

## Оригинальные исследования

Л.Ю.Никитина<sup>1</sup>, С.К.Соодаева<sup>2</sup>, Ф.И.Петровский<sup>1</sup>, С.Ш.Гасимова<sup>1</sup>, Ю.А.Петровская<sup>1</sup>,  
В.Н.Котлярова<sup>1</sup>, Т.В.Шашкова<sup>1</sup>

## Метаболизм оксида азота и лейкотриена E<sub>4</sub> при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла

1 – ГОУ ВПО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры "Ханты-Мансийская государственная медицинская академия": 628011, ХМАО – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40;

2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

L. Yu. Nikitina<sup>1</sup>, S. K. Soodaeva<sup>2</sup>, F. I. Petrovskiy<sup>1</sup>, S. Sh. Gasymova<sup>1</sup>, Yu. A. Petrovskaya<sup>1</sup>, V. N. Kotlyarova<sup>1</sup>,  
T. V. Shashkova<sup>1</sup>

## Nitric oxide and leukotriene E<sub>4</sub> metabolism in skiers and biathlonsists with exercise-induced bronchoconstriction in different periods of training season

1 – State Institution Khanty Mansiysk State Medical Academy, Khanty Mansiysk – Yugra autonomous district; Khanty-Mansiysk, Russia;

2 – Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

### Summary

*The purpose* of the study was to investigate respiratory metabolism of nitric oxide (NO) and urinary LT E<sub>4</sub> excretion in exercise-induced bronchoconstriction (EIB)-positive and EIB-negative skiers and biathlonsists in different periods of training season.

*Materials and methods.* 92 athletes were examined in precompetitive period and 78 in competitive period of annual training cycle (mean age, 17.5 ± 2.3 years). A control group included 64 healthy non sporty individuals of similar age. EIB was diagnosed using an indirect exercise field-test at sub-freezing ambient temperature (MasterScreen Pneumo, Jaeger). Pre- and post-exercise fractional exhaled NO level (FeNO), exhaled breath condensate (EBC) levels of NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- (R&D Systems, USA) and 3-nitrotyrosine (Hycult biotech, Netherlands) were studied. Urinary LT E<sub>4</sub> excretion (Assay Designs, USA) was investigated by ELISA.

*Results.* NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- and 3-nitrotyrosine levels in EBC were significantly different in athletes and control group. Skiers and biathlonsists demonstrated significantly higher 3-nitrotyrosine level and lower NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- level in the competitive period compared to the precompetitive period. EIB-positive athletes had lower baseline FeNO, higher levels of NO metabolites in the EBC. However, significant differences were found only in pre-exercise NO<sub>2</sub>- level. Urinary LT E<sub>4</sub> was significantly higher in athletes than in controls and did not differ between EIB-positive and EIB-negative athletes. There was a negative relationship between pre- and post-exercise FEV<sub>1</sub> and urinary cys-LT E<sub>4</sub> level.

*Conclusion.* Repetitive intensive exercise in subfreezing ambient temperature could modify respiratory NO metabolism and cys-LT production in athletes.

**Key words:** biathlonsists, skiers, exercise-induced bronchoconstriction, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-; 3-nitrotyrosine, leukotriene E<sub>4</sub>.

### Резюме

Целью исследования явилось изучение метаболизма оксида азота (NO) и уровня экскреции лейкотриена (ЛТ) E<sub>4</sub> с мочой у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (БФН), в различные периоды годового тренировочного цикла.

Обследованы спортсмены (средний возраст – 17,5 ± 2,3 года) в подготовительном (n = 92) и соревновательном (n = 78) периодах. Группу контроля составили здоровые добровольцы (n = 64) сходной возрастной группы, не занимающиеся спортом профессионально. Для выявления БФН использовался тест с физической нагрузкой (ФН) на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой показателей функции внешнего дыхания, полученных с помощью спирографа *MasterScreen Pneumo* (Jaeger, Германия). Определение содержания фракции NO в выдыхаемом воздухе (FeNO), соотношения нитрит- (NO<sub>2</sub>-) и нитрат-анионов (NO<sub>3</sub>-) производилось на оборудовании *R&D Systems* (США), 3-нитротирозина (3-NT) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) выполнялось до и после ФН с помощью набора реагентов *Hycult biotech* (Нидерланды). Также исследован уровень ЛТ E<sub>4</sub> в моче с помощью иммуноферментного анализа (*Assay Designs*, США) с коррекцией по уровню креатинина.

