

С.О. КЛЮЧНИКОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.Г. КОЗЛОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, А.С. САМОЙЛОВ<sup>1</sup>, к.м.н., Е.В. БЕХТИНА<sup>1</sup>,  
Л.А. БАЛЫКОВА<sup>3</sup>, д.м.н., профессор, С.А. ИВЯНСКИЙ<sup>3</sup>, к.м.н., М.С. КЛЮЧНИКОВ<sup>1</sup>, Н.В. ДАВЫДОВА<sup>4</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Центр спортивной медицины ФМБА России

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

<sup>4</sup> Детская клиническая больница им. Г.Н. Сперанского

# МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА У ЮНИОРОВ \*

**Общепризнанным является тот факт, что, начиная с клеточного уровня вся жизнедеятельность организма представляет собой непрерывную цепь приспособительных реакций, в основе которых лежит использование энергии. Ведущим звеном в неспецифических механизмах развития адаптации является стресс-реакция [1]. На первых стадиях развития стрессовых состояний первично изменяется электрическая активность лимбико-ретикулярных структур мозга, позднее включаются соматовегетативные реакции [2].**

*Ключевые слова: стрессовые факторы, иммунологические исследования, транзиторный иммунодефицит в организме спортсменов-юниоров, дезоксирибонуклеинат натрия, метаболические комплексы: Элькар, Кудевита, Кальцемин*

**П**сихоэмоциональное напряжение и возбуждение высших вегетативных центров является пусковым механизмом патогенетической цепи, в которой активация системы нейрогуморальной регуляции приводит к увеличению уровня катехоламинов в крови, активации реакций перекисного окисления липидов, лабильзации лизосом, высвобождению протеолитических ферментов и в результате – к структурным изменениям в органах и тканях [3].

При действии на организм стрессовых факторов развивается сложный комплекс адаптационных реакций, сопряженный с увеличением энергетических затрат [4]. Именно обеспеченность или недостаток энергии в значительной степени определяет дальнейшую цепь регуляторных метаболических и структурных изменений в организме. Наряду с этим важнейшим показателем адаптации организма является состояние его иммунной системы – одной из наиболее чувствительных систем человека, тонко реагирующих на неблагоприятные изменения среды [5]. Иммунная система вместе с нервной и эндокринной формирует гомеостатическую триаду, которая обеспечивает оптимальное состояние организма для выполнения той или иной функции [6].

В исследованиях влияния физических нагрузок на состояние иммунной системы установлена определенная взаимосвязь иммунологических параметров с конституциональными особенностями [5]. Так, например, после истощающих нагрузок снижаются количество и функциональная активность Т-лимфоцитов. Это послужило основанием для формирования гипотезы «открытого окна» или транзиторного иммунодефицита в организме спортсменов [7]. Когда зрелые формы направляются в очаги инфекции, нулевые клетки

замещают зрелые Т- и В-лимфоциты в кровотоке, а у спортсменов при истощении резервов иммунной системы в период стресса в общем кровотоке практически полностью исчезает пул нулевых лимфоцитов [8].

Профессором Б.Б. Першиным 20 лет назад было описано значительное снижение, а в некоторых случаях полное исчезновение иммуноглобулинов из крови и слюны у спортсменов национальной сборной в определенные моменты соревнований и отдыха, в последующем получившее название «феномен полного исчезновения иммуноглобулинов». В качестве объяснения этому факту автор предположил процесс связывания иммуноглобулинов форменными элементами крови в результате изменения гормонального и температурного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия в организме спортсменов при предельных нагрузках [9].

Способность организма к полноценной реализации иммунного ответа зависит от функциональной активности лимфоцитов, определяемой состоянием внутриклеточных метаболических реакций, в частности биоэнергетических и синтетических процессов [10]. Описана и тесная взаимосвязь антропометрических параметров у детей и подростков с уровнем активности сукцинат- и глицерофосфат-дегидрогеназ лимфоцитов [11].

Таким образом, становится очевидным, что для объективной оценки индивидуальных адаптационных ресурсов и рационального подбора препаратов для их повышения (стабилизации) целесообразно проведение комплексного анализа механизмов вегетативной регуляции и характеристики иммунологических параметров с учетом конституциональных особенностей организма спортсменов. С этой целью в настоящем исследовании была предпринята попытка подобного анализа.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЮНИОРОВ. СОБСТВЕННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования был проведен детальный анализ состояния иммунной системы у спортсменов-юнио-

\* Исследование выполнено в рамках НИР «Юниор-12» (госконтракт ФМБА России).

ров. С помощью ряда иммунологических методов (проточная лазерная цитометрия с использованием флуоресцентно-меченных моноклональных антител или флуоресцентно-меченных бактерий, иммуоферментный анализ, радиальная иммунодиффузия по Mancini с использованием моноспецифических антисывороток, Вurst-тест в варианте 3 активаторов) были исследованы порядка 40 количественных и функциональных параметров иммунитета в цельной крови [12–15].

Иммунологическими критериями исключения спортсменов из исследования являлись: недавно перенесенные или имеющиеся на момент обследования бактериально-вирусные заболевания (по данным врачей команды), лица, имеющие лейкоцитоз при значениях выше  $10 \times 10^9/\text{л}$  и/или высокий уровень IgM ( $> 2,5 \text{ г/л}$ ), а также лица с наличием высокой экспрессии на лейкоцитах активационных маркеров (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). Это в совокупности позволило исключить спортсменов, чья иммунная система находилась на момент исследования в фазе активации за счет острого инфекционного процесса. В исследование также не включались спортсмены с уровнем иммуноглобулина Е, превышающим верхнюю границу нормы в 5 и более раз.

