

УДК 616-092.11

МОДИФИКАЦИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ С БРОНХОСПАЗМОМ, ВЫЗВАННЫМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

¹Никитина Л.Ю., ²Соодаева С.К., ¹Петровский Ф.И.

¹БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Цель исследования – изучение особенностей метаболизма NO у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (БФН). Материалы и методы. Обследовано 170 лыжников и биатлонистов в возрасте $17,5 \pm 2,3$ года. Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходной возрастной группы, не занимающиеся спортом профессионально. Для выявления БФН использован тест с физической нагрузкой на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger). Определение фракции NO в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, США), 3-нитротирозина (Hycult biotech, Нидерланды) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) выполнялось до и после нагрузки. Результаты. Содержание $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-нитротирозина в КВВ значительно отличалось у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом. У спортсменов с БФН определен значимо более низкий исходный уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню $\text{NO}_{\text{выд}}$. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о модификации респираторного метаболизма NO под действием интенсивной физической нагрузки в условиях низкой температуры окружающей среды у лыжников и биатлонистов. Использование порогового уровня $\text{NO}_{\text{выд}} \leq 14$ ppb на начальном этапе скрининга позволит оптимизировать диагностику БФН.

Ключевые слова: биатлонисты, лыжники; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-нитротирозин

MODIFICATION OF NITRIC OXIDE RESPIRATORY METABOLISM IN SKIERS AND BIATHLONISTS WITH EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICION

¹Nikitina L.Y., ²Soodaeva S.K., ¹Petrovskiy F.I.

¹Khanty-Mansiysk state medical academy, Khanty-Mansiysk, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²Scientific research institute of pulmonology, Moscow, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

The purpose of the study – to investigate nitric oxide (NO) respiratory metabolism in EIB-positive and EIB-negative skiers and biathlonists. Materials and methods. 170 skiers and biathlonists aged $17,5 \pm 2,3$ years were examined. The control group included 64 healthy non sporty individuals of similar age group. EIB was identified using an indirect exercise field-test at subfreezing ambient temperatures (MasterScreen Pneumo, Jaeger). Pre- and post-exercise fractional exhaled NO level (FeNO), EBC levels of $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, USA) and 3-nitrotyrosine (Hycult biotech, Нидерланды) were studied. Results: $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ and 3-nitrotyrosine levels in EBC were significantly different in athletes and control group. EIB-positive athletes had lower baseline FeNO, higher levels of NO metabolites in the EBC. However, significant differences were found only in pre-exercise $\text{NO}_{\text{выд}}$ level. Conclusion. The results suggest NO respiratory metabolism modification due to the influence of intense exercise at low ambient temperature in skiers and biathletes. EIB diagnostics optimization can be achieved by using pre-exercise FeNO threshold ≤ 14 ppb as the initial screening tool.

Keywords: biathlonists, skiers, exercise-induced bronchoconstriction, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-nitrotyrosine

Спортсмены, занимающиеся зимними атлетическими видами спорта, повседневная активность которых связана с повторяющимися интенсивными нагрузками в условиях низкой влажности и температуры окружающей среды (лыжные гонки, биатлон), составляют группу риска по развитию синдрома бронхообструкции [2, 13]. Согласно современным представлениям ведущим механизмом развития бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН), является повышение осмолярности

золя, выстилающего реснитчатый эпителий респираторного тракта, с последующей дегрануляцией тучных клеток и сокращением гладкой мускулатуры бронхов. По рекомендациям экспертов, для диагностики данного синдрома следует использовать более чувствительные не прямые методики, провоцирующие вышеописанный каскад событий [2, 13]. В качестве объективного подтверждения БФН рассматривается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) на 10% и более, определенное

