоксикации					
1,3 (1,1; 1,4)	В разгар ВП	1,6 (1,5; 2)	2,8 (2,6; 3)	8,4 (8; 8,6)	p _{0,1} = 0,036
	В период реконвалесценции	1,2 (1; 1; 4)	1,5 (1,2; 1,6)	1,4 (1,2; 1,6)	p _{0,2,3} < 0,0001
Ядерный индекс интоксикации					
0,08 (0,05; 0,1)	В разгар ВП	0,11 (0,09; 0,12)	0,3 (0,25; 0,34)	0,7 (0,68; 0,73)	p _{0,1} = 0,034
	В период реконвалесценции	0,1 (0,09; 0,11)	0,12 (0,08; 0,14)	0,08 (0,06; 0,1)	p _{0,2,3} < 0,0001
Гематологический индекс интоксикации					
0,74 (0,4; 0,8)	В разгар ВП	2,4 (2,1; 2,5)	3,8 (3,5; 4)	5,2 (4,8; 5,3)	p _{0,1} = 0,0001
	В период реконвалесценции	0,7 (0,5; 0,9)	0,83 (0,6; 0,15)	0,78 (0,5; 0,9)	p _{0,2,3} < 0,0001
					p _{1,2} = ,002
					p _{2,3} < 0,0001

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; *p*₀ – достоверность различий по отношению к контролю; * – достоверность различий между кластерами.

Note: *p*₀ – significance of differences in relation to control; * – reliability of differences between clusters.

Таблица 2
Уровень цитокинов в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией в различных кластерах (Me; 95%-ный доверительный интервал)

Table 2
Serum cytokine levels in three clusters of patients with community-acquired pneumonia (Me; 95% confidence interval)

Показатель, пг / мл	Контроль <i>n</i> = 45	Кластеры		
		1-й <i>n</i> = 40	2-й <i>n</i> = 28	3-й <i>n</i> = 16
TNF-α	0,5 (0,4; 0,6)	8,1 (7,3; 8,5)***	11 (9; 12)	12,2 (11,8; 12,9)***
		5 (4,2; 5,3)**	5,6 (4,8; 6,2)	6,6 (6,5; 6,7)***
RI TNF-α	753,5 (738; 764)	1 550 (1 472; 1 580)**	1 964 (1 890; 2 010)	2 763 (2 754; 2 774)**
		1 275 (1 211; 1 310)**	1 571 (1 546; 1 612)	1 837 (1 821; 1 853)***
IL-2	3,3 (2,7; 3,8)	12,6 (11,7; 13,1)***	13,9 (13,4; 14,3)	17 (15,9; 18,1)***
		10,4 (9,4; 10,8)***	11 (10,6; 11,4)	11,8 (10,6; 12,4)***
IL-8	1,7 (1,4; 2,2)	68,4 (62,2; 74,2)***	118,6 (105,9; 131,1)	158,3 (146,4; 170,2)***
		19,6 (18,6; 22,4)***	32 (31,2; 33,5)	40,1 (39,3; 40,9)***
IL-10	2,3 (1,5; 3,1)	4,8 (4,4; 5,2)	7,4 (7,1; 7,9)***	12,8 (12,6; 13,1)***
		5,8 (5,3; 6,3)	9,4 (8,7; 9,9)	14,3 (13,6; 15)
FGF-2	33,7 (33,1634,3)	33,2 (33; 33,4)	38,4 (37,2; 39,3)	47,6 (46,7; 48,5)*
		65,1 (64,4; 65,7)***	41 (40,4; 42,5)	50 (49,4; 50,6)***
TGF-β	1 519 (1 517; 1 521)	25 770 (25 769; 25 781)***	27 005 (27 026; 26 992)	29 806 (29 792; 29 820)***
		20 075 (20 059; 20 081)***	4 071 (4 066; 4 087)	27 050 (27 061; 27 049)***

Примечание: TNF-α (*tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; RI (*receptor-1*) – растворимый рецептор-1; IL – интерлейкин; FGF (*fibroblast growth factor*) – фактор роста фибробластов; TGF (*transforming growth factor*) – трансформирующий фактор роста; при обозначении показателей в верхней строке указаны значения у больных в разгар внебольничной пневмонии, в нижней строке – у реконвалесцентов; * – достоверность различий по отношению к контрольной группе; * – *p* < 0,05, ** – *p* < 0,01, *** – *p* < 0,001.

