

Иммуномодуляторы в практике подготовки спортсменов: обоснование необходимости и принципы применения

Юлия Винничук

АННОТАЦИЯ

Цель. Обоснование целесообразности применения препаратов, влияющих на систему иммунитета – иммуномодуляторов, в спортивной практике для предотвращения вторичных иммунодефицитов у спортсменов.

Методы. Систематизация и анализ данных современной научной литературы.

Результаты. Рассмотрена возможность применения в спортивной медицине и использование в программах фармакологической поддержки спортивной деятельности различных иммуномодуляторов в зависимости от их происхождения, структуры и механизма влияния на основные лимитирующие системы организма спортсмена. Освещены принципы использования как известных в спортивной практике, так и перспективных для применения фармакологических средств иммуотропной направленности на различных этапах подготовки спортсменов.

Заключение. Включение иммуномодулирующих препаратов в схемы фармакологического обеспечения спортивной деятельности с учетом этапа подготовки и направленности тренировочных нагрузок предупреждает развитие дисхронно-адаптационных реакций и острых респираторных вирусных инфекций, а также способствует повышению физической работоспособности.

Ключевые слова: иммунитет, иммуномодуляторы, спортивный иммунодефицит.

ABSTRACT

Objective. To substantiate the use of substances affecting the immune system, immunomodulators, in sports practice to prevent secondary immunodeficiency disorders in athletes.

Methods. Systematization and analysis of the most recent data of scientific literature.

Results. The paper examines the possibility of the use of various immunomodulators in sports medicine and in programs of pharmacological support for sports activity depending on their origin, structure and mechanism of action on the main performance-limiting systems of an athlete. It is highlighted principles of the use of immunotropic agents, which are both known in sports practice and promising, at various stages of athletes training.

Conclusion. Inclusion of immunomodulatory drugs in schemes of pharmacological support for sports activities, with proper consideration of the stage of preparation and focus of training exercises, allows preventing development of dyschronous adaptive reactions and acute respiratory viral infections, as well as promotes increasing of physical performance.

Key words: immunity, immunomodulators, sports immunodeficiency.

Постановка проблемы. Система иммунитета, принимающая участие в поддержании постоянства внутренней среды (гомеостаза), является неотъемлемой частью процесса адаптации. Современный спорт высших достижений с присущими ему интенсивными физическими и психоэмоциональными нагрузками, нерегламентированным иногда применением фармакологических препаратов относит спортсменов к группе риска по срыву адаптационных механизмов иммунной системы и развитию различных иммунозависимых заболеваний [1]. К состояниям, возникающим после указанных нагрузок, можно отнести вторичные иммунодефициты, которые характеризуются снижением функций эффекторных звеньев иммунной системы и могут приводить к возникновению воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и даже опухолевых заболеваний.

Наиболее частыми проявлениями иммунодефицита у спортсменов являются наличие очагов хронической инфекции ЛОР-органов (хронических синуситов, отитов, тонзиллитов, бронхитов), мочевыделительной системы (уретритов, циститов, пиелонефритов) и возникновение дерматологической патологии (кожных микозов и кандидозов). Большинство атлетов при этом предъявляют жалобы, указывающие на состояние физического перенапряжения: снижение или отсутствие роста спортивных результатов, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, потеря веса и снижение аппетита, нерезкие боли в области сердца, а также учащение пульса и изменения артериального давления [8, 38], что при недостаточной настороженности спортивного врача может служить причиной несвоевременного установления истинного диагноза. Крайним проявлением иммунодепрессии, зачастую сопровождающимся срывом адаптации, можно считать инфекционный синдром, который проявляется повторными заболеваниями преимущественно вирусного патогенеза (как правило, респираторными, повторяющимися три и более раз в году), возникающими при любом

изменении климатических условий. Поэтому в спорте высших достижений возникла необходимость в создании системы иммунореабилитации, основной целью которой является сохранение здоровья спортсмена, что обеспечивает успех его профессиональной деятельности и качество жизни [8, 13, 15, 16, 31].

Цель исследования – формулирование принципов рациональности применения иммуномодуляторов в спорте высших достижений, выделение основных групп иммуномодуляторов, способов применения таких препаратов в практике подготовки спортсменов с учетом периода (этапа) тренировочного процесса.

