

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и
реабилитации Федерального медико-биологического агентства»

**Диагностика, профилактика и коррекция иммунологических нарушений
у несовершеннолетних спортсменов**

Методические рекомендации

Москва 2016

УДК 61:796/799
ББК 75.0

Методические рекомендации разработаны ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства».

Утверждены Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» в качестве методических рекомендаций и рекомендовано к изданию (протокол № 3 от 4 марта 2016 г.). Введены впервые.

С.О. Ключников, И.Г. Козлов, Л.А. Балыкова, А.С. Самойлов, А.П. Серeda, С.А. Ивянский, Н.В. Давыдова, С.П. Алпатов, М.С. Ключников, Е.В. Бехтина. Диагностика, профилактика и коррекция иммунологических нарушений у несовершеннолетних спортсменов. Методические рекомендации. ФМБА России, 2016. – 34 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей по спортивной медицине и врачей других специальностей, работающих в области физической культуры и спорта, заведующих отделениями и кабинетами спортивной медицины, массажистов, а также аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов и других специалистов, непосредственно участвующих в медицинском и медико-биологическом обеспечении спортсменов.

УДК 61:796/799
ББК 75.0

© Федеральное медико-биологическое агентство, 2016
© ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, 2016

Настоящие методические рекомендации не могут быть полностью или частично воспроизведены, тиражированы и распространены без разрешения Федерального медико-биологического агентства

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозин-трифосфат

АФК – активные формы кислорода

ВМК – витаминно-минеральный комплекс

ИФН – интерферон

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

E.coli – лиофильно высушенная культура бактерий E.coli

fMLP – формил-метионил-лейцил-фенилаланин

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Особенности иммунологического статуса несовершеннолетних спортсменов	11
Влияние метаболического комплекса на состояние иммунитета у спортсменов-юниоров	17
Оценка функционального состояния врожденного иммунитета у спортсменов-юниоров с помощью Burst-теста (in vitro)	28
Заключение	32
Список литературы	34

ВВЕДЕНИЕ.

Научные исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что любые нарушения гомеостаза всегда сопровождаются иммунными реакциями, хотя и различной степени выраженности. Огромное, если не определяющее значение при этом имеют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, за расшифровку ключевых звеньев которых трое ученых: американцы Брюс Ботлер и Ральф Штайнман, и француз Жюль Хоффман, в 2011 году были удостоены Нобелевской премии.

Не вызывает каких-либо сомнений и положение П.К. Анохина (1980 г) о том, что при оценке здоровья человека должен использоваться системный подход, предполагающий комплексное изучение отдельных функциональных систем и анализ их взаимодействия для реализации оптимального функционирования организма в целом. Общеизвестным является тот факт, что, начиная с клеточного уровня, вся жизнедеятельность организма представляет собой непрерывную цепь приспособительных реакций, в основе которых лежит использование энергии. При рассмотрении жизнедеятельности на каждом из иерархических уровней организации (молекулярном, клеточном, тканевом, органном, организменном) прежде всего, необходимо оценивать энергетические затраты, которые идут на поддержание гомеостаза.

Ведущим звеном в неспецифических механизмах развития адаптации является стресс-реакция [Селье Г., 1979]. Ганс Селье показал, что стресс имеет стадийное течение: стадия тревоги (мобилизации), стадия резистентности и стадия истощения. На первых стадиях развития стрессовых состояний первично изменяется электрическая активность лимбико-ретикулярных структур мозга и только позднее включаются соматовегетативные реакции [Stratakis С.А., Chrousos G.P., 1995]. Через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарный аппарат вовлекаются многочисленные функциональные системы гомеостатического и

тканевого уровней, а не только ось гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Психоэмоциональное напряжение и возбуждение высших вегетативных центров является пусковым звеном патогенетической цепи, в которой активация системы нейрогуморальной регуляции приводит к увеличению уровня катехоламинов в крови, активации реакций перекисного окисления липидов, лабильности лизосом, высвобождению протеолитических ферментов, и в результате - к структурным изменениям в органах и тканях [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988].

При действии на организм стрессовых факторов развивается сложный комплекс адаптационных реакций, сопряженный с увеличением энергетических затрат [Умрюхин Е.А. и соавт., 1996]. Именно обеспеченность или недостаток энергии в значительной степени определяет дальнейшую цепь регуляторных метаболических и структурных изменений в организме, в связи с чем актуальным является изучение ферментных систем, участвующих в энергообеспечении.

Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что устойчивость к стрессу строго индивидуальна, возникновение и характер стрессовой реакции зависит от состояния организма, которое определяется наследственностью, возрастом, питанием и т.д. [Меерсон Ф.З. 1993; Макаренко Н.В. и соавт., 2006].

На основании характера реагирования В.П. Казначеевым [1986 г] были выделены три конституциональных варианта: «спринтеры», проявляющие хорошую переносимость сильных кратковременных раздражителей, «стайеры», обладающие повышенной устойчивостью к хроническим нагрузкам слабой и средней интенсивности и «миксты» - способные сочетать в своих реакциях спринтеров и стайеров.

Важнейшим показателем адаптации организма является состояние его иммунной системы - одной из наиболее чувствительных систем человека, тонко реагирующих на неблагоприятные изменения окружающей среды

[Петров, Р.В. и соавт., 1994]. Иммунная система вместе с нервной и эндокринной формирует гомеостатическую триаду, которая обеспечивает оптимальное состояние для выполнения той или иной функции [Wong M.L., Sternberg E.M., 2000].

Регуляторное воздействие нервной системы осуществляется непосредственно через рецепторы к медиаторам ЦНС и опосредованно через эндокринную систему двумя путями: путем тактической регуляции, направленной на работающие в данный момент иммунокомпетентные клетки, и путем стратегической регуляции, направленной на модуляцию клеточных резервов иммунной системы [Корнева Е.А., 1994].

Воздействуя на адрено- и холинорецепторы, симпатический и парасимпатический отделы нервной системы оказывают влияние на формирование иммунного ответа [Адо А.Д. и соавт., 1996; Watanable N. et al., 1995]. В большинстве исследований показано, что симпатический отдел вегетативной нервной системы в норме оказывает супрессивное влияние на иммунный ответ [Madden K.S., Feiten D.L., 1995], а парасимпатический отдел - стимулирующее [Elenkov I.J. et al., 2000]. Вегетативная нервная система способна регулировать как функциональную активность разных популяций иммунокомпетентных клеток, так и иммунный ответ в целом.

Иммунная система, находясь под регулирующим влиянием нервной системы, сама воздействует на последнюю [Ткаченко Е.В., 1990]. Например, цитокины - продукт иммунокомпетентных клеток - способны оказывать влияние на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Dunn A.J., 2000].

Важное значение нейроиммунноэндокринные взаимодействия приобретают в условиях стресса [Zimecki M., Artym J., 2004]. Накопленные к настоящему времени многочисленные экспериментальные и клинические данные демонстрируют далеко не однозначные эффекты стрессорных

агентов как на нейрогормональные, так и на иммунные показатели [Нестерова И.В и совт., 2004; Hong S. et al, 2004].

Большая часть исследований свидетельствует об иммунодепрессивном действии стресса, и в частности, экзаменационного [Seegerstron S.C., Miller G.E., 2004]. Многие виды стресса могут приводить к иммунодефицитным состояниям [Гаврилова Е.А., Шабанова Л.Ф., 1998; McDaniel J.S., 1992]. Однако в ряде работ при определенных стрессорных воздействиях была констатирована стимуляция иммунного ответа. Предполагается, что слабый «обычный» стресс стимулирует активность иммунной системы, а глубокий, хронический - угнетает [Dhabhar F.S., 2000]. Индивидуальное восприятие стрессовой ситуации во многом определяет особенности воздействия стресса на иммунную систему [Leonard BE., 2001]. В эксперименте психологически уравновешенные испытуемые реагировали на тревожную ситуацию повышением иммунной активности, лица со слабым типом - ее ослаблением в виде падения уровня интерлейкина-2, снижения фагоцитоза и содержания Т-лимфоцитов [Kropiunig V. et al., 1989].

В исследованиях влияния физических нагрузок на состояние иммунной системы установлена определенная степень взаимосвязи иммунологических параметров с конституциональными особенностями и усиление напряженности этих параметров под влиянием занятий спортом [Кириллова Н.П. и соавт., 1993].

У спортсменов высокой квалификации прослеживается тесная взаимосвязь между изменением мышечного компонента и уровнем метаболической активности лимфоцитов периферической крови [Талько В.И. и соавт., 1990]. Уровень спортивной формы коррелирует с разным соотношением элементов белой крови. В группе спринтеров лейкоцитарная формула сдвинута в сторону активации (состояния мобилизации), тогда как лейкоцитарная формула стайеров указывает на предмобилизационное состояние спокойной активации. Накануне соревнований наибольшее

количество лимфоцитов периферической крови регистрировалось у спринтеров, наименьшее - у стайеров [Казначеев В.П., 1986].

После истощающих нагрузок снижаются количество и функциональная активность Т-лимфоцитов. Выявляемый во время физической нагрузки лимфоцитоз быстро сменяется постнагрузочной лимфопенией. Это послужило основанием для формирования гипотезы “открытого окна” или транзиторного иммунодефицита с клиническими проявлениями снижения защитных сил организма спортсменов (Bousquet J., 1996, Maron B.J., 2007). 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 процессе стресса в общем кровотоке практически полностью исчезает пул нулевых лимфоцитов (Besedovsky H.O., 1992).

Профессором Б.И. Першиным было описано значительное снижение, а в некоторых случаях полное исчезновение иммуноглобулинов из крови и слюны у спортсменов на определенных этапах тренировочно-соревновательного процесса, в последующем получившее название «феномен полного исчезновения иммуноглобулинов». В качестве объяснения 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. В случае регулярных тренировок может формироваться хроническая супрессия уровня иммуноглобулинов в слизистых секретах, сохраняющаяся на протяжении длительного периода времени [цит. по А.И. Мартынову, 2011].

Важно учитывать, что на фоне иммунодефицита происходит извращение иммунных реакций, нередко приводящее к формированию различных аутоиммунных процессов в организме. В последние годы выявленный дефект в генерации индуцированных супрессорных Т-клеток

позволил рассматривать и аллергические заболевания как вторичные иммунодефициты, развивающиеся в результате срыва иммунорегуляторных механизмов (Порядин Г.В., 2008).

Способность организма к полноценной реализации иммунного ответа зависит от функциональной активности лимфоцитов, определяемой состоянием внутриклеточных метаболических реакций, в частности биоэнергетических и синтетических процессов [Нарциссов Р.П., 1997; Измайлова Т.Д. и соавт., 2007].