Содержание NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>-, 3-NT в КВВ значимо различались у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом. Уровень 3-NT был значимо выше у спортсменов, обследованных в соревновательном периоде макроцикла. В этом периоде отмечена достоверно меньшая суммарная концентрация NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>-. У спортсменов с БФН определены значимо более низкий исходный уровень FeNO, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO<sub>2</sub>-. Уровень ЛТ E<sub>4</sub> был значимо выше у спортсменов в сравнении с контролем и не отличался в зависимости от наличия / отсутствия БФН. Выявлены отрицательные взаимосвязи исходного и постнагрузочного ОФВ<sub>1</sub> и уровня cys-ЛТ в моче.

Полученные результаты свидетельствуют о модификации респираторного метаболизма NO, а также увеличении продукции cys-ЛТ под действием интенсивной ФН в условиях низкой температуры окружающей среды у лыжников и биатлонистов.

**Ключевые слова:** биатлонисты; лыжники; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; фракция NO в выдыхаемом воздухе; NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>-; 3-нитротирозин, лейкотриен E<sub>4</sub>.

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), характеризуется снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на  $\geq 10\%$ , определенным во время или после физической нагрузки (ФН) [1, 2]. В группу риска по развитию БФН входят спортсмены, занимающиеся циклическими стайерскими видами спорта, повседневная активность которых связана длительными интенсивными ФН в условиях низких влажности и температуры окружающей среды (лыжные гонки, биатлон). Согласно рекомендациям экспертов, для диагностики данного синдрома следует использовать более чувствительные непрямые методики, провоцирующие повышение осмоларности золя, выстилающего реснитчатый эпителий респираторного тракта, что приводит к дегрануляции тучных клеток и инициации воспаления [1–3].

Оксид азота (NO) – значимый маркер воспаления при бронхообструктивных заболеваниях легких [4]. Современная методика неинвазивного воспроизводимого определения фракции NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) позволяет скринировать воспаление дыхательных путей у пациентов с респираторной патологией. Оценка интенсивности продукции NO также включает определение стабильных метаболитов NO: нитрит- (NO<sub>2</sub>-), нитрат-анионов (NO<sub>3</sub>-), продуктов нитрования аминокислот и белков [4]. Поскольку NO оказывает значимое воздействие на тонус бронхов и сосудов, логично предполагать его роль в реализации термального механизма патогенеза БФН, при котором развивается реактивная вазодилатация и гиперемия слизистой, повышение сосудистой проницаемости и отек в ответ на охлаждение поверхности респираторного тракта [1, 4, 5]. Действительно, по результатам исследований, проведенным у пациентов с бронхиальной астмой (БА), демонстрировавших БФН при использовании различных диагностических методик (тест с ФН, ингаляция маннитола, эукапническая гипервентиляция), уровень FeNO может рассматриваться в качестве его предиктора [6, 7]. Однако результаты исследований NO и его метаболитов у лиц с БФН без БА немногочисленны и неоднозначны.

В аспекте патогенеза БФН особый интерес также представляет метаболизм лейкотриенов (ЛТ) и его возможная модификация. Согласно опубликованным данным, цистеиниловые ЛТ (cys-ЛТ) играют ключевую роль в реализации БФН и бронхообструкции, вызванной вдыханием холодного воздуха [1, 2, 8]. Так, назначение антагонистов рецепторов cys-ЛТ у пациентов с БФН сопровождалось выраженным протективным эффектом с уменьшением интенсивности и частоты развития бронхообструкции [1, 2]. Целью данной работы было изучение показателей нитрозивного стресса, а также уровня мочевого экскреции cys-ЛТ E<sub>4</sub> у лыжников и биатлонистов с БФН.

## Материалы и методы

Обследование лыжников и биатлонистов – воспитанников детско-юношеских спортивных школ

олимпийского резерва – проводилось в рамках соревновательного ( $n = 78$ ) и подготовительного ( $n = 92$ ) периодов. Средний возраст обследованных спортсменов составил  $17,5 \pm 2,3$  года, число юношей и девушек, включенных в исследование на обоих этапах, было сопоставимо. Группу контроля составили здоровые добровольцы ( $n = 64$ ) сходной возрастной группы, не занимающиеся спортом профессионально.

