

Л.Ю.Никитина<sup>1</sup>, Ф.И.Петровский<sup>1</sup>, С.К.Соодаева<sup>2</sup>

## Оксидативный стресс и бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в спорте высоких достижений: существует ли взаимосвязь?

1 – ГОУ ВПО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия: 628011, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40;

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

L.Yu.Nikitina, F.I.Petrovsky, S.K.Soodaeva

## Oxidative stress and exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes: does the interrelation exist?

**Key words:** exercise-induced bronchoconstriction, exhaled nitric oxide, oxidative stress, sport.

**Ключевые слова:** бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, оксид азота в выдыхаемом воздухе, оксидативный стресс, спорт.

Синдром бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН), характеризуется внезапно развивающимся транзиторным сужением дыхательных путей, возникающим во время выполнения нагрузки или (чаще) после ее завершения [1]. Объективным подтверждением БФН служит снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) после физической нагрузки на  $\geq 10\%$ , определенное в 2 последовательных измерениях. Важно отметить, что клинические симптомы не должны рассматриваться в качестве основных предикторов БФН [1, 2]. Некорректно полагаться исключительно на симптоматику, т. к. это может привести к гиподиагностике асимптомного варианта данного состояния [3, 4]. Более того, ряд заболеваний и патологических состояний (дисфункция голосовых связок, сердечная недостаточность, первичная легочная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, аритмия) проявляются сходными симптомами одышки / затрудненного дыхания в ответ на нагрузку [4]. Для достоверной регистрации снижения ОФВ<sub>1</sub> в арсенале врача присутствуют прямые (провокационный тест с метахолином, гистамином) и не прямые методы (тест с дозированной физической нагрузкой, тест эукапнической гипервентиляции, тест с ингаляцией

маннитола), причем для регистрации БФН предпочтительны не прямые методы [3]. Интересен тот факт, что примерно у 50 % лиц с БФН существует период рефрактерности, возникающий сразу после эпизода БФН и продолжающийся 2–3 ч, в течение которых дополнительная нагрузка не приводит к развитию повторной бронхообструкции или приводит к менее интенсивному снижению ОФВ<sub>1</sub> [4]. У таких пациентов рефрактерный период может также следовать и за физической нагрузкой меньшей интенсивности, не вызывающей развития БФН. Это может иметь большое значение для разработки нефармакологических подходов к профилактике БФН у спортсменов перед соревнованиями [5].

Бронхоспазм в ответ на нагрузку регистрируется у большинства (до 90 %) пациентов с астмой, но также встречается и при ее отсутствии [1, 6]. Причем чем тяжелее протекает заболевание, тем хуже оно контролируется, тем чаще развивается БФН [1, 6]. Термин "астма, индуцированная физической нагрузкой", по мнению экспертов, не должен более использоваться, т. к. нагрузка не может индуцировать астму, а является триггером симптомов заболевания [4].

Общая распространенность БФН в популяции изучена недостаточно. В большинстве исследований

**Таблица 1**  
**Распространенность БФН при различных видах спорта**

Провокационный тест	Вид спорта	Доля спортсменов, имеющих БФН, %	Литературный источник
Эукапническая гипервентиляция	Фитнесс	19	Mannix E.T. et al., 2003 [9]
	Атлеты	38	Mannix E.T. et al., 2004 [10]
		35	Parsons J. et al., 2007 [11]
Физическая нагрузка / метахолин	Лыжники	37,5 / 8,3	Stensrud T. et al., 2007 [12]
Физическая нагрузка	Фигурное катание	35	Mannix E.T. et al., 1996 [13]
Эукапническая гипервентиляция / физическая нагрузка	Зимние виды спорта	45 / 29	Rundell K.W. et al., 2004 [14]

не происходит четкой дифференцировки пациентов с астмой в сочетании с БФН и лиц с БФН без астмы. Давно известен факт значительно большей распространенности БФН среди спортсменов атлетических видов спорта высоких достижений, в особенности среди тех из них, кто соревнуется на длинные дистанции [7, 8]. В таблице представлена распространенность БФН при различных видах спорта. Так, в исследовании *E. Mannix* с использованием для регистрации БФН непрямого метода эукапнической гипервентиляции у 212 обследованных без симптомов астмы частота БФН составила 19,4 % [9]. При использовании этого же провокационного теста у молодых атлетов частота выявления БФН составила 35–38 % (таблица). Высокая распространенность БФН при использовании не прямых методов отмечена у лыжников и фигуристов (таблица).