Note: The top line – indicators in patients in the midst of community-acquired pneumonia, the bottom line – in convalescents; * – reliability of differences in relation to the control group; *, *p* < 0,05, **, *p* < 0,01, ***, *p* < 0,001.

а уровень IL-10 – в 3,2 раза. При этом концентрация TGF-β в системном кровотоке увеличивалась в 18, а RI TNF-α (p55) – в 2,6 раза. Несмотря на различный объем воспаления легочной ткани, у больных ТВП

и НВП силовые характеристики ДМ существенно между собой не различались, что косвенно указывало на ведущую роль при развитии их дисфункции внелегочных причин, связанных с эндогенной инток-

Таблица 3
Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах
(Me; 95%-ный доверительный интервал)

Table 3
Respiratory muscle strength indices in three clusters of patients with community-acquired pneumonia
(Me; 95% confidence interval)

Показатель силы ДМ	Контроль <i>n</i> = 45	Кластеры			<i>p</i>
		1-й <i>n</i> = 40	2-й <i>n</i> = 28	3-й <i>n</i> = 16	
MEP, см вод. ст.	133 (128; 140)	86 (82; 88)	78 (70; 82)	64 (61; 67)	$p_{0-3} < 0,0001$
		102 (98; 106)*	98 (96; 100)*	76 (73; 78)*	$p_{1,2} = 0,058$
					$p_{1,3} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,0014$
MEP, % _{допж.}	102 (96; 108)	78 (74; 80)	74 (72; 76)	68 (65; 72)	$p_{0-3} < 0,0001$
		94 (92; 98)*	88 (83; 90)*	74 (70; 78)*	$p_{1,2} = 0,26$
					$p_{1,3} = 0,024$
					$p_{2,3} = 0,042$
MIP, см вод. ст.	96 (92; 98)	82 (74; 82)	76 (72; 78)	55 (61; 69)	$p_{0-3} < 0,0001$
		92 (88; 94)	78 (76; 80)*	68 (64; 70)*	$p_{1,2} = 0,046$
					$p_{1,3} = 0,001$
					$p_{2,3} = 0,023$
MIP, % _{допж.}	94 (96; 104)	88 (83; 90)	74 (72; 75)	58 (56; 62)	$p_{0-3} < 0,0001$
		90 (87; 96)	85 (81; 87)*	75 (72; 80)*	$p_{1,2} = 0,03$
					$p_{1,3} < 0,002$
					$p_{2,3} = 0,025$
SNIP, см вод. ст.	94 (90; 96)	88 (84; 90)	70 (67; 72)	62 (57; 65)	$p_{0,1} = 0,068$
		92 (89; 94)	90 (82; 94)	73 (71; 75)*	$p_{0-3} < 0,0001$
					$p_{1,3} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,025$
SNIP, % _{допж.}	96 (94; 98)	94 (90; 96)	75 (72; 77)	65 (62; 68)	$p_{0,1} = ,056$
		94 (92; 96)	93 (79; 85)	75 (73; 80)*	$p_{0,3} = 0,0001$
					$p_{1,2} < 0,0012$
					$p_{2,3} = 0,0034$
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	462 (440; 476)	358 (346; 360)	238 (231; 242)	212 (208; 219)	$p_{0-3} < 0,0001$
		459 (450; 470)	346 (339; 350)*	320 (311; 325)*	$p_{1,2} < 0,001$
					$p_{2,3} = 0,038$
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	664 (650; 670)	496 (420; 500)	254 (248; 257)	228 (217; 232)	$p_{0-3} < 0,0001$
		510 (500; 515)*	363 (358; 370)*	315 (308; 319)*	$p_{1,2} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,034$

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; показатели силы дыхательных мышц: MEP, MRPD_{выд.} – экспираторных; MIP, MRPD_{вд.}, SNIP – инспираторных; * – данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами.

