

**КЛЕТОЧНЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ МАРКЕРЫ  
СИСТЕМНОГО ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
КАК ПРЕДИКТОРЫ ИЗМЕНЕНИЯ СИЛОВЫХ СПОСОБНОСТЕЙ  
БИАТЛОНИСТОВ ВЫСОКОГО КЛАССА**

**М.А. ДИКУНЕЦ, Г.А. ДУДКО,  
Н.В. АДОДИН, Э.Д. ВИРЮС,  
ФГБУ ФНЦ ВНИИФК, г. Москва**

**Аннотация**

Клеточные интегративные маркеры системного иммунного воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам и индекс системного иммунного воспаления) получают всё более обширное распространение в клинических исследованиях пациентов с различными патологиями. Однако их использование в профессиональном спорте в качестве инструмента прогнозирования изменения физической работоспособности мало изучено. Целью исследования являлось изучение влияния клеточных интегративных маркеров системного иммунного воспаления на изменение показателей силовых способностей биатлонистов. В исследовании приняли участие 42 спортсмена, находящиеся на централизованной подготовке в составе мужской команды по биатлону (возраст:  $23,43 \pm 3,38$  года; вес:  $74,97 \pm 7,19$  кг; рост:  $178,7 \pm 6,7$  см; индекс массы тела:  $23,44 \pm 1,28$  кг/м<sup>2</sup>). Перед измерением максимальной силы мышц верхних конечностей у участников осуществлялся отбор и анализ периферической крови, а также определение состава тела. Значимых различий между значениями интегративных иммунных маркеров в подгруппах спортсменов разного возраста (мужчины и юниоры) и индексом массы тела не зафиксировано. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между индексом системного иммунного воспаления и максимальной силой мышц верхних конечностей биатлонистов ( $r = -0,265$ ,  $p < 0,05$ ). Показана возможность использования индекса системного иммунного воспаления в качестве инструмента прогнозирования изменения силовых способностей биатлонистов.

**Ключевые слова:** клеточный интегративный иммунный маркер, силовая подготовленность, биатлон.

**CELLULAR INTEGRATIVE IMMUNE MARKERS  
AS PREDICTORS OF STRENGTH CAPACITY CHANGES  
IN ELITE BIATHLETES**

**M.A. DIKUNETS, G.A. DUDKO,  
N. V. ADODIN, E.D. VIRYUS,  
VNIIFK, Moscow city**

**Abstract**

Cellular integrative immune markers (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index) are becoming increasingly widespread in clinical studies of patients with various pathologies. However, their implementation in professional sports as a tool for predicting changes in physical performance has been little studied. The aim of the study was to study the influence of cellular integrative immune markers on the strength capacity characteristics of biathletes. 42 athletes who has undergone centralized training as part of the men's biathlon team (age:  $23.43 \pm 3.38$  years; weight:  $74.97 \pm 7.19$  kg; height:  $178.7 \pm 6.7$  cm; body mass index:  $23.44 \pm 1.28$  kg/m<sup>2</sup>) took part in the current research. Participants performed test to measure maximal muscle strength of the upper limbs which was preceded by sampling and analysis of peripheral blood as well as defining body composition. There were no significant differences between the values of integrative immune markers in subgroups of athletes of different ages (men and juniors) and body mass index. A significant negative correlation between systemic immune inflammation index and maximal strength of pectoral arch muscles of biathletes ( $r = -0.265$ ,  $p < 0.05$ ) was exposed. The possibility of using the systemic immune inflammation index as a tool for predicting the strength capacity changes of biathletes has been shown.

**Keywords:** cellular integrative immune markers, strength training, biathlon.



### Введение

Современная система подготовки спортсменов высокого класса характеризуется применением физических нагрузок, близких к пределу адаптационных возможностей организма. В этой связи существенно возрастает роль медико-биологического (в том числе биохимического) и педагогического контроля хода протекания адаптационных процессов и предупреждения риска перенапряжения или перетренированности спортсменов. В качестве одного из методов контроля динамики состояния спортсменов является биохимический контроль иммунологических показателей, отражающих реакции организма на предлагаемые нагрузки. Вследствие активного участия иммунной системы в воспалительных процессах некоторые компоненты гуморального (цитокины, белки острой фазы) и клеточного (лейкоциты) компарментов считаются маркерами воспаления при физических нагрузках [1].