### Патофизиологические механизмы БФН

В состоянии покоя полноценное кондиционирование (очищение, согревание и увлажнение) вдыхаемого воздуха осуществляется слизистой полости носа. При физической нагрузке по мере увеличения минутной вентиляции на  $\geq 30$  л происходит переключение с носового дыхания на дыхание ртом [15]. Количество порядков нижних дыхательных путей, необходимое для полноценного кондиционирования воздуха, зависит от минутной вентиляции, влажности и температуры вдыхаемого воздуха, температуры слизистой дыхательных путей и способности жидкости, выстилающей эпителий бронхов, к увлажнению воздуха [15]. Наиболее значимым фактором, определяющим выраженность БФН, является влажность вдыхаемого воздуха, а также уровень минутной вентиляции, достигаемый и поддерживаемый в течение физической нагрузки [4]. Чем ниже влажность вдыхаемого воздуха и больше уровень вентиляции, тем больше вероятность развития БФН у предрасположенных лиц. Общая площадь поверхности дыхательных путей и поверхностной жидкости достаточно велика ( $3\ 100\text{ см}^2$ ), благодаря чему поступления некондиционированного воздуха в альвеолы не происходит [4]. Напротив, общая площадь поверхности дыхательных путей первых 10 порядков достаточно мала (около  $190\text{ см}^2$ ), а объем жидкости, покрывающей эпителий этих бронхов, составляет всего 1 мл [4]. Полноценное кондиционирование холодного воздуха проходит с участием дыхательных путей  $< 12$ -го порядка (диаметром  $< 1\text{ мм}$ ), именно эти дыхательные пути особенно чувствительны к неблагоприятному воздействию некондиционированного воздуха [4]. Вовлечение периферических дыхательных путей в процесс кондиционирования воздуха является особенно важным для развития БФН, т. к. количество тучных клеток здесь существенно больше [4]. Именно эти клетки представляют собой основной источник провоспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены, простагландины). Гипервентиляция сухого воздуха за счет испарения приводит к повышению осмоляр-

ности жидкости, покрывающей дыхательные пути, что способствует притоку в клетки ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  [1]. Пассивно следующий за  $\text{Cl}^-$  внутрь тучных клеток  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает их дегрануляцию и высвобождение медиаторов, итогом чего является бронхоконстрикция (осмотический механизм) [1]. В дополнение к этому, охлаждение слизистой является вазоконстрикторным стимулом, приводящим к реактивной гиперемии и дилатации сосудов слизистой (термальный механизм) [1]. Следует отметить, что термальный механизм не рассматривается в качестве ведущего механизма в развитии бронхоспазма, вызванного нагрузкой, и играет второстепенную роль в его реализации [4]. Таким образом, гиперосмолярность и, в меньшей степени, охлаждение слизистой – 2 независимые составляющие патогенеза БФН.

### Роль оксидативного стресса в патогенезе БФН

Важная роль в развитии и поддержании бронхообструкции принадлежит окислительному стрессу, вызываемому аэрополлютантами, поступающими в дыхательные пути в условиях нагрузочной гипервентиляции [2, 4, 7]. Увеличение продукции активных форм кислорода происходит одновременно с повышенным потреблением и истощением резерва антиоксидантов [16, 17]. Вклад оксидативного стресса в механизмы патогенеза таких заболеваний, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хорошо изучен [18]. Прогрессирующее увеличение образования активных форм кислорода (АФК) (гидроксильный радикал, пероксинитрит, гипохлорит) приводит к необратимым изменениям важнейших компонентов клеток – белков, липидов, нуклеиновых кислот [2, 18, 19]. Провоспалительные эффекты оксидантов и их регулирующее влияние на внеклеточный метаболизм связаны со способностью модифицировать активность ядерного транскрипционного фактора- $\kappa\text{B}$ , активирующего протеина 1 с последующей стимуляцией экспрессии генов провоспалительных цитокинов [18, 20]. Каскад свободнорадикальных реакций проявляется клиникой бронхообструкции, нарушением проницаемости сосудистой стенки. Вызванные окислительным стрессом повреждения охватывают все структуры респираторного тракта (стенки воздухоносных путей, легочную ткань, микроциркуляторное русло, жидкость, покрывающую эпителий, альвеолоциты), а также антипротеазы, фагоциты [18]. Поэтапная схема повреждающего действия АФК в респираторном тракте представлена на рис. 1. При воздействии АФК на жидкость, покрывающую эпителий, происходит повышение вязкости мокроты вследствие образования дисульфидных водородных связей между молекулами муцина и их полимеризации с возрастанием гидрофобности мокроты и изменением соотношения фракций золя и геля в сторону последнего [18]. Эти события сопровождаются нарушением мукоцилиарного клиренса, активацией кашлевого рефлекса, возрастающим риском инфицирования дыхательных путей [13]. В последующем происходит

запуск перекисного окисления липидов (ПОЛ) с эксудацией и воспалением в дыхательных путях. Окислительное повреждение белков и гликопротеинов приводит к модификации активности рецепторов, инактивации ферментов, повреждению тканей с развитием клиники бронхиальной гиперреактивности [18].

Известно, что активный тренировочный процесс сопровождается выраженным окислительным стрессом, что было показано во многих исследованиях [1, 4, 16]. Инициация оксидативного стресса в условиях гипервентиляции происходит при экспозиции мощного оксиданта озона, образующегося при фотохимической реакции с участием углеводорода и окислов азота, а также твердых частиц, образующихся при сгорании топлива и других разнообразных аэрополлютантов [21]. Ранее было показано, что вдыхание высоких концентраций твердых частиц ассоциировано с увеличением частоты обращений за неотложной помощью, частоты использования  $\beta_2$ -агонистов и бронхоконстрикции в ответ на физическую нагрузку у пациентов с астмой и без нее [21–23]. Повышенный уровень твердых частиц во вдыхаемом воздухе характерен для некоторых видов спорта. Так, например, высокое содержание твердых частиц зарегистрировано в воздухе крытых ледовых

арен, что связано с использованием специализированной техники для шлифовки льда, и в воздухе атлетических трасс, пролегающих поблизости от автомобильных магистралей [4].

Провоспалительное воздействие аэрополлютантов на респираторный тракт может проявляться в большей мере при генетически обусловленной недостаточной активности ядерного эритроидного р-45-связанного фактора 2 (Nrf2) [24]. Данный транскрипционный фактор регулирует экспрессию генов антиоксидантов и детоксикантов в клетках организма [24]. В условиях оксидативного стресса редокс-чувствительный фактор Nrf2 активируется, отщепляясь от цитозольного ингибитора Keap 1, и поступает в ядро, индуцируя транскрипцию генов антиоксидантов [24, 25]. В исследовании *M.A. Williams et al.* было изучено влияние аэрополлютантов на дендритные клетки мышей [26]. Экспозиция аэрополлютантов при генетической делеции Nrf2 в дендритных клетках была ассоциирована с развитием оксидативного стресса и активной продукцией провоспалительных цитокинов [26]. Кроме того, по данным *D.M. Walters et al.* вдыхание аэрополлютантов (твердых частиц) мышами сопровождалось появлением астмоподобных симптомов, увеличением количества эозинофилов и цитокинов Th2-профиля в брон-