Note: *, data are indicated that have significant differences between control and convalescents.

сикацией и дисбалансом в системе цитокинов. При сопоставлении фактически измеренных индикаторов силы ДМ с их персонифицированными нормативами показано, что у больных 2-го кластера уровень MEP, MIP и SNIP составлял 74–75 %_{допж.}, что характеризует умеренное ограничение сократительной функции экспираторных и инспираторных ДМ (см. табл. 3).

Третий кластер составили 16 (19 %) пациентов с ТВП. В разгар ВП у больных данной группы гематологические индексы эндогенной интоксикации

возрастали по отношению к контролю от 1,3 до 5 раз, а дисбаланс цитокинов проявлялся максимальными значениями IL-2, IL-8 и TNF-α, концентрация которых в сыворотке крови увеличивалась от 5 до 93 раз. На этом фоне уровень противоспалительного цитокина IL-10 увеличился в 5,6 раза, TGF-β – в 19,5, а RI TNF-α (p55) – в 3,7 раза. При исследовании функционального состояния ДМ у больных этого кластера показано, что при нарастании объемов альвеолярного воспаления, тяжести эндогенной интоксикации

и дисбаланса в иммунной системе степень отклонения силовых индикаторов от такового у здоровых лиц достигает максимальных значений. В этих случаях показатели МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5, а MIP – в 1,75 раза, что указывало на сокращение кинетической энергии инспираторного и экспираторного воздушных потоков и формирование выраженной дисфункции ДМ смешанного типа. Это подтверждено по результатам сопоставления абсолютных значений силовых индикаторов с их должными величинами, составлявшими 58–68 %. Согласно полученным результатам, у больных 3-го кластера по отношению ко 2-му продемонстрировано более существенное ограничение силы инспираторных ДМ, в т. ч. за счет снижения функциональной активности диафрагмы (см. табл. 3). Необходимо отметить, что у больных всех групп сила ДМ не зависела от этиологического фактора ВП.

По результатам корреляционного анализа показано, что в разгар ВП отмечаются отрицательные взаимосвязи между индикаторами силы ДМ, эндогенной интоксикацией и показателями цитокинового статуса. Так, отрицательные корреляции средней силы установлены между МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ – с одной стороны, и ЛИИ и ГИИ – с другой ($r_1 = (-0,52)$; $p_1 = 0,034$; $r_2 = (-0,61)$; $p_2 = 0,012$; $r_3 = (-0,56)$; $p_3 = 0,024$; $r_4 = (-0,68)$; $p_4 = 0,0012$). Аналогичные связи зафиксированы у TNF- α с МЕР, $MRPD_{\text{выд.}}$ и SNIP ($r_1 = (-0,54)$; $p_1 = 0,003$, $r_2 = (-0,76)$; $p_2 = 0,002$; $r_3 = (-0,63)$; $p_3 = 0,08$); у IL-10 – с MIP и SNIP ($r_1 = (-0,72)$; $p_1 = 0,017$; $r_2 = (-0,68)$; $p_2 = 0,0027$). Тесные отрицательные корреляции отмечены у IL-8 с МЕР, $MRPD_{\text{выд.}}$ и SNIP ($r_1 = (-0,76)$; $p_1 = 0,01$, $r_2 = (-0,72)$; $p_2 = 0,04$; $r_3 = (-0,75)$; $p_3 = 0,001$).