Исходя из вышеизложенного 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.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОВ (результаты собственных исследований)

Для доказательства вышеизложенных положений нами была проведена комплексная научно-исследовательская работа по иммунологической характеристике несовершеннолетних спортсменов. С целью лабораторной оценки состояния иммунной системы и эффективности метаболической терапии у спортсменов с помощью ряда специальных иммунологических методов (проточная лазерная цитометрия с использованием флуоресцентно-меченных моноклональных антител или флуоресцентно-меченных бактерий, иммуноферментный анализ, радиальная иммунодиффузия по Mancini с использованием моноспецифических антисывороток, Burst-тест в варианте 3-х активаторов) были исследованы порядка 40 количественных и

функциональных параметров иммунитета [Хаитов Р.М. и соавт, 2009; Ярилин А.А., и соавт, 2009; Мартынов А.И., Пинегин Б.В., Ярилин А.А., 2010].

Были исследованы следующие параметры:

- показатели врожденного иммунитета (абсолютное и относительное количество гранулоцитов, моноцитов, НК- и ТНК-клеток, фагоцитарная активность, уровень спонтанной и стимулированной продукции интерферонов, уровень спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода – «кислородный взрыв»);

- адаптивного Т-клеточного иммунитета (абсолютное и относительное количество лимфоцитов, Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-эффикторов (CD8⁺), иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺), лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс, экспрессия Т-клетками активационных маркеров HLA-DR);

- адаптивного В-клеточного иммунитета (абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19⁺), сывороточные уровни иммуноглобулинов классов М, G, А);

- аллергологического статуса (количество эозинофилов, сывороточный уровень общего иммуноглобулина Е).

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 ($> 2,5$ г/л), а также лица с наличием высокой экспрессии на лейкоцитах активационных маркеров (CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁻HLA-DR⁺). 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, превышающими верхнюю границу нормы в 5 и более раз.

Исходно обследованы 106 несовершеннолетних спортсменов, профессионально занимающиеся 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.

По итогам выполненных лабораторных исследований обнаружено, что **в целом состояние иммунной системы у обследованных спортсменов-юниоров можно считать удовлетворительным**, однако целый ряд параметров имеет отклонения, которые можно рассматривать как **тенденцию к иммунодефициту**.

Вместе с тем, в рамках 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.). Это свидетельствует о том, что иммунная система обследованных юниоров пока еще находится в достаточно сохранном состоянии и данная категория спортсменов 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 несовершеннолетних спортсменов можно выделить следующие:

1. Врожденный иммунитет.

Количество лейкоцитов (после исключения лиц с возникшим в результате острой инфекции лейкоцитозом), 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 интерферонов при индукции их синтеза *in vitro* 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 1 типа пути развития иммунного ответа и созревание Т-цитотоксических лимфоцитов, можно сделать вывод, что у включенных в исследование спортсменов-юниоров потенциально ослаблены реакции противовирусного иммунитета.

2. Адаптивный Т-клеточный иммунитет.

Абсолютное и относительное количество лимфоцитов у спортсменов-юниоров из группы «Единоборства» было в пределах нормы, тогда как у 45% обследованных из 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 (вся команда живет и тренируется в одном городе). Количество Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-эффекторов (CD8⁺) во всех обследуемых группах имело нормальные показатели, однако у 37% спортсменов из групп «Единоборства» и «Лыжные гонки» наблюдалось снижение количества Т-хелперов (CD4⁺),

которое в половине случаев приводило к изменению иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Учитывая литературные данные, можно сделать заключение о тенденции у спортсменов-юниоров к Т-клеточному вторичному иммунодефициту, наиболее распространенному и во «взрослой» популяции спортсменов-профессионалов спорта высоких достижений.

3. Адаптивный В-клеточный иммунитет.

Вне зависимости от принадлежности к определенному виду спорта у 40% обследованных спортсменов-юниоров наблюдалось умеренное повышение доли циркулирующих В-лимфоцитов (максимально до 213% от медианы нормы). При этом сывороточные уровни иммуноглобулинов классов М и G оставались в пределах нормы у всех участников исследования. Интересно отметить, что уровень так называемого «спортивного» иммуноглобулина А 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 дефицита Т-хелперного звена и системы интерферонов.

4. Аллергологический статус.

У 37% спортсменов при первичном обследовании были выявлены повышенные уровни иммуноглобулина Е, которые остались неизменными (или даже еще более высокими) при повторном исследовании после проведенной терапии, хотя все препараты в составе предлагаемой комплексной коррекции не относились к антигистаминным или противовоспалительным. 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). Исключенным из исследования спортсменам было рекомендовано дополнительное аллергологическое обследование и последующее специализированное наблюдение врачом-аллергологом. Исходя из данных литературы и нашего предыдущего опыта, одной из несвязанных с аллергией причин умеренного 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 несовершеннолетних спортсменов, большую часть времени года проводящих вне дома на тренировочных сборах и соревнованиях, мы рекомендуем регулярное проведение диагностики глистных инвазий, как среди юниоров, так и в группе спортсменов-профессионалов более старшего возраста.

СУММИРУЯ РЕЗУЛЬТАТЫ, представленные в разделе, можно резюмировать, что для обеспечения нормального функционирования иммунной системы спортсменов-юниоров необходимы программы лекарственной профилактики и реабилитации. 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.** Скорее необходим персонализированный подбор лекарственных средств, направленных на создание в организме благоприятного для функционирования иммунной системы «климата», позволяющего ей справляться с высокими физическими и психоэмоциональными нагрузками.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ-ЮНИОРОВ.