Хорошо известно, что острые физические нагрузки вызывают значительное увеличение количества циркулирующих лейкоцитов, зависящее от интенсивности и продолжительности воздействия [2]. Поскольку общее количество лейкоцитов в крови не учитывает неоднородность кинетики различных типов этих клеток, в последнее десятилетие в клиническом контексте появились интегративные маркеры, отражающие относительные содержания многочисленных субпопуляций иммунных клеток, обеспечивая многофакторное понимание воспалительных процессов.

*Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)* – интегративный иммунный маркер, проецирующий онлайндинамическую связь между врожденным (нейтрофилы) и адаптивным клеточным иммунным ответом (лимфоциты), формирующуюся во время заболевания, различных патофизиологических состояний и стресса. Отношение двух крупнейших подгрупп лейкоцитов имеет высокий потенциал в качестве маркера воспаления при физических нагрузках, в частности его повышение указывает на продолжающиеся воспалительные процессы.

Следующий клеточный интегративный иммунный маркер – *отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR)* – учитывает не только субпопуляции лейкоцитов, но и количество тромбоцитов. Помимо доказанного участия тромбоцитов в первичном гемостазе, они проявляют различные провоспалительные свойства, что подчеркивает их практическую значимость в качестве маркера воспаления [3]. PLR до сих пор мало учитывался в контексте физических упражнений, что, возможно, обусловлено комбинацией двух очевидно различных популяций клеток крови. Подобно нейтрофилии, вызванной физической нагрузкой, количество тромбоцитов в ответ на эту нагрузку стремительно возрастает (тромбоцитоз) за счет резкого выброса из костного мозга, селезенки и внутрисосудистых пулов легких. Таким образом, PLR, являющийся индикатором системного воспаления и активности тромбоцитарных процессов, можно рассматривать как альтернативу NLR.

В 2014 г. в качестве интегративного иммунного маркера предложено использовать *индекс системного иммунного воспаления (SII)* [4]. В то время как NLR и PLR рассчитываются путем отношения количества двух раз-

личных популяций клеток крови, SII учитывает три популяции: эффекты нейтрофилии и лимфоцитопении, вызванных физической нагрузкой, усиливаются эффектом тромбоцитоза. Учитывая тот факт, что в ответ на физическую нагрузку различные компоненты крови реагируют разнонаправленно, данный интегративный иммунный маркер может рассматриваться в качестве универсального индикатора, вызванного физической нагрузкой воспаления, и представлять собой альтернативу или дополнение к вышеописанным маркерам воспаления.

В настоящее время интегративные иммунные маркеры успешно себя зарекомендовали в качестве маркеров воспаления, связанного с раком [5], сердечно-сосудистыми [6] и инфекционными заболеваниями [7]. Совсем недавно было проведено исследование, предметом которого являлось определение NLR с целью оценки прогноза и стратификации риска пациентов с Covid-19 [8]. Основываясь на функциональной значимости этих интегративных маркеров, подтвержденной в многочисленных клинических исследованиях, и результатах испытаний влияния физической нагрузки с участием здоровых добровольцев, была изучена их применимость в области профессионального спорта в качестве маркеров оценки адаптации организма и процессов восстановления [9]. Показано, что спортсмены с высокой аэробной подготовленностью имели более низкие значения SII и PLR по сравнению со спортсменами с низкой аэробной подготовленностью [10]. Тем не менее на настоящий момент недостаточно информации о взаимосвязи интегративных иммунных маркеров с силовыми способностями спортсменов высокого класса, занимающихся видами спорта на выносливость.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь между клеточными интегративными иммунными маркерами (NLR, PLR и SII) и силовой подготовленностью биатлонистов.

### Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ФНЦ ВНИИФК (протокол № 2 от 1 апреля 2021 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участники добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании, медицинское вмешательство, проведение нагрузочных тестов с максимальными нагрузками, использование информации в научных целях и публикацию результатов при условии соблюдения анонимности. Каждый участник был проинформирован о рисках и потенциальном дискомфорте в ходе обследования. Нами были установлены следующие правила формирования группы:

- 1) критерии включения: пол – мужской; возраст: 18–30 лет; профессиональное занятие биатлоном: не менее 8 лет; количество обследований в сезоне: не менее трех;
- 2) критерии исключения: возраст < 18 или > 30 лет; спортивная травма (перелом, растяжение, разрыв сухожилий, иные травмы, в результате которых спортсмен оказывается неспособен выполнять тренировочную нагрузку продолжительностью более двух недель); болезнь (затяжные простудные заболевания, приводящие к перерывам в тренировках сроком более двух недель); добровольный отказ спортсмена от участия в исследовании.



В исследовании приняли участие 42 спортсмена, находящиеся на централизованной подготовке в составе мужской команды по биатлону, 22 из которых являлись

членами мужской сборной команды России и 20 – юниорской. В таблице 1 представлены антропометрические характеристики спортсменов.

Таблица 1

Антропометрические характеристики спортсменов

Показатель	Участники		
	общая группа	мужчины	юниоры
	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 20
Возраст (лет)	23,43 ± 3,38	25,25 ± 3,24	20,34 ± 1,12
Масса тела (кг)	74,97 ± 7,19	75,90 ± 7,67	72,93 ± 5,54
Длина тела (см)	178,7 ± 6,70	178,8 ± 6,90	178,4 ± 6,30
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	23,44 ± 1,28	23,68 ± 1,29	22,91 ± 1,11
VO <sub>2 max</sub> (мл/мин/кг)	67,94 ± 6,39	69,16 ± 6,23	64,19 ± 4,21

Все испытуемые были здоровы, минимум за 24 ч до проведения тестирования им запрещалось выполнение развивающих нагрузок циклического и силового характера. Перед диагностикой физической подготовленности у участников проводился забор крови из локтевой вены в вакуумные пробирки с K<sub>3</sub>-ЭДТА VACUETTE®, Greiner Bio-One, Австрия. Биохимический контроль осуществлялся на протяжении трех лет (2021–2023 гг.), за весь период было проведено 223 обследования.

Оценку силовых способностей мышц верхних конечностей (максимальная сила, Вт/кг) участников исследования проводили на лыжном эргометре SkiErg (Concept 2, Моррисвилл, Северная Каролина, США). Гематологические показатели периферической крови, включая лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты, измеряли на автоматическом гематологическом анализаторе XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Уровень лимфоцитов считали информативным при содержании лейкоцитов от 4 до 7×10<sup>9</sup>/л.

Значения интегративных иммунных маркеров рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{NLR (усл. ед.)} = \text{кол-во нейтрофилов} \times 10^3/\text{мкл} : \text{кол-во лимфоцитов} \times 10^3/\text{мкл}; \quad (1)$$

$$\text{PLR (усл. ед.)} = \text{кол-во тромбоцитов} \times 10^3/\text{мкл} : \text{кол-во лимфоцитов} \times 10^3/\text{мкл}; \quad (2)$$

$$\text{SII} (\times 10^3/\text{мкл}) = \text{кол-во нейтрофилов} \times 10^3/\text{мкл} \times \text{кол-во тромбоцитов} \times 10^3/\text{мкл} : \text{кол-во лимфоцитов} \times 10^3/\text{мкл}. \quad (3)$$

Исходные данные документировались и предварительно обрабатывались в Excel (Microsoft Corporation, 2019). Перед проведением статистического анализа все параметры были проверены на нормальность распределения с использованием теста Колмогорова-Смирнова, поэтому данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA, версия 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Bootstrap-метод использовали для расчета границ референтного интервала с 90% доверительным интервалом, представляющим собой диапазон значений истинной границы референтного интервала с вероятностью 90%. Для определения потенциальных корреляций между характеристиками спортсменов (возраст, индекс массы тела ИМТ, максимальная сила верхних конечностей) и интегративными иммунными маркерами рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона. Достоверность различий между подгруппами спортсменов разных возрастов и ИМТ оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Критерий значимости статистических анализов установлен на уровне  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения интегративных иммунных маркеров, измеренные у спортсменов общей группы, составили – NLR: 1,31 ± 0,31 усл. ед.; PLR: 120,2 ± 18,1 усл. ед.;

SII: 291 ± 70×10<sup>3</sup>/мкл. Различия в базальных уровнях интегративных иммунных маркеров между подгруппами спортсменов (мужчины и юниоры) и ИМТ отсутствовали. В таблице 2 приведены результаты определения интегративных иммунных маркеров у участников общей группы. В 2,7% случаев зафиксированы NLR и SII, превышающие соответствующие верхние границы норм в 1,5 раза, тогда как PLR находилось в рамках референтного интервала. В отношении всего когортного корреляционного анализа и изучаемых интегративных иммунных маркеров выявлена слабая достоверная отрицательная взаимосвязь только между максимальной силой мышц верхних конечностей и SII ( $r = -0,265$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Сравнение рассчитанных референтных интервалов значений интегративных иммунных маркеров у профессионально занимающихся биатлоном и нетренирующихся здоровых мужчин (NLR: 95% ДИ 0,90–2,94 усл. ед.; PLR: 95% ДИ 61–179 усл. ед.; SII: 95% ДИ 161–701×10<sup>3</sup>/мкл) [11] показало, что референтные интервалы значений NLR, PLR и SII в выборке биатлонистов по сравнению с общепопуляционными более узкие и смещены в область низких значений.

Широко известно, что регулярные физические упражнения оказывают противовоспалительное действие [9, 12, 13]. Более того, в работе M. Weinhold [14] представлены доказательства причинной связи между упражнениями на выносливость и увеличением количества циркули-



рующих регуляторных *T*-клеток (*Treg*-клеток) в периферической крови. Учитывая тот факт, что *Treg*-клетки являются центральными противовоспалительными регуляторами иммунного ответа, увеличение их количества может приводить к снижению значений интегративных иммунных маркеров. Следовательно, можно предположить, что спортсмены, занимающиеся видами спорта на выносливость, могут иметь более низкие значения интегративных иммунных маркеров. В нашем исследовании группа состояла из спортсменов, находящихся на централизованной подготовке в составе мужской сборной команды по биатлону. Такой выбор испытуемых, во-первых, корректно и взвешенно отражает генеральную совокупность спортсменов высокой квалификации этой специализации. А во-вторых, обеспечивает однородность генеральной выборки участников исследования, поскольку спортсмены проходили процедуру отбора в состав сборной команды на конкурентной основе, а их спортивные результаты могут рассматриваться как предельные относительно результатов спортсменов различного

возраста, уровня квалификации и продолжительности занятий спортом. Средние значения NLR, PLR и SII в группе биатлонистов были сопоставимы со значениями интегративных иммунных маркеров спортсменов, специализирующихся в других видах спорта (боевые и технические дисциплины, легкая атлетика и виды спорта с мячом) [10]. Следовательно, ранее выдвинутая гипотеза о том, что спортсмены, занимающиеся видами спорта на выносливость, могут иметь более низкие значения интегративных иммунных маркеров, не подтвердилась.

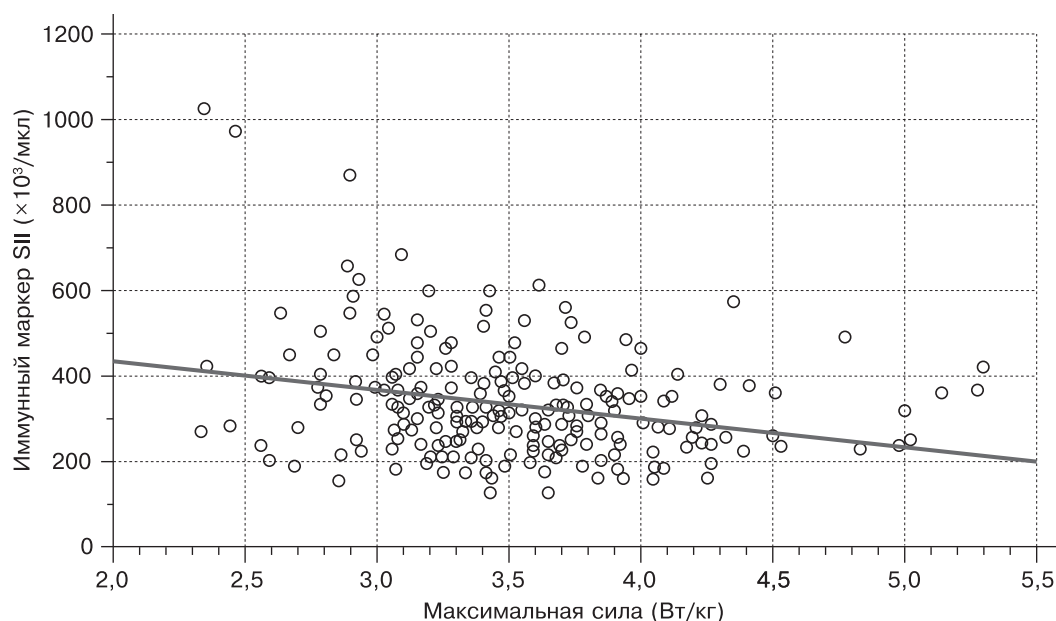
Важно отметить, что ассоциаций между значениями интегративных иммунных маркеров и ИМТ, равно как и возрастом биатлонистов, не обнаружено. Для обеспечения возможности использования их в повседневной работе с большими, часто гетерогенными выборками спортсменов, необходима определенная независимость маркеров воспаления от характеристик спортсменов, в противном случае, как, например, в случае с вариабельностью сердечного ритма, возможны только внутрииндивидуальные продольные оценки.

Таблица 2

**Статистические параметры значений интегративных иммунных маркеров у участников общей группы**

Параметр	Интегративный иммунный маркер		
	NLR (усл. ед.)	PLR (усл. ед.)	SII ( $\times 10^3$ /мкл)
Среднее значение	1,31	120,2	291
Стандартное отклонение	0,31	18,1	70
Минимальное значение	0,73	85,0	156
Максимальное значение	1,90	154,6	421
Референтный интервал	0,85–1,88	87,4–150,3	173–415
90% ДИ*	нижняя граница	0,78–0,91	158–187
	верхняя граница	1,82–1,95	400–429

\* ДИ – доверительный интервал.



**Рис. 1.** График линейной корреляции между максимальной силой верхних конечностей биатлонистов и SII



Настоящее исследование показало достоверную отрицательную связь между SII и максимальной силой мышц верхних конечностей спортсменов общей группы. Выявленное наблюдение согласуется с результатами исследования [15], в котором изменение NLR обратно коррелировало с силой верхних конечностей у элитных велосипедистов мужского пола. Принимая во внимание временные закономерности формирования тромбоцитов и конкретных субпопуляций лейкоцитов, участвующих в процессе восстановления, SII может быть использован в качестве индикатора наличия системного иммунного воспалительного процесса, вызванного выполненными спортсменами нагрузками. Несмотря на то что воспалительная реакция необходима для восстановления мышц за счет увеличения выработки активных форм кислорода, приводящих к утомлению скелетных мышц [16], она оказывает неблагоприятное воздействие на физическую работоспособность.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении изменения значения интегративных иммунных маркеров у спортсменов под воздействием нагрузок различной направленности на конкретных

этапах годового цикла подготовки, то есть необходимо провести стратификацию значений по интенсивности, продолжительности и направленности нагрузки, определяющих силу тренировочного воздействия.

### Выводы

Насколько нам известно, это первое исследование, направленное на изучение возможности применения интегративных иммунных маркеров (NLR, PLR и SII) в качестве предикторов изменения силовых способностей биатлонистов. Выявлена связь между проявлениями собственно силовых способностей мышц верхних конечностей с базовыми значениями SII.

### Конфликт интересов

Авторы не сообщали о потенциальном конфликте интересов, связанном с проведенными исследованиями и публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Исследование финансировалось в рамках государственного задания ФГБУ ФНЦ ВНИИФК № 777-00001-24 (№ 001-22/3).

## Литература / References

- Gonçalves, C.A.M., et al. (2020), Effect of acute and chronic aerobic exercise on immunological markers: a systematic review, *Frontiers in Physiology*, 10, [Online] URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01602>
- Gleeson, M. (2007), Immune function in sport and exercise, *Journal of Applied Physiology*, 103 (2), pp. 693–699.
- Zarbock, A., Polanowska-Grabowska, R. and Ley, K. (2007), Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation, *Blood Reviews*, 21 (2), pp. 99–111.
- Hu, B., et al. (2014), Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma, *Clinical Cancer Research*, 20 (23), pp. 6212–6222.
- Záhorec, R. (2021b), Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives, *Bratislavské Lekárske Listy*, 122 (07), pp. 474–488.
- Liu, Y., et al. (2020), High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis, *International Journal of Hypertension*, 2020, pp. 1–6.
- Sumardi, U., Prihardianti, D.R. and Sudjana, P. (2021), Is Neutrophil–Lymphocyte Count Ratio a Better Indicator of Sepsis with Gram-positive Bacterial Infection? *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25 (7), pp. 795–799.
- Cai, J., et al. (2021), The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19, *Cell Metabolism*, 33 (2), pp. 258–269.e3, [Online] URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.002>
- Walzik, D., et al. (2021), Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index, *European Journal of Applied Physiology*, 121 (7), pp. 1803–1814.
- Zacher, J., et al. (2022), Cellular integrative immune markers in elite athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 44 (04), pp. 298–308.
- Meng, X., et al. (2017), Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big data based, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32 (2), [Online] URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.22228>
- Gleeson, M., et al. (2011), The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, *Nature Reviews Immunology*, 11 (9), pp. 607–615.
- Ortega, E. (2016), The “bioregulatory effect of exercise” on the innate/inflammatory responses, *Journal of Physiology and Biochemistry*, 72 (2), pp. 361–369.
- Weinhold, M., et al. (2016), Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137 (5), pp. 1607–1610.e8, [Online] URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.035>
- Bessa, A., et al. (2016), Exercise intensity and recovery, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30 (2), pp. 311–319.
- Reid, M.B. (2008), Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC, *Free Radical Biology and Medicine*, 44 (2), pp. 169–179.