В период реконвалесценции у пациентов 1-го кластера зарегистрировано снижение уровня всех анализируемых цитокинов, нормализация индексов эндогенной интоксикации и тенденция к восстановлению силовых характеристик ДМ. При этом контрольных значений достигали только показатели MIP, SNIP и $MRPD_{\text{выд.}}$, а МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ достоверно отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции экспираторных ДМ (см. табл. 3). В период реконвалесценции у больных 2-го кластера гематологические индексы эндогенной интоксикации также достигали контрольных значений, а динамика изменений уровня отдельных цитокинов различалась. Из общего пула этих показателей более выраженная тенденция к восстановлению отмечена у TNF- α и IL-8, однако и их уровень оставался значительно выше такового в контроле. Концентрация IL-2, RI TNF- α (p55) и TGF- β в сыворотке крови существенно не изменялась, а уровень IL-10 и FGF-2 увеличивался. У реконвалесцентов этого кластера сохранялись признаки снижения функционального статуса ДМ – уровню, отмеченному у здоровых лиц, соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы достоверно уступали, что свидетельствовало о полном восстановлении функциональной активности только главного инспиратора – диафрагмы и ограничении сократительной

функции вспомогательных инспираторных и экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 3-го кластера *Me* всех показателей силы ДМ были минимальными по отношению к таковым у обследованных других групп, индикаторы эндогенной интоксикации соответствовали уровню контроля на фоне сохраняющегося дисбаланса в профиле про- и противовоспалительных цитокинов.

Обсуждение

ДМ выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания и обеспечивают процесс легочной вентиляции в соответствии с текущими потребностями организма. Показано, что в разгар ВП развивается дисфункция ДМ, механизмы которой остаются не до конца изученными [3]. К одной из причин ограничения их сократительного потенциала относится эндогенная интоксикация, обусловленная накоплением в тканях организма продуктов клеточного распада, метаболитов оксидативного и нитрозативного стресса, избыточного протеолиза, бактериальных токсинов и других физиологически активных веществ [12]. Данная гипотеза подтверждена выявленными взаимосвязями индикаторов силы ДМ и эндогенной интоксикации. Вместе с тем тяжесть эндогенной интоксикации при ВП не всегда соответствовала объему поражения легочной ткани и в большей степени ассоциировалась с дисбалансом профиля про- и противовоспалительных цитокинов. По данным анализа цитокинового статуса показано, что в разгар заболевания у больных ВП наиболее существенно возрастают уровни TNF- α и IL-8. Известно, что TNF- α является одним из основных провоспалительных медиаторов, ответственных за реактивность клеточного иммунитета [13]. TNF- α индуцирует синтез IL-6, IL-1, IL-2 и его рецепторов, IL-3, IL-8, IL-10 и других острофазных реактантов. IL-8 наряду с TNF- α опосредует метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на бактериальную или вирусно-бактериальную агрессию. Вместе с тем TNF- α и IL-8 служат мощными аутокринными стимуляторами защитных функций мононуклеарных фагоцитов, обеспечивая их мобилизацию в очаг воспаления и повышение экспрессии поверхностных рецепторов, опосредующих фагоцитоз. Кроме того, они усиливают микробицидность за счет индукции синтеза супероксидных и нитрооксидных радикалов [14]. С увеличением тяжести ВП в системном кровотоке нарастала концентрация IL-2, что может быть сопряжено с его пролиферативной активностью. Избыточная продукция IL-2 и TNF- α у больных ВП свидетельствует также об активации воспалительного процесса по Th1-типу иммунного ответа [15].