Показатели функции внешнего дыхания, полученные с помощью спирографа *MasterScreen Pneumo* (Jaeger, Германия) оценивались исходно, на 1-й, 5-й, 10-й минутах после интенсивной тренировки на открытом воздухе продолжительностью до 60 мин при низких температурах. БФН регистрировался при снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> после ФН на  $\geq 10\%$  [1, 2].

Исходно и после тренировки определялись FeNO с помощью анализатора CLD 88 (*Eco Medics*<sup>®</sup>, Швейцария) совместно с устройством, освобождающим вдыхаемый воздух от NO (*Denox 88*). Процедура проводилась согласно рекомендациям Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного (ERS) обществ (2005) [9]. На этапе прескрининга из исследования были исключены спортсмены, у которых в течение последнего месяца отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) собирался до и после ФН, полученные образцы хранились при температуре  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Количественное определение NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>- на оборудовании *R&D Systems* (США) и 3-нитротирозина (3-NT) с помощью набора реагентов *Hycult biotech* (Нидерланды) выполнялось с использованием метода иммуоферментного анализа.

Образцы мочи для определения cys-ЛТ собирались в утренние часы, до выполнения теста с ФН, хранились при температуре  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Количественное определение конечного метаболита cys-ЛТ E<sub>4</sub> в моче выполнялось с помощью иммуоферментного анализа (*Assay Designs*, США), проводилась коррекция полученных результатов по уровню креатинина.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ *Statistica for Windows 10,0*. Данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего и 95%-ным доверительными интервалами. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применялся U-критерий Манна–Уитни, в связанных выборках – критерий Уилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивалась вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Разница значений считалась значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Особенности метаболизма NO в дыхательных путях у лыжников и биатлонистов

Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание 3-NT значимо различалось у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Показатели метаболизма NO у спортсменов и в группе контроля (M ± Se)**

Показатель	Спортсмены, n = 170	Группа контроля, n = 64	p
<b>До ФН</b>			
FeNO, ppb	14,0 ± 0,8	11,1 ± 0,7	0,03
V <sub>NO</sub> , нл / мин	40,6 ± 2,4	40,0 ± 2,1	0,07
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	10,2 ± 0,7	7,1 ± 0,7	< 0,01
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	3,8 ± 0,2	2,0 ± 0,1	< 0,01
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	6,3 ± 0,6	4,8 ± 0,7	< 0,01
3-NT, нг / мл	9,3 ± 0,9	3,7 ± 0,2	< 0,01
<b>После ФН</b>			
FeNO, ppb	12,0 ± 0,7	9,1 ± 0,6	0,02
V <sub>NO</sub> , нл / мин	34,4 ± 2,2	27,9 ± 2,0	0,09
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	9,2 ± 0,6	7,7 ± 0,9	< 0,01
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	3,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	< 0,01
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	5,5 ± 0,5	5,2 ± 0,7	0,12
3-NT, нг / мл	10,1 ± 0,9	3,7 ± 0,2	< 0,01
ΔFeNO**, %	-8,9 ± 3,5	-15,9 ± 2,8	0,83
ΔNO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -**, %	8,1 ± 6,4	33,0 ± 21,6	0,45
Δ3-NT**, %	54,3 ± 19,2	11,6 ± 8,3	0,90

Примечание: здесь и в табл. 2, 3: \* – суммарная концентрация нитратов и нитритов (СКНН) в КВВ; \*\* – разница показателя до и после ФН, рассчитанная по формуле: (показатель после ФН – показатель до ФН) / показатель до ФН × 100 %.