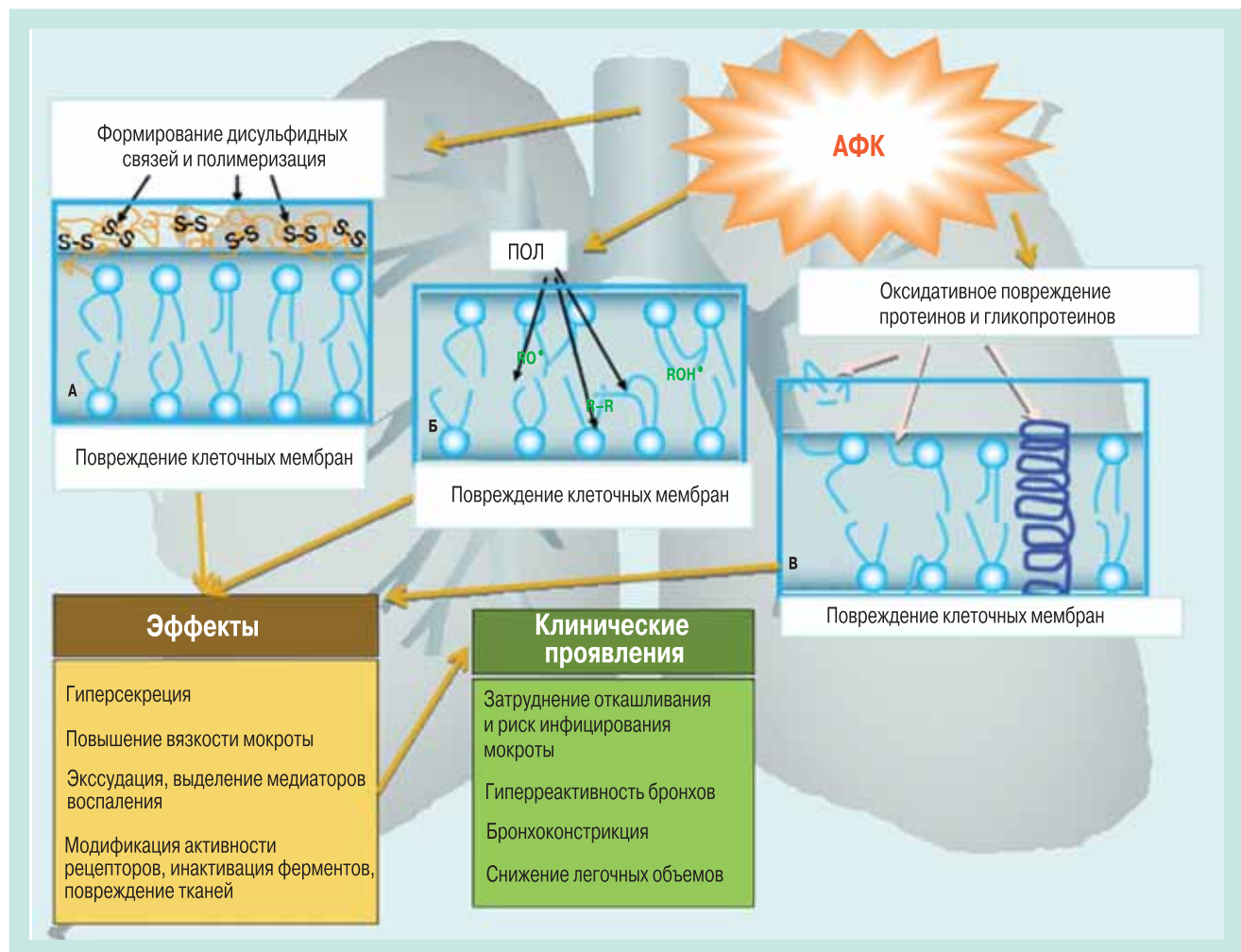


Рис. 1. Основные этапы повреждающего воздействия активных форм кислорода на респираторный тракт [13]



хоальвеолярном лаваже [27]. Полученные результаты свидетельствуют о важной физиологической роли Nrf2 в контроле аллергического воспаления респираторного тракта. Таким образом, инициация оксидативного стресса под действием аэрополлютантов включает в себя как непосредственное увеличение уровня прооксидантов в дыхательных путях, так и опосредованную активацию экспрессии генов провоспалительных цитокинов Th2-профиля и перекисного окисления в условиях генетически обусловленного дефицита транскрипционного фактора Nrf2 и недостаточного уровня эндогенных антиоксидантов.

Предположение о существовании взаимосвязи оксидативного стресса и БФН подтверждают результаты исследования, выполненного *M.Barreto et al.*, которое было посвящено изучению неинвазивного показателя оксидативного стресса 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха до и после стандартного нагрузочного теста у детей и взрослых с астмой [28]. Базальный уровень 8-изопростана коррелировал со снижением ОФВ<sub>1</sub> после нагрузки, оставался неизменным после теста и был достоверно больше в группе пациентов с БФН по сравнению с таковым при его отсутствии [28]. Опубликованы данные и о существовании гендерных отличий параметров оксидативного стресса у атлетов. Исследование *V.Dopsaj et al.* было посвящено изучению взаимосвязи показателей транспорта / депонирования железа (ферритин, трансферин) и маркеров оксидативного стресса у 138 атлетов (73 женщины и 65 мужчин) [29]. Установлены достоверно более высокие уровни показателей супероксиддисмутазы, липидных гидропероксидов, продуктов перекисного окисления белков у женщин по сравнению с мужчинами [29]. Выявлена отрицательная взаимосвязь уровня ферритина и трансферина крови с показателями оксидативного стресса [29]. Таким образом, продемонстрирована большая приверженность спортсменок к развитию оксидативного стресса, при этом уровень ферритина может вносить вклад в половые различия по показателям оксидативного стресса у атлетов.