Проявления системного воспаления при ВП ограничиваются за счет механизмов негативного контроля, опосредованных продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Так, активация синтеза TGF- β является закономерной реакцией на увеличение концентрации TNF- α . IL-10 относится к наиболее

мощным ингибиторам провоспалительных цитокинов. Вместе с тем его избыток приводит к снижению противоинфекционной защиты, усугубляя прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на ткани [16]. Уровень лиганд-рецептора к TNF- α превышал контрольные значения и нарастал с тяжестью ВП. Растворимые рецепторы могут служить пассивными переносчиками цитокинов, способствовать их ускоренной элиминации, но способны также prolongировать период циркуляции цитокинов в крови. Отмечено, что избыточная секреция FGF-2 у больных ВП может рассматриваться как фактор риска хронизации воспалительного процесса [17]. В целом результаты исследования цитокинового статуса у больных ВП соответствуют литературным данным и свидетельствуют о том, что острый воспалительный процесс в легочной ткани у молодых людей нередко протекает с резкой активацией всех компонентов иммунной системы [13]. Вместе с тем по данным исследования у пациентов установлена неоднородность иммунного ответа на острое альвеолярное воспаление. С использованием кластерного анализа определены 3 группы больных ВП с характерным набором изменений силовых индикаторов ДМ и показателей цитокинового статуса, указывающих на взаимосвязь изучаемых явлений. Так, незначительное снижение силы ДМ по экспираторному типу, характерное для больных НВП, было сопряжено с умеренной провоспалительной гиперцитокинемией. Более выраженные ограничения сократительной функции экспираторных и инспираторных ДМ развивались на фоне резкого повышения про- и противовоспалительного потенциала крови. В развитие и поддержание воспаления существенный вклад вносят гладкомышечные клетки дыхательных путей, которые ранее рассматривались лишь как сократительная составляющая воздухоносных путей. В настоящее время известно, что гладкомышечные клетки являются источником цитокинов, хемокинов и факторов роста, модулирующих воспаление бронхолегочной ткани через хемотаксические, аутокринные или паракринные эффекты. Показано, что многофункциональные биологически активные медиаторы могут оказывать влияние на сократительную способность гладкомышечных клеток и вызывать пролиферативные реакции [18]. У пациентов с ВП эти изменения способствуют развитию дисфункции ДМ и являются основой для ремоделирования бронхолегочной ткани. Выявленная закономерность свидетельствует о том, что системная воспалительная реакция, проявляющаяся чрезмерной продукцией цитокинов, является важным звеном патогенеза дисфункции ДМ. Влияние цитокинов на функцию скелетных мышц подтверждено по данным ряда исследований. Так, инфильтрация мышечной ткани активированными иммунными клетками наблюдается при заболеваниях, связанных с хроническим воспалением [19]. По данным литературы обнаружено, что ряд цитокинов, в т. ч. IL-1 α и IL-17, могут оказывать прямое повреждающее действие на мышечную ткань путем активации сигнальных путей, ассоциированных с ядерным фактором NF- κ B, благодаря которому усиливается

воспалительный ответ через избыточную продукцию цитокинов / хемокинов [19]. Известно, что мышечные клетки способны высвобождать миокины — функционально активные белки и пептиды, среди которых наиболее изучены IL-6, IL-8, IL-15 и миостатин (TGF- β). Миокины способны модулировать функцию клеток иммунной системы, локальный кровоток, энергетический метаболизм мышечной ткани, процессы пролиферации и дифференцировки миоцитов [10]. На модели аспирационной пневмонии у мышей показано, что в диафрагме животных увеличивается уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, которые активируют протеолиз и атрофию этой мышцы. Наблюдались более высокие уровни провоспалительных цитокинов в диафрагме и плазме животных, подверженных хронической прерывистой гипоксии. Доказано, что TNF- α , синтезируемый воспалительными клетками или миофибриллами, может оказывать негативное влияние на структуру и функцию ДМ в ответ хроническую высокоинтенсивную инспираторную нагрузку [19]. Главным стимулом для индукции цитокинов в усиленно сокращающихся ДМ является оксидативный стресс, который развивается при резистивном дыхании. Сохраняющиеся признаки дисфункции ДМ у большинства реконвалесцентов свидетельствуют о патофизиологических последствиях воздействия на мышечную ткань медиаторов воспаления, интенсивность которого в разгар заболевания у больных отдельными кластерами различалась и была связана с тяжестью эндогенной интоксикации и объемом альвеолярного воспаления.