**Таблица 2**  
**Показатели метаболизма NO у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла (M ± Se)**

Показатель	Подготовительный период, n = 92	Соревновательный период, n = 78	p
<b>До тренировки на открытом воздухе при низких температурах</b>			
FeNO, ppb	12,6 ± 0,7	15,8 ± 1,6	0,09
V <sub>NO</sub> , нл / мин	36,5 ± 2,0	46,0 ± 4,8	0,07
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	10,8 ± 0,86	7,5 ± 0,9	0,01
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	4,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4	0,01
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	6,8 ± 0,8	4,4 ± 0,7	0,14
3-NT, нг / мл	8,1 ± 1,0	14,8 ± 0,9	< 0,01
<b>После тренировки на открытом воздухе при низких температурах</b>			
FeNO, ppb	10,4 ± 0,6	13,9 ± 1,5	0,07
V <sub>NO</sub> , нл / мин	29,3 ± 1,7	40,6 ± 4,4	0,02
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	9,8 ± 0,8	6,3 ± 0,4	< 0,01
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	3,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	0,07
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	5,9 ± 0,6	3,6 ± 0,4	0,04
3-NT, нг / мл	8,9 ± 1,0	16,2 ± 1,2	< 0,01
ΔFeNO**, %	-10,0 ± 5,5	-8,8 ± 5,3	0,61
ΔNO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -**, %	7,3 ± 7,1	12,2 ± 15,1	0,99
Δ3-NT**, %	61,0 ± 22,6	17,3 ± 10,5	0,45

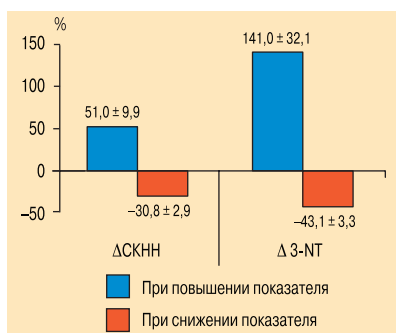


Рис. 1. Динамика метаболитов NO в КВВ в ответ на ФН при низких температурах

**Таблица 3**  
**Сравнительная характеристика NO и его метаболитов у спортсменов с БФН и без такового (M ± Se)**

Показатель	Спортсмены с БФН	Спортсмены без БФН	p
<b>До тренировки на открытом воздухе при низких температурах</b>			
FeNO, ppb	9,4 ± 2,1	14,2 ± 0,8	0,03
V <sub>NO</sub> , нл / мин	27,2 ± 6,2	41,4 ± 2,5	0,02
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	13,2 ± 4,0	10,0 ± 0,7	0,21
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	5,1 ± 0,8	3,7 ± 0,2	0,03
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	8,1 ± 3,4	6,2 ± 0,6	0,68
3-NT, нг / мл	11,5 ± 3,6	9,2 ± 0,9	0,47
<b>После тренировки на открытом воздухе при низких температурах</b>			
FeNO, ppb	8,5 ± 1,9	12,2 ± 0,8	0,14
V <sub>NO</sub> , нл / мин	24,9 ± 5,7	35,0 ± 2,3	0,16
NO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, мкмоль / л	13,6 ± 3,6	8,9 ± 0,6	0,08
NO <sub>2</sub> -, мкмоль / л	4,1 ± 0,8	3,3 ± 0,2	0,19
NO <sub>3</sub> -, мкмоль / л	7,9 ± 3,0	5,4 ± 0,5	0,50
3-NT, нг / мл	12,0 ± 4,1	10,0 ± 0,9	0,55
ΔFeNO**, %	-0,7 ± 22,0	-10,0 ± 3,9	0,69
ΔNO <sub>2</sub> - / NO <sub>3</sub> -*, %	23,6 ± 43,0	7,3 ± 6,4	0,92
Δ3-NT**, %	31,2 ± 45,0	55,7 ± 20,2	0,97

Уровень 3-NT был значимо выше у спортсменов, обследованных в соревновательном периоде макроцикла. Напротив, в этом периоде отмечено достоверно меньшее содержание NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>- в КВВ (табл. 2).

Исследование динамики динамики уровня NO<sub>2</sub>- / NO<sub>3</sub>- и 3-NT в КВВ в ответ на ФН при низких температурах позволило выявить следующую особенность: в случае повышения содержания после ФН оно было более выраженным, нежели снижение показателей (рис. 1).

У спортсменов с диагностированным БФН определен значимо более низкий исходный уровень FeNO (табл. 3). В этой группе отмечено более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO<sub>2</sub>-.

### Метаболизм сус-ЛТ у спортсменов

Поскольку сус-ЛТ играют важную роль в развитии и поддержании бронхоконстрикции и воспаления в дыхательных путях, особый интерес представляет уровень конечного стабильного продукта метаболизма сус-ЛТ (ЛТ E<sub>4</sub>) в моче у обследованных спортсменов, ежедневные тренировки которых связаны с продолжительной экспозицией сухого холодного воздуха. На рис. 2 продемонстрирована сравнительная характеристика уровня ЛТ E<sub>4</sub> у обследованных пациентов.

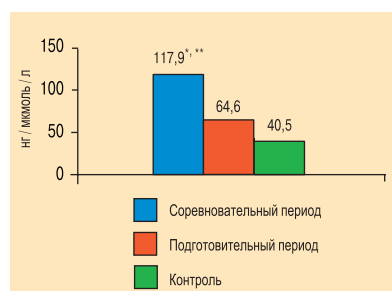


Рис. 2. Содержание ЛТ E<sub>4</sub> в моче обследованных спортсменов и в группе контроля  
Примечание: \* – p < 0,01 по сравнению с группой контроля; \*\* – p < 0,05 по сравнению с подготовительным периодом.

Уровень *cys*-ЛТ не отличался у спортсменов с наличием и отсутствием БФН, что может быть обусловлено малым объемом выборки спортсменов с диагностированной бронхообструкцией.

Выявлены отрицательные взаимосвязи основных объемно-скоростных спирометрических показателей и уровня *cys*-ЛТ в моче (рис. 3).

### Результаты и обсуждение

Период полураспада молекулы NO составляет 1–5 с. Взаимодействие NO с различными молекулярными мишенями – важнейший путь его метаболизма и инактивации. Наиболее значимо взаимодействие NO с супероксид-анионом (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) с образованием пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) – молекулы с большим потенциалом цитотоксичности. Другой ключевой механизм инактивации NO *in vivo* – реакция с молекулярным кислородом с образованием NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, который в присутствии гемопroteинов окисляется до NO<sub>3</sub><sup>-</sup> [4]. Также была продемонстрирована реакция NO с тиолсодержащими белками (альбумин, тканевой активатор плазминогена) с образованием S-нитрозотиолов, представляющих собой резервные источники NO [5]. В дополнение к показателю NO<sub>2</sub><sup>-</sup> / NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, к биомаркерам нитрозивного стресса и промежуточным продуктам метаболизма реактивных форм азота *in vivo* относится 3-NT [4, 5], поскольку аминокислота тирозин наиболее восприимчива к нитрованию данными соединениями.

Как до, так и после теста с ФН суммарная концентрация нитритов и нитратов содержание 3-NT

были значимо выше у спортсменов по сравнению с лицами, не занимающимися спортом профессионально. В настоящее время насчитывается небольшое число опубликованных исследований, в которых изучалась динамика метаболитов NO в респираторном тракте у спортсменов. Большая часть работ состоит в определении данных соединений в плазме. Так, *M.S.Rohalu et al.* продемонстрировано повышение плазменной концентрации 3-NT после ФН у здоровых [10]. Полученная динамика показателя объясняется инициацией оксидативного и нитрозивного стресса в результате ФН.

Влияние ФН на оксидативный статус респираторного тракта у здоровых бегунов-марафонцев в зависимости от длины пройденной дистанции была исследована *O.F.Araneda et al.* [11]. После бега на расстояние 10 км значимые изменения показателей H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> отсутствовали. Достоверное увеличение уровня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в КВВ спортсменов определялось через 20 и 80 мин после преодоления дистанции в 21 и 42 км. При этом содержание малонового диальдегида оставалось неизменным. В целом показатели ΔNO<sub>2</sub> и ΔH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> положительно коррелировали с продолжительностью дистанции бега при отрицательной взаимосвязи данного показателя с ΔpH. Установлено, что при интенсивных длительных ФН увеличивается уровень прооксидантов в респираторном тракте при отсутствии динамики перекисного окисления липидов.

Природа повышения NO<sub>выд.</sub> и более высоких концентраций его метаболитов в КВВ профессиональных спортсменов неоднозначна. С одной стороны,

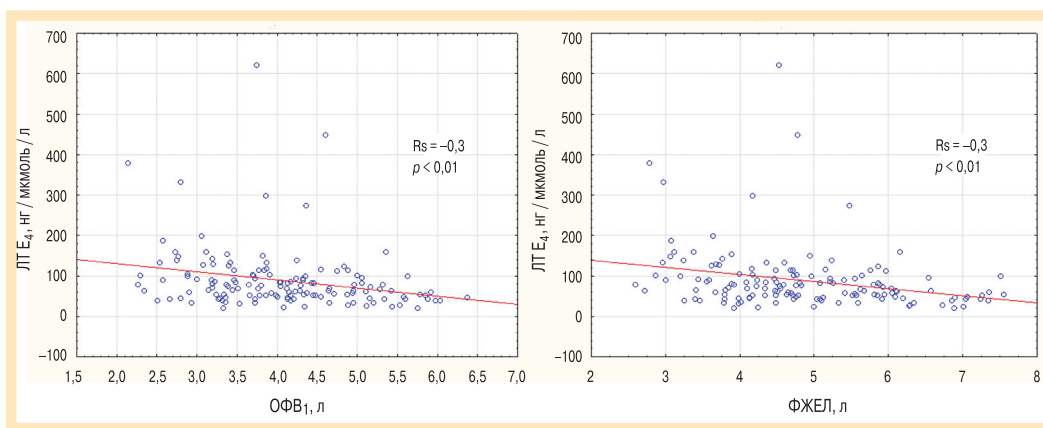


Рис. 3. Корреляции между уровнем ЛТ E<sub>4</sub> в моче и исходными показателями спирометрии

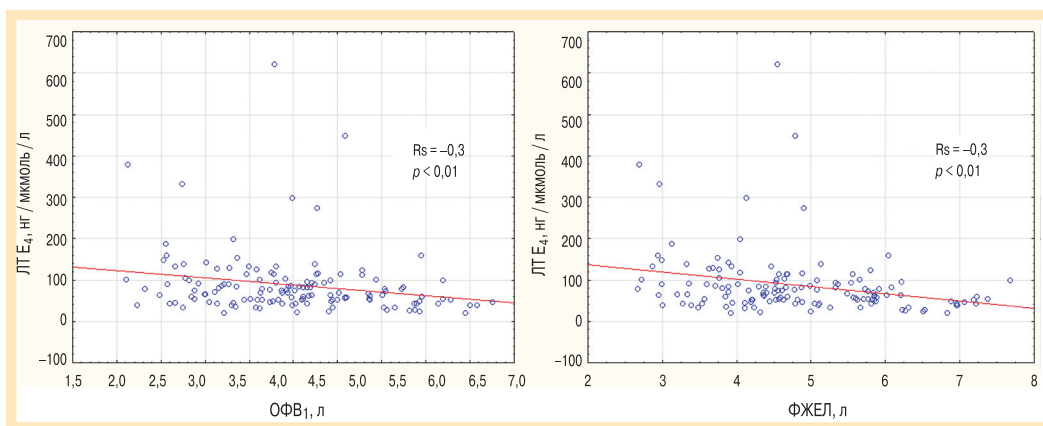


Рис. 4. Корреляции между уровнем ЛТ E<sub>4</sub> в моче и показателями спирометрии после ФН

логичным представляется интерпретация полученных результатов в связи с персистирующим воспалением слизистой дыхательных путей, связанным с повторяющимися эпизодами ее иссушения (гиперосмолярности) и охлаждения [1–3, 12–15]. В качестве аргументов можно привести широкую распространенность бронхообструктивной патологии среди лыжников [3], более высокие уровни  $\text{NO}_{\text{выд}}$  у пациентов с БА [16], активацию цитокинового воспаления и экспрессии NO-синтазы в дыхательных путях у лошадей после интенсивного бега при температуре ниже нулевой отметки [14], увеличение количества гранулоцитов и макрофагов в бронхах у здоровых добровольцев после бега при температуре  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  [15]. С другой стороны, широко известна и физиологическая роль NO в респираторном тракте: регуляция базального тонуса и проницаемости сосудов, модуляция реактивности бронхов, антимикробная защита [5, 9].