В связи с вышеизложенными фактами, основываясь на механизмах действия, собственном клиническом опыте и данных литературы, была подобран комплекс лекарственных препаратов метаболического профиля, разрешенных для применения в педиатрии и включенных в лекарственный формуляр ФМБА 2012 года. Кроме этих обязательных условий принималось во внимание наличие высокого профиля безопасности, в частности деринат и элькар разрешены для использования даже у новорожденных детей. Значимым при выборе того или иного препарата был и терапевтический эффект, неоднократно подтвержденный в многочисленных публикациях и диссертационных исследованиях.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНАТ НАТРИЯ (высокомолекулярная ДНК молок рыб, деринат) разрешен для применения у детей без возрастных ограничений 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, повышение бактерицидной активности фагоцитов, уменьшением образования токсинов и повышением скорости восстановления морфологических повреждений в тканях.

Может применяться как в качестве монотерапии при:

- профилактике и лечении ОРВИ;
 - воспалительных и дистрофических заболеваниях глаз;
 - воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта;
- так и в составе комплексной терапии при:

- хронических воспалительных заболеваниях, грибковых, бактериальных и других инфекциях слизистых оболочек в гинекологии;
- заболеваниях верхних отделов дыхательных путей (ринит, синусит, гайморит);
- облитерирующих заболеваниях нижних конечностей и трофических язвах;
- длительно незаживающих ранах (в т.ч. при сахарном диабете);
- ожогах и отморожениях;
- постлучевых некрозах кожи и слизистых оболочек;

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

L-КАРНИТИН (элькар) - 30% 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 кетоновых 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 кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и в мышцах. Установлено, что элькар оказывает анаболическое и липолитическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе, являясь частичным антагонистом тироксина.

В организме эндогенный синтез требует наличия адекватного содержания витаминов С, группы В, фолиевой кислоты, железа и некоторых аминокислот. Биологически активен только L-стереоизомер карнитина, который практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте человека.

Эффективность L-карнитина доказана при:

- синдроме нервной анорексии;
- в составе комплексной терапии дисциркуляторной и травматической энцефалопатии;
- хроническом гастрите с пониженной секреторной функцией;
- хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью;
- в составе комплексной терапии кожных заболеваний;
- легких формах тиреотоксикоза;
- первичной карнитиновой недостаточности: миопатии, кардиопатии с накоплением липидов;
- вторичной карнитиновой недостаточности: болезни нарушения транспорта и окисления жирных кислот; органические ацидемии: пропионовая, метилмалоновая, изовалериановая; митохондриальные заболевания: митохондриальные энцефалопатии, кардиомиопатии;
- наследственных заболеваний с сопутствующей митохондриальной недостаточностью: болезнь Марфана, синдром Элерса-Данло и Билса, туберозный склероз, некоторые формы прогрессирующих мышечных дистрофий;
- интенсивных спортивных тренировках и других физических нагрузках для повышения работоспособности, выносливости и снижения утомляемости.

Препарат L-карнитина (30% элькар) применялся однократно в первой половине дня по 1500 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 противоокислительным компонентом, обеспечивающий, кроме того, процессы восстановления из окисленной формы альфа-токоферола.

Среди клинически значимых эффектов коэнзима Q10 сегодня считаются доказанными:

- уменьшение гипоксических повреждений вследствие инсульта, сердечного приступа или недостаточности кровообращения;
- профилактика пародонтоз;
- нормализация повышенного артериального давления, снижение риска возникновения сердечных заболеваний, в т.ч. стенокардии;
- опосредованное влияние на иммунную систему;
- противодействие токсическому влиянию на сердечную ткань противоопухолевых препаратов
- профилактика сайд-эффектов статинов;
- противоаллергический эффект при аллергической патологии любой этиологии;
- повышение эффективности выработки энергии на клеточном уровне;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- лечение психических нарушений, в частности, связанных с шизофренией и болезнью Альцгеймера;
- метаболическая эффективность при множественном склерозе и сахарном диабете;

- способствование улучшению качества выработки сперматозоидов;
- ускорение заживления язв желудка и 12-перстной кишки;
- замедление процессов старения.

Коэнзим Q10 (кудевита) применялся однократно во второй половине дня, по 60 мг в сутки после еды в течение 45 дней.

КАЛЬЦИЙ (кальцецин эдванс) – комплексный лекарственный препарат для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков.

В составе одной таблетки:

кальций (цитрат и карбонат)	500 мг
колекальциферол (вит. D ₃)	200 МЕ
магний (оксид)	40 мг
медь (оксид)	1 мг
цинк (оксид)	7.5 мг
марганец (сульфат)	1.8 мг
бор (натрия борат)	250 мкг

Целесообразность включения препарата кальция в метаболический комплекс продиктована результатами последних достижений мировой науки, которые свидетельствуют о принципиальной роли кальция в следующих процессах:

- опорно-двигательная функция,
- регуляция нервно-мышечной возбудимости,
- регуляция сердечно-сосудистой деятельности,
- участие в регуляции всех клеточных процессов – так называемые «кальциевые волны»,
- регуляция выработки энергии в клетке,
- ощелачивание жидких сред организма,
- регуляция суточных биоритмов,

- важнейший компонент системы свертывания крови,
- противовоспалительное и противоаллергическое действие,
- обеспечение устойчивости организма к внешним неблагоприятным факторам: резкой смене погоды, инфекциям, стрессам.

Лекарственный препарат кальцецин эдванс применялся однократно после 19 часов 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).

Функции отдельных компонентов ВМК берокка-плюс:

Витамин В1 (тиамин) – необходимая составляющая многосисленных ферментов, которые в основном используются для процессов энергообразования. Необходим для синтеза белков и жиров. Влияет на обмен веществ, участвующих в передаче нервного импульса, обеспечивает процессы произвольного сокращения мышц.

Витамин В2 (рибофлавин) является мощным антиоксидантом. Необходим для метаболизма белков, жиров и углеводов, а также витамина В6, витамина В3 (ниацина) и витамина В9 (фолиевой кислоты). Вместе с витамином А участвует в обеспечении цветового и светового зрения, повышает остроту зрения и способность глаза адаптироваться к темноте, необходим для нормального функционирования сетчатки и хрусталика глаза. Оказывает экранирующее влияние, защищая глаза от негативного

воздействия ультрафиолета. Необходим для включения в гемоглобин железа. Является эссенциальным витамином для нормального развития плода.

Витамин В3 (ниацин, никотинамид, никотиновая кислота, витамин РР) входит в состав различных окислительно-восстановительных ферментов, принимает участие в процессах клеточного дыхания, синтеза энергии из углеводов и жиров, а также в метаболизме белков. Влияет на эритропоэз, секреторную и моторную функцию желудка и кишечника. Расширяет периферические сосуды, тем самым улучшая кровообращение и обмен веществ в коже и подкожных тканях.

Витамин В5 (пантотеновая кислота) входит в состав коэнзима А – важнейшего коэнзима, который участвует во множестве биохимических реакций организма. Коэнзим А необходим для получения энергии, а также для синтеза жиров, холестерина, некоторых гормонов, например, мелатонина. Необходим для образования гемоглобина и нейтрализации токсинов в печени.

Витамин В6 (пиродоксин) необходим для функционирования около ста ключевых ферментов, которые являются катализаторами целого ряда химических реакций в организме. Участвует в процессах синтеза серотонина. Необходим для синтеза нуклеиновых кислот и гема. Может частично восполнять недостаток витамина В3 (ниацина) в организме. Регулирует воздействие на организм половых гормонов (прогестерона, эстрогена и тестостерона).

Витамин В9 (фолиевая кислота, витамин Вс) участвует в обмене нуклеиновых кислот и аминокислот. Необходим для процессов кроветворения.

Витамин В12 (кобаламин) участвует в регуляции процесса обмена белков и нуклеиновых кислот. Способствует росту и регенерации тканей. Необходим для нормального функционирования нервной системы, так как влияет на выработку миелина. Необходим для синтеза гемоглобина.

Витамин С (аскорбиновая кислота) является сильным антиоксидантом. Даже небольшие количества витамина С защищают молекулы белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот от разрушения свободными радикалами. Способен восстанавливать другие антиоксиданты, в частности витамин Е. Необходим для синтеза коллагена – одного из структурных компонентов стенок сосудов, сухожилий, связок и костей. Играет важную роль в процессе синтеза норадреналина. Участвует в синтезе карнитина и необходим для превращения холестерина в желчные кислоты.

Витамин Н (биотин) – необходимая составляющая многих ферментов, которые катализируют биохимические реакции в организме. В частности, биотин необходим для: синтеза жирных кислот, получения энергии из поступающих с пищей белков, жиров и углеводов, усвоения глюкозы клетками.

Кальций – см. Кальцецин эдванс.

Магний участвует в процессах продукции энергии: процесс переработки углеводов и жиров в энергию в организме идет путем магний-зависимых химических реакций; молекула АТФ в естественной среде обычно находится в комплексе с магнием. Магний необходим на некоторых стадиях синтеза белков и молекул ДНК и РНК. Поддерживает структуру костей, клеточных стенок и хромосом. Магний участвует в активном транспорте таких веществ как калий и кальций через клеточные стенки. Таким образом, магний играет важную роль в процессах передачи нервных импульсов, сокращения мышц, а также в поддержании нормального ритма сердца. Необходим для процесса секреции паратгормона. Вместе с кальцием участвует в процессах миграции клеток, что необходимо, например, для заживления ран.

Цинк необходим для функционирования около 200 различных ферментов. Играет важную роль в поддержании структуры клеточных стенок. Входит в состав фермента, регулирующего процесс синтеза белков

под воздействием информации, закодированной в гене. Влияет на секрецию гормонов и передачу нервного импульса.

Активные вещества, входящие в 1 таблетку ВМК Берокка-плюс:

витамин В1 (тиамин) - 15 мг

витамин В2 (рибофлавин) - 15 мг

витамин В3 (никотинамид) - 50 мг

витамин В5 (пантотеновая кислота) - 23 мг

витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) - 10 мг

витамин В8 (биотин) - 0,15 мг

витамин В9 (фолиевая кислота) - 0,4 мг

витамин В12 (цианокобаламин) - 0,01 мг

витамин С (аскорбиновая кислота) - 500 мг

кальций - 100 мг

магний - 100 мг

цинк - 10 мг

ВМК «Берокка-плюс» применялся однократно в утренние часы (до завтрака) по 1 таблетке в сутки в течение 45 дней.

Несмотря на наличие кальция в препаратах «кальцемин эдванс» и «берокка-плюс», тем не менее, суммарная суточная доза кальция составила 1100 мг в сутки, что не превышало рекомендуемую НИИ Питания РАМН дозировку при состояниях, сопровождающихся повышенными физическими и эмоциональными нагрузками, стрессе, равную 1500 мг.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

Анализ респираторной заболеваемости в наблюдаемых группах спортсменов-юниоров показал, что в результате проведенной метаболической коррекции частота простудных заболеваний снизилась. Так, в среднем, число дней, пропущенных из-за ОРВИ, варьировало от 3 до 8 дней в среднем $4,25 \pm 1,35$ дня, тогда как за аналогичный период предыдущего

сезона у аналогичных групп спортсменов эта величина варьировала от 3 до 13 дней $6,84 \pm 2,05$ дней. Конечно, приведенные хотя и, в определенной мере, оптимистичные показатели могут иметь только предварительное и ориентировочное значение, так как частота простудных заболеваний в целом в популяции существенно варьирует между разными эпидемическими сезонами. Кроме того необходимо учитывать и индивидуальные особенности между группами спортсменов, отличия в календаре соревнований и др. В связи с этим целесообразно проведение специализированных исследований по изучению влияния метаболической терапии на простудную заболеваемость с соответствующей методологией оценки и экспозицией периода наблюдения. Этот вопрос действительно остается актуальным, так как в среднем число пропусков по болезни (простудные заболевания) за учебный год (9 месяцев) в наблюдаемом нами детском коллективе составило $25,78 \pm 7,32$ дней.

Полученные в данной работе результаты специальных иммунологических исследований 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:

1. Врожденный иммунитет.

Под влиянием курса терапии количество лейкоцитов у спортсменов-юниоров из групп «Единоборства» и «Лыжные гонки» имело тенденцию к снижению, тогда как у обследованных из группы «Лыжные гонки» оно повышалось (оба изменения происходили в пределах нормы). Это второй факт, полученный в ходе данного исследования и 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. 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 (у 9% – до нижней границы нормы), т.е. после терапии произошло частичное восстановление лабораторных показателей противовирусного иммунитета.

2. Адаптивный Т-клеточный иммунитет.

Абсолютное и относительное количество лимфоцитов у спортсменов-юниоров из групп «Единоборства» и «Лыжные гонки» после терапии не изменилось, тогда как у всех ранее обследованных из группы «Лыжные гонки» с изначально увеличенным относительным количеством лимфоцитов произошла нормализация показателя. Под влиянием терапии у спортсменов из групп «Единоборства» и «Лыжные гонки» наметилась тенденция возвращения к норме сниженного при первом обследовании количества Т-хелперов (CD4⁺) 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 иммуноглобулинов классов М и G не изменились, а уровень иммуноглобулина А даже незначительно снизился, но оставался 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.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ-ЮНИОРОВ С ПОМОЩЬЮ BURST-ТЕСТА.

Одним из базисных вопросов, сформулированных в настоящем исследовании, являлся вопрос о состоянии врожденного иммунитета у несовершеннолетних спортсменов и его изменении после терапии. До лечения на фоне нормального количества фагоцитов и их способности к фагоцитозу, а также нормального количества НК-клеток, обнаруживался дефицит стимулированной продукции ИФН, которое можно трактовать как снижение противовирусного иммунитета. Однако обследуемые спортсмены-юниоры не демонстрировали клинических проявлений данного дефицита. После терапии на фоне возросшей продукции ИФН, наблюдалось умеренное снижение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов, что может быть также истолковано как дефицит врожденной противоинойфекционной защиты.

Для прояснения вопроса о состоянии эффекторного звена врожденного иммунитета у спортсменов-юниоров была использована методика (burst-тест), позволяющая оценить продукцию фагоцитами активных форм кислорода (АФК) – главного продукта жизнедеятельности этих клеток, обеспечивающего реализацию их бактерицидного потенциала. Эти вещества имеют более мощное прямое противоинойфекционное действие по сравнению с

ИФН и необходимы для завершения фагоцитоза (суммарно отвечают за внутри- и внеклеточный киллинг бактерий и вирусов).

Изначально для проведения burst-теста была использована методика оценки спонтанной активности клеток и 3-х активаторов: fMLP, E.coli и PMA. Однако использование 2-х 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).

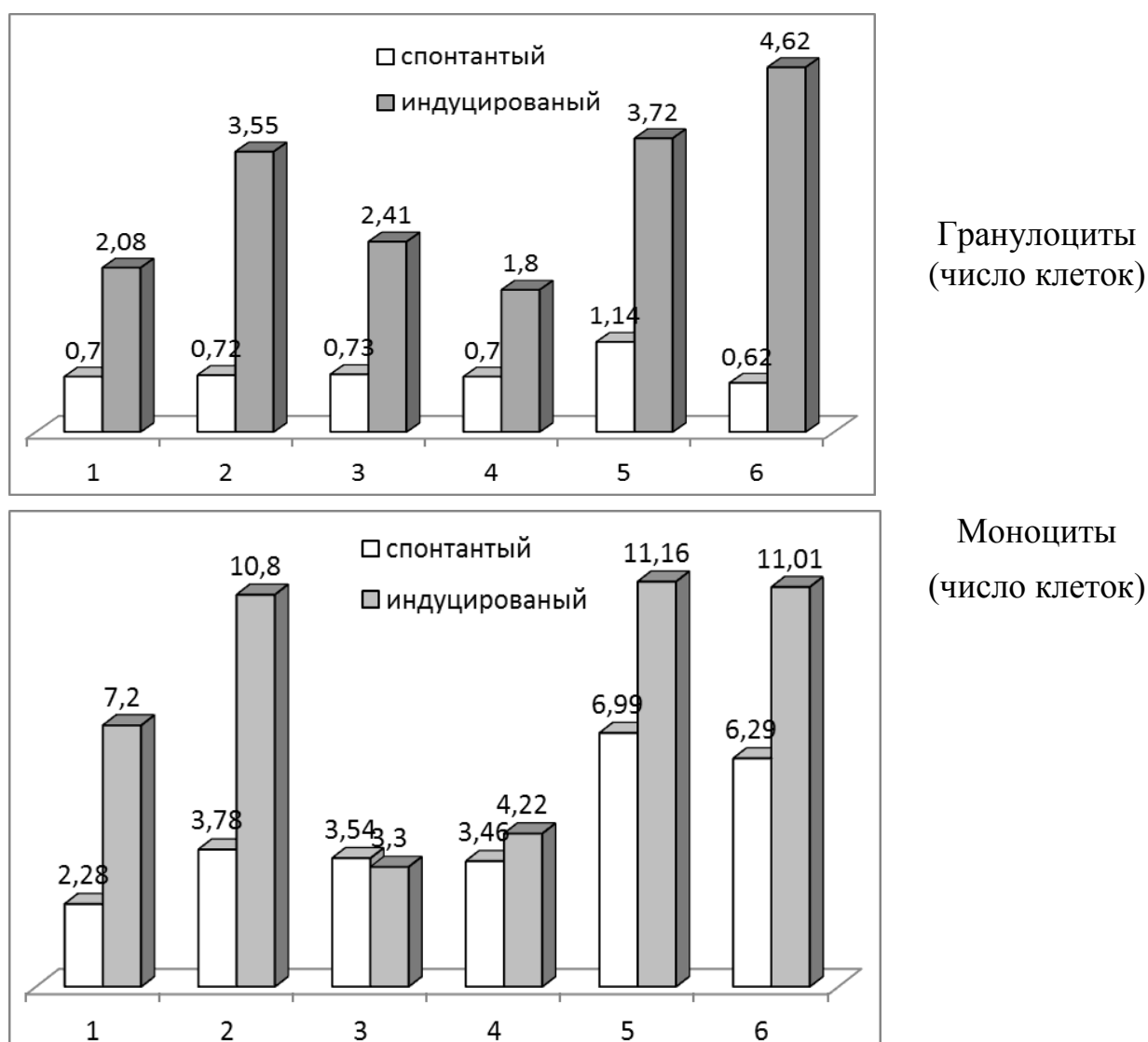


Рис 1. Увеличение спонтанного и индуцированного уровней АФК в гранулоцитах и моноцитах при активации fMLP (до начала терапии). Индивидуальные показатели BURST-теста (in vitro) в образцах проб крови, взятые у 6 спортсменов (№№ 1-6).

Как показано на рис. 1 эффективность продукции АФК в гранулоцитах и моноцитах характеризуется колоссальными индивидуальными различиями, в определенной мере, и составляющие так называемую «иммунологическую индивидуальность», что полностью согласуется с современной теорией прайминга фагоцитов.

Данные, полученные до и после проведения курса метаболической коррекции, свидетельствуют о наличии у фагоцитов обследуемых «праймированного» состояния. Эффект «прайминга», описанный в середине 80-х годов прошлого столетия, сыграл огромную роль в понимании функционирования системы врожденного иммунитета, в целом, и фагоцитов, в частности.

Вкратце: важно не только количество фагоцитов в кровотоке и тканях, их способность захватывать и переваривать патогены, но и пороговое значение, с которого включатся 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 эти 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 спортсменов-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 спортсменов-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. 1). При этом 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.

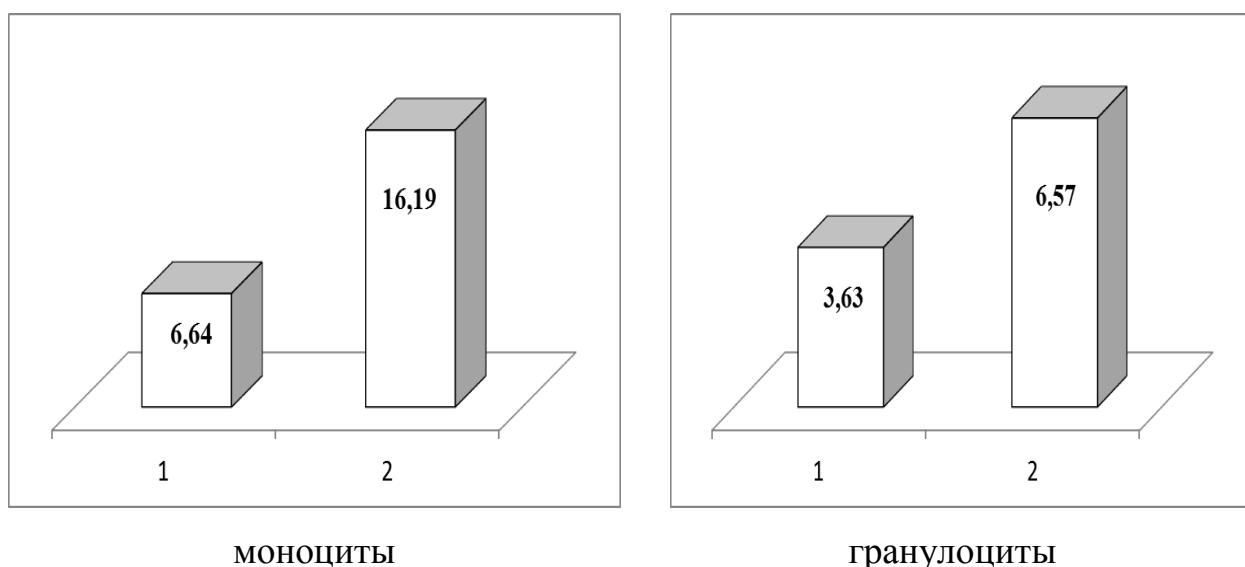


Рис. 2. Динамика индекса стимуляции уровня АФК (1 – до коррекции, 2 – через 45 дней метаболической коррекции).

Кроме того, нами был проведен дополнительный блок исследований для демонстрации прямого воздействия (*in vitro*) на продукцию АФК фагоцитами примененных в данной работе лекарственных препаратов с целью использования в дальнейшем burst-теста для подбора терапии, прогнозирования и мониторинга её эффективности.

К сожалению, завершающаяся стадия исследования, посвященная тестированию препаратов *in vitro* непосредственно на клетках спортсменов-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.

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

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

- 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 распространенному и во «взрослой» популяции спортсменов-профессионалов спорта высоких достижений.

- выявленные у каждого третьего спортсмен-юниора значительно повышенных уровней иммуноглобулина Е при сопоставлении с другими иммунологическими показателями, а также исходя из данных литературы и нашего предыдущего опыта, позволяют предположить 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 диагностики и соответствующей медикаментозной терапии и профилактики глистных инвазий, как среди юниоров, так и в группе спортсменов-профессионалов более старшего возраста.

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 (деринат, элькар, кудевита, кальцеин эдванс и берокка-плюс) в течение 45 дней оказала позитивное влияние на состояние иммунной системы спортсменов-юниоров, обуславливая снижение частоты респираторной заболеваемости, по-видимому, 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 противомикробного врожденного иммунитета спортсменов-юниоров.

5. Примененный метаболический комплекс (деринат, элькар, кудевита, кальцецин эдванс и берокка-плюс) не оказывает прямого влияния на клетки врожденного иммунитета. Механизм действия 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 в течение 45 дней с помощью препаратов деринат, элькар, кудевита, кальцецин эдванс и берокка-плюс не наблюдалось каких-либо побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у обследуемых спортсменов.

Литература.

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука, 1991. – 168 с.
2. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов. – М.: Советский спорт, 2009. – 192 с.: ил.
3. Мартынов А.И., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Оценка иммунного статуса человека в условиях воздействия химического и биологического фактора. Пособие. М.:ГЭОТАР Медиа, 350с.
4. Кеворков Н.Н. Гормональная регуляция иммунного ответа. Автореф дисс. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 1995. – 52 с.
5. Корнева Е.А. Иммунофизиология. – СПб.: Наука, 1993.

6. Лапин С.В., Тотолян А.А. Диагностика аутоиммунных заболеваний с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2. – С. 174.
7. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры. 1998. - № 10. – С. 43-46.
8. Ярилин А.А., Климова С.В., Симонова А.В., Пашенков М.В., Никонова М.Ф., Донецкова А.Д., Мартынов А.И., Аршинова С.С., Пинегин Б.В. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. Москва, 2009. Пособие для врачей клинической лабораторной диагностики.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. М., ГЭОТАР-Медиа. 2009. 345с.
10. Armstrong L., VanHeest J. The unknown mechanism of the overtraining syndrome; clues from depression and psychoneuroimmunology // Sports. Med. – 2002. – Vol. 32. - № 3. – P. 185-209.
11. Besedovsky H.O. Psychoneuroimmunology. – New York, 1992.
12. Bousquet J., Chanez P., Mercier J., Prefaut C. Monocytes, exercise, and the inflammatory response // Exerc: immunol. Rev. – 1996. – Vol. 2. – P. 35-44.
13. Bruunsgaard H., Galbo H., Halkjaer-Kristensen J., Johansen T.L., MacLean D.A., Pedersen B.K. Exercise-Induced increase in seruminterleukin-6 in humans is related to muscle damage. // J. Physiol. – 1997 – Vol. 499 (Pt 3). – p. 833-841.
14. Chiang J., Huang Y.W., Chen M.L. Comparison of anti-leukemic immunity against U937 cells in endurance athletes versus sedentary controls //Int. J. Sports. Med. – 2000. – V. 21. - № 8. – P. 602-607.
15. Chiang L.M., Chen Y.J., Chiang J. Modulation of dendritic cells by endurance training //Int. J. Sports. Med. – 2007. – V. 28. - № 9. – P. 798-803.

16. Davis M.S., Davis W.C., Ensing W.Y. Effects of training and strenuous exercise on hematologic values and peripheral blood leukocyte subsets in racing sled dogs // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 15. - № 6. – P. 873.
17. Klapcinska B., Kempa K., Sobczak A. Evaluation of autoantibodies against oxidized LDL (oLAB) and blood antioxidant status in professional soccer players // *Int. J. Sports. Med.* – 2005. – Vol. 26. - № 1. – P. 71-78.
18. Langdeau J., Boulet L. Prevalens and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes // *Sports. Med.* – 2001. – Vol. 31. - № 5. – P. 601-616.
19. Mac Kinnon L.T. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes // *Immunol. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 78 - № 5. – P. 502-509.
20. Nieman D.C. Nehlsen-Cannarella S.L., Henson D.A., et al. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 679-686.
21. Smith L.L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 2000. – Vol. 32 - № 2. – P. 317-331.