### Взаимосвязь уровня фракционированного оксида азота в выдыхаемом воздухе с БФН у пациентов с астмой и здоровых лиц

В реализации оксидативного стресса, наряду с активными формами кислорода, участвуют активные формы азота (АФА) — радикальные и нерадикальные соединения, родоначальником которых является синтезируемый NO-синтазами оксид азота (NO) [16]. К АФА относят сам NO, пероксинитрит анион (ONOO<sup>-</sup>) и др. (рис. 2.) [12].

В норме после эпизода гипервентиляции, вызванной физической нагрузкой, происходит снижение уровня фракционированного NO в выдыхаемом воздухе (NO<sub>выд.</sub>) [30]. Этот факт лежит в основе рекомендации ATS / ERS 2005 г. об отказе от нагрузки накануне исследования данного показателя [30]. Однако у пациентов с БФН динамика уровня NO<sub>выд.</sub> после

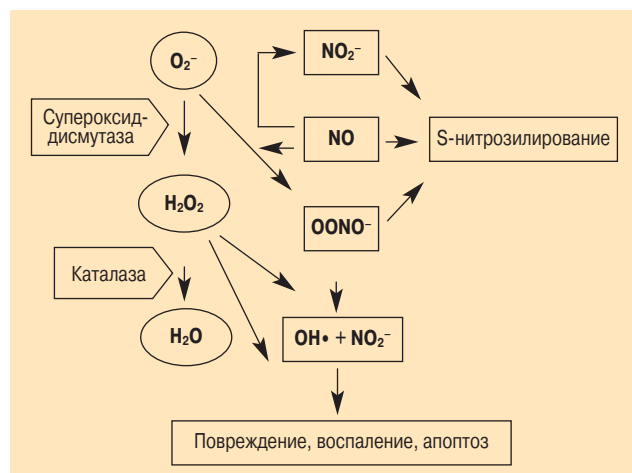


Рис. 2. Взаимодействие между активными формами кислорода и активными формами азота (*Hisatoshi Sugiura, Masakazu Ichinose, 2011*) [12].

провокационного тестирования несколько иная. Так, в исследовании *M.Scollo et al.* у детей, больных астмой и демонстрировавших БФН после тредмил-тестирования, отмечен достоверно больший исходный уровень NO<sub>выд.</sub> по сравнению со здоровыми детьми [6]. Показатель NO<sub>выд.</sub> у пациентов с астмой и БФН оставался высоким и после теста с нагрузкой, в группе контроля он был стабильно низким [6]. Уровень NO<sub>выд.</sub> до нагрузки коррелировал с выраженностью постнагрузочной бронхообструкции [6]. Таким образом, по мнению авторов, уровень NO может выступать в качестве предиктора БФН [6].

Заслуживает внимания результат работы *S.M.ElHawany et al.*, в которой приняли участие 50 пациентов с подозрением на БФН (эпизоды одышки при нагрузке), но без анамнеза атопии и диагноза астмы [31]. Установлено, что при исходном уровне NO<sub>выд.</sub> < 12 ppb пациенты не демонстрировали значимого снижения ОФВ<sub>1</sub> после тредмил-теста и наоборот, у пациентов с задокументированным БФН исходные показатели NO<sub>выд.</sub> были > 12 ppb [31]. Следовательно, уровень NO<sub>выд.</sub> может служить суррогатным маркером БФН.

Большой научно-практический интерес представляют исследования, посвященные изучению динамики неинвазивных показателей воспаления, функции внешнего дыхания у здоровых спортсменов в ответ на интенсивную физическую нагрузку.