У обследованных спортсменов с БФН FeNO в выдыхаемом воздухе до ФН была значимо ниже, а уровень  $\text{NO}_2^-$  в КВВ — достоверно выше показателей в группе спортсменов без БФН. Если роль FeNO<sub>выд</sub> при атопической БА в сочетании с БФН несомненна, имеет объемную доказательную базу и рассматривается в качестве предиктора БФН, то ее роль при изолированной субклинической БФН в спорте остается дискутабельной.

Подтверждением неоднозначной интерпретации FeNO у спортсменов и, отчасти, объяснением более низких показателей у обследованных лиц с БФН являются результаты исследования *M.Voutilainen et al.* [17] по оценке FeNO в качестве предиктора бронхиальной гиперреактивности и БА у 87 атлетов и 87 лиц с респираторными симптомами, не занимающихся спортом. У спортсменов не выявлено взаимосвязи между повышенным уровнем  $\text{NO}_{\text{выд}}$  (30 ppb) и функциональными критериями БА (метахолиновый тест, эукапническая гипервентиляция). Чувствительность и специфичность параметра составили 55 и 71 % соответственно. Напротив, у лиц, не занимающихся спортом, продемонстрирована значимая ассоциация  $\text{NO}_{\text{выд}}$  с функциональными критериями БА. Вероятно, регулярные ФН оказывают дополнительное влияние на продукцию NO в респираторном тракте у спортсменов, что следует принимать во внимание при интерпретации показателя  $\text{NO}_{\text{выд}}$  в данной популяции.

В настоящем исследовании также определены особенности содержания метаболитов NO в КВВ спортсменов в различные периоды годового цикла тренировки. В соревновательном периоде выявлено достоверно большее содержание 3-NT в КВВ. Вместе с тем в этом периоде отмечено достоверно меньшее содержание  $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$  в КВВ при сопоставимых с подготовительным периодом значениях  $\text{NO}_{\text{выд}}$ . В соответствии с современными представлениями о метаболизме NO достоверное снижение  $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$  к соревновательному периоду, вероятно, связано с "дефицитом потребления", т. е. их расходом на нитрование тирозина (рис. 5).

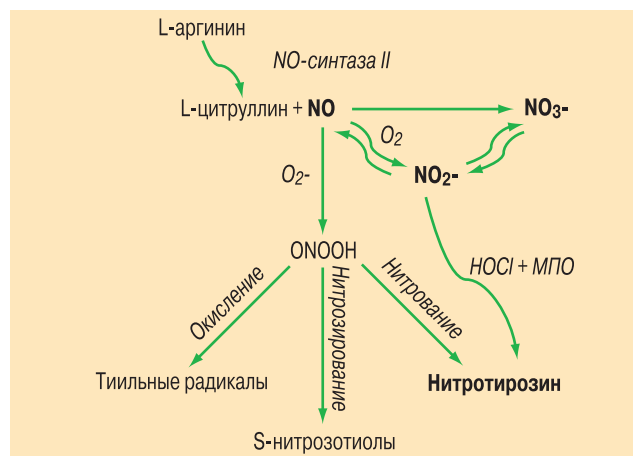


Рис. 5. Метаболизм NO, синтез активных соединений азота: ONOOH — пероксиазотистая кислота; MPO — миелопероксидаза; HOCI — хлорноватистая кислота

Помимо модулирующего воздействия на респираторный метаболизм NO, важным аспектом влияния интенсивных продолжительных нагрузок на слизистую бронхов у лыжников и биатлонистов является повторяющееся повреждение эпителия респираторного тракта, инициирующее воспаление [2, 12]. При увеличении количества нейтрофилов и слущенного цилиндрического эпителия в мокроте у представителей многих видов спорта данное предположение подтверждается [12]. Нейтрофилия, вероятно, носит вторичный характер по отношению к десквамации бронхиального эпителия при интенсивной ФН. При этом нейтрофилы, привлеченные в слизистую дыхательных путей, наряду с альвеолярными макрофагами индуцируют выработку *сус*-ЛТ.