СИСТЕМА ИММУНИТЕТА И ВТОРИЧНЫЕ ИМУНОДЕФИЦИТЫ У СПОРТСМЕНОВ

Состояние иммунитета спортсмена связано как со здоровьем, так и с результатом спортивной деятельности. Для атлета, в отличие от нетренированных лиц, угнетение иммунитета это не только функциональная неполноценность организма, но и снижение спортивных результатов, так как ослабление иммунной защиты может оказаться одним из ведущих факторов, лимитирующих работоспособность [1, 28]. Спортивный иммунодефицит, который некоторые авторы [8, 33, 34] рассматривают как самостоятельную форму иммунодефицита, не только один из ранних признаков нарушения адаптации к условиям спортивной деятельности, но и патогенетический механизм развития целого ряда заболеваний.

Спортивные иммунодефициты, в отличие от классических вторичных иммунодефицитов, характеризуются повреждениями нескольких звеньев иммунологической системы, что влечет за собой угнетение фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов; снижение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов периферической крови, макрофагов селезенки и печени; нарушение иммунорегуляторного индекса, разнонаправленные изменения концентрации различных классов

иммуноглобулинов. Они сопровождаются дисбалансом нейроэндокринной системы, недостатком белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов, что прямо связано с процессом адаптации [8, 23, 31, 52, 53].

Современные подходы к диагностике спортивных иммунодефицитов базируются на трех этапах обследования. На первом проводится сбор анамнеза (анкетный опрос) для выявления первичной группы риска с учетом наследственности (наследственных, врожденных иммунодефицитов), а также оценка интенсивности тренировочных и соревновательных нагрузок, наличие инфекционной, аллергической, аутоиммунной и пролиферативной патологии; на втором – оценивается состояние кожных покровов, слизистых оболочек и лимфатических узлов, проводится клинический анализ крови. На третьем этапе, при нарушениях со стороны гемограммы и наличии выраженных клинических проявлений иммунодефицита, проводится углубленное иммунологическое исследование для определения поврежденного звена иммунной системы с помощью лабораторных иммунологических тестов [8, 24]. Наиболее точным на сегодня методом является идентификация с помощью проточной цитофлуориметрии иммуноцитов, что позволяет выявить на мембране этих клеток маркерные структуры (CD-антигены – cluster of cell differentiation), которые характеризуют клетки относительно их происхождения, стадии дифференцировки, функционального состояния. Большое значение в оценке иммунного статуса имеет определение основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), циркулирующих иммунных комплексов, определение комплемента сыворотки крови, оценка функциональной активности гуморального и клеточного звеньев иммунитета [8]. Комплексная оценка иммунологических показателей дает возможность выделить основной дефект в системе иммунитета спортсмена и выбрать препараты для его коррекции – иммуномодуляторы.

Главной мишенью иммуномодуляторов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями различных локализаций и этиологии [40]. Если в обычной клинической практике в зависимости от конкретного заболевания могут быть использованы любые иммуно-

модуляторы, то в спорте к таким препаратам предъявляются определенные требования: соответствие антидопинговым критериям, минимальная токсическая и антигенная нагрузка на организм, отсутствие противопоказаний, простые схемы введения, длительность эффекта, сочетаемость с другими препаратами спортивной работоспособности, так как многие лекарственные средства могут стимулировать или, напротив, угнетать систему иммунитета [8, 13].

К иммуномодуляторам относят препараты целенаправленного корригирующего действия на поврежденные звенья иммунной системы, что позволяет предупреждать развитие иммунологической недостаточности [39, 46]. Эти препараты входят в группу тактических фармакологических средств, применяемых в спорте вместе с витаминами и минеральными комплексами, энергонасыщенными соединениями, некоторыми промежуточными продуктами обмена веществ, специализированными белковыми препаратами, антиоксидантами, гепатопротекторами [17].

Назначение иммунофармакологических препаратов должно проводиться с учетом их конкретного воздействия на поврежденное звено иммунной системы после предварительного изучения состояния иммунитета, оценки степени и характера возникших нарушений, что необходимо для обоснованного выбора конкретного препарата, дозы и схемы его применения [13]. Кроме того, обязательно учитывать вид спорта, период (этап) подготовки, квалификацию, возраст спортсменов. Прием иммуномодуляторов рекомендуют во второй половине восстановительного периода и на подготовительном этапе общеподготовительного периода; представителям игровых видов спорта препараты назначают и во время соревновательного периода [15, 16, 31].