во время или после нагрузки [2, 13]. Оксид азота (NO) – значимый маркер воспаления при бронхообструктивных заболеваниях легких [1, 5, 7, 9], вместе с тем обладающий широким спектром физиологических регуляторных эффектов [3, 10]. Комплексная оценка интенсивности продукции NO в респираторном тракте включает неинвазивное, воспроизводимое определение фракции NO в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{вдл}}$), исследование стабильных метаболитов NO: нитрит- (NO_2^-), нитрат-анионов (NO_3^-), продуктов нитрования аминокислот и белков [1, 9]. Поскольку NO оказывает значимое воздействие на тонус бронхов и сосудов, регуляцию мукоцилиарного клиренса, логично предполагать его роль в реализации патогенеза БФН [5, 9, 13]. Действительно, согласно результатам исследований пациентов с бронхиальной астмой (БА), демонстрировавших БФН при использовании различных диагностических методик (тест с нагрузкой, ингаляция (маннитол), эукапническая гипервентиляция), уровень $\text{NO}_{\text{вдл}}$ может рассматриваться в качестве его предиктора [5, 7]. Однако результаты исследований NO и его метаболитов у индивидов с БФН без БА немногочисленны и неоднозначны.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучение особенностей метаболизма NO у лыжников и биатлонистов с БФН.

Материалы и методы исследования

Обследование лыжников и биатлонистов, воспитанников детско-юношеских спортивных школ олимпийского резерва с целью выявления БФН проводилось в условиях тренировочного процесса на открытом воздухе ($n = 170$). Средний возраст обследованных спортсменов составил $17,5 \pm 2,3$ года, количество юношей и девушек, включенных в исследование на обоих этапах, было сопоставимо. Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходного возраста, не занимающиеся спортом профессионально.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger) оценивались исходно, на 1, 5, 10 минуте после интенсивной тренировки на открытом воздухе, продолжительностью до 60 минут при низких температурах. БФН регистрировался при снижении показателя ОФВ1 после нагрузки на 10% и более [2, 13].

Исходно и после тренировки определялась фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, ppb ($\text{NO}_{\text{вдл}}$, анализатор CLD 88, Eco Medics совместно с устройством, освобождающим вдыхаемый воздух от оксида азота Denox 88). Процедура проводилась согласно рекомендациям ATS/ERS, 2005 [3]. На этапе скрининга из исследования были исключены спортсмены, у которых в течение последнего месяца отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний.

Дыхательный конденсат собирали при обследовании в условиях тренировки на открытом воздухе до и после нагрузки, полученные образцы хранили при температуре -80°C . Количественное определение

$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, США) и 3-нитротирозина (Hycult biotech, Нидерланды) выполнялось с использованием метода иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10,0». Данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего и 95% доверительными интервалами. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство спортсменов и здоровых добровольцев группы контроля, не занимающихся спортом профессионально, продемонстрировали ожидаемое уменьшение $\text{NO}_{\text{вдл}}$ в выдыхаемом воздухе, связанное с «вымытием» NO из респираторного тракта вследствие гипервентиляции [3, 10]. Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание 3-нитротирозина значимо отличалось у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом (табл. 1).

У спортсменов с диагностированным БФН определен значимо более низкий исходный уровень $\text{NO}_{\text{вдл}}$ (табл. 2). В этой группе отмечено более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO_2^- .

Ответ на вопрос о природе выявленного повышения $\text{NO}_{\text{вдл}}$ и более высоких концентраций его метаболитов в КВВ профессиональных спортсменов неоднозначен. С одной стороны, логичной представляется интерпретация полученных результатов в связи с персистирующим воспалением слизистой дыхательных путей, связанным с повторяющимися эпизодами ее иссушения (гиперосмолярности) и охлаждения [2, 13]. В качестве аргументов можно привести большую распространенность бронхообструктивной патологии среди лыжников [1, 9], более высокие уровни $\text{NO}_{\text{вдл}}$ у пациентов с астмой [1, 3, 5, 7, 9], активацию цитокинового воспаления и экспрессию NO-синтазы в дыхательных путях лошадей после интенсивного бега при температуре ниже нулевой отметки [6], увеличение количества гранулоцитов и макрофагов в бронхах здоровых добровольцев после бега при температуре -23°C [4]. С другой стороны, широко известна и физиологическая роль NO в респираторном тракте: регуляция базального тонуса и проницаемости сосудов, модуляция реактивности бронхов, антимикробная защита [3, 9]. Полученные результаты можно рассматривать с позиции потенциальной способности NO