Статистическая обработка материалов проводилась по общепринятым в медико-биологических исследованиях методам.

### ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ-ЮНИОРОВ

Были обследованы 106 несовершеннолетних спортсменов, профессионально занимающихся спортом в следующих видах: единоборства, лыжные гонки, хоккей с шайбой и баскетбол в спортивных школах г. Москвы и г. Саранска. Возраст всех юниоров варьировал от 15 до 16 лет.

В целом исходное состояние иммунной системы у юниоров (до начала коррекции) можно считать удовлетвори-

тым, однако целый ряд параметров имел отклонения, которые можно рассматривать как тенденцию к иммунодефициту. Вместе с тем в рамках данного исследования не удалось выявить грубых нарушений иммунитета подобных тем, о которых сообщалось ранее в научной литературе в отношении взрослых спортсменов спорта высоких достижений, называемый некоторыми авторами как «вторичный спортивный иммунодефицит» (глубокая депрессия и дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, гипер-IgA-емия или снижение титров антител до отметки «0», снижение функциональной активности нейтрофилов и т. д.) [5, 7]. Это свидетельствует о том, что иммунная система юниоров пока еще находится в достаточно сохранном состоянии, но требует специальных медицинских профилактических программ для поддержания иммунитета при переходе к более высоким физическим и психоэмоциональным нагрузкам, характерным для профессионального спорта высоких достижений.

Из наиболее частых и устойчивых отклонений иммунитета у обследованных спортсменов можно выделить следующие (табл. 1–6):

**1. Врожденный иммунитет.** Количество лейкоцитов, а также их популяций и субпопуляций – нейтрофилов, базофилов, моноцитов, NK- и TNK-клеток у обследованных спортсменов было в границах возрастной нормы. Функциональные показатели врожденного иммунитета в части фагоцитарной активности лейкоцитов также имели нормальные значения. Однако в системе интерферонов (ИФН) наблюдался выраженный дисбаланс. На фоне нормального уровня спонтанной продукции и сывороточного содержания ИФН у всех обследованных спортсменов (100%) ответ клеток был снижен в 2–8 раз по ИФН-альфа и в 4–16 раз по ИФН-гамма. Учитывая, что ИФН-альфа является эффекторным цитокином с прямым противовирусным действием, а ИФН-гамма отвечает за регуляцию Т-хелпер I типа пути развития иммунного ответа и созревание Т-цито-

Таблица 1. Результаты фенотипирования иммунокомпетентных клеток у юниоров (московская группа)

Показатель	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
Лейкоциты		6,84 ± 2,86	7,52 ± 3,68	4,50–10,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты (относит. кол-во)		29,83 ± 11,92	27,78 ± 9,94	20,0–45,0	%
Лимфоциты (абсол. кол-во)		2,04 ± 0,98	2,02 ± 1,02	1,00–4,50	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		1,46 ± 0,68	1,45 ± 0,88	0,80–2,20	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		70,74 ± 6,04	72,24 ± 6,95	55,0–80,0	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		39,56 ± 5,13	41,34 ± 5,23	31,0–51,0	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,81 ± 0,23	0,83 ± 0,27	0,60–1,60	10 <sup>9</sup> /л
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (отн. кол-во)		26,89 ± 3,88	26,58 ± 3,65	19,0–37,0	%
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,55 ± 0,11	0,54 ± 0,09	0,30–0,80	10 <sup>9</sup> /л
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8		1,55 ± 0,08	1,61 ± 0,06	1,20–2,50	
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (относ. кол-во)		17,25 ± 3,28	16,46 ± 4,10	5,0–19,0	%
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,33 ± 0,08	0,29 ± 0,10	0,10–0,50	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,22 ± 0,04	0,31 ± 0,09	0,07–0,73	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		10,97 ± 2,21	10,24 ± 2,68	6,0–20,0	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		3,49 ± 0,81	3,25 ± 0,39	1,00–10,00	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (абс. к-во)		0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,01–0,27	10 <sup>9</sup> /л

**Таблица 2. Результаты определения иммуноглобулинов у юниоров (московская группа)**

Показатели	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
Имуноглобулин G		11,31 ± 2,98	11,01 ± 3,15	7,00–16,00	г/л
Имуноглобулин А		2,07 ± 0,08	1,73 ± 0,07	0,70–4,00	г/л
Имуноглобулин М		0,79 ± 0,09	1,29 ± 0,07	0,40–2,30	г/л
Общий IgE		150,90 ± 23,10	141,37 ± 18,93	0,0–87,0	МЕ/мл

**Таблица 3. Характеристика интерферонов статуса у юниоров (московская группа)**

Показатели	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
ИФН-реакция лейкоцитов, спонтанная		0,00	2,00 ± 1,00	0–2	Ед/мл
Стимулированный ИФН-альфа		164,00 ± 28,12	252,00 ± 30,84	640–1280	Ед/мл
Стимулированный ИФН-гамма		14,80 ± 5,13	15,20 ± 5,28	128–256	Ед/мл
Сывороточный ИФН		3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	0–8	Ед/мл