В исследовании *M.R.Bonsignore et al.* изучался NO<sub>выд.</sub> и количество сегментоядерных нейтрофилов в индуцированной мокроте здоровых атлетов-марафонцев с целью определения влияния длительной нагрузки на данные показатели [32]. Установлено достоверное повышение уровня NO<sub>выд.</sub> у атлетов после преодоления марафонской дистанции; исходное и постнагрузочное количество нейтрофилов в мокроте спортсменов было достоверно больше такового у здоровых представителей группы контроля, не занимающихся спортом [32]. Следовательно, NO может модулировать воспалительные изменения в дыхательных путях, связанные с физической нагрузкой [32].

На вопрос о генезе нейтрофилии мокроты у здоровых марафонцев попробовали ответить *L. Chimenti et al.*, изучив клеточный состав мокроты, наличие признаков апоптоза клеток, уровень интерлейкина-8 (IL-8) в мокроте и протеина клеток Клара (СС-16, маркера проницаемости микроциркуляторного русла легких) [33]. Установлено достоверное увеличение количества клеток цилиндрического эпителия бронхов с признаками апоптоза, показателя СС-16 и удвоение уровня IL-8 в мокроте у обследованных после соревнований по сравнению с исходными показателями, однако количество нейтрофилов в мокроте спортсменов оставалось неизменным [33]. Причем по данным корреляционного анализа была определена положительная взаимосвязь уровня IL-8 с количеством реснитчатых клеток в образцах индуцированной мокроты [33]. Приведенные данные свидетельствуют о повреждающем действии продолжительной физической нагрузки на цилиндрический эпителий бронхов. Нейтрофилия мокроты у атлетов, вероятно, носит вторичный характер по отношению к десквамации бронхиального эпителия при интенсивной физической нагрузке [33]. В свою очередь, индукция повреждения тканей и апоптоза клеток происходит с участием АФА (рис. 2) [17]. Нейтрофильный характер мокроты отмечен также у пловцов, причем содержание нейтрофилов коррелировало с бронхиальной гиперреактивностью и продолжительностью спортивной карьеры [8].

Роль NO и эндотелина-1 (ЭТ-1) в генезе БФН у футболистов изучена в работе *Ö. Kasımay et al.* В рамках исследования определяли уровень малонового диальдегида (МДА), NO, ЭТ-1 и глутатиона в сыворотке крови исходно и после стандартного тредмил-теста [34]. У 8 из 43 обследованных был выявлен БФН. В группе здоровых футболистов нагрузка приводила к достоверному снижению NO, ЭТ-1 крови, МДА, что сопровождалось статистически значимым повышением уровня глутатиона [34]. В группе спортсменов с БФН, напротив, отмечено повышение показателей NO, ЭТ-1 крови, МДА в ответ на нагрузку [34]. Таким образом, результаты данного исследования подтверждают предположение о наличии у спортсменов с БФН признаков системного оксидативного стресса с участием АФА.

## Заключение

Проблема БФН крайне актуальна в спорте высоких достижений. Фактическая распространенность данного синдрома значительна, поскольку наряду с клинически-выраженными формами существуют и субклинические варианты течения БФН, диагностика которых возможна только при использовании современных провокационных тестов. Гиподиагностика БФН имеет неблагоприятные последствия не только для спортивной производительности и карьеры, но и для здоровья спортсмена. В современных знаниях о патогенезе БФН у спортсменов при отсутствии астмы по-прежнему остается много пробелов. Нет четкого понимания возможности применения тера-

певтических подходов, принятых для лечения астмы в сочетании с БФН. Однако на основании проведенного анализа исследований последних лет очевидно, что важную роль в патогенезе БФН как в сочетании с астмой, так и при ее отсутствии играет свободнорадикальное окисление. Физическая нагрузка ассоциирована с повышением его активности, о чем свидетельствуют как увеличение уровня NO<sub>выд.</sub>, так и концентрации стабильных метаболитов АФК / АФА в крови и моче, при этом тренировки в условиях низких температур оказывают дополнительное повреждающее действие на эпителий респираторного тракта. Эти данные необходимо учитывать при разработке тактики тренировочного процесса и профилактических мероприятий в спорте высоких достижений.