регулировать секрецию бронхиальной слизи, основным источником которой служат железы, располагающиеся в подслизистом слое бронхов. В работе Nagaki M. и соавт. эффект ингибиторов NO-синтазы L-NAME и L-NMMA на секрецию гликопротеинов муцина изучался при помощи определения осаждаемых трихлоруксусной кислотой гликоконъюгатов при исследовании эксплантов и изолированных подслизистых желез человека [8]. При этом ингибиторы NO-синтазы не оказывали непосредственного влияния на секрецию гликопротеинов, подавляя метахолин и брадикинин-индуцированную секрецию в изолированных железах [8]. Кро-

ме того, изосорбида динитрат как источник NO, способствовал значимому повышению секреции муцина. Результаты приведенного исследования свидетельствуют о стимулирующем эффекте эндогенного NO на выработку муцина подслизистыми железами респираторного тракта [8]. Существуют и другие секретораги: фактор активации тромбоцитов, гистамин, ФНО α , стимулирующие выработку муцина в эпителиальных клетках трахеи морских свинок, однако данные эффекты блокировались при инкубации с ингибиторами NO-синтазы. Таким образом, действие этих медиаторов также осуществляется с вовлечением внутриклеточного NO [8, 9].

Таблица 1

Показатели метаболизма оксида азота у спортсменов и в группе контроля

Показатель	Спортсмены, $m \pm s_e$ ($n = 170$)	Группа контроля, $m \pm s_e$ ($n = 64$)	p
До физической нагрузки			
NO _{выд} , ppb	14,0 \pm 0,8	11,1 \pm 0,7	0,03
V _{NO} , нл/мин	40,6 \pm 2,4	40,0 \pm 2,1	0,07
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	10,2 \pm 0,7	7,1 \pm 0,7	< 0,01
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	3,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1	< 0,01
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	6,3 \pm 0,6	4,8 \pm 0,7	< 0,01
3-нитротирозин, нг/мл	9,3 \pm 0,9	3,7 \pm 0,2	< 0,01
После физической нагрузки			
NO _{выд} , ppb	12,0 \pm 0,7	9,1 \pm 0,6	0,02
V _{NO} , нл/мин	34,4 \pm 2,2	27,9 \pm 2,0	0,09
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	9,2 \pm 0,6	7,7 \pm 0,9	< 0,01
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	3,3 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2	< 0,01
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	5,5 \pm 0,5	5,2 \pm 0,7	0,12
3-нитротирозин, нг/мл	10,1 \pm 0,9	3,7 \pm 0,2	< 0,01
Δ NO _{выд} **, %	-8,9 \pm 3,5	-15,9 \pm 2,8	0,83
Δ NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-**} , %	8,1 \pm 6,4	33,0 \pm 21,6	0,45
Δ 3-нитротирозина**, %	54,3 \pm 19,2	11,6 \pm 8,3	0,90

Примечания:

* – суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха;

** – разница показателя до и после нагрузки, рассчитанная по формуле: (показатель после нагрузки – показатель до нагрузки) / показатель до нагрузки · 100%.

Ингибиторы NO-синтазы обладают способностью замедлять частоту биения ресничек эпителиоцитов респираторного тракта коров, стимулированных изопротеренолом,

брадикинином, субстанцией P. Данный эффект полностью обратим при добавлении предшественника NO L-аргинина, что свидетельствует об NO-зависимом механизме

стимуляции двигательной активности ресничек вышеназванными соединениями [8]. Цилиарная моторика также активируется под действием ФНО α и ИЛ-1 β , вырабатываемых альвеолярными макрофагами под действием индуцибельной NO-синтазы [8]. Это стимулирующее воздействие блокируется L-NMMA и восстанавливается при добавлении L-аргинина, подтверждая регулируемую роль индуцибельной NO-синтазы в его реализации [8].