**Таблица 4. Результаты фенотипирования иммунокомпетентных клеток у юниоров (группа «лыжные гонки»)**

Показатель	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
Лейкоциты		6,64 ± 2,42	7,05 ± 3,02	4,50–10,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты (относит. кол-во)		47,06 ± 10,03	36,74 ± 11,86	20,0–45,0	%
Лимфоциты (абсол. кол-во)		3,08 ± 1,17	2,58 ± 1,06	1,00–4,50	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		2,23 ± 0,97	1,87 ± 0,91	0,80–2,20	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		70,71 ± 7,12	72,67 ± 9,40	55,0–80,0	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		40,72 ± 5,88	40,85 ± 7,11	31,0–51,0	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		1,24 ± 0,46	1,05 ± 0,42	0,60–1,60	10 <sup>9</sup> /л
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (отн. кол-во)		26,63 ± 4,21	27,69 ± 5,76	19,0–37,0	%
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,83 ± 0,29	0,69 ± 0,32	0,30–0,80	10 <sup>9</sup> /л
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8		1,67 ± 0,33	1,59 ± 0,23	1,20–2,50	
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (относ. кол-во)		13,84 ± 4,31	14,56 ± 5,47	5,0–19,0	%
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,40 ± 0,09	0,37 ± 0,07	0,10–0,50	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,37 ± 0,10	0,29 ± 0,14	0,07–0,73	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		11,38 ± 3,64	10,88 ± 2,79	6,0–20,0	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		5,54 ± 2,12	3,89 ± 1,67	1,00–10,00	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (абс. к-во)		0,18 ± 0,08	0,10 ± 0,06	0,01–0,27	10 <sup>9</sup> /л

**Таблица 5. Результаты определения иммуноглобулинов у юниоров (группа «лыжные гонки»)**

Показатели	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
Имуноглобулин G		9,85 ± 3,73	10,99 ± 4,54	7,00–16,00	г/л
Имуноглобулин А		1,04 ± 0,06	0,95 ± 0,13	0,70–4,00	г/л
Имуноглобулин М		1,10 ± 0,40	0,99 ± 0,41	0,40–2,30	г/л
Общий IgE		174,38 ± 21,7	152,92 ± 29,2	0,0–87,0	МЕ/мл

**Таблица 6. Характеристика интерферонов статуса у юниоров (группа «лыжные гонки»)**

Показатели	Время исследования	Исходно	45-й день	Норма	Ед. изм.
ИФН-реакция лейкоцитов, спонтанная		2,00 ± 1,00	2,00 ± 1,00	0–2	Ед/мл
Стимулированный ИФН-альфа		155,00 ± 46,7	246,15 ± 56,8	640–1280	Ед/мл
Стимулированный ИФН-гамма		17,50 ± 4,13	12,92 ± 5,01	128–256	Ед/мл
Сывороточный ИФН		2,00 ± 1,00	3,00 ± 2,00	0–8	Ед/мл

токсических лимфоцитов, можно сделать вывод, что у обследованных юниоров потенциально ослаблены реакции противовирусного иммунитета.

**2. Адаптивный Т-клеточный иммунитет.** Абсолютное и относительное количество лимфоцитов у юниоров московской группы\*\* («единоборства», «хоккей», «баскетбол») было в пределах нормы, тогда как у 45% обследованных группы «лыжные гонки» относительное количество лимфоцитов или находилось на верхней границе нормы, или превышало ее (максимально до 138,7% от медианы нормы). Подобное отклонение от нормы в группе «лыжные гонки» могло быть обусловлено или спецификой тренировочно-соревновательного процесса, или особенностями региона, где проживают члены команды. Количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и Т-эффекторов (CD8<sup>+</sup>) во всех группах имело нормальные показатели, однако у 37% спортсменов из московской группы и «лыжные гонки» наблюдалось снижение количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), которое в половине случаев приводило к изменению иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Учитывая литературные данные, можно сделать заключение о тенденции у юниоров к Т-клеточному вторичному иммунодефициту, наиболее распространенному и во «взрослой» популяции спортсменов-профессионалов.

**3. Адаптивный В-клеточный иммунитет.** Вне зависимости от принадлежности к определенному виду спорта у 40% обследованных юниоров наблюдалось умеренное повышение доли циркулирующих В-лимфоцитов (максимально до 213% от медианы нормы). При этом сывороточные уровни IgM и IgG оставались в пределах нормы у всех участников исследования. Интересно отметить, что уровень т. н. «спортивного» IgA у юниоров также не был повышен. По ряду научных источников, возрастание в несколько раз IgA возникает при перестройке в иммунной системе и ее дисбалансе на фоне экстремальных нагрузок. Одним из возможных объяснений повышения В-лимфоцитов в периферической крови может быть попытка иммунной системы скомпенсировать за счет усиления гуморального иммунитета дефицит Т-хелперного звена и системы ИФН.

**4. Аллергологический статус.** У 37% спортсменов при первичном обследовании были выявлены повышенные уровни IgE. Девять спортсменов были исключены из окончательного анализа в связи с тем, что уровни IgE значительно превышали верхнюю границу нормы в 6,7–19,2 раза (при этом из них у 8 была также выявлена эозинофилия). Исходя из данных литературы и нашего предыдущего опыта, одной из несвязанных с аллергией причин повышения уровня IgE и слабой его корреляции с количеством эозинофилов в кровотоке могут быть глистные инвазии, наличие которых приводит к интоксикации и нарушению результативности спортсменов. В связи с этим, а также учитывая режим юниоров, большую часть времени года проводящих вне дома на тренировочных сборах и соревнованиях, мы рекомендуем регулярное проведение диагностики глистных инвазий.

\*\* Условное выделение – «московская группа», в последующем при анализе результатов иммунологических исследований оказалось целесообразным, что подтвердилось при статистической обработке материалов работы.

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ-ЮНИОРОВ

На 2-м этапе работы в связи с вышеизложенными фактами, основываясь на механизмах действия, собственном клиническом опыте и данных литературы, был подобран комплекс лекарственных препаратов метаболического профиля, разрешенных для применения в педиатрии: Деринат, Элькар, Кудевита, Кальцемин и Берокка [16–18]. Кроме того, принималось во внимание наличие высокого профиля безопасности препаратов. Так, например, Деринат и Элькар разрешены для использования даже у новорожденных детей.

В зависимости от вида метаболической коррекции все юниоры были рандомизированы на 2 группы:

1-я группа – 71 подросток, получавший деринат и метаболический комплекс в виде Элькара, Кудевиты, Кальцемина и витаминов группы В (Берокка);

2-я группа – 35 подростков, получавших Деринат, Кальцемин и Берокка.

Все препараты применялись 45 дней. Исследования проводились перед началом лечения и через 45 дней после начала лечения.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Дезоксирибонуклеинат натрия** (высокомолекулярная ДНК молок рыб, Деринат) разрешен для применения у детей и обладает способностью восстанавливать дисбаланс иммунного статуса на клеточном и гуморальном уровнях. Под его влиянием наблюдается активация макрофагов и дендритных клеток, регуляция продукции цитокинов и числа НК-клеток, что проявляется противовоспалительным эффектом, снижением реакций апоптоза, повышением бактерицидной активности фагоцитов, уменьшением образования токсинов и повышением скорости восстановления морфологических повреждений в тканях.

Препарат назначался по классической схеме: по 2 капли на слизистую носа 3 раза в сутки в течение 45 дней.

**L-карнитин** (Элькар) – 30%-ный раствор левокарнитина для приема внутрь (МНН – levocarnitine). Метаболические функции связаны с транспортом длинноцепочечных жирных кислот внутрь митохондрий для их последующего окисления и выделения энергии АТФ, модуляцией внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацией избытка уксусной и некоторых органических кислот, участием в процессе гликолиза, обмене кетонных тел и холина. Препарат нормализует белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мышцах. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокилот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и в мышцах. Установлено, что Элькар оказы-

вает анаболическое и липолитическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе, являясь частичным антагонистом тироксина.

Препарат L-карнитин (30% Элькар) применялся однократно в первой половине дня по 1 500 мг в сутки после еды в течение 45 дней.

Коэнзим Q10 (Убихинон, Кудевита) является витаминоподобным веществом и синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов B2, B3, B6, B12, C, фолиевой и пантотеновой кислот, микроэлементов железа, цинка и ряда других. Коэнзим Q10 обязательный компонент окислительно-восстановительных процессов, обеспечивающих синтез энергетических субстанций – АТФ. Убихинон оказывает и выраженный антиоксидантный эффект, являясь при этом единственным самовосстанавливающимся в организме противокислительным компонентом, обеспечивающий, кроме того, процессы восстановления из окисленной формы альфа-токоферола.

Кальций (Кальцецин Эдванс) – комплексный лекарственный препарат для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков.

Лекарственный препарат Кальцецин Эдванс применялся однократно после 19 ч по 2 таблетки в сутки в течение 45 дней.

Витамины группы В (витамино-минеральный комплекс Берокка Плюс). Целесообразность применения данного комплекса определяется содержанием в препарате витаминов, которые подобраны для восполнения обеспеченности организма водорастворимыми витаминами при состояниях, сопровождающихся их дефицитом или увеличением потребности в них (повышенные физические нагрузки, период длительного нервного перенапряжения и стресса; неполноценное и несбалансированное питание (ограничивающие диеты).

В соответствии с целью исследования была проведена попытка проанализировать различия между вариантами метаболической коррекции на иммунологические показатели спортсменов-юниоров. Однако в процессе решения данной задачи было установлено несколько принципиальных факторов/обстоятельств, которые требуют специальных комментариев.

В частности, перенесенные респираторные заболевания стали основным фактором для исключения подростков из динамического наблюдения. Так, из 1-й группы выбыли 19 человек, 10 из них перенесли ОРВИ, а 9 – из-за участия в международных соревнованиях не присутствовали в дни повторных обследований. Из 2-й группы выбыли 13 юниоров: 7 человек из-за простудных заболеваний и еще 6 – из-за отбора на соревнования. Кроме того, как указывалось выше, из окончательного анализа были исключены 9 юниоров, имевших значительное увеличение уровня иммуноглобулина Е. Таким образом, полностью обследование прошли 65 человек из 106.

Анализ результатов иммунологических исследований свидетельствует о колоссальных индивидуальных колебаниях показателей, что обуславливало невозможность получения

статистически значимых различий между группами сравнения, т. к. величины « $\pm m$ » (ошибка средней) нередко достигали 40–50% от величины средних значений (M), а в ряде случаев даже превышали их (табл. 7–9). Тем не менее несмотря на эти в определенной степени объективные обстоятельства, в исследовании была предпринята попытка в экспериментальных условиях (*in vitro*) выявить различия в эффекте вышеперечисленных препаратов на метаболизм фагоцитов крови спортсменов-юниоров.