Заключение

Таким образом, полученные данные указывают на возможное участие цитокин-опосредованных механизмов в развитии респираторно-мышечной дисфункции при ВП. Вместе с тем для более детального анализа данной проблемы необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
2. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; (4): 12–17. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike/viewer>
3. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 93–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108.
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058.
5. Бородин Е.А., Егоршина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндо-токсикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при

воспалительных заболеваний легких. Благовещенск: АГМА; 2003.

6. Плехова Н.Г., Кондрашова Н.М., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль в патогенезе пневмонии. *Иммунология*. 2017; 38 (2): 124–129. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletочно-molekulyarnye-factory-vrozhdennoy-zaschity-i-ih-rol-v-patogeneze-pnevmonii/viewer>
7. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиология человека*. 2012; 38 (2): 119–129. Доступно на: <http://naukarus.com/tsitokiny-i-rezistivnoe-dyhanie>
8. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Захарова А.Н. и др. Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов. *Успехи физиологических наук*. 2016; 47 (2): 7–26.
9. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии. *Военно-медицинский журнал*. 2018; 339 (11): 27–33.
10. Смирнова О.В., Костюнина Д.С., Иванова А.Д. Миостатин: двадцать лет спустя. *Физиология человека*. 2018; 44 (1): 99–114. DOI: 10.7868/S0131164618010125.
11. Калинина Е.П., Гельцер Б.И., Курпатов И.В. и др. Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (3): 487–494. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-487-494.
12. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультрасетруктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06.
13. Устьянцева И.М., Петухова О.В., Скопинцев М.А. Цитокины крови больных внебольничной пневмонией с учетом степени тяжести состояния. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2005; (4): 66–70.
14. Сабитова О.Н., Совалкин В.И. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии. *Омский научный вестник*. 2009; (1): 42–45. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-produktsiya-osnovnyh-immunoregulyatornyh-tsitokinov-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer>
15. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R. et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
16. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.
17. Nitahara-Kasahara Y., Takeda S., Okada T. Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. *Inflamm. Regen.* 2016; 36: 14. DOI: 10.1186/s41232-016-0019-0.
18. McKay S., Sharma H.S. Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 11. DOI: 10.1186/rr160.
19. McRae N., Forgan L., McNeill B. et al. Glucocorticoids improve myogenic differentiation in vitro by suppressing the synthesis of versican, a transitional matrix protein overexpressed in dystrophic skeletal muscles. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2629. DOI: 10.3390/ijms18122629.
20. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Dei A.A., Kozhanov A.G. [Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases]. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2019; 91 (3): 93–100 DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108 (in Russian).
21. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G. [The results of modeling the proper values of the strength of the respiratory muscles based on the method of artificial neural]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058 (in Russian).
22. Borodin E.A., Egorshina E.V., Samsonov V.P. [Biochemistry of endotoxemia. Pathogenic mechanisms and the estimation of the degree of severity at the inflammatory lung diseases]. *Blagoveshchensk: AGMA*; 2003 (in Russian).
23. Plekhova N.G., Kodrashova N.M., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. [Cellular and molecular factors of innate defense and its role in the pathogenesis of pneumonia]. *Immunologiya*. 2017; 38 (2): 124–129. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletочно-molekulyarnye-factory-vrozhdennoy-zaschity-i-ih-rol-v-patogeneze-pnevmonii/viewer> (in Russian).
24. Aleksandrova N.P. [Cytokines and resistive respiration]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 119–129. Available at: <http://naukarus.com/tsitokiny-i-rezistivnoe-dyhanie> (in Russian).
25. Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zakharova A.N. et al. [Secretory function of skeletal muscles: producing mechanisms and myokines physiological effects]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016; 47 (2): 7–26 (in Russian).
26. Gel'tser B.I., Dei A.A., Titorenko I.N., Kotel'nikov V.N. [Assessment of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia]. *Voенно-медицинский журнал*. 2018; 339 (11): 27–33 (in Russian).
27. Smirnova O.V., Kostyunina D.S., Ivanova A.D. [Myostatin: Twenty years later]. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44 (1): 99–114. DOI: 10.7868/S0131164618010125 (in Russian).
28. Kalinina E.P., Gel'tser B.I., Kurpatov I.G. et al. [Evaluation of cytokine-mediated mechanisms involved in development of respiratory muscle dysfunction in the patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditinskaya immunologiya*. 2019; 21 (3): 487–494. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-487-494 (in Russian).
29. Kotelnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Gel'tser B.I. [Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (2): 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06 (in Russian).
30. Ust'yantseva I.M., Petukhova O.V., Skopintsev M.A. [Blood cytokines of patients with community-acquired pneumonia, taking into account the severity of the condition]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2005; (4): 66–70 (in Russian).
31. Sabitova O.N., Sovalkin V.I. [Gene polymorphism and production of basic immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia]. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2009; (1): 42–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-produktsiya-osnovnyh-immunoregulyatornyh-tsitokinov-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> (in Russian).
32. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R. et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
33. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.
34. Nitahara-Kasahara Y., Takeda S., Okada T. Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. *Inflamm. Regen.* 2016; 36: 14. DOI: 10.1186/s41232-016-0019-0.
35. McKay S., Sharma H.S. Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 11. DOI: 10.1186/rr160.
36. McRae N., Forgan L., McNeill B. et al. Glucocorticoids improve myogenic differentiation in vitro by suppressing the synthesis of versican, a transitional matrix protein overexpressed in dystrophic skeletal muscles. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2629. DOI: 10.3390/ijms18122629.