Помимо активности моторики ресничек эффективность мукоцилиарного клиренса определяется и свойствами жидкости, покрывающей респирационный эпителий, состав и объем которой, в свою очередь, зависит от транспорта электролитов. Функ-

циональная активность ионных каналов также в значительной степени подвержена модулирующему действию NO [8]. Молекула NO активирует как апикальные анионные каналы, так и базолатеральные калиевые каналы по цГМФ-зависимому пути, выступая в качестве физиологического регулятора трансэпителиального ионного обмена.

Выводы. Компенсаторная гиперсекреция муцина и восстановление жидкости, покрывающей респирационный эпителий, после его иссушения в условиях гипервентиляции сухого холодного воздуха при интенсивной нагрузке у спортсменов, связаны с активацией продукции NO, что подтверждается результатами настоящего исследования (рисунок).

Таблица 2

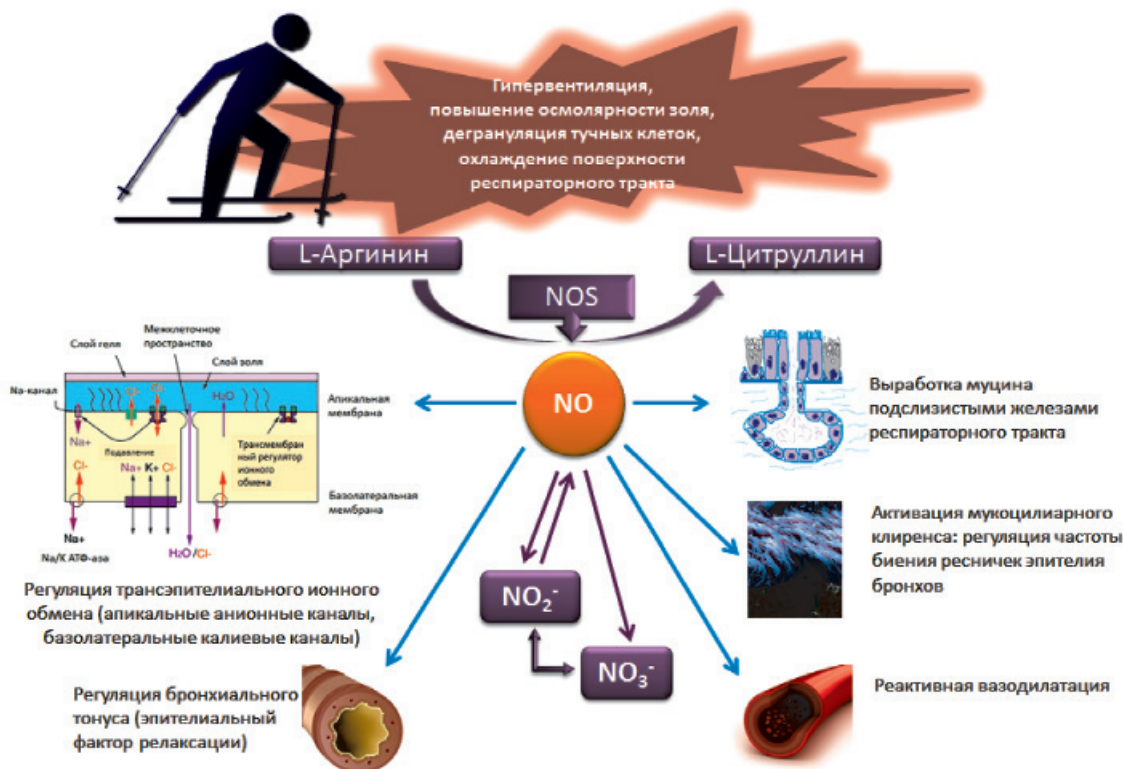
Сравнительная характеристика NO и его метаболитов у спортсменов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, и без него

