

Л.Ю.Никитина¹, С.К.Соодаева², Ф.И.Петровский¹, С.Ш.Гасымова¹, Ю.А.Петровская¹,
В.Н.Котлярова¹, Т.В.Шашкова¹

Метаболизм оксида азота и лейкотриена E₄ 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. Nikitina¹, S. K. Soodaeva², F. I. Petrovskiy¹, S. Sh. Gasymova¹, Yu. A. Petrovskaya¹, V. N. Kotlyarova¹,
T. V. Shashkova¹

Nitric oxide and leukotriene E₄ 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 E₄ 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 NO₂⁻/NO₃⁻ (R&D Systems, USA) and 3-nitrotyrosine (Hycult biotech, Netherlands) were studied. Urinary LT E₄ excretion (Assay Designs, USA) was investigated by ELISA.

Results. NO₂⁻/NO₃⁻ 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 NO₂⁻/NO₃⁻ 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 NO₂⁻ level. Urinary LT E₄ 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 FEV₁ and urinary cys-LT E₄ 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), NO₂⁻/NO₃⁻; 3-nitrotyrosine, leukotriene E₄.

Резюме

Целью исследования явилось изучение метаболизма оксида азота (NO) и уровня экскреции лейкотриена (ЛТ) E₄ 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- (NO₂⁻) и нитрат-анионов (NO₃⁻) 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 E₄ в моче с помощью иммуноферментного анализа (*Assay Designs*, США) с коррекцией по уровню креатинина.

Содержание NO₂⁻/NO₃⁻, 3-NT в КВВ значительно различались у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом. Уровень 3-NT был значительно выше у спортсменов, обследованных в соревновательном периоде макроцикла. В этом периоде отмечена достоверно меньшая суммарная концентрация NO₂⁻/NO₃⁻. У спортсменов с БФН определены значительно более низкий исходный уровень FeNO, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO₂⁻. Уровень ЛТ E₄ был значительно выше у спортсменов в сравнении с контролем и не отличался в зависимости от наличия / отсутствия БФН. Выявлены отрицательные взаимосвязи исходного и постнагрузочного ОФВ₁ 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; NO₂⁻/NO₃⁻; 3-нитротирозин, лейкотриен E₄.

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), характеризуется снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 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- (NO₂-), нитрат-анионов (NO₃-), 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 E₄ 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 ОФВ₁ после ФН на $\geq 10\%$ [1, 2].

Исходно и после тренировки определялись FeNO с помощью анализатора CLD 88 (*Eco Medics*[®], 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 NO₂- / NO₃- 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 E₄ 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
До ФН			
FeNO, ppb	14,0 ± 0,8	11,1 ± 0,7	0,03
V _{NO} , нл / мин	40,6 ± 2,4	40,0 ± 2,1	0,07
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	10,2 ± 0,7	7,1 ± 0,7	< 0,01
NO ₂ -, мкмоль / л	3,8 ± 0,2	2,0 ± 0,1	< 0,01
NO ₃ -, 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
После ФН			
FeNO, ppb	12,0 ± 0,7	9,1 ± 0,6	0,02
V _{NO} , нл / мин	34,4 ± 2,2	27,9 ± 2,0	0,09
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	9,2 ± 0,6	7,7 ± 0,9	< 0,01
NO ₂ -, мкмоль / л	3,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	< 0,01
NO ₃ -, 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 ₂ - / NO ₃ -**, %	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
До тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
FeNO, ppb	12,6 ± 0,7	15,8 ± 1,6	0,09
V _{NO} , нл / мин	36,5 ± 2,0	46,0 ± 4,8	0,07
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	10,8 ± 0,86	7,5 ± 0,9	0,01
NO ₂ -, мкмоль / л	4,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4	0,01
NO ₃ -, 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
После тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
FeNO, ppb	10,4 ± 0,6	13,9 ± 1,5	0,07
V _{NO} , нл / мин	29,3 ± 1,7	40,6 ± 4,4	0,02
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	9,8 ± 0,8	6,3 ± 0,4	< 0,01
NO ₂ -, мкмоль / л	3,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	0,07
NO ₃ -, 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 ₂ - / NO ₃ -**, %	7,3 ± 7,1	12,2 ± 15,1	0,99
Δ3-NT**, %	61,0 ± 22,6	17,3 ± 10,5	0,45