Поступила: 04.03.20
Принята к печати: 04.06.20

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
2. Avdeev S.N. [Assessment of respiratory muscle strength in clinical practice]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; (4): 12–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike/viewer> (in Russian).

Received: March 04, 2021
Accepted for publication: June 04, 2021

Информация об авторах / Author Information

Дей Александра Анатольевна — аспирант департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (924) 123-45-23; e-mail: phdmd@yandex.ru

Alexandra A. Dei, Postgraduate student, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (924) 123-45-23; e-mail: phdmd@yandex.ru

Гельцер Борис Израилевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Boris I. Geltser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Medicine Department, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Антонюк Марина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Rehabilitation Treatment Laboratory, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гвозденко Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор, главный научный сотрудник Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Tatyana A. Gvozdenko, Doctor of Medicine, Professor, Director, Chief researcher, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Калинина Елена Петровна — д. м. н., старший научный сотрудник Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kalinina72@yandex.ru

Elena P. Kalinina, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kalinina72@yandex.ru

Титоренко Игорь Николаевич — аспирант департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, начальник пульмонологического отделения Федерального государственного казенного учреждения «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; тел. (914) 343-54-14; e-mail: titorenkoigor82@mail.ru

Igor N. Titorenko, Postgraduate student, Department of clinical Medicine, School of biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Pulmonary Department, Federal State Treasury Institution “439 Military Hospital”, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (914) 343-54-14; e-mail: titorenkoigor82@mail.ru

Участие авторов

Дей А.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Гельцер Б.И. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Антонюк М.В. — обработка материалов, написание текста

Гвозденко Т.А. — обработка материалов, написание текста, редактирование текста

Калинина Е.П. — сбор материала, обработка материалов, написание текста

Титоренко И.Н. — сбор и обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Dei A.A. — collecting and processing of material, text writing and editing

Geltser B.I. — research concept and design, text writing and editing

Antonyuk M.V. — processing material, text writing

Gvozdenko T.A. — processing material, text writing and editing

Kalinina E.P. — collecting and processing material, writing text

Titorenko I.N. — material collecting and processing

All authors made a significant contribution to preparing of the article, read and approved the final version before publication.