Показатель	БФН «+», $m \pm s_e$	БФН «-», $m \pm s_e$	p
До тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO _{выд} , ppb	9,4 ± 2,1	14,2 ± 0,8	0,03
V _{NO} , л/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-нитротирозин, нг/мл	11,5 ± 3,6	9,2 ± 0,9	0,47
После тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO _{выд} , ppb	8,5 ± 1,9	12,2 ± 0,8	0,14
V _{NO} , л/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-нитротирозин, нг/мл	12,0 ± 4,1	10,0 ± 0,9	0,55
Δ NO _{выд} **, %	-0,7 ± 22,0	-10,0 ± 3,9	0,69
Δ NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , %	23,6 ± 43,0	7,3 ± 6,4	0,92
Δ 3-нитротирозина**, %	31,2 ± 45,0	55,7 ± 20,2	0,97

Примечания:

* – суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха;

** – разница показателя до и после нагрузки, рассчитанная по формуле: (показатель после нагрузки – показатель до нагрузки) / показатель до нагрузки · 100 %.



Особенности метаболизма оксида азота у лыжников и биатлонистов

Не менее значимый аргумент в пользу более интенсивной продукции NO в дыхательных путях атлетов, занимающихся зимними видами спорта, – экспериментально подтвержденная способность эндогенного NO оказывать модулирующее влияние на бронхиальную гиперреактивность (БГР), индуцируемую различными медиаторами. Так, в 1993 году Nijkamp и соавт. выявили гистамин-индуцированную бронхоконстрикцию у морских свинок под действием ингибитора NO-синтазы *in vivo*, а также дозозависимое сокращение гладкой мускулатуры трахеальной трубки морской свинки под действием гистамина *in vitro* [8]. В исследовании Ricciardolo и соавт. была продемонстрирована NO-зависимая регуляция бронхоконстрикции, индуцированной брадикинином, лимонной кислотой, селективным агонистом тахикина NK1 и протеаз-активируемым рецептором 2 у морских свинок [8].

Внутрипросветная перфузия препаратов интактной трахеальной трубки морских свинок брадикинином, эндотелином-1, субстанцией P, аденозином и кальцитонин генсвязанным белком привела к дозозависимой релаксации [8]. При этом добавление ингибитора NO-синтазы сопровождалось сокращением трахеальной трубки, что под-

тверждает NO-зависимый механизм расслабления дыхательных путей. Этот же эффект воспроизводился при удалении респираторного эпителия. Следовательно, эпителий респираторного тракта является основным источником эндогенного NO, препятствующего бронхоконстрикции под действием различных триггеров. Приведенные результаты исследований подчёркивают значимую роль респираторного эпителия в регуляции БГР, он является не просто физиологическим барьером между бронхоконстрикторными стимулами и гладкими миоцитами, а модулятором бронхиального тонуса посредством высвобождения эпителиальных факторов расслабления.

Дальнейшие исследования продемонстрировали быстрое (в пределах 2-х секунд) высвобождение NO в респираторном эпителии морских свинок, индуцированное брадикинином. Данный феномен отсутствовал в собственном слое, свободном от ионов кальция [8]. Следовательно, эндогенное высвобождение NO с целью бронхопротекции происходит при участии кальций-зависимой конститутивной NO-синтазы.

Дополнительным механизмом реализации бронхопротективных свойств NO в дыхательных путях является цГМФ-зависимый эффект гладких миоцитов бронхов. Так,

было продемонстрировано индуцированное брадикинином увеличение содержания цГМФ в дыхательных путях морских свинок. Данный эффект блокировался при добавлении ингибиторов NO-синтазы, что свидетельствует о роли цГМФ в качестве конечного медиатора NO-зависимой эпителиальной бронхопротекции [8].

Рецидивирующие инфекции и экспозиция аллергенов в условиях нагрузочной гипервентиляции способствуют развитию БГР у спортсменов. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что БГР, вызванная экспозицией аллергенов, не усиливается при предварительном добавлении ингибиторов NO-синтазы [8, 9]. Вирус-индуцированная БГР полностью блокируется при экспозиции L-аргинина, что демонстрирует взаимосвязь данного синдрома с дефицитом эндогенного NO. Также установлено, что дефицит выработки NO конститутивной NO-синтазой у морских свинок ведет к прогрессированию БГР в рамках ранней аллергической реакции (4–6 часов после экспозиции аллергена), а восстановление уровня NO при помощи индуцибельной NO-синтазы способствует обратному развитию БГР в более поздние сроки (24–48 часов). Такие выводы были сделаны на основании отсутствия эффекта от ингаляции специфического ингибитора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина на гистамин-индуцированную БГР после ранней аллергической реакции и значимой активации снижающейся БГР при ингаляции препарата в фазу позднего аллергического ответа [8].

В подтверждение вышеизложенного Toward и Broadley установили, что ингаляция липополисахаридов морскими свинками подавляла продукцию NO со снижением его содержания в респираторном тракте, что совпадало с увеличением гистамин-индуцированной гиперреактивности (через час после экспозиции) [11]. Через 48 часов после ингаляции БГР к гистамину уменьшалась одновременно с повышением уровня метаболитов NO в бронхоальвеолярном лаваже, предполагая возобновление синтеза NO при активации экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы под действием NF-κB [11].

У обследованных в настоящей работе спортсменов с БФН фракция NO в выдыхаемом воздухе до нагрузки была значимо ниже, а уровень NO₂ – в КВВ – достоверно выше показателей группы БФН «–». Если роль фракции NO_{вдл} при atopической астме в сочетании с БФН несомненна, имеет объемную доказательную базу и рассматривается в качестве предиктора БФН, то ее

роль при изолированном субклиническом БФН в спорте остается дискуссионной. Подтверждением неоднозначной интерпретации фракции NO у спортсменов и отчасти объяснением более низких показателей у обследованных с БФН являются результаты исследования Voutilainen M. и соавт. [12] по оценке NO_{вдл} в качестве предиктора бронхиальной гиперреактивности и астмы у 87 атлетов и 87 лиц, не занимающихся спортом, с респираторными симптомами. У спортсменов не было выявлено взаимосвязи между повышенным уровнем NO_{вдл} (30 ppb) и функциональными критериями астмы (метахолиновый тест, эукапническая гипервентиляция). Чувствительность и специфичность параметра составили 55 и 71%, соответственно [12]. Напротив, лица, не занимающиеся спортом, продемонстрировали значимую ассоциацию NO_{вдл} с функциональными критериями астмы. Вероятно, регулярные физические нагрузки оказывают дополнительное влияние на продукцию NO в респираторном тракте спортсменов, что следует принимать во внимание при интерпретации показателя NO_{вдл} в данной популяции [12].

Заключение

Таким образом, перечисленные выше NO-зависимые механизмы бронходилатации, активации мукоцилиарного клиренса, бронхопротективных свойства NO в отношении БГР приобретают решающее значение в условиях повышенной нагрузки на респираторный тракт спортсменов, в особенности представителей аэробных зимних видов спорта. Можно предполагать существование адаптивных особенностей функционирования эпителия дыхательных путей и метаболизма NO у лыжников и биатлонистов (рисунок). Так, сравнение показателей динамической спирометрии в подготовительном периоде тренировочного цикла (начальный этап интенсивной подготовки к соревнованиям) у спортсменов в зависимости от динамики NO_{вдл} продемонстрировало достоверно большие значения ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅ у обследованных с повышением или стабильными уровнями NO_{вдл} после нагрузки, что, вероятно, связано с активацией NO-опосредованных защитных механизмов в эпителии респираторного тракта. С другой стороны, в соревновательном периоде положительная динамика NO_{вдл} у спортсменов, напротив, сопровождалась достоверно меньшими значениями мгновенных объемных скоростей как исходно, так и после тренировки, что позволяет предполагать истощение данных компенсаторных механизмов.