Учитывая описанные факты, был проведен суммарный анализ эффективности метаболической коррекции на клинические и иммунологические аспекты у 65 юниоров, прошедших полное динамическое обследование. Примем во внимание и тот факт, что 52 из 65 (80%) подростков в качестве метаболической коррекции получили наиболее полный комплекс препаратов: Элькар, Кудевита, Кальцецин и Берокка Плюс.

Анализ респираторной заболеваемости показал, что в результате проведенной метаболической коррекции частота простудных заболеваний снизилась. Так, в среднем число дней, пропущенных из-за ОРВИ, варьировало от 16 до 23 дней (в среднем  $19,4 \pm 5,14$  дней), тогда как за аналогичный период предыдущего сезона у аналогичных групп спортсменов эта величина варьировала от 19 до 28 дней ( $25,78 \pm 7,32$  дней). Конечно, приведенные и в определенной мере оптимистичные показатели могут иметь только предварительное и ориентировочное значение, т. к. частота простудных заболеваний в целом в популяции существенно варьирует между разными эпидемиологическими сезонами и годами.

Тем не менее полученные в данной работе результаты специальных иммунологических исследований в определенной степени не исключают вероятность влияния метаболического комплекса и в плане профилактики простудных заболеваний. Это предположение в определенной степени подтверждается следующими изменениями в иммунной системе, зарегистрированными у спортсменов-юниоров (табл. 7–9):

### 1. Врожденный иммунитет.

Под влиянием курса терапии количество лейкоцитов у спортсменов-юниоров из московской группы имело тенденцию к снижению, тогда как у обследованных из группы «лыжные гонки» оно повышалось, хотя оба изменения происходили в пределах нормы. Это второй факт, полученный в ходе данного исследования, свидетельствующий о различиях в иммунитете спортсменов в зависимости от вида спорта и/или места проживания и тренировок спортсменов. У 64% обследованных (вне зависимости от «групповой» принадлежности) наблюдалось умеренное снижение фагоцитарной активности, но также в пределах нормальных значений. Наиболее интересные данные были получены при повторном исследовании системы интерферонов (ИФН). Под влиянием терапии уровни спонтанной продукции и сывороточного уровня ИФН остались без изменений, но у большинства спортсменов достоверно возросли значения стимулированной продукции ИФН-альфа: увеличение в 2–4 раза было отмечено у 50% обследованных, т. е. после терапии произо-

шло частичное восстановление лабораторных показателей противовирусного иммунитета.

## 2. Адаптивный Т-клеточный иммунитет.

Абсолютное и относительное количество лимфоцитов у спортсменов-юниоров из московской группы и группы «лыжные гонки» после терапии не изменилось. Однако индивидуальный анализ показал, что у всех ранее обследованных из группы «лыжные гонки» с изначально увеличенным относительным количеством лимфоцитов произошла нормализация показателя. Под влиянием терапии у спортсменов из московской группы и группы «лыжные гонки» наметилась тенденция возвращения к норме сниженного при первом обследовании количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и ИРИ. Однако у 13% (до терапии – 37%) количество Т-хелперов не достигло контрольных значений, что, возможно, требует дополнительной иммунотерапии, прицельно действующей на Т-клеточное звено иммунитета.

## 3. Адаптивный В-клеточный иммунитет.

Из 40% спортсменов с умеренным повышением доли циркулирующих В-лимфоцитов при первом исследовании после терапии у 13% показатель снижался до нормальных значений и еще у 17% наметилась тенденция к его снижению. При этом сывороточные уровни IgM и IgG не изменились, а уровень IgA даже незначительно снизился, оставаясь в пределах нормальных значений.

Таким образом, проведенная метаболическая коррекция оказала позитивное влияние на состояние иммунной системы спортсменов-юниоров за счет полной или частичной нормализации изначально измененных:

- 1) ИФН-продуцирующей функции клеток врожденного иммунитета,
- 2) количества Т-хелперов,
- 3) доли циркулирующих В-лимфоцитов.

**Таблица 7. Результаты фенотипирования иммунокомпетентных клеток у юниоров через 45 дней терапии**

Показатель	Группы исследования	1-я группа, n = 52	2-я группа, n = 21	Ед. изм.
Лейкоциты		7,52 ± 3,68	8,15 ± 4,01	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты (относит. кол-во)		27,78 ± 9,94	36,74 ± 10,24	%
Лимфоциты (абсол. кол-во)		2,02 ± 1,02	2,58 ± 1,11	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		1,45 ± 0,88	1,87 ± 1,05	10 <sup>9</sup> /л
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		72,24 ± 6,95	72,67 ± 7,15	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (относит. кол-во)		41,34 ± 5,23	40,85 ± 5,82	%
Т-хелперы (CD3/4 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,83 ± 0,27	1,05 ± 0,31	10 <sup>9</sup> /л
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (отн. кол-во)		26,58 ± 3,65	27,69 ± 5,02	%
Т-цитотоксические (CD3/8 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,54 ± 0,09	0,69 ± 0,21	10 <sup>9</sup> /л
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8		1,61 ± 0,06	1,59 ± 0,26	
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (относ. кол-во)		16,46 ± 4,10	14,56 ± 4,88	%
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,29 ± 0,10	0,37 ± 0,18	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (абсол. кол-во)		0,31 ± 0,09	0,29 ± 0,17	10 <sup>9</sup> /л
NK-клетки (CD16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		10,24 ± 2,68	10,88 ± 3,01	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (отн. к-во)		3,25 ± 0,39	3,89 ± 0,48	%
Т-клетки NK (CD3/16/56 <sup>+</sup> ) (абс. к-во)		0,06 ± 0,02	0,10 ± 0,04	10 <sup>9</sup> /л

**Таблица 8. Результаты определения иммуноглобулинов у юниоров (динамика)**

Показатели	Группы исследования	1-я группа, n = 52	2-я группа, n = 21	Ед. изм.
Имуноглобулин G		11,31 ± 2,98	12,42 ± 3,48	г/л
Имуноглобулин А		2,07 ± 0,08	1,98 ± 0,16	г/л
Имуноглобулин М		0,79 ± 0,09	1,03 ± 0,11	г/л
Общий IgE		150,90 ± 23,10	155,24 ± 19,84	МЕ/мл

**Таблица 9. Характеристика интерферонового статуса у юниоров (динамика)**

Показатели	Группы исследования	1-я группа, n = 52	2-я группа, n = 21	Ед. изм.
ИФН-реакция лейкоцитов, спонтанная		0,00	2,00 ± 1,00	Ед/мл
Стимулированный ИФН-альфа		164,00 ± 28,12	223,0 ± 29,20	Ед/мл
Стимулированный ИФН-гамма		14,80 ± 5,13	16,00 ± 4,88	Ед/мл
Сывороточный ИФН		3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	Ед/мл

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ BURST-ТЕСТА

На 3-м этапе работы была предпринята попытка ответить на один из базисных вопросов, сформулированных в настоящем исследовании: о состоянии врожденного иммунитета у несовершеннолетних спортсменов и его изменении после терапии. В первом исследовании (до лечения) на фоне нормального количества фагоцитов и их способности к фагоцитозу, а также нормального количества NK-клеток обнаруживался дефицит стимулированной продукции ИФН, которое можно трактовать как снижение противовирусного иммунитета. Однако обследуемые спортсмены не демонстрировали клинических проявлений данного дефицита. После терапии (через 45 дней) на фоне возросшей продукции ИФН наблюдалось умеренное снижение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов, что может быть также истолковано как дефицит врожденной противоифекционной защиты.

Для прояснения вопроса о состоянии эффекторного звена врожденного иммунитета была использована методика (burst-тест), позволяющая оценить продукцию фагоцитами активных форм кислорода (АФК) – главного продукта жизнедеятельности этих клеток, обеспечивающего реализацию их бактерицидного потенциала [19]. Эти вещества имеют более мощное прямое противоифекционное действие по сравнению с ИФН и необходимы для завершения фагоцитоза.

Рисунок 1. Эффективность фагоцитоза, BURST-test (in vitro)

Увеличение спонтанного уровня АФК в гранулоцитах (до начала терапии)

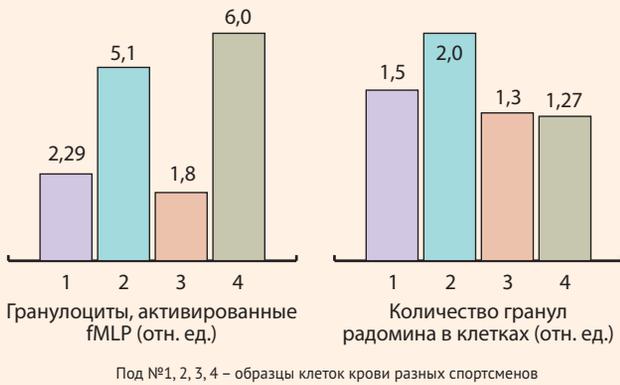
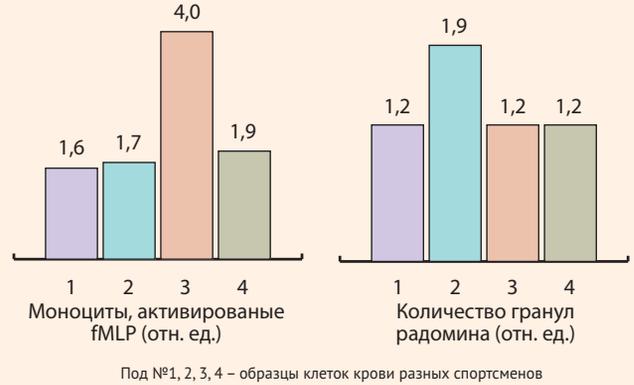


Рисунок 2. Эффективность фагоцитоза, BURST-test (in vitro)

Увеличение спонтанного уровня АФК в моноцитах (до начала терапии)



Изначально для проведения burst-теста была использована методика оценки спонтанной активности клеток и 3 активаторов: fMLP, E.coli и PMA. Однако использование 2 последних активаторов (E.coli и PMA) не показало диагностической значимости. В дальнейшем в целях экономии времени и ресурсов мы рекомендуем использовать тест только в варианте спонтанной и fMLP-индуцированной продукции АФК (рис. 1 и 2).

Как показано на рисунках 1 и 2, эффективность фагоцитоза в гранулоцитах и моноцитах характеризуется колоссальными индивидуальными различиями и в определенной степени составляет т. н. «иммунологическую индивидуальность», что полностью согласуется с современной теорией прайминга фагоцитов.

Кроме того, нами был проведен дополнительный блок исследований для демонстрации прямого воздействия (in vitro) на продукцию АФК фагоцитами примененных в данной работе лекарственных препаратов.

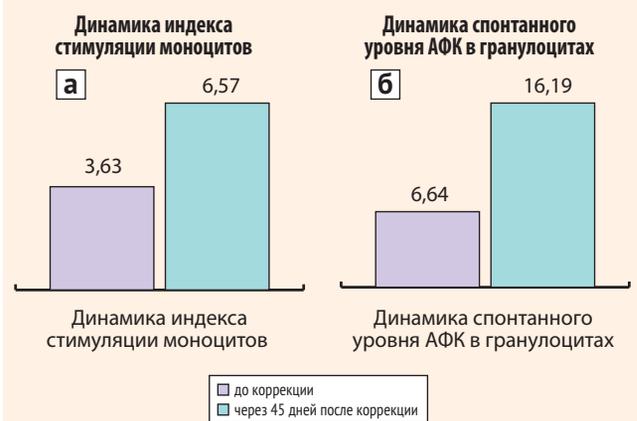
Данные, полученные до и после проведения курса метаболической коррекции, свидетельствуют о наличии у фагоцитов обследуемых «праймированного» состояния. Эффект «прайминга», описанный в середине 1980-х гг. [20], сыграл огромную роль в понимании функционирования системы врожденного иммунитета в целом и фагоцитов в частности. Вкратце: важно не только количество фагоцитирующих клеток в кровотоке и тканях, их способность захватывать и переваривать патогены, но и пороговое значение, с которого включаются эффекторные механизмы киллинга, т. е. лавинообразно нарастающая продукция АФК. Чем более активен фагоцит, чем раньше он начнет массивную продукцию АФК, тем меньше вероятность генерализации инфекции. Поэтому было выделено состояние фагоцитов, при котором клетки на минимальное воздействие дают максимальный ответ – прайминг. Равнозначными критериями прайминга являются исходный уровень продукции АФК и индекс стимуляции при использовании слабых стимуляторов в субоптимальных дозах.

До проведения терапии фагоциты юниоров показали повышенные по сравнению с нормой спонтанную и fMLP-

индуцированную продукцию АФК. Для гранулоцитов при спонтанном уровне продукции  $6,64 \pm 0,35$  индекс активации (соотношение  $АФК_{fMLP}/АФК_{спонт.}$ ) составил  $1,67 \pm 0,78$ ; для моноцитов – спонтанный уровень  $0,77 \pm 0,26$ , индекс активации  $3,62 \pm 0,98$ . Превышение по уровням спонтанной и стимулированной продукции АФК может частично или полностью объяснить отсутствие увеличения частоты острых вирусных инфекций на фоне сниженной продукции ИФН у спортсменов-юниоров до назначения терапии в данном исследовании, т. е. у обследуемых наблюдается перераспределение механизмов противовирусной защиты с менее эффективного – интерферонового на более эффективный – свободнорадикальный.

После проведенной терапии моноциты юниоров практически не изменили спонтанную продукцию АФК ( $0,87 \pm 0,45$  vs.  $0,77 \pm 0,26$ ), однако индекс стимуляции значительно возрос до  $6,57 \pm 0,51$  по сравнению с  $3,62 \pm 0,98$  до терапии. Для гранулоцитов знаковым было увеличение спонтанного уровня АФК: на фоне терапии он достиг  $16,19 \pm 7,83$  по сравнению с  $6,64 \pm 0,35$  до ее проведения (рис.3а, 3б). При этом

Рисунок 3. Показатели активации моноцитов и гранулоцитов



индекс стимуляции остался практически без изменений, очевидно, вследствие истощения внутренних запасов клеток.

Увеличение продукции АФК в комбинации с повышением стимулированной продукции ИФН-альфа является безусловным показателем эффективности проведенной терапии и повышения противоинфекционного врожденного иммунитета спортсменов-юниоров. Особо хотелось бы отметить, что в процессе терапии не наблюдалось побочных эффектов и связанных с ними отказов обследуемых спортсменов от лечения (даже те спортсмены, которые были вынуждены уехать на соревнования и не попали на итоговое обследование, тем не менее продолжали курс метаболической коррекции).

К сожалению, завершающаяся стадия исследования, посвященная тестированию препаратов *in vitro* непосредственно на клетках юниоров с целью подбора наиболее эффективной комбинации, не увенчалась успехом. Ни одна из комбинаций препаратов, инкубированных с кровью пациентов, не вызвала изменений, аналогичных полученным в организме спортсменов-юниоров.

Это, с одной стороны, свидетельствует о неэффективности данного методического подхода, а с другой, – об опосредованном воздействии использованных в исследовании препаратов на организм в целом и на иммунную систему в частности. Тем не менее можно предположить, что механизм действия комплекса препаратов реализуется благодаря нормализации метаболизма, изменению скорости созревания и стабилизации функций предшественников иммунокомпетентных клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные клинико-лабораторные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Для нормального функционирования иммунной системы спортсменов-юниоров необходимы программы лекарственной профилактики и реабилитации, т. к.:

- у включенных в исследование спортсменов-юниоров потенциально ослаблены реакции противовирусного иммунитета;
- выявленное у несовершеннолетних спортсменов снижение количества Т-хелперов в половине случаев приводит к изменению иммунорегуляторного индекса. Учитывая литературные данные, можно предположить тенденции у спортсменов-юниоров к формированию Т-клеточного вторичного иммунодефицита, наиболее распространенного и во «взрослой» популяции спортсменов-профессионалов спорта высоких достижений;
- выявленные у каждого третьего спортсмена-юниора значительно повышенные уровни IgE при сопоставлении с другими иммунологическими показателями позволяют предположить в качестве одной из наиболее вероятных причин данного факта зараженность глистными инвазиями, наличие которых приводит к общей интоксикации организма и нарушению результативности спортсменов. В связи с этим целесообразно регулярное проведение ди-