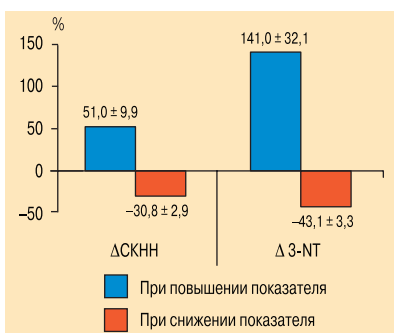


Рис. 1. Динамика метаболитов NO в КВВ в ответ на ФН при низких температурах

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
До тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
FeNO, ppb	9,4 ± 2,1	14,2 ± 0,8	0,03
V _{NO} , нл / мин	27,2 ± 6,2	41,4 ± 2,5	0,02
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	13,2 ± 4,0	10,0 ± 0,7	0,21
NO ₂ -, мкмоль / л	5,1 ± 0,8	3,7 ± 0,2	0,03
NO ₃ -, 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
После тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
FeNO, ppb	8,5 ± 1,9	12,2 ± 0,8	0,14
V _{NO} , нл / мин	24,9 ± 5,7	35,0 ± 2,3	0,16
NO ₂ - / NO ₃ -*, мкмоль / л	13,6 ± 3,6	8,9 ± 0,6	0,08
NO ₂ -, мкмоль / л	4,1 ± 0,8	3,3 ± 0,2	0,19
NO ₃ -, 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 ₂ - / NO ₃ -*, %	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 NO₂- / NO₃- в КВВ (табл. 2).

Исследование динамики динамики уровня NO₂- / NO₃- 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 NO₂-.

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 E₄) в моче у обследованных спортсменов, ежедневные тренировки которых связаны с продолжительной экспозицией сухого холодного воздуха. На рис. 2 продемонстрирована сравнительная характеристика уровня ЛТ E₄ у обследованных пациентов.

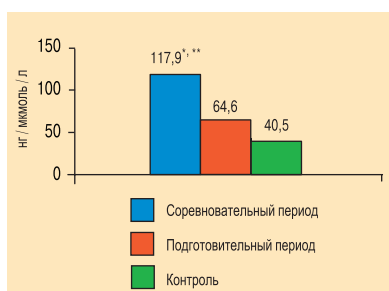


Рис. 2. Содержание ЛТ E₄ в моче обследованных спортсменов и в группе контроля
Примечание: * – p < 0,01 по сравнению с группой контроля; ** – p < 0,05 по сравнению с подготовительным периодом.

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 (O₂⁻) с образованием пероксинитрита (ONOO⁻) – молекулы с большим потенциалом цитотоксичности. Другой ключевой механизм инактивации NO *in vivo* – реакция с молекулярным кислородом с образованием NO₂⁻, который в присутствии гемопroteинов окисляется до NO₃⁻ [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 NO₂⁻ / NO₃⁻, 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 H₂O₂, NO₂⁻ отсутствовали. Достоверное увеличение уровня NO₂⁻ и H₂O₂ 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 ΔNO₂ и ΔH₂O₂ 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_{выд.} и более высоких концентраций его метаболитов в КВВ профессиональных спортсменов неоднозначна. С одной стороны,

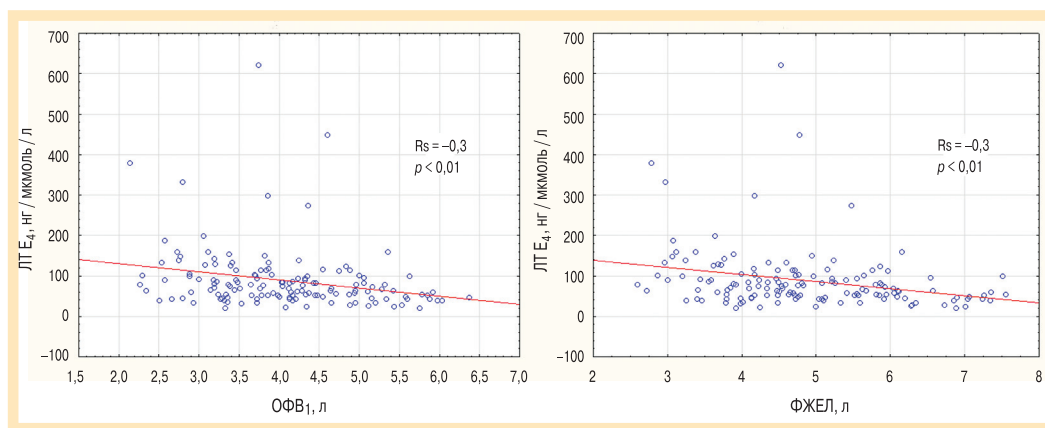


Рис. 3. Корреляции между уровнем ЛТ E₄ в моче и исходными показателями спирометрии