## Заключение

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована ключевая роль *сус*-ЛТ в патогенезе бронхообструкции при БА в сочетании с БФН [1, 2, 8]. Так, ЛТ В<sub>4</sub> обладает способностью активировать процессы хемотаксиса лейкоцитов, адгезии нейтрофилов к эндотелию, высвобождения протеаз и образования супероксида нейтрофилами, что выражается в усилении проницаемости капилляров. ЛТ С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> вызывают спазм гладкой мускулатуры, миграция эозинофилов в очаг воспаления, гиперсекреция слизи, пролиферация гладкомышечных элементов стенки бронхов [8].

Увеличение продукции *сус*-ЛТ нейтрофилами и альвеолярными макрофагами, инфильтрирующими слизистую бронхов, в условиях чередующихся процессов повреждения и репарации респираторного эпителия, вероятно, служит причиной более высокого уровня ЛТ E<sub>4</sub> у спортсменов в сравнении с группой контроля. При этом соревновательный период, являющийся заключительным этапом наиболее интенсивной части годового тренировочного цикла лыжников и биатлонистов, закономерно характеризовался значимо более высокими показателями ЛТ E<sub>4</sub> в моче. Несмотря на отсутствие достоверных различий по данному показателю между

спортсменами с наличием и отсутствием БФН, что может быть обусловлено малым объемом выборки атлетов с диагностированной бронхообструкцией, определены отрицательные взаимосвязи между ЛТ E<sub>4</sub> и ОФВ<sub>1</sub> вследствие указанных механизмов действия суз-ЛТ в респираторном тракте.

Таким образом, в результате проведенного исследования предполагается модификация респираторного метаболизма NO, а также увеличение продукции суз-ЛТ под действием интенсивной ФН в условиях низкой температуры окружающей среды у лыжников и биатлонистов. Полученные данные не позволяют рассматривать FeNO в выдыхаемом воздухе в качестве предиктора субклинической БФН без БА у спортсменов.

## Литература / References

1. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (6): 1–47.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46 (6): 391–396.
3. Larsson K., Ohlson P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br. Med. J.* 1993; 307 (6915): 1326–1329.
4. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2009; 1: 34–38. / Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Oxidative disorders in respiratory diseases and current approach to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2009; 1: 34–38 (in Russian).
5. Ricciardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003; 58: 175–182.
6. Chinellato I., Piazza M., Peroni D. et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (8): 1190–1196.
7. Grzelewski T., Grzelewska A., Majak P. et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma. *Nitric Oxide.* 2012; 27 (2): 82–87.
8. Bikov A., Gajdócsi R., Huszár É. et al. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patients. *J. Asthma.* 2010; 47 (9): 1057–1062.
9. ATS / ERS Recommendations for standardized procedures for the online and Offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
10. Rohalu M.S., Aldred S. Assessment of 3-nitrotyrosine formation in response to moderate intensity exercise in healthy young adults. *Life Sciences* 2007. *Proc. Life Sci.* 2007; PC84 poster communications.
11. Araneda O.F., Guevara A.J., Contreras C. et al. Exhaled breath condensate analysis after long distance races. *Int. J. Sports Med.* 2012; 33 (12): 955–961.
12. Kippelen P., Fitch K.D., Anderson S.D. et al. Respiratory health of elite athletes – preventing airway injury: a critical review. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46: 471–476.
13. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int. J. Circumpolar Hlth.* 2007; 66 (2): 91–100.
14. Davis M.S., Malayer J.R., Vandeventer L. et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (6): 2132–2136.
15. Belda J., Ricart S., Casan P. et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br. J. Sports Med.* 2008; 42: 244–248.
16. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D. et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006; 61 (9): 817–827.
17. Voutilainen M., Malmberg L.P., Vasankari T. et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (4): 347–353.

### Информация об авторах

Никитина Лидия Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: lidiya\_nikitina@mail.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Петровский Федор Игоревич – д. м. н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru

Гасымова Самира Шакировна – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом иммунологии и клинической иммунологии ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: samira\_gasymova@mail.ru

Петровская Юлия Аманжоловна – к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru

Котлярова Валентина Николаевна – к. м. н., доцент, зав. кафедрой терапии факультета ПДО ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: KotlyarovaVN@yandex.ru

Шашкова Татьяна Владимировна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО ХМАО – Югра "ХМГМА"; тел. / факс: (3467) 32-45-88; e-mail: smetanenko@mail.ru

Поступила 02.04.14

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.233-009.12-02:796/799