## Литература

1. *Parsons J.P., Mastronarde J.G.* Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128: 3966–3974.
2. *Anderson S.D., Kippelen P.* Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 225–235.
3. *Rundell K.W., Slee J.B.* Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athlete. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 238–246.
4. *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.
5. *Mickleborough T.D.* A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2008; 36 (3): 135–144.
6. *Scollo M., Zanconato S., Ongaro R. et al.* Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1047–1050.
7. *Чучалин А.Г.* Спорт и бронхиальная астма. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2005; 2: 3–5.
8. *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.
9. *Mannix E.T., Roberts M., Fagin D.P. et al.* The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J. Asthma* 2003; 40 (4): 349–355.
10. *Mannix E.T., Roberts M.A., Dukes H.J. et al.* Airways hyperresponsiveness in high school athletes. *J. Asthma* 2004; 41 (5): 567–574.
11. *Parsons J.P., Kaeding C., Phillips G.D. et al.* Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 (9): 1487–1492.
12. *Stensrud T., Mykland K.V., Gabrielsen K., Carlsen K.H.* Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 (10): 1681–1686.
13. *Mannix E.T., Farber M.O., Palange P. et al.* Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996; 109: 312–315.

14. Rundell K.W., Anderson S.D., Spiering B.A., Judelson D.A. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004; 125: 909–915.
15. Niinimaa V., Cole P., Mintz S. et al. The switching point from nasal to oronasal breathing. *Respir. Physiol.* 1980; 42 (1): 61–71.
16. Powers S.K., Jackson M.J. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 1243–1276.
17. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide* 2011; 25: 138–144.
18. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2009; 1: 34–38.
19. Schneider J.C., Card G.L., Pfau J.C. et al. Air pollution particulate SRM 1648 causes oxidative stress in RAW 264.7 macrophages leading to production of prostaglandin E<sub>2</sub>, a potential Th2 mediator. *Inhal. Toxicol.* 2005; 17 (14): 871–877.
20. Jin Y.S., Park K.K., Park J.Y. et al. Effects of exercise-induced oxidative stress and antioxidant supplementation on NF- $\kappa$ B activation in peripheral mononuclear cells. *Korean J. Sports Med.* 2000; 18 (2): 261–270.
21. Hiltermann T.J., Stolk J., van der Zee S.C. et al. Asthma severity and susceptibility to air pollution. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (3): 686–693.
22. McCreanor J., Cullinan P., Nieuwenhuijsen M.J. et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (23): 2348–2358.
23. Tolbert P.E., Mulholland J.A., MacIntosh D.L. et al. Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia, USA. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151 (8): 798–810.
24. Motohashi H., Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol. Med.* 2004; 10: 549–557.
25. Li W., Khor T.O., Xu C. et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NF- $\kappa$ B-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 76 (11): 1485–1489.
26. Williams M.A., Rangasamy T., Bauer S.M. et al. Disruption of the transcription factor Nrf2 promotes pro-oxidative dendritic cells that stimulate Th2-like immunoresponsiveness upon activation by ambient particulate matter. *J. Immunol.* 2008; 181 (7): 4545–4559.
27. Walters D.M., Breyse P.N., Wills-Karp M. Ambient urban Baltimore particulate-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8): 1438–1443.
28. Barreto M., Pia Villa M., Olita C. et al. 8-Isoprostane in exhaled breath condensate and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children and adolescents. *Chest* 2009; 135: 66–73.
29. Dopsaj V., Martinovic J., Dopsaj M. et al. Gender-specific oxidative stress parameters. *Int. J. Sports. Med.* 2011; 32 (1): 14–19.
30. American Thoracic Society. European Respiratory Society. ATS / ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (8): 912–930.
31. ElHalawani S.M., Ly N.T., Mahon R.T. et al. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003; 124: 639–643.
32. Bonsignore M.R., Morici G., Riccobono L. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281: L668–L676.
33. Chimenti L., Morici G., Paternö A. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298: L857–L862.
34. Kasimay Ö., Yildirim A., Ünal M. et al. The involvement of nitric oxide and endothelin-1 in exercise-induced bronchospasm in young soccer players. *Clin. J. Sport Med.* 2011; 21 (3): 237–242.

#### Информация об авторах

Никитина Лидия Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры терапии факультета ПДО ХМГМА; тел.: 8-908-882-86-20, факс: (3467) 32-45-88; e-mail: lidiya\_nikitina@mail.ru

Петровский Федор Игоревич – д. м. н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом иммунологии и аллергологии ХМГМА; тел.: 8-909-032-07-07, факс: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru

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

Поступила 19.03.12  
© Коллектив авторов, 2012  
УДК 612.21.014.47:796