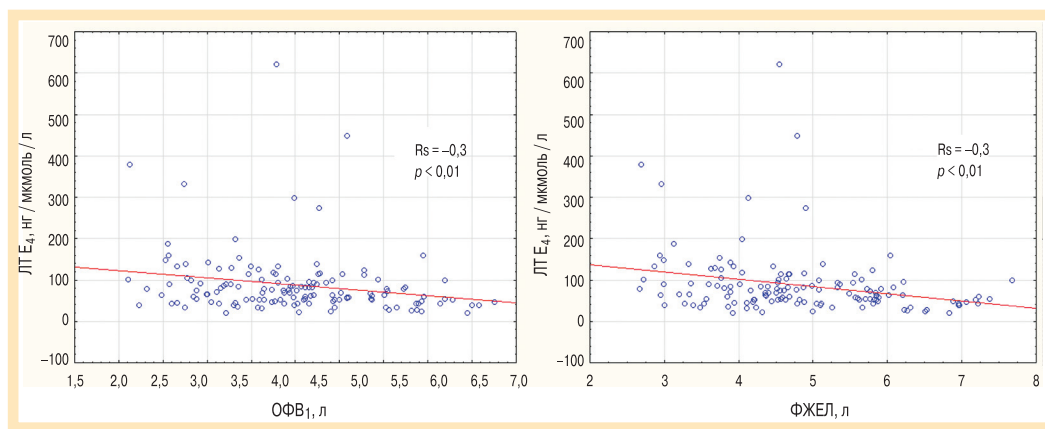


Рис. 4. Корреляции между уровнем ЛТ E₄ в моче и показателями спирометрии после ФН

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 NO_2^- в КВВ — достоверно выше показателей в группе спортсменов без БФН. Если роль $\text{FeNO}_{\text{выд}}$ 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).

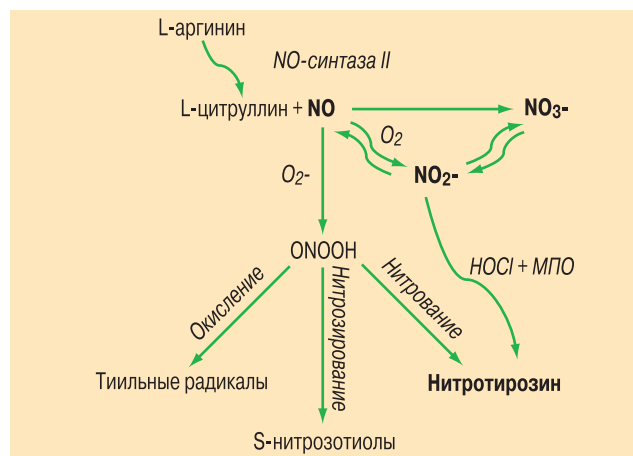


Рис. 5. Метаболизм NO , синтез активных соединений азота: ONOON — пероксиазотистая кислота; МПО — миелопероксидаза; HOCI — хлорноватистая кислота

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 cys-LT .

Заключение

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована ключевая роль cys-LT в патогенезе бронхообструкции при БА в сочетании с БФН [1, 2, 8]. Так, LT E_4 обладает способностью активировать процессы хемотаксиса лейкоцитов, адгезии нейтрофилов к эндотелию, высвобождения протеаз и образования супероксида нейтрофилами, что выражается в усилении проницаемости капилляров. LT C_4 , D_4 и E_4 вызывают спазм гладкой мускулатуры, миграция эозинофилов в очаг воспаления, гиперсекреция слизи, пролиферация гладкомышечных элементов стенки бронхов [8].

Увеличение продукции cys-LT нейтрофилами и альвеолярными макрофагами, инфильтрирующими слизистую бронхов, в условиях чередующихся процессов повреждения и репарации респираторного эпителия, вероятно, служит причиной более высокого уровня LT E_4 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 LT E_4 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 E₄ и ОФВ₁ 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