Следует отметить, что спортсмены с диагностированным БФН характеризовались достоверно меньшими исходными значениями $\text{NO}_{\text{выд}}$. Этот важный и приоритетный результат настоящей работы имеет практическую составляющую, т.к. данный показатель может служить информативным инструментом скрининга в диагностическом алгоритме выявления БФН на начальном его этапе. Использование порогового уровня $\text{NO}_{\text{выд}} \leq 14$ ppb на начальном этапе скрининга позволит оптимизировать диагностику данного синдрома, ограничить объем и сократить контингент спортсменов для более детального обследования и выполнения не прямых провокационных тестов при уровне чувствительности показателя 77,8%.

Список литературы

1. 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. – С. 34–38.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction // *Br J Sports Med*. – 2012. – № 46(6). – С. 391–396.
3. 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. – С. 912–930.
4. Belda J., Ricart S., Casan P., et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport // *Br J Sports Med*. – 2008. – № 42. – С. 244–248.
5. 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). – С. 1190–1196.
6. Davis M.S., Malayer J.R., Vandever L., et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression // *J Appl Physiol*. – 2005. – № 98(6). – С. 2132–2136.
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). – С. 82–87.
8. Riccardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in health and disease of the respiratory system // *Physiol Rev*. – 2004. – № 84. – С. 731–765.
9. Riccardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax*. – 2003. – № 58. – С. 175–182.
10. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax*. – 2006. – № 61(9). – С. 817–827.
11. Toward T.J. Airway reactivity, inflammatory cell influx and nitric oxide in guinea-pig airways after lipopolysaccharide inhalation // *Br J Pharmacol*. – 2000. – № 131. – С. 271–281.
12. Voutilainen M., Malmberg L.P., Vasankari T., et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athletes asthma // *Clin Respir J*. – 2013. – № 7(4). – С. 347–353.
13. 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 // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. no. 105(6). pp. 1–47.

the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2010. – № 105(6). – С. 1–47.

References

1. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Narusheniya okislitel'nogo metabolizma pri zabolovanijah respiratornogo trakta i sovremennye podhody k antioksidantnoj terapii // *Atmosfera. Pulmologija i allergologija*. 2009. no. 1. pp. 34–38.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction // *Br J Sports Med*. 2012. no. 46(6). pp. 391–396.
3. 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. no. 171. pp. 912–930.
4. Belda J., Ricart S., Casan P., et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport // *Br J Sports Med*. 2008. no. 42. pp. 244–248.
5. Chinellato I., Piazza M., Peroni D. et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children // *Clin Exp Allergy*. 2012. no. 42(8). pp. 1190–1196.
6. Davis M.S., Malayer J.R., Vandever L., et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression // *J Appl Physiol*. 2005. no. 98(6). pp. 2132–2136.
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. no. 27(2). pp. 82–87.
8. Riccardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in health and disease of the respiratory system // *Physiol Rev*. 2004. no. 84. pp. 731–765.
9. Riccardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax*. 2003. no. 58. pp. 175–182.
10. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax*. 2006. no. 61(9). pp. 817–827.
11. Toward T.J. Airway reactivity, inflammatory cell influx and nitric oxide in guinea-pig airways after lipopolysaccharide inhalation // *Br J Pharmacol*. 2000. no. 131. pp. 271–281.
12. Voutilainen M., Malmberg L.P., Vasankari T., et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athletes asthma // *Clin Respir J*. 2013. no. 7(4). pp. 347–353.
13. 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. no. 105(6). pp. 1–47.

Рецензенты:

Корчин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск;
 Койносов А.П., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой физического воспитания, ЛФК, восстановительной и спортивной медицины, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.