**Элькар®**  
левонарнитин

## Источник дополнительной энергии

- ✓ Воздействует на важнейшие процессы обмена веществ и энергии
- ✓ Широкий спектр применения у детей и взрослых
- ✓ Повышает переносимость физической нагрузки
- ✓ Высокая эффективность и безопасность

раствор для приема  
внутри 300 мг/мл

• 100 мл • 50 мл • 25 мл



[www.elkar.ru](http://www.elkar.ru)



**КУДЕВИТА®**  
убидекаренон «коэнзим Q10»

## ЗАПУСТИ КАСКАД ЭНЕРГИИ!

Лекарственный препарат коэнзима Q10 с высокой биодоступностью действующего вещества. Рекомендован взрослым и детям с 12 лет

- ✓ Дарит энергию каждой клетке
- ✓ Оказывает мощное антиоксидантное действие
- ✓ Нормализует вегетативные реакции

отпускается  
без рецепта



капсулы 30 мг №30 и №60

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения

агностики и соответствующей медикаментозной терапии и профилактики глистных инвазий у спортсменов-юниоров.

2. Учитывая умеренность изменений во врожденном иммунитете (снижение продукции интерферона в ответ на активацию), адаптивном Т-клеточном (снижение доли Т-хелперов) и В-клеточном (увеличение доли циркулирующих В-лимфоцитов) иммунитете, назначение единой сильнодействующей таргетной иммунотерапии всем несовершеннолетним спортсменам не является целесообразным. Более оправданным необходимо рассматривать персонализированный подбор лекарственных средств, направленных на создание в организме благоприятного для функционирования иммунной системы «климата», позволяющего ей справляться с высокими физическими и психоэмоциональными нагрузками.

3. Проведенная метаболическая коррекция оказала позитивное влияние на состояние иммунной системы спортсменов-юниоров за счет полной или частичной нормализации изначально измененных:

- ИФН-продуцирующей функции клеток врожденного иммунитета,
- количества Т-хелперов,
- доли циркулирующих В-лимфоцитов.

4. Увеличение продукции активных форм кислорода в комбинации с повышением стимулированной продукции ИФН-альфа является безусловным показателем эффективности проведенной терапии и повышения противоинфекционного врожденного иммунитета спортсменов-юниоров.

5. Примененный метаболический комплекс не оказывает прямого влияния на иммунокомпетентные клетки. Механизм действия метаболических препаратов является опосредованным и, вероятно, реализуется благодаря их влиянию на нормализацию метаболизма, изменение скорости созревания и стабилизацию функций предшественников иммунокомпетентных клеток.

6. В процессе предложенной метаболической коррекции не наблюдалось каких-либо побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у обследуемых спортсменов-юниоров.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960.
2. Stratakis CA, Chrousos GP. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1995, 771: 1.
3. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988.
4. Умрюхин Е.А., Быкова Е.В., Климина Н.В. и соавт. Энергообмен и вегетативные функции у студентов при учебной и экзаменационной нагрузках. *Физиология человека*, 1996 22 (2): 108-111.
5. Казакова Т.В. Конституциональные особенности физического статуса, вегетативной регуляции и метаболизма клеток иммунной системы в юношеском возрасте. Автореф. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2009.
6. Wong ML, Sternberg EM. 2000 Immunological assays for understanding neuroimmune interactions. *Archives of neurology*, 2000, 57 (7): 948-52.
7. Maron, B.J. Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation screening and criteria for disqualification. *Cardiology Clinics*, 2007, 225: 399-314.
8. Besedovsky H, del Rey A. Neuroendocrine and metabolic responses induced by interleukin-1. *J Neurosci Res*, 1987, 18 (1): 172-8.
9. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. М., 1994.
10. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии. *Педиатрия*, 1998, 4: 101.
11. Комисарова И.А. Информативность ферментного статуса лейкоцитов крови в оценке организма в норме и при патологии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1983.
12. Shapiro H.M. *Practical Flow Cytometry*. Alan Liss, N.Y., 1985.
13. Tijssen P. *Practice and theory of enzyme immunoassays*. Amsterdam ; New York, 1985. Elsevier ; New York, USA : Sole distributors for the USA and Canada, Elsevier Science Pub. Co. 502.
14. Mancini G, Carbonara A O & Heremans J F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2: 235-54.
15. Buschmann H, Winter M. Assessment of phagocytic activity of granulocytes using laser flow cytometry. *J. Immunol. Methods*, 1989, 124 (2): 129-138.
16. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2006, 51 (6): 79-86.
17. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Коэнзим Q10 при лечении вегетативных изменений у детей. *Педиатрия*, 2009, 1: 79-82.
18. Балыкова Л.А., Каплина Э.Н., Ивянский С.А., Феррапонтова О.В., Щекина Н.В. Применение дерината в комплексной реабилитации детей, занимающихся спортом. *Фундаментальные исследования*, 2011, 10 (ч. 2): 265-269.
19. Roitt IM, Brostoff J&DK. Male. 1996. *Immunology*. 4th ed. Gower Medical Publishing Ltd., London.
20. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов. *Успехи современной биологии*, 1999, 119 (5): 461-474.