Наряду с этим учитывают также пол спортсменов, так как известен половой диморфизм в отношении активности системы иммунитета: у женщин иммунный ответ выше, чем у мужчин. При этом, некоторые заболевания аутоиммунной природы поражают преимущественно женский организм (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), а у женщин-спортсменок с иммунодепрессией сочетается и нарушение нормальной функции репродуктивной системы [38].

Согласно современным положениям, иммунологические исследования в структуре углубленного медицинского обследования спортсмена должны проводиться не реже двух раз в год, а при необходимости и чаще – в случае возникновения аллергии, частых острых респираторных вирусных инфекций, при наличии очагов хронической инфекции (грибковые поражения кожи, слизистых оболочек, кариеса, рецидивирующего герпеса, заболеваний ЛОР-органов), а также перед тренировками в условиях среднегогорья и при развитии климаточасового десинхроноза (для его профилактики в случае планируемой смены часовых поясов) [20].

Перечень иммуномодуляторов чрезвычайно широк и классифицируют их по-разному, но наиболее распространенная версия классификации – по происхождению. Так, препараты делят на две основные группы: эндогенные и экзогенные, которые в свою очередь подразделяют на природные и их синтетические аналоги. В настоящее время некоторыми исследователями выделяется также группа химически чистых и синтезированных иммуномодуляторов [39, 41].

ЭНДОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

К иммуномодуляторам эндогенного происхождения (внутренние, возникшие внутри организма) относят прежде всего пептиды тимуса и костного мозга, а также препарата цитокинов и иммуноглобулинов. Тимус, или вилочковая железа, – важнейший орган иммунной системы, где происходит дифференциация стволовых клеток в иммунокомпетентные. Природными модуляторами тимической природы являются тивин, тималин, тимоптин, тимактидин, тимустимулин, вилозен; синтетическими – тимоген, бестим, иммунофан. Указанные препараты способствуют созреванию, дифференцировке, усилению функциональной активности Т-лимфоцитов, обеспечивающих клеточный иммунитет. Эти иммунокорригирующие средства специфического направленного действия используются при нарушениях Т-системы иммунитета только по индивидуальным показаниям при наличии иммунограммы, так как являются препаратами срочной помощи и не применяются в повседневной спортивной практике. Их используют при лечении тяжелых вирусных заболеваний, гнойно-септических процес-

сов, послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений [8, 15, 22].

Препарат, полученный из костного мозга, миелопид (синтетические препараты на его основе – бивален, серамил) стимулирует активность В-лимфоцитов, участвующих в гуморальном ответе, восстанавливает уровень образования антител. Кроме того, препараты этой группы улучшают работу других звеньев иммунитета: стимулируют активность Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов, влияют на дифференцировку клеток. Миелопид используют в качестве профилактического средства при инфекционных осложнениях после хирургических операций, механических, термических и химических травмах, обострении хронических инфекционных заболеваний на фоне иммунодефицитных состояний [21, 50], что открывает широкие возможности его применения в спортивно-медицинской практике [15, 17].

К группе эндогенных иммунокорректоров относят также цитокины – интерлейкины (IL), интерфероны, индукторы интерферонов. Они продуцируются активированными иммунокомпетентными клетками в ответ на внедрение в организм чужеродных антигенов вирусной природы. Их можно считать факторами клеточной жизни и клеточного общения, которые связывают иммунную, эндокринную и центральную нервную системы, нарушение их интеграции лежит в основе иммунодефицитов у спортсменов [8, 14]. Так, ронколейкин (рекомбинантный IL-2) индуцирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, природных киллеров; Беталейкин (рекомбинантный IL-1_β) активирует клетки врожденного иммунитета и инициирует развитие первых фаз приобретенного иммунитета. Интерфероны обладают мощным противовирусным и иммуномодулирующим действием – активируется фагоцитарная активность макрофагов, специфическая цитотоксичность Т-лимфоцитов [39, 41, 48]. Среди интерферонов природного происхождения известны интерферон, лейкоинтерферон, локферон; синтетического – кипферон, реаферон, виферон, роферон А, интрон А, реальдирон, авонекс, бетаферон, лаферон. Синтетическими индукторами интерферона являются амиксин, арбидол, амизон, циклоферон, неовир, полудан, кагоцел [39]. Из препаратов цитокиновой подгруппы наибольшее применение в практике спортивной иммунологии нашли препараты виферон и ронколейкин.

При вирусной и бактериальной инфекциях любой этиологии показано, что включение виферона в общепринятую схему лечения приводит к более быстрому разрешению патологического процесса, уменьшению длительности инфекционного токсикоза, сокращению антибактериальной терапии (на 10 дней) и ее массивности (в два-три раза) [31]. Препарат также эффективен при длительно персистирующих очагах хронической инфекции у спортсменов [8].

Ронколейкин используют для восстановления функций иммунной системы при различных проявлениях вторичных иммунодефицитов, в том числе и послеоперационного иммунодефицита у спортсменов, а также при иммунной недостаточности при тяжелых стрессах. Перспективно применение препарата непосредственно перед соревнованиями, поскольку его регулирующее действие на психонейроэндокринное взаимодействие в организме подтверждается снижением выраженности клинических признаков перенапряжения: уменьшается утомляемость, повышается работоспособность, улучшаются спортивные результаты [8].

Кроме виферона и ронколейкина для лечения и профилактики инфекций, преимущественно вирусной природы, у спортсменов применяют также интрон, роферон, инрек, циклоферон, реаферон, реальдирон, реколин [31]. В спортивной травматологии из препаратов группы цитокинов эффективно применяют лейкоинтерферон в случае возникновения гнойно-резорбтивной лихорадки, сепсиса (развитию гнойной инфекции способствует ослабленный иммунный ответ и выход в кровь белковых молекул, ферментов, внутриклеточных структур после травматизации тканей). Указанный препарат обладает более выраженной способностью к активации натуральных киллеров, а также, в отличие от других интерферонов, стимулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса на моноцитах и макрофагах (главный механизм в распознавании чужеродных антигенов), содержит помимо природного альфа-интерферона комплекс других цитокинов – IL-1, IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли [39], что усиливает его антиинфекционное действие.

Четвертую группу эндогенных иммуномодуляторов составляют иммуноглобулины – продуцируемые В-лимфоцитами специфические антитела, нейтрализующие чужеродные антигены и обеспечиваю-

щие гуморальный иммунитет. Препараты, содержащие иммуноглобулины (Ig), применяют в спортивной травматологии и хирургии при развитии послеоперационного иммунодефицитного синдрома вследствие применения анестезирующих препаратов и интраоперационной кровопотери [43]. Для повышения уровня иммуноглобулинов используют пентаглобин (IgM), интраглобин (IgG), сандоглобин (IgG), комплексный препарат иммуноглобулинов (КИП), содержащий одновременно IgM, IgG, IgA. Выпускается он в удобной для применения в спортивной медицине энтеральной, а не инъекционной, форме [31]. Эффективность препаратов иммуноглобулинов объясняется не только пассивным переносом антител, но и способностью восстанавливать функциональную активность фагоцитирующих клеток и различных субпопуляций Т-лимфоцитов, что важно как для восстановления защитных функций иммунитета, так и для заживления ран [39, 41]. Сроки и длительность такой заместительной терапии, которая может назначаться как самостоятельно, так и в комбинации с другими иммуномодуляторами более мягкого действия (ликопид, виферон), диктуется длительностью максимальной иммунодепрессии (от семи до 28 дней), возникающей на второй-третий день послеоперационного периода [31, 43]. Синдром недостаточности антител нередко возникает у спортсменов и в соревновательный период, тогда рекомендуется назначение КИП и пентаглобина [8].

Необходимо отметить, что применение у спортсменов препаратов тимуса, интерферонов, иммуноглобулинов требует обязательного наличия иммунограммы и проводится только под наблюдением врача. Неконтролируемое лечение цитокинами может привести к возникновению лихорадки, головной боли, иногда к нарушениям функции сердечно-сосудистой (артериальная гипотония) и центральной нервной (депрессия, спутанность сознания) систем, полиорганной недостаточности [3, 51]. В профилактических целях в период эпидемий вирусных респираторных заболеваний в практике спортивной подготовки можно применять циклоферон и амиксин [16, 26], однако, использование последнего требует тщательного контроля за работой печени. Из препаратов тимуса для профилактики развития вторичных иммунодефицитов в соревновательный период годичного макро-

цикла можно использовать тималин [8] при отсутствии противопоказаний и при строгом контроле врача-иммунолога.

ЭКЗОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

К экзогенным иммуномодуляторам (внешнего происхождения) относят препараты бактериального, грибкового и растительного происхождения. Препараты бактериального происхождения, в частности, БЦЖ, пирогенал, продигозан (в настоящее время употребляют все реже), нуклеинат натрия, рибомунил, бронхомунал, ИРС-19, бронховаксом, имудон, рузам (природные), липолипид (синтетический) усиливают функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что приводит в дальнейшем к активации гуморального и клеточного иммунитета [9, 41]. В спорте для сезонной профилактики возбудителей инфекции полости рта, носоглотки, трахеи и бронхов применяют бронхомунал, рибомунил, БЦЖ, пирогенал, продигозан. ИРС-19 весьма эффективен как для сезонной профилактики, так и лечения острых вирусных и хронических инфекций у спортсменов, а также хронических ларингитов, тонзиллитов, отитов [8]. Указанные препараты в соревновательный период назначать не рекомендуется из-за возможности возникновения в первые дни приема побочных явлений в виде гипертермии, озноба, головной боли, повышенной утомляемости, миалгии и артралгии, анорексии и тошноты [8].

Меньшей токсичностью и более высоким иммуномодулирующим потенциалом обладает препарат липолипид, разработанный в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук и успешно доведенный до лекарственной формы в результате совместной работы ученых и клиницистов России и Великобритании. Препарат нового поколения является глюкозаминилмурамилдипептидом — общим повторяющимся фрагментом пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Он усиливает практически все функции фагоцитирующих клеток, а именно, поглощение и киллинг микроорганизмов и чужеродных клеток (опухолевых, вирус-инфицированных); повышает синтез интерлейкина-1, фактора некроза опухолей, колониестимулирующего фактора, гамма-интерферона, которые, воздействуя на широкий спектр

клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие защитной реакции. Таким образом, Липолипид обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репаративным, лейкопоэтическим действием [41]. В спортивной травматологии показано эффективное его применение в предоперационном периоде (предотвращает супрессивное действие обезболивающих средств и анестетиков) и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений. Он способствует рассасыванию гематом и отеков тканей, усиливает регенеративные процессы, ускоряет заживление ран [31]. Назначают Липолипид также при вялотекущих инфекционно-воспалительных процессах любой локализации, особенно верхних и нижних дыхательных путей [8].

Иммуномодулирующий эффект растений с адаптогенными свойствами — лимонника китайского, женьшеня, элеутерококка колючего, заманихи высокой, левзеи сафлоровидной и др., заключается в повышении устойчивости организма к различным инфекциям, а также энергетическом и пластическом обеспечении адаптационных реакций организма, активизации эндогенных стресс-лимитирующих систем, включая опиоидную и антиоксидантную. В спорте наиболее перспективно использование именно таких иммуномодуляторов "мягкого" действия, обладающих антиоксидантными и анаболическими (левзея сафлоровидная) свойствами, не требующих предварительного исследования иммунологического статуса и строгого врачебного контроля. Это единственные препараты с иммуностимулирующим эффектом, которые могут назначаться при иммунных дисфункциях даже без предварительной оценки иммунного статуса организма и выявления точных нарушений в системе иммунитета [22]. Экспериментально установлено влияние фитоадаптогенов на продукцию иммунорегулирующих цитокинов, что предотвращает стресс-индуцированную иммуносупрессию. Содержащиеся в фитоадаптогенах флавоноиды являются источником природных антиоксидантов. Поэтому протекция перекисного повреждения мембран макрофагов и других клеток при стрессе с помощью антиоксидантных фитопрепаратов представляется одним из вероятных путей сохранения функциональной активности иммунокомпетентных клеток [31].

Препараты иммунал на основе эхинацеи, а также комбинированное фармакологиче-

ское средство иммуно-тон на основе элеутерококка, эхинацеи и зверобоя активируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, стимулируют продукцию интерлейкинов, способствуют трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, активируют Т-хелперы, улучшают обменные процессы в печени и почках [3] и могут быть использованы для профилактики простудных заболеваний у спортсменов [17]. Иммунал можно использовать не только как профилактический препарат, но и как лечебное средство при острых респираторных вирусных инфекциях [8].

Новые препараты эхинал (производится из корней и корневищ эхинацеи пурпурной) и иммуофлазид (комплексный фитопрепарат, при длительном приеме не вызывают привыкания, используются при продолжительном лечении рецидивирующих хронических инфекций) весьма перспективны для профилактики перетренированности и переутомления, например, на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям. Противопоказаниями к назначению растительных иммуномодуляторов является лишь наличие серьезных заболеваний (туберкулез, лейкоз, коллагеноз, рассеянный склероз, ВИЧ-инфекция и СПИД), предусматривающих постоянное отстранение от тренировочного процесса, а также повышенная чувствительность к компонентам препарата и сенсibilизация к растениям семейства сложноцветных [9], что встречается весьма редко. Это обуславливает возможность широкого терапевтического использования в практике спортивной подготовки таких препаратов.

При перемещении спортсменов в другие климатические пояса и во время тренировочных сборов в условиях среднегорья необходимы препараты тимуса, цитокинов и растительные иммуномодуляторы. В условиях временной хронодезадаптации (нарушение циркадных ритмов организма) могут вследствие снижения активности природных киллеров, уменьшения продукции цитокинов лимфоцитами активироваться хронические заболевания [5, 52, 53]. В связи с этим иммунокоррекция у спортсменов при таких условиях включает терапевтические дозы тималина, тимогена, циклоферона, ронколейкина, липолида, полиоксидония. Применяют также фармакологические средства на основе растительных адаптогенов. Курс приема начинают за несколько дней

до перемещения в новые климаточасовые условия и используют до начала соревнований [16, 31]. Следует помнить, что адаптогенные растительные препараты часто готовят на основе этилового спирта, запрещенного в соревновательный период в ряде видов спорта, таких, например, как стрельба из лука (FITA), водномоторный (UIM) и автоспорт (FIA), каратэ (WKF) и др. [12]. На средних и больших высотах, как и в условиях климаточасового десинхрониза, спортсмены сталкиваются с явлениями снижения работоспособности, сопровождающимися расстройством деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и нервной систем [35]. Гипоксия оказывает угнетающее действие и на иммунную систему, что проявляется снижением количества В- и Т-лимфоцитов (Т-хелперов), уровней защитных антител класса А, М и G [4]. Фармакологическую коррекцию в таких условиях необходимо начинать за 10–12 дней до дня переезда, используя циклоферон, препараты эхинацеи. В случае соревнований на высотах выше уровня моря иммунопротекторы назначают не только до переезда, но и во время всего пребывания на высоте, за исключением периода соревнований [17].

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ И СИНТЕЗИРОВАННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Для лечения послеоперационных инфекций, хронических инфекций урогенитального, желудочно-кишечного и бронхолегочного трактов в спортивной практике применяют новое поколение высокомолекулярных синтезированных иммуномодуляторов, представителем которого является полиоксидоний [15, 17, 41]. Препарат стимулирует функциональную активность фагоцитов, миграционную способность нейтрофилов, цитотоксичность лимфоцитов. Кроме этого, является мощным детоксикантом, способным выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, он обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, прекрасно сочетается с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми средствами, интерферонами и их индукторами, ингибирует перекисное окисление липидов, обладает системным противовоспалительным действием.

Полиоксидоний не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возмож-

ностей кроветворной системы. Это один из немногих иммуномодуляторов, рекомендуемых при острых инфекционных и аллергических процессах у спортсменов [9, 39], а также для профилактики острых и лечения хронических инфекций в соревновательный период годового макроцикла подготовки [8].

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ЭКСТРАИММУННОГО (ОПОСРЕДОВАННОГО) ДЕЙСТВИЯ

Очень важную роль в процессе поддержания адекватного иммунного статуса, кроме классических иммуномодуляторов, играют вещества опосредованного иммуностроительного действия, которые улучшают общее состояние организма, регулируют обмен веществ, устраняя причины, вызвавшие дисфункцию иммунитета. К ним относят витамины (А, С, Е, группы В – В₁, В₂), микроэлементы (цинк, железо, магний, селен), адаптогены и тонизирующие средства (препараты на основе продуктов пчеловодства, водорослей, цитамини), часто употребляемые в спортивной медицине [8, 13].

К препаратам, обладающим иммуномодулирующей активностью, следует отнести также пробиотики, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры кишечника, которые являются важнейшим компонентом укрепления иммунной системы, оздоровления микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, обеспечения организма важнейшими ферментами и витаминами [49] и могут рассматриваться для применения в спортивной практике в качестве эргогенных средств [10]. Иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки кишечника при контакте с антигеном формируют не только местный, но и системный иммунный ответ, который распространяется на все слизистые оболочки организма – это так называемый «феномен иммунологической солидарности слизистых». Наличие непатогенной микрофлоры очень важно для нормальной работы ассоциированной с кишечником иммунной ткани еще и потому, что одной из ее функций является поддержание толерантности к пищевым аллергенам, что снижает риск возникновения аллергических реакций [14]. Кроме того, нарушения в количественном и качественном составе микрофлоры приводят к дисбактериозу, при котором нарушаются синтез и всасывание в кишечнике важных микроэлементов и других биологически

активных веществ, усиливается продукция фактора некроза опухоли- α фагоцитами печени [11, 14], приводящая к появлению интоксикационного синдрома и метаболической супрессии, что может значительно повлиять на работоспособность спортсменов [17].

В последние годы в качестве пробиотика получили распространение препараты на основе штамма *Enterococcus faecium* L-3, в частности, серии ламинолакт. Он безвреден для человека, обладает свойствами витаминобразования и иммуномодулирующим действием (стимуляция синтеза цитокинов, иммуноглобулинов, повышение бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови), что важно для поддержания гомеостаза и опосредованной стимуляции работоспособности спортсмена [29, 32]. Пробиотический функциональный продукт ламинолакт имеет удобную форму выпуска (драже), является синбиотиком, то есть сочетает пробиотик (живую культуру штамма микроорганизмов) и пребиотика – комплекс бифидогенных и лактогенных факторов, которые улучшают адаптацию микроорганизмов в кишечнике. «Ламинолакт спортивный» включает, помимо «полезных» бактерий, витагмал (экстракт клеток субтропического лекарственного растения *Poliascis philicifolia*, обладающих мощным антиоксидантным действием), сок подорожника, лактат кальция и другие полезные вещества [18, 19, 36, 37].

Показано положительное влияние данного пробиотика на некоторые параметры иммунограммы, биохимического гомеостаза, сердечно-сосудистой системы, а также показатели физической работоспособности у представителей силовых (тяжелоатлеты) и циклических (легкоатлеты) видов спорта. Так, после курса его приема в составе стандартной схемы фармакологического обеспечения у спортсменов нормализовался прооксидантно-антиоксидантный индекс (соотношение активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в клеточных мембранах), снизился уровень токсических метаболитов в сыворотке крови (уменьшилась выраженность синдрома эндогенной интоксикации, характерного для интенсивных физических нагрузок), а также содержание общего холестерина и триацилглицеринов в сыворотке крови. При оценке иммунного статуса спортсменов отмечено повышение уровня иммуноглобулинов классов А и G, снижение

количества циркулирующих иммунных комплексов, также наблюдались позитивные сдвиги параметров электрокардиограммы в динамике тренировочного процесса. В соответствии с нормализацией показателей гомеостаза и функционального состояния миокарда улучшались и показатели специальной тренированности спортсменов, что дает основание рассматривать этот пробиотический продукт как эргогенное средство [10].

ОБОСНОВАННОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ РАЗНЫХ ГРУПП В ПРАКТИКЕ СПОРТИВНОЙ ПОДГОТОВКИ

В ходе анализа современной научной литературы было выявлено, что многие иммуномодуляторы не апробированы в спортивной практике, не подведена научная база для их применения. Эффективность как давно известных (иммунал, интерфероны), так и сравнительно новых препаратов, таких, как алпизарин, гагоцел, гропринозин, лавомакс, галавит, глутоксим, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях, но данные научной литературы о применении их в спорте отсутствуют или единичны.

Гропринозин (инозина пранобекс) – комплексный синтетический иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-геномных вирусов, применяется для лечения и профилактики гриппа, эпидемического паротита, кори, риновирусных инфекций, а также при иммунодефицитных состояниях, связанных с герпетической, цитомегаловирусной инфекциями, острым вирусным энцефалитом, опоясывающим лишаем, афтозным стоматитом. Иммуномодулирующий эффект препарата обусловлен влиянием на активность естественных клеток-киллеров, лимфоцитов (увеличение продукции антител, активизация синтеза цитокинов, нормализация иммунорегуляторного индекса) и макрофагов, что способствует устойчивости к инфекционным заболеваниям и быстрой локализации очага инфекции. Может назначаться в комплексной терапии в сочетании с антибиотиками, противовоспалительными и другими средствами. Имеются клинико-экспериментальные результаты оценки эффективности инозина пранобекса и при аллергических заболеваниях. Препарат, как правило, хоро-

шо переносится даже при длительном применении. Из побочных эффектов наиболее частым является кратковременное незначительное увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, вызванное метаболизмом инозина [6], поэтому в спорте необходимо соблюдать определенную осторожность при его назначении и контролировать показатели биохимического гомеостаза у спортсменов.

Алпизарин, который получают из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) и копеечника желтеющего (*Hedysarum flavescens*), обладает выраженной противовирусной активностью, оказывает иммуностимулирующее и противовоспалительное действие. Препарат в общеклинической практике рекомендован для применения у взрослых и детей при лечении острых и рецидивирующих форм простого герпеса, вирусных заболеваний слизистой оболочки полости рта, ветряной оспе, опоясывающем лишае, цитомегаловирусной инфекции. При этом устойчивость вирусов к нему не развивается. Показана хорошая переносимость алпизарина во всех изученных лекарственных формах, не отмечено каких-либо токсических проявлений общего или местного характера, в том числе аллергизирующих свойств, не выявлено отклонений по данным лабораторной диагностики (общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, активность маркерных печеночных ферментов и др.) [7]. Хорошая переносимость препарата и отсутствие развития вирусной резистентности делают его перспективным для применения в спорте после соответствующего проведения углубленных клинических и лабораторных исследований.

Новый индуктор интерферона гагоцел – синтетический лекарственный препарат на основе растительных полифенолов, получаемый путем синтеза из водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и полифенола семян хлопчатника. Полифенолы – класс соединений, отличающихся сравнительной простотой строения и отсутствием антигенной активности, что важно для любого организма, тем более спортсмена. Механизм действия Гагоцела основан на способности стимулировать синтез эндогенных белков интерферонов, в частности под действием препарата отмечается увеличение количества α -, β - и γ -интерферонов. Он способствует повышению продукции интерферона

в различных клетках, принимающих участие в формировании иммунного ответа, в том числе макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-лимфоцитах, эндотелиальных клетках и фибробластах и первоначально предназначен для профилактики и лечения гриппа, герпетической инфекции. Препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с другими иммуностимулирующими средствами, в частности, обладает высоким профилем безопасности, отсутствием побочных реакций (за исключением аллергических при индивидуальной чувствительности к компонентам препарата), имеет удобные короткие схемы приема. Он обладает противовирусным эффектом, даже будучи назначен относительно поздно – до четырех-пяти суток от начала болезни (другие индукторы интерферона эффективны при назначении лишь в первые дни заболевания). В профилактических целях может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с источником инфекции [25]. Приведенные данные обосновывают рациональность использования этого препарата в практике спортивной подготовки.

Глутоксим является первым и пока единственным представителем нового класса веществ – тиопэтинов – и представляет собой химически синтезированный гексапептид, аналог природного метаболита – окисленного глутатиона. Он активирует антиоксидантные ферменты: глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, которые ускоряют внутриклеточные реакции тиолового обмена, а также процессы синтеза серо- и фосфорсодержащих макроэргических соединений, необходимых для нормального функционирования внутриклеточных регуляторных систем. Как известно, физические нагрузки сопровождаются активацией процессов перекисного окисления липидов с накоплением свободных радикалов, приводящих к разрушению клеточных мембран, нарушению ресинтеза аденозинтрифосфата и хода восстановительных процессов, что является одним из важных факторов утомления [45]. Активация антиоксидантных ферментов, восстановление окислительно-восстановительного потенциала клетки способствуют уменьшению ацидоза, стабилизации пролиферации и дифференцировки клеток, что служит подспорьем для поддержания процессов энергообеспечения и, соответственно, стимулирует физиологическую работоспособности.

Еще одним свойством глутоксима является его цитопротекторное действие, то есть способность оказывать различное воздействие на нормальные и трансформированные клетки, фенотип которых изменен под действием вирусов или иных негативных факторов. В отношении нормальных клеток стимулируются пролиферация и дифференцировка, в отношении трансформированных – индуцируется апоптоз (программированная гибель клеток). К основным свойствам препарата относят также активацию системы фагоцитоза, усиление костномозгового кроветворения, увеличение эндогенной продукции интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерферонов, эндогенного эритропоэтина. Глутоксим применяют для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с негативными (инфекционными и др.) факторами внешней среды [27].

Активным компонентом нового иммуномодулятора галавит является производное фталгидрозида. Он обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, микробицидную систему нейтрофилов, повышая тем самым неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Препарат применяют для лечения вторичной иммунологической недостаточности, острых инфекционных заболеваний (кишечные инфекции, гепатиты, рожа, гнойные менингиты, заболевания мочеполовой системы, посттравматический остеомