

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Козлов В.А., Кудаева О.Т.

Лаборатория регуляции иммунопозеза, ГУ НИ Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Резюме. В обзоре представлены данные литературы о влиянии физических нагрузок на естественный и адаптивный иммунитет. Обсуждаются возможные причины и механизмы влияния физических нагрузок на состояние иммунной системы.

Ключевые слова: иммунитет, физические нагрузки.

Kozlov V.A., Kudaeva O.T.

IMMUNITY AND EXERCISE STRESS

Abstract. The review contains literature data concerning the influence of physical activity on innate and acquired immunity. Possible reasons and mechanisms of exercise stress influence on immunity are discussed. (*Med.Immunol., 2002, vol.4, N 3, pp 427-438*)

Существует общепринятое мнение, что регулярные физические нагрузки способствуют нормальному функционированию организма, укрепляют здоровье. Особенно эффективны занятия спортом для профилактики и лечения заболеваний коронарных артерий, гипертонической болезни, атеросклероза, ожирения, хронических обструктивных заболеваний лёгких, диабета, заболеваний скелетно-мышечной системы, почек, тревожных и депрессивных состояний, стрессорных повреждений и других патологических состояний [3]. Однако высокоинтенсивные и продолжительные физические нагрузки могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм. Более того, имеются достаточно тревожные сообщения об ослаблении функций иммунитета и, как следствие этого, большей чувствительности к заболеваниям, в частности, инфекциям верхних дыхательных путей, у спортсменов после длительных тренировок, при синдроме перетренированности и даже на пике спортивной формы [38, 44, 46, 62, 69, 74, 79]. Эти наблюдения не всегда связаны с гиперактивацией симпатико-адреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что могло бы служить основанием для отнесения вызываемых нарушений иммунитета исключительно на счёт иммунодепрессивного действия стресса. Влияние физических нагрузок разной интенсивности и продолжительности

на состояние иммунной системы во многом остаётся ещё не ясным. Причины ослабления иммунной системы, способы её коррекции и профилактики не известны, хотя несомненно должны представлять огромный практический интерес для медицины.

Состояние иммунитета после физических нагрузок

Изменения естественного иммунитета. Среди клеток периферической крови первыми на физическую нагрузку реагируют нейтрофилы, являющиеся важным компонентом естественного иммунитета и обеспечивающие не только фагоцитоз бактерий и вирусов, но и синтез иммуnoreгулирующих факторов. Физические упражнения сопровождаются увеличением их количества; существует даже устоявшийся термин для этого явления – «лейкоцитоз физических упражнений» [51]. Во время физических упражнений умеренной интенсивности из маргинального пула в циркуляцию поступают, в основном, гранулоциты с повышенной экспрессией CD62L; при истощающих нагрузках в периферической крови появляются нейтрофилы с пониженной экспрессией CD62L и высокой – CD11b и наблюдается тканевая инфильтрация [53, 56, 106]. Рост числа гранулоцитов сопровождается стимуляцией фагоцитоза и уровня окислительного взрыва, однако тяжёлые нагрузки могут приводить к снижению функциональной активности лейкоцитов на фоне увеличения их количества в циркуляции [73, 97].

Физические упражнения вызывают также быструю мобилизацию в циркулирфагоцитозующее рус-

Адрес для переписки:

630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
ГУ НИИКИ СО РАМН, Кудаевой О.Т.
Тел.: 8 (383-2) 22-06-72, факс: 8 (383-2) 22-70-28,
e-mail: iph@online.nsk.su

ло моноцитов с повышенной экспрессией адгезивных молекул [19].

Физические нагрузки влияют на функциональную активность перитонеальных макрофагов, при этом стимулируются хемотаксис, адгезия, фагоцитоз и противоопухолевая активность; истощающие нагрузки супрессируют антиген-презентирующую способность макрофагов [23, 24, 107].

Одна из ветвей естественного иммунитета – NK клетки, большие гранулярные лимфоциты, опосредующие МНС-нерестриктированную цитолитическую реакцию против широкого спектра неопластических и вирус-инфицированных клеток, а также проявляющие ряд иммунорегуляторных свойств. В настоящее время по наличию поверхностных маркеров выделяют разные субпопуляции NK клеток (54); под влиянием физических упражнений отмечается резкое увеличение числа NK клеток, причём возрастают разные субпопуляции NK клеток (CD3⁺CD16⁺/CD56⁺, CD16⁺CD25⁺(IL-2R α -цепь), CD16⁺CD122⁺(IL-2R β -цепь), а также их функциональная активность (NKCA). Однако при пересчёте NKCA на количество CD16⁺ или CD56⁺ клеток не отмечается каких-либо изменений функциональной активности NK клеток, то есть налицо эффект перераспределения NK клеток, а не их истинная активация [55, 73, 101]. Подъём NKCA, наблюдаемый непосредственно после физических упражнений, сменяется депрессией, которая сохраняется непродолжительное время; нормальные значения обычно восстанавливаются к концу первых суток [73].

При напряжённых продолжительных тренировках наблюдается снижение количества NK клеток и NKCA, однако значение активности, отнесённое к числу NK клеток, в большинстве случаев также не меняется, что говорит об уменьшении числа NK клеток при их сохранённой функции. В этом случае депрессия NK клеток может быть более продолжительной – до недели [76, 101].

Таким образом, в основном, неспецифические иммунные реакции стимулируются достаточно резко непосредственно после нагрузки и постепенно возвращаются к норме, иногда наблюдается их транзиторное снижение ниже исходных значений.

Изменения параметров адаптивного иммунитета. Влияние физических упражнений на состояние иммунной системы проявляется в изменении количества и субпопуляционной структуры лимфоцитов, их функциональной активности, силы иммунного ответа.

Наблюдаемый после физической нагрузки лейкоцитоз касается и содержания лимфоцитов, но в отличие от нейтрофилов число лимфоцитов после непродолжительного подъёма быстро начинает падать и снижается ниже контрольных значений вскоре после нагрузки, однако снижение непродолжительно и количество лимфоцитов в периферической

крови нормализуется уже к концу первых суток. Количественные изменения касаются большей части субпопуляций лимфоцитов: CD5, CD3, CD4, CD8, CD19, CD3/CD56, CD57, CD18, CD16/CD122 и HLA-DR, - хотя выраженность их не одинакова, при этом отмечается снижение соотношения CD4/CD8 [32, 33, 46]. Более детальный анализ субпопуляций показал, что, учитывая значительный, иногда 10-кратный, прирост NK клеток после нагрузки и наличие на поверхностной мембране около трети всех NK клеток маркера CD8, «истинные» изменения индекса, характеризующие соотношение субпопуляций хелперных и супрессорных Т-лимфоцитов, на самом деле не так велики (1,49 до и 0,70 после нагрузки и 1,76 до и 1,25 после нагрузки с учётом поправки на число NK клеток) [13].

Определение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены в культурах *in vitro* используется как функциональная характеристика Т- и В-клеток. Проллиферативный ответ циркулирующих лимфоцитов на ConA у марафонцев после 2,5-часового бега снижается до 50%-уровня от исходного и начинает восстанавливаться только к 6-му часу после окончания тренировки. Параллельно уменьшается количество Т-клеток (CD3⁺) [73]. После интенсивных тренировок у спортсменов-бегунов было обнаружено снижение пролиферативного ответа на РНА неразделённых лимфоцитов, восстановление которого до исходного уровня происходит уже через 30 минут. Выделение и исследование чистых популяций Т-клеток не обнаружило изменений ответа; по-видимому, изменение субпопуляционной структуры циркулирующих лимфоцитов после физической нагрузки, а именно увеличение доли не отвечающих на митоген NK клеток, приводит к снижению пролиферативного ответа общей популяции лимфоцитов [50].

Истощающие нагрузки затрагивают количество и функциональные свойства лимфоцитов: снижается число Т-лимфоцитов, подавляется пролиферативный ответ лимфоцитов на Т-митогены [76, 77, 78].

Необходимо отметить большую вариабельность результатов по изучению функциональной активности Т- и В-лимфоцитов у спортсменов после тренировок, что может зависеть от разной интенсивности нагрузок, их вида и других условий и не позволяет в настоящее время сделать однозначное заключение [73].

По данным большинства исследователей сывороточные уровни иммуноглобулинов не меняются сколько-нибудь значительно после физической нагрузки. Уникальные наблюдения сделаны Першиным Б.И. и соавторами при исследовании уровня иммуноглобулинов во время соревнований и отдыха пловцов национальной сборной. Ими описано значительное снижение, а в некоторых случаях и практически полное исчезновение иммуноглобулинов из крови или слюны в определённые моменты,

причём колебания концентрации иммуноглобулинов очень резкие и объясняются авторами связыванием молекул иммуноглобулинов форменными элементами крови, а также, возможно, другими клетками через Fc-рецептор при изменении гормонального и температурного баланса и кислотно-щелочного равновесия [2, 6, 7].

Секреторная функция иммунной системы, связанной со слизистыми, является первым барьером для патогенов и в большой мере отвечает за частоту возникновения инфекций. Показана отрицательная корреляция между содержанием IgA в слюне до начала тренировок элитных пловцов и добровольцев, тренирующихся с умеренной интенсивностью, и частотой последующих инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Особенно чётко такая ассоциативная связь показана для IgA1. Инфекции верхних дыхательных путей – самое распространённое инфекционное заболевание интенсивно тренирующихся спортсменов. Содержание IgA в слюне изучалось во многих работах; несмотря на некоторое противоречие данных, которое может быть связано с разными исходными условиями (разные виды спорта, разный уровень интенсивности тренировок, их продолжительность и т.д.), в настоящее время можно сделать заключение о супрессивном действии физических упражнений на содержание иммуноглобулинов в секретах. Концентрация IgA, особенно IgA₁ подкласса, и IgM в слюне падает сразу после упражнений, однако снижение носит временный характер и восстанавливается к концу первых суток. Тем не менее, регулярные тренировки могут приводить к хронической супрессии уровня иммуноглобулинов в слизистых секретах на протяжении длительного периода [45, 47].

Изучено влияние физических упражнений на содержание IgA в грудном молоке кормящих женщин. Непосредственно после тренировок уровень IgA в молоке снижается и восстанавливается через 1 час; указанная закономерность справедлива для подкласса IgA₁, концентрация IgA₂ не меняется [47].

Многочисленные данные касаются увеличения в результате физических тренировок концентрации провоспалительных цитокинов. Главные кандидаты в их продуценты – мышцы, почки и тканевые лейкоциты [12]. В опытах *in vitro* показана способность нормальных мышечных клеток человека продуцировать в небольших количествах IL-6 и TGF-β. Под влиянием других цитокинов (IL-1α, IL-1β, TNF-α, INF-γ) продукция мышечными клетками IL-6, TGF-β и GM-CSF значительно (в 30-70 раз) возрастает, при этом уровень секретируемых цитокинов находится в биологически эффективных пределах [68]. Исследование мышечных биоптатов, полученных до, в конце и через 2 часа после марафона, выявило повышение количества mRNA для IL-1α, IL-6 и IL-1ra, но не TNF-α [85].

В работах разных авторов показано 10- и даже 100-кратное возрастание в плазме после физических нагрузок IL-6, TNFα, INFα, IL-1β, что сопровождается последующим гомеостатическим подъёмом уровня их ингибиторов IL-1ra и sTNF-αR и противовоспалительного цитокина IL-10 и в краткие сроки восстанавливает исходный баланс [12, 29, 30, 31, 70, 87].

Общая картина изменения уровня цитокинов в крови при нагрузках большой интенсивности в принципе аналогична таковой при умеренных нагрузках, но отличается выраженностью проявления и похожа на наблюдаемую при травмах или сепсисе: в плазме возрастает IL-6, TNFα, INFα, IL-1β, в последующем увеличивается концентрация IL-10, IL-1ra и sTNF-αR [86, 87]. Повышение концентрации IL-6 при определении иммуноферментным методом достигает 551%, тогда как при тестировании биологическим методом (стимуляция пролиферации IL-6-зависимых гибридомных клеток) – лишь 49%, хотя чувствительность методов, по данным авторов, одинакова – пкг/мл [70]. Как и при умеренных нагрузках, через сутки уровень цитокинов нормализуется [76].

Подъём IL-1 пропорционален силе физической нагрузки, изменение IL-2 имеет другой характер: его концентрация в крови снижается к концу длительных упражнений независимо от величины нагрузки [12].

Реакция иммунной системы на физические нагрузки не обнаруживает каких-либо значительных особенностей в зависимости от возраста спортсменов, несмотря на исходно более низкие значения многих иммунных параметров у пожилых людей по сравнению с молодыми [32, 66, 96].

Таким образом, непосредственно после физической нагрузки изменяются количество циркулирующих лимфоцитов, их субпопуляционная структура и функциональные свойства. Наблюдаемое вначале повышение общего количества лимфоцитов и большинства субпопуляций носит временный характер и сменяется падением ниже исходных значений. Значения параметров довольно быстро восстанавливаются до исходных значений, однако некоторое время после нагрузки наблюдается лимфопения, которая может сопровождаться снижением функциональной активности клеток, что послужило основанием для формулировки гипотезы «открытого окна», то есть наличия непосредственно после физических тренировок периода, хотя и непродолжительного, во время которого защитные силы снижены и организм находится в транзитном «иммунодефиците» [73]. Тяжёлые физические нагрузки подавляют параметры естественного иммунитета; по-видимому, также ингибируется Т-звено иммунитета; гуморальный иммунитет отличается большей стабильностью. Снижение параметров иммунитета под влиянием продолжитель-

ных тяжёлых нагрузок послужило основанием для представления о стимулирующем и укрепляющем влиянии на иммунитет умеренных тренировок и супрессирующем действии на иммунные реакции истощающих нагрузок, что формулируется как «J» или «U»-образная зависимость частоты инфекционных заболеваний от интенсивности тренировок – возрастание физической активности (абсцисса) вначале снижает, а затем после определённого значения при переходе нагрузок на истощающий режим увеличивает частоту заболеваний (ордината) [51, 73].

Состояние иммунитета на фоне регулярных физических нагрузок. Большой интерес представляют данные о влиянии постоянных физических нагрузок, не приводящих к стрессовым состояниям или истощению резервов организма (элитные спортсмены в период отдыха или спортсмены-любители, регулярно тренирующиеся с умеренной интенсивностью). Сравнение иммунных параметров в этом случае проводят не до и после тренировок, а между аналогичными показателями спортсменов и нетренированных людей.

Несмотря на резкое повышение количества и функциональной активности нейтрофилов непосредственно после физических нагрузок, у спортсменов на отдыхе (велосипедисты, бегуны и пловцы) наблюдается пониженное число нейтрофилов в периферической крови, а также меньший по сравнению с нетренированными добровольцами их прирост после нагрузок. Фагоцитарная активность нейтрофилов изменяется аналогичным образом: в периоды отдыха несколько снижена (примерно 70% от контроля), после физической нагрузки возрастает, но процент прироста остаётся ниже, чем в контроле. Обнаружена супрессия и окислительной активности нейтрофилов по сравнению с нетренированными донорами [73]. Возможное значение такой супрессии заключается в снижении уровня хронических воспалительных процессов, которые регулярно запускаются при постоянных тренировках.

Согласно многочисленным исследованиям, по-видимому, число НК клеток и НКСА у спортсменов выше, чем у нетренированных доноров, хотя такой вывод подтверждается не всеми авторами. Физические тренировки должны быть достаточно продолжительными и интенсивными, чтобы вызвать стабильную стимуляцию НК активности [55, 73, 101]. Представляют интерес данные, характеризующие активность НК клеток *in vivo*, что определялось по клиренсу клеток опухолевой линии YAC-1 у гипертензивных крыс при произвольной добровольной нагрузке (бег в “колесе”), который значительно усиливался у бегунов, что связывают со стимуляцией НК клеток [55].

Изучение других компонентов врождённого иммунитета показало снижение активности системы комплемента у марафонцев по сравнению с контролем [73].

Многочисленные наблюдения не смогли выявить достоверного влияния регулярных физических тренировок на количество лимфоцитов, их субпопуляционную структуру и пролиферативный ответ на Т- и В-митогены при тестировании спортсменов на отдыхе между тренировками [33, 71, 73, 75]. У спортсменов после соревнования обнаруживаются изменения в общем количестве лимфоцитов и численности отдельных субпопуляций, однако они не отличаются от таковых у нетренированных здоровых добровольцев. Динамика восстановления до нормальных значений также не имеет каких-либо особенностей [32, 33].

Показано, что спортсмены (пловцы элитной группы; атлеты) имеют сниженный уровень сывороточных иммуноглобулинов классов М и G (подклассов G1 и G2) [64, 73, 89].

Была исследована способность элитных спортсменов-пловцов вырабатывать антитела к пневмококковой вакцине (Pneumovax 23) после 12 недель интенсивных тренировок. Определяли уровень антительного ответа, сывороточные изотипы и подклассы IgG. Не было обнаружено различий в количестве антител против пневмококка между спортсменами и контрольной группой. До иммунизации пловцы имели более низкий уровень сывороточного IgG2 и IgG3 и более высокий – IgG4; в ответ на введение вакцины у них наблюдался подъём всех изотипов и подклассов IgG, тогда как в контроле – только IgG2, что предполагает поликлональный ответ на вакцину у спортсменов [41].

По данным большинства авторов, концентрации секреторного IgA в слюне спортсменов снижена [45, 47].

Отклонения от нормального функционирования пищеварительной системы, сопровождающиеся разнообразной симптоматикой (тошнота, рвота, боль, вздутие, диарея, спазмы, кровотечение), довольно часто встречаются у спортсменов. В основном, наиболее вероятной причиной служат нарушения кровоснабжения желудочно-кишечного тракта: во время упражнений кровоток в пищеварительной системе снижается на 80%. Это расстраивает не только функцию клеток, непосредственно участвующих в процессах пищеварения, но также секрецию гормонов пищеварительной системы, состав кишечной микрофлоры и, вероятно, активность местного иммунитета. Так, у 30% практически здоровых спортсменов обнаружено снижение секреторного IgA в слизистой кишечника ниже клинически рекомендованных значений [16].

Постоянные физические упражнения умеренной интенсивности приводят к исходно пониженному уровню продукции цитокинов и менее выраженной реакции на нагрузку у спортсменов. Так, показано, что спортсмены-пловцы имеют сниженный уровень IL-6 в крови в покое [33].

Физические нагрузки в пожилом возрасте ассоциированы с менее выраженным возрастным снижением функциональных характеристик иммунных клеток [96]. Так, у женщин 60-98 лет, ведущих активный образ жизни, достоверно более высокий процент CD25-митоген стимулированных лимфоцитов по сравнению с женщинами, ведущими «сидячий» образ жизни [48].

Таким образом, регулярные физические тренировки вызывают разнонаправленные изменения естественного иммунитета: функциональная активность гранулоцитов оказывается пониженной, цитотоксическая активность НК клеток, напротив, повышена; изменения остальных параметров иммунитета свидетельствуют о сложном комплексном характере влияния физических нагрузок на иммунитет, зависимости изменений иммунных параметров от интенсивности, продолжительности, характера тренировок и требуют дальнейшего тщательного изучения.

Возможные механизмы, опосредующие действие физических нагрузок на иммунитет. Физические нагрузки представляют собой сложное многокомпонентное воздействие, затрагивающее практически все функциональные системы организма, изменения которых не могут не отражаться на состоянии иммунитета.

Стрессовые состояния при физических нагрузках. Реализация стрессовых реакций при физических нагрузках, как и при действии стрессоров самого разного вида осуществляется через активацию симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-адреноректоральной систем, что приводит в первую очередь к повышению уровня в крови катехоламинов и глюкокортикоидных гормонов, действие которых на иммунные процессы достаточно хорошо изучено [17, 36, 80, 81].

У человека все лейкоциты по биологическому ритму классифицируют на две группы: гранулоциты, макрофаги, НК клетки, экстратимические Т клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и CD8⁺ Т клетки достигают своего количественного пика в дневное время, тогда как основная часть Т клеток, В клетки, $\alpha\beta$ Т клетки, CD4⁺Т клетки – ночью. Человек характеризуется дневным типом активности, в светлое время суток у него доминирует симпатическая нервная система. В полном согласии с этим фактом субпопуляции лимфоцитов, которые характеризуются ночным максимумом, несут на поверхности преимущественно холинергические рецепторы, гранулоциты и лимфоциты с дневным максимумом имеют большую плотность адренергических рецепторов, и вследствие этого, вероятно, более чувствительны к изменению уровня катехоламинов [102]. Увеличение уровня катехоламинов на фоне физических нагрузок сопровождается подъёмом количества лейкоцитов в периферичес-

кой крови, при этом преимущественно возрастает доля клеток с дневным оптимумом (гранулоциты, макрофаги, НК клетки, экстратимические Т клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и CD8⁺ Т клетки) [60, 104, 108]. Введение экзогенных катехоламинов приводит к быстрой (менее 30 мин) мобилизации лимфоцитов, затем наступает снижение их количества, но возрастает число гранулоцитов. Изменение циркулирующих лимфоцитов опосредовано активацией β_2 -адрено-рецепторов, а возрастание гранулоцитов – стимуляцией α_2 -адренорецепторов. Лимфоциты приходят, в основном, из маргинального пула и селезёнки, гранулоциты – из маргинального пула и лёгких. Изменения аналогичны происходящим при физических нагрузках [15]. Индуцированный физическими упражнениями подъём НК клеток также коррелирует с уровнем норадреналина в плазме. Если вводить норадреналин здоровым донорам до достижения его концентрации в крови, наблюдаемой у спортсменов во время тренировки (20-кратное увеличение), возрастает как число, так и нестимулированная, IL-2- и IFN α -вызванная активность НК клеток. Однако относительная активность при пересчёте на количество клеток не меняется, что говорит не об истинной активации клеток, а об увеличении в циркуляции их количества, как и в случае возрастания НКСА при физических нагрузках [60]. Изучение НК клеток во время физических нагрузок у больных с параплегией и квадроплегией (возрастание у первых и неизменное состояние у вторых) и корреляция наблюдаемых результатов с более выраженным подъёмом уровня адреналина у больных с параплегией также приводит к заключению об участии симпатoadренальной системы в рекруитменте НК клеток в кровяное русло во время физических упражнений [61].

Известно, что физические нагрузки сопровождаются возрастанием уровня АКТГ и выбросом глюкокортикоидов в результате стресса. В таких случаях наблюдается супрессия продукции провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α , IL-1 β , при этом устанавливается следующая иерархия чувствительности их продукции к супрессирующему действию кортизола: TNF α чувствителен даже к физиологическим дозам; IL-1 β занимает промежуточное положение и начинает угнетаться при стрессе; IL-6 резистентен к действию кортизола и снижается только при фармакологических дозах гормона [26]. Возможно, поэтому практически всегда после физических нагрузок определяется резкий подъём IL-6, изменение концентрации TNF α и IL-1 β не так стабильно и варьирует в работах разных авторов. Увеличение IL-6 стимулирует синтез белков «острой фазы», продукцию IL-1 α и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что сопровождается увеличени-

ем концентрации ингибиторов воспаления. Пролиферативный ответ циркулирующих лимфоцитов на ConA у марафонцев после 2,5-часового бега снижается до 50%-уровня от исходного и начинает восстанавливаться только к 6-му часу после окончания тренировки. Параллельно снижается и количество Т клеток (CD3⁺), что обратно коррелирует со значительно возросшим уровнем кортизола в крови в это же время, который возвращается к значениям интактного контроля к 6-му часу после нагрузки [73].

Подвергавшиеся умеренной нагрузке на велоэргометре в течение 60 минут здоровые добровольцы разделились на две группы по изменению уровня кортизола: у части добровольцев наблюдался подъём концентрации кортизола в крови, у других – содержание кортизола не менялось; по другим параметрам, включая ответную реакцию катехоламинов, не было обнаружено различий между этими двумя группами. В восстановительном периоде у группы без подъёма гидрокортизона количество лимфоцитов быстро возвращалось к исходному уровню, тогда как при увеличении уровня гидрокортизона длительно наблюдалась значительная лимфопения, особенно снижалось количество CD4⁺ лимфоцитов, затем CD8⁺ клеток. Таким образом, катехоламины ответственны за гранулоцитоз и лимфоцитоз, а также иммуносупрессию, а глюкокортикоиды, по-видимому, отвечают за лимфопению после физических нагрузок [17, 36, 96].

Под влиянием физических нагрузок меняется уровень и других гормонов (глюкагон, СТГ, инсулин, гормоны щитовидной железы, пролактин, половые гормоны), которые также оказывают выраженное влияние на иммунитет [9, 10, 83, 84].

Физические тренировки (плавание до утомления) стимулировали фагоцитоз и хемотаксис перитонеальных макрофагов; после тренировки возрастали уровни кортикостерона, пролактина, тиреоидных гормонов в периферической крови животных. Для проверки предположения о гормон-опосредованной стимуляции иммунных процессов под действием физических упражнений инкубировали макрофаги контрольных животных с плазмой мышей, плававших до утомления, или с указанными гормонами в концентрациях, определяемых в опытной группе. Обнаружена такая же активация функциональной активности макрофагов, как у мышей при выполнении физических упражнений, что предполагает возможную роль исследованных гормонов в качестве посредников стимулирующего влияния физических упражнений на макрофагальную активность [35, 83, 84].

Молекулы адгезии, селектины и интегрины, вовлекаются во все стадии процессов миграции и связывания лейкоцитов. Изменяя плотность мо-

лекул адгезии на клеточной поверхности, их локализацию и avidность можно влиять на контакт клеток между собой, тем самым влияя на интенсивность и уровень иммунных процессов. Гормоны, цитокины, различные провоспалительные агенты, слушающиеся рецепторы могут воздействовать на состояние адгезивных молекул. Физические нагрузки, индуцируя продукцию многих из перечисленных веществ, влияют на процессы адгезии, что может быть одним из механизмов изменения иммунных параметров под влиянием тренировок [39, 67, 91].

Апоптоз лимфоцитов наблюдается при действии различных стрессоров (термальное повреждение, травма, сепсис, хирургическое вмешательство). Посттренировочная лимфопения – хорошо описанный феномен, связанный с выходом лимфоцитов из русла после физических упражнений. Используя тренировки на тредбане с участием здоровых добровольцев, авторы показали, что она связана в том числе и с возросшим апоптозом циркулирующих лимфоцитов [65].

Таким образом, изменение числа и субпопуляционной структуры циркулирующих лейкоцитов у человека во многом может быть связано с гормональной перестройкой при стрессе.

Действие стресс-лимитирующих систем. Активация стресс-лимитирующих систем (серотонинергической, ГАМК-ергической, системы опиоидных пептидов и других) направлена на ограничение стрессовых реакций, которые могут привести к различным повреждениям организма, и сопряжена с развитием стресса. Так, при острых стрессорных воздействиях в-эндорфин и АКТГ выбрасываются из гипофиза в кровь в эквивалентных количествах, что детерминировано на генетическом уровне и определяется синтезом в-эндорфина и АКТГ в клетках гипофиза в виде общего предшественника. Сопряжение этих систем осуществляется и на уровне надпочечников: активация надпочечников под влиянием стресса приводит к выбросу катехоламинов и мет-энкефалина, образующегося из проэнкефалина А в хромаффинных клетках вместе с катехоламинами. Кроме того, активация продукции эндорфинов и энкефалинов может быть не связана со стрессом и происходить при адекватных физических нагрузках (ощущение “мышечного удовольствия” при занятиях физическими упражнениями) [3, 4, 5, 39, 100].

Показано стимулирующее действие опиоидов на иммунные параметры, в частности, на НКСА, хотя имеются данные, не поддерживающие это предположение [40, 51, 55, 100].

Воспалительные процессы, вызванные повреждением мышечной ткани при нагрузках. Активация процессов воспаления, часто сопровождающая физические упражнения, особенно

продукция цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , по-видимому, в большой степени связана с повреждением мышечной ткани во время физических нагрузок [12]. Сравнение концентрических и эксцентрических мышечных нагрузок показало, что увеличение содержания в плазме креатинкиназы, аспартат аминотрансферазы и аланин аминотрансферазы – ферментов, характеризующих повреждение ткани, - наблюдается только после эксцентрических нагрузок [12, 14, 99]. Параллельно и только при этом типе тренировок возрастает уровень IL-6 [20, 94]. Повреждение мышечной ткани сопровождается выраженным повышением числа нейтрофилов, активацией их фагоцитарной активности, увеличением числа CD3⁺, CD16⁺, CD3⁺CD56⁺, активированных CD8⁺ (CD25⁺CD8⁺) клеток [88]. В ответ на продолжительные интенсивные физические упражнения, вероятно, клетки самой мышечной ткани также начинают синтезировать IL-6, который стимулирует продукцию IL-1 α в циркулирующих мононуклеарах крови [85]. Продемонстрирована тесная коррелятивная связь между повреждением мышечной ткани и возрастанием в сыворотке уровня IL-6, а также IL-1 β и IL-1 α [87].

У тренированных лиц не наблюдается инфильтрации мышц клетками-участниками воспаления после эксцентрических упражнений, даже на фоне возросшего уровня креатинкиназы, что согласуется с наблюдаемым у спортсменов на отдыхе снижением концентрации IL-6 [18].

Изменения терморегуляционного режима. Поддержание постоянной температуры тела – один из самых строго контролируемых гомеостатических параметров. Мышечные нагрузки значительно усиливают термопродукцию, поэтому возможности терморегуляции являются ограничивающим фактором физической работоспособности. Напряжение механизмов терморегуляции сопряжено с выраженной активацией нейро-эндокринной системы, дыхания, кровообращения и процессов катаболизма, усилением перекисного окисления липидов. Такие изменения свойственны типичной стресс-реакции [25]. Физические упражнения могут увеличивать температуру тела до 44°C, температура мышц достигает 45°C. Ослабление тепловой резистентности и развитие гипертермии при физических нагрузках сопряжено с прогрессирующей продукцией цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6, IL-8, IFN γ) и некоторых белков теплового шока (HSP), который может делать клетки более устойчивыми к последующим стрессовым воздействиям, что может являться одним из механизмов увеличения резистентности организма вследствие физических нагрузок [34]. По-видимому, подъём уровня цитокинов вызван не самим повышением температуры тела, а сопутству-

ющими нарушениями, например, повреждениями клеток и тканей, так как при иммерсионной гипертермии (водяная баня до достижения ректальной температуры через 2 часа +39,5°C) LPS- и РНА – индуцированная продукция IL-1 α , IL-1 β , TNF- β , IFN γ цитокинов не меняется [57, 58, 59]; более того, *in vitro* повышенная температура (39°C) подавляет продукцию цитокинов и активность NK клеток [27].

В опытах на экспериментальных животных длительное воздействие экзогенной повышенной (35°C) или пониженной (4°C) температуры приводит к усилению продукции глюкокортикоидов и соответственному изменению ректальной температуры; количество и функциональная активность NK клеток падает в обоих случаях [106].

Как следует из представленных данных, сама по себе гипертермия не может служить причиной изменений, наблюдаемых при физических нагрузках; по-видимому, она способствует развитию стресс-реакции.

Концентрация глутамина и метаболизм лимфоцитов при нагрузках. Активная мышечная работа вызывает изменение содержания привычных метаболитов периферической крови, в том числе и тех, которые служат источником энергии для лимфоидных клеток. Одной из реальных причин, влияющих на состояние лимфоидных клеток и, следовательно, иммунной системы в целом, может быть изменение уровня энергетических субстратов. Известно, что основными молекулами, которые используются лимфоидными клетками как источник энергии, являются глюкоза и глутамин. Лимфоидная ткань утилизирует глутамин с такой же интенсивностью, как сердечная и скелетные мышцы – глюкозу. Глутамин обеспечивает примерно 35% энергетических затрат лимфоидных клеток. Кроме того, эта аминокислота необходима для метаболизма нуклеотидов, то есть для процессов репликации [105]. Сами лимфоциты не способны синтезировать глутамин [93], основным источником глутамина периферической крови являются скелетные мышцы, так как большая часть глутамина, присутствующего в пищевых продуктах, используется метаболически высоко активным кишечным эпителием. Концентрация глутамина в крови в нормальных условиях составляет 500 – 750 мкМ. Физические нагрузки, затрагивающие метаболизм мышечной ткани, могут изменять содержание энергетических субстратов в крови. Сделаны попытки проанализировать коррелятивные связи между состоянием функциональной активности лимфоцитов и уровнем глутамина в периферической крови. Концентрация глутамина снижается после физических нагрузок только в случае их большой продолжительности и достаточно быстро восстанавливается после

окончания тренировок [92]. Корреляции между снижением концентрации глутамин и изменением иммунных параметров обнаружены только для количества CD4⁺ Т клеток в периферической крови [22, 49].

Крысы линии Wistar подвергались ежедневным тренировкам (бег 2 часа в день, 6 раз в неделю, 4 недели), и затем оценивали уровень пролиферативного ответа Т-клеток на митоген (ConA) и концентрацию глутамин в плазме. Сразу после окончания тренировок уровень пролиферации был снижен, что коррелировало с падением концентрации глутамин и повышением кортикостерона. Кроме того, при введении *in vivo* животным сульфоксимины метионина, эффективного ингибитора глутамин-синтетазы, через 4 часа наблюдали снижение уровня глутамин и депрессию ответа Т-клеток [63].

По-видимому, изменение уровня глутамин вследствие физической нагрузки может оказывать влияние на функциональную активность Т-лимфоцитов.

Влияние гиподинамии на иммунные параметры. Для лучшего понимания влияния физических нагрузок на состояние системы иммунитета представляло интерес оценить влияние противоположного состояния – гиподинамии.

Изучение эффекта сниженной мышечной нагрузки на систему иммунитета исследуют в условиях невесомости в космической полёте, а также при длительном постельном режиме у человека и антиортостатическом, гипокинетическом, гиподинамическом подвешивании экспериментальных животных [98].

Показано, что гипокинезия во время беременности сопровождается менее выраженной иммуносупрессией клеточных реакций иммунитета, что может быть связано с осложнённым течением [11, 90].

Большой интерес представляют исследования иммунной системы космонавтов, вернувшихся после длительного пребывания в полёте, что даёт возможность развиваться мышечной дистрофии. В связи с разнообразием условий наблюдения и экспериментов, полученные данные характеризуются большой вариабельностью. Основные изменения иммунитета при этом заключаются в снижении активности НК клеток, уменьшении продукции цитокинов, возрастании уровня сывороточных иммуноглобулинов, особенно классов А и М [95, 98], то есть изменениями, в большой степени противоположно направленными по сравнению с эффектами физических нагрузок.

Наблюдаемые изменения иммунитета под влиянием физических нагрузок могут быть частично обусловлены повреждением мышечной ткани,

снижением уровня энергетических субстратов, стресс-индуцированным изменением гормонального фона. Умеренные физические нагрузки вызывают стимуляцию отдельных звеньев иммунной защиты, но эти изменения носят временный характер и параметры достаточно быстро возвращаются в норму. Истошающие и продолжительные тренировки подавляют иммунные процессы, на непродолжительное время после них организм становится уязвимым ко всевозможным повреждающим воздействиям, в том числе к инфекциям (гипотеза «открытого окна»). Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности, при которых сведены к минимуму стрессорные воздействия, вносят свои коррективы в нормальное функционирование иммунитета, из них самые ярко выраженные и подтверждённые большим количеством работ – снижение функциональной активности нейтрофилов и повышение НКСА. Хотя полученные в настоящее время данные не позволяют охарактеризовать конкретные процессы взаимодействия мышечной и иммунной систем, имеются убедительные доказательства влияния функционального состояния мышечной системы на активность реакций иммунитета, затрагивающие, возможно, тонкую регуляцию отдельных звеньев и процессов, механизм которой ещё только предстоит раскрыть.

Список литературы

1. Долгушин И.Н., Колесников О.Л., Селяпина Г.А., Мезенцева Е.А. Влияние физической нагрузки на иммунный ответ. // Медицинская Иммунология. – 1999. – С.3-4.
2. Емельянов Б.А., Кузьмин С.Н., Дзагурова М.С., Мошиашвили И.Я., Першин Б.Б. Воспроизведение феномена исчезновения антител в эксперименте // Иммунология. – 1985. – С.58-62.
3. Куликов В.П., Киселёв В.И. Потребность в двигательной активности. – Новосибирск: Наука, 1998. – 150 с.
4. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
5. Новиков В.С. Иммунофизиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Физиология человека. – 1996. – Т.22. – № 2. – С.25-34.
6. Першин Б.Б., Кузьмин С.Н., Сухачевский А.Б., Филатов И.Н. Одновременное исчезновение двух классов иммуноглобулинов из сыворотки крови спортсмена при попытке покрытия мирового рекорда // Иммунология. – 1994. – С.43-45.
7. Першин Б.Б., Кузьмин С.Н. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М.:ЗиС, 1994. – 190 с.

8. Ратницына И.Л. Характеристика местного иммунитета полости рта у спортсменов в период интенсивных тренировок // *Стоматология*. - 1996. - С.73-74.
9. Спортивная медицина. Справочное издание. - М.: Терра-Спорт, 1999. - 240 с.
10. Филаретов Ф.А., Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Адаптация как функция гипофизарно-адрено-кортикальной системы. СПб: Наука, 1994, 132 с.
11. Чернышева О.Н., Зюбанова Л.Ф., Э.Н.Будянская, Старкова И.В., Чепнян М.В. Гипокинезия во время беременности и степень её влияния на формирование механизмов иммуносупрессии // *Иммунология*. - 1998. - №3. - С.49-52.
12. Bagby G.J., Crouch L.D., Shepherd R.E. Exercise and cytokines: spontaneous and elicited responses // *Exercise and Immune Function* /Ed. Hoffman-Goetz L. - Boca Raton: CRC Press. - 1996. - P.55-78.
13. Baum M., TeBarek E., Liesen H. In the interpretation of exercise-induced changes of the Th1/Th2 ratio the influence of NK-cells should be considered // *Deutsche Zeitschrift fur Sportsmedizin*. - 1995. - Vol.46. - P.478-481.
14. Behrens L., Kerschensteiner M., Misgeld T. et al. Human muscle cells express a functional costimulatory molecule distinct from B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) *in vivo* and in inflammatory lesions.// *J. Immunol.* - 1998. - Vol.161. - P.5943-5951.
15. Benschop R.J., Rodriguez-Feuerhahn M., Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions // *Brain Behav.Immun.* - 1996. -Vol.10. - P.77-91.
16. Berg A., Muller H.-M., Rathmann S. et al. The gastrointestinal system - an essential target organ of the athlete's health and physical performance // *Exercise Immunology Review*. - 1999. - Vol.5. - P.78-95.
17. Bergquist J., Tarkowski A., Ewing A., Ekman R. Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells // *Immunol.Today*. - 1998. - Vol.19. - P.562-567.
18. Bourgeois J., MacDougall D., MacDonald J., Tarnopolsky M. Naproxen does not alter indices of muscle damage in resistance-exercise trained men // *Med.Sci.Sports Exerc.* - 1999. - Vol.31. - P.4-9.
19. Bousquet J., Chanez P., Mercier J., Prefaut C. Monocytes, exercise, and the inflammatory response // *Exerc. Immunol. Rev.* - 1996. - Vol.2. - P.35-44.
20. Bruunsgaard H., Galbo H., Halkjaer-Kristensen J., Johansen T.L., MacLean D.A., Pedersen B.K. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage.// *J.Physiol.* - 1997.- Vol.499(Pt 3). - P.833-841.
21. Bury T.B., Marechal R., Mahieu P., Pirnay F. Immunological status of competitive football players during the training season.//*Int.J.Sports Med.* - 1998. - Vol.19. - P.364-368.
22. Castell L.M., Poortmans J.R., Leclercq R., Brasseur M., Duchateau J., Newsholme E.A. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation // *Eur.J.Appl.Physiol.* - 1997. - Vol.75. - P.47-53.
23. Ceddia M.A., Woods J.A. Exercise suppresses macrophage antigen presentation // *J. Appl. Physiol.* - 1999. - Vol.87. - P.2253-2258.
24. Ceddia M.A., Voss E. W. Jr., Woods J.A. Intracellular mechanisms responsible for exercise-induced suppression of macrophage antigen presentation // *J. Appl. Physiol.* - 2000. - Vol. 88. - P. 804-810.
25. Child R.B., Wilkinson D.M., Fallowfield J.L., Donnelly A.E. Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a stimulated half-marathon run // *Med.Sci.Sports Exerc.* - 1998. - Vol.30. - P.1603-1607.
26. De Rijk R., Michelson D., Karp B., Petrides J., Galliven E., Deuster P., Paciotti G., Gold P.W., Sternberg E.M. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) production in humans: high sensitivity of TNF- α and resistance of IL-6 // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* - 1997. - Vol.82. - P.2182-2191.
27. Dinarello C.A., Dempsey R.A., Allergetta M., LoPreste G., Dainiak N., Parkinson D.R., Mier J.W. Inhibitory effects of elevated temperature on human cytokine production and natural killer activity // *Cancer Res.* - 1986. - Vol.46. - P.6236-6241.
28. D'Inca R., Varnier M., D'Odorico A., Sturniolo G.C. Exercise and inflammatory bowel disease: Immunological aspects. // *Exercise Immunology Review*. - 2000. - Vol.6. - P.43-53.
29. Drenth J.P.H., Van Uum S.H.M., Van Deuren M. et al. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates *ex vivo* TNF- α and IL-1 β production. // *J. Appl. Physiol.* - 1995. - Vol.79. - P.1497-1503.
30. Drenth J.P.H., Krebbers R.J.M., Bijzet J. et al. Increased circulating cytokine receptors and *ex vivo* interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β production but decreased tumour necrosis factor- α production after a 5-km run // *Eur. J. Clin. Invest.* - 1998. - Vol.28. - P.866-872.
31. Drenth J.P.H., van der Meer J.W.M. Whole-blood cultures: a valid and reliable tool for studying cytokines in exercise.// *Eur.J.Clin. Invest.* - 1999. - Vol.29. - P.182-183.
32. Eliakim A., Wolach B., Kodesh E., Gavrieli R., Radnay J., Ben-Tovim T., Yaron Y., Falk B. Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls // *Int.J.Sports Med.* - 1997. - Vol.18. - P.208-212.
33. Espersen G.T., Elbaek A., Schmidt-Olsen S., Ejlersen E., Varming K., Grunnet N. Short-term changes in the immune system of elite swimmers under competition conditions. Different immunomodulation

- induced by various types of sport // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 1996. – Vol.6. – P.156-163.
34. Fehrenbach E., Niess A.M. Role of heat shock proteins in the exercise response // Exercise Immunology Review. – 2000. – Vol.6. – P.57-77.
35. Forner M.A., Barriga C., Ortega E. Exercise-induced stimulation of murine macrophage phagocytosis may be mediated by thyroxine // J.Appl.Physiol. – 1996. – Vol.80. – P.899-903.
36. Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response // Int.J.Sports Med. – 2000. – Vol.21 S.1. – P.S14-S19.
37. Frickler P.A., McDonald W.A., Gleeson M., Clancy R.L. Exercise-associated hypogammaglobulinemia // Clin.J. Sport Med. – 1999. – Vol.9. – P.46-49.
38. Friman G., Ilback N.-G. Acute infection: metabolic responses, effects on performance, interaction with exercise, and myocarditis // Int. J. Sports Med. – 1998. – Vol.19 (S.3). – P.172-S182.
39. Gabriel H.H.W., Heine G., Kroger K. et al. Exercise and atherogenesis: where is the missing link? // Exercise Immunology Review. – 1999. – Vol.5. – P.96-102.
40. Gannon G.A., Rhind S.G., Suzui M., Zamecnik J., Sabiston B.H., Shek P.N., Shephard R.J. Beta-Endorphin and natural killer cell cytolytic activity during prolonged exercise: is there a connection? // Am.J.Physiol. – 1998. – Vol.275(6 Pt 2). – P.R1725-R1734.
41. Gleeson M., Pyne D.V., McDonald W.A., Clancy R.L., Cripps A.W., Horn P.L., Fricker P.A. Pneumococcal antibody responses in elite swimmers // Clin. Exp.Immunol. – 1996. – Vol.105. – P.238-244.
42. Gleeson M. Are circulating cytokine receptors and *ex vivo* interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production increased and tumour necrosis factor-alpha production decreased after a 5-km run? Comment // Eur.J.Clin.Invest. – 1998. – Vol.28. – P.873-874.
43. Gleeson M., Blannin A.K., Walsh N.P., Bishop N.C., Clark A.M. Effect of low- and high-carbohydrate diets on the plasma glutamine and circulating leukocyte responses to exercise // Int.J.Sports Nutr. – 1999. – Vol.8. – P.49-59.
44. Gleeson M., Bishop N.C. Elite athlete immunology: importance of nutrition // Int. J. Sports Med. – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S44-S50.
45. Gleeson M. Mucosal immune responses and respiratory illness in elite athletes // Int. J. Sports Med. – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S33-S43.
46. Gleeson M. The scientific basis of practical strategies to maintain immunocompetence in elite athletes // Exercise Immunology Review. – 2000. – Vol.6. – P.75-101.
47. Gleeson M. Mucosal immune responses and risk of respiratory illness in elite athletes // Exercise Immunology Review. – 2000. – Vol.6. – P.5-42.
48. Gueldner S.H., Poon L.W., La Via M., Virella G., Michel Y., Bramlett M.H., Noble C.A., Paulling E. Long-term exercise patterns and immune function in healthy older women. A report of preliminary findings. // Mech.Ageing Dev. – 1997. – Vol. 93. – P.215-222.
49. Hack V., Weiss C., Friedmann B., Sutner S., Schykowski M., Erbe N., Benner A., Bartsch P., Droge W. Decreased plasma glutamine level and CD4+ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training // Am.J.Physiol. – 1997. – Vol.272(5 Pt 1). – P.E788-E795.
50. Hinton J.R., Rowbottom D.G., Keast D., Morton A.R. Acute intensive interval training and *in vitro* T-lymphocyte function // Int.J.Sports Med. – 1997. – Vol.18. – P.130-135.
51. Hoffman-Goetz L., Pedersen B.K. Exercise and the immune system: a model of the stress response? // Immunol.Today. – 1994. – Vol. 15. – P.382-387.
52. Hohlfeld R., Engel A.G. The immunobiology of muscle // Immunology Today. – 1994. – Vol. 15. – P.269-274.
53. Issekutz T.B. *In vivo* blood monocyte migration to acute inflammatory reactions, IL-1 α , TNF- α , IFN- γ , and C5a utilizes LFA-1, Mac-1, and VLA-4. // J.Immunol. – 1995. – Vol.154. – P.6533-6540.
54. Jonges L.E., Albertsson P., Van Vlierberghe R.L.P., Ensink N.G., Johansson B.R., Van de Velde C.J.H., Fleuren G.J., Nannmark U., Kuppen P.J.K. The phenotypic heterogeneity of human natural killer cells: presence of at least 48 different subsets in the peripheral blood. // Scan.J.Immunol. – 2001. – Vol.53. – P.103-110.
55. Jonsdottir I.H. Exercise immunology: Neuroendocrine regulation of NK cells. // Int.J.Sports Med. – 2000. – Vol.21 S.1. – P.S20-S23.
56. Jordan J., Beneke R., Hutler M., Veith A., Luft F.C., Haller H. Regulation of MAC-1 (CD11b/CD18) expression on circulating granulocytes in endurance runners. // Med.Sci. Sports Exerc. – 1999. – Vol.31. – P.362-367.
57. Kappel M., Kharazmi A., Nielsen H., Gyhrs A., Pedersen B.K. Modulation of the counts and functions of neutrophils and monocytes under *in vivo* hyperthermia conditions. // Int.J.Hyperthermia. – 1994. – Vol.10. – P.165-173.
58. Kappel M., Tvede N., Hansen M.B., Stadeager C., Pedersen B.K. Cytokine production *ex vivo*: effect of raised body temperature. // Int.J.Hyperthermia. – 1995. – Vol.11. – P.329-335.
59. Kappel M., Barington T., Gyhrs A., Pedersen B.K. Influence of elevated body temperature on circulating immunoglobulin-secreting cells. // Int.J.Hyperthermia. – 1995. – Vol.10. – P.653-658.
60. Kappel M., Poulsen T.D., Galbo H., Pedersen B.K. Effects of elevated plasma noradrenaline concentration on the immune system in human. // Eur.J.Appl.Physiol. – 1998. – Vol.79. – P.93-98.

61. Klokke M., Mohr T., Kjaer M., Galbo H., Pedersen B.K. The natural killer cell response to exercise in spinal cord injured individuals. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol.79. – P.106-109.
62. Konig D., Grathwohl D., Weinstock C., Northoff H., Berg A. Upper respiratory tract infection in athletes: Influence of lifestyle, type of sport, training effort, and immunostimulant intake. // *Exercise Immunology Review.* – 2000. – Vol.6. – P.102-120.
63. Kojama K., Kaya M., Tsujita J., Hori S. Effects of decreased plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocyte proliferation in rats. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol.77. – P.25-31.
64. Mackinnon L.T. Future directions in exercise and immunology: regulation and integration. // *Int. J. Sports Med.* – 1998. – Vol.19 (S.3). – P.S205-S209.
65. Mars M., Govender S., Weston A., Naicker V., Chuturgoon A. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 249. – P.366-370.
66. Mazzeo R.S. Aging, immune function, and exercise: hormonal regulation. // *Int. J. Sports Med.* – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S10-S13.
67. Miles M.P., Leach S.K., Kraemer W.J., Dohi K., Bush J.A., Mastro A.M. Leucocyte adhesion molecule expression during intense resistance exercise. // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol.84. – P.1604-1609.
68. Nagaraju K., Raben N., Merritt G., Loeffler L., Kirk K., Plotz P. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli. // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol.113. – P.407-414.
69. Nagatomi R., Kaifu T., Okutsu M., Zhang X., Kanemi O., Ohmori H. Modulation of the immune system by the autonomic nervous system and its implication in immunological changes after training. // *Exercise Immunology Review.* – 2000. – Vol.6. – P.54-74.
70. Nehlsen-Cannarella S.L., Fagoaga O.R., Nieman D.C., Henson D.A., Butterworth D.E., Schmitt R.L., Bailey E.M., Warren B.J., Utter A., Davis J.M. Carbohydrate and cytokine response to 2.5 h of running. // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol.82. – P.1662-1667.
71. Nieman D.C., Ahle J.C., Henson D.A., Warren B.J., Suttles J., Davis J.M., Buckley K.C., Simandle S., Butterworth D.E., Fagoaga O.R., Nehlsen-Cannarella S.L. Indomethacin does not alter natural killer cell response to 2.5 h of running. // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol.79. – P.748-755.
72. Nieman D.C., Buckley K.S., Henson D.A. et al. Immune function in marathon runners versus sedentary controls. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1995. – Vol.27. – P.986-992.
73. Nieman D.C. Prolonged aerobic exercise, immune response, and risk of infection. // *Exercise and Immune Function* /ed. Hoffman-Goetz L. – Boca Raton: CRC Press. – 1996. – P.143-161.
74. Nieman D.C. Exercise immunology: practical applications. // *Int. J. Sports Med.* – 1997. – Vol.18 (Suppl. 1). – P.S91-S100.
75. Nieman D.C. Moderate exercise boosts the immune system. // *ASM'S Health and Fitness Journal.* – 1997. – Vol.1. – P.14-19.
76. Nieman D.C. Immune response to heavy exertion. // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol.82. – P.1385-1394.
77. Nieman D.C., Henson D.A., Butterworth D.E., Warren B.J., Davis J.M., Fagoaga O.R., Nehlsen-Cannarella S.L. Vitamin C supplementation does not alter the immune response to 2.5 hours of running. // *Int. J. Sport Nutr.* – 1997. – Vol.7. – P.173-184.
78. Nieman D.C., Nehlsen-Cannarella S.L., Henson D.A., Koch A.J., Butterworth D.E., Fagoaga O.R., Utter A. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – Vol.30. – P.679-686.
79. Nieman D.C. Effects of athletic endurance training on infection rates and immunity. // *Overtraining in sports* / ed. Kreider R.B., Fry A.C., O'Toole M.L. – Human Kinetics. – 1998. – P.193-216.
80. Nieman D.C. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. // *Exercise Immunology.* – 1998. – Vol.4. – P.64-76.
81. Nieman D.C., Sandra L., Nehlsen-Cannarella S.L., Fagoaga O.R., Henson D.A., Utter A., Davis J.M., Williams F., Butterworth D.E. Effects of mode and carbohydrate on the granulocyte and monocyte response to intensive, prolonged exercise. // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol.84. – P.1252-1259.
82. Nieman D.C. Exercise immunology: future directions for research related to athletes, nutrition, and the elderly. // *Int. J. Sports Med.* – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S61-S68.
83. Ortega E., Rodriguez M.J., Barriga C., Forner M.A. Corticosterone, prolactin and thyroid hormones as hormonal mediators of the stimulated phagocytic capacity of peritoneal macrophages after high-intensity exercise. // *Int. J. Sports Med.* – 1996. – Vol.17. – P.149-155.
84. Ortega E., Forner M.A., Barriga C. Exercise-induced stimulation of murine macrophage chemotaxis. Role of corticosterone and prolactin as mediators. // *J. Physiol.* – 1997. – Vol.498. – P.729-734.
85. Ostrowski K., Rohde T., Zacho M., Asp S., Pedersen B.K. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. // *J. Physiol.* – 1998. – Vol.508 (Pt.3). – P.949-953.
86. Pedersen B.K., Nieman D.C. Exercise immunology: integration and regulation. // *Immunology Today.* – 1998. – Vol.19. – P.204-206.
87. Pedersen B.K., Bruunsgaard H., Ostrowski K., Krabbe K., Hansen H., Krzywkowski K., Toft A., Sondergaard S.R., Pedersen E.W., Ibfelt T., Schjerling P. Cytokines in aging and exercise. // *Int. J. Sports Med.* – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S4-S9.

88. Pizza F.X., Mitchell J.B., Davis B.H., Starling R.D., Holtz R.W., Bigelow N. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leucocyte and lymphocyte subsets. // *Med.Sci.Sports Exerc.* – 1995. – Vol.27. – P.363-370.
89. Pyne B., Gleeson M. Effects of intensive exercise training on immunity in athletes.// *Int.J.Sports Med.* – 1998. – Vol.19 (S.3). – P.S183-S191.
90. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. // *Immunology Today.* – 1997. – Vol.18. – P.478-482.
91. Rehman J., Mills P.J., Carter S.M., Chou J., Thomas J., Maisel A.S. Dynamic exercise leads to an increase in circulating ICAM-1: further evidence for adrenergic modulation of cell adhesion. // *Brain Behav.Immun.* – 1997. – Vol.11. – P.343-351.
92. Robson P.J., Blannin A.K., Walsh N.P., Castell L.M., Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on *in vitro* neutrophil function in male athletes.//*Int.J.Sports Med.* – 1999. – Vol.20. – P.128-135.
93. Rohde T., MacLean D.A., Pedersen B.K. Glutamine, lymphocyte proliferation and cytokine production. // *Scand.J.Immunol.* – 1996. – Vol.44. – P.648-650.
94. Rohde T., MacLean D.A., Richter E.A., Kiens B., Pedersen B.K. Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. // *Am.J.Physiol.* – 1997. – Vol.273(1 Pt 1). – P.E85-E91.
95. Schmitt D.A., Schaffar L., Taylor G.R., Loftin K.C., Schneider V.S., Koebel A., Abbal M., Sonnenfeld G., Lewis D.E., Reuben J.R., Ferebee R. Use of bed rest and heat-down tilt to stimulate spaceflight-induced immune system changes.//*J. Interferon Cytokine Res.* – 1996. – Vol.16. – P.151-157.
96. Shinkai S., Watanabe S., Asai H., Shek P.N. Cortisol response to exercise and post-exercise suppression of blood lymphocyte subset count. // *Int.J.Sports Med.* – 1996. – Vol.17. – P.597-603.
97. Smith J.A. Exercise immunology and neutrophils.// *Int.J. Sports Med.* – 1997. - Vol.18 (S.1). – P.S46-S55.
98. Sonnenfeld G. Immune responses in space flight.// *Int. J. Sports Med.* – Vol.19 (S.3). – P.S195-S202.
99. Sorichter S., Puschendorf B., Mair J. Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: muscle proteins as markers of muscle fiber injury.// *Exercise Immunology Review.* – 1999. – Vol.5. – P.5-21.
100. Stefano G.B., Salzet B., Fricchione G.L. Enkelytin and opioid peptide association in invertebrates and vertebrates: immune activation and pain.// *Immunology Today.* – 1998. - Vol.19. – P.265-268.
101. Stephard R.J., Shek P.N. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis.// *Sports Med.* – 1999. – Vol.28. – P.177-195.
102. Suzuki S., Toyabe S., Moroda T., Tada T., Tsukahara A., Iiai T., Minagawa M., Maruyama S., Hatakeyama K., Endoh K., Abo T. Circadian rhythm of leucocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of autonomic nervous system.// *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol.110. – P.500-508.
103. Van Eeden S.F., Granton J., Hards J.M., Moore B., Hogg J.C. Expression of the cell adhesion molecules on leukocytes that demarginate during acute maximal exercise.// *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol.86. – P.970-976.
104. Vigas M., Selko J., Jurankova E., Jezova D., Kvetnansky R. Plasma catecholamines and renin activity in wrestlers following vigorous swimming.// *Physiol.Rev.* – 1998. – Vol.47. – P.191-195.
105. Walsh N.P., Blanning A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms.// *Sports Med.* – 1997. – Vol.29. – P.604-609.
106. Won S.J., Lin M.T. Thermal stress reduce natural killer cell cytotoxicity.// *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol.79. – P.732-737.
107. Woods J.A. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function.// *Int. J. Sports Med.* – 2000. – Vol.21 (S.1). – P.S24-S30.
108. Zelazowska E.B., Singh A., Raybourne R.B., Sternberg E.M., Gold P.W., Deuster P.A. Lymphocyte subpopulation expression in women: effect of exercise and circadian rhythm.// *Med.Sci.Sports Exerc.* – 1997. – Vol.29. – P.467-473.

поступила в редакцию 18.06.2001

принята к печати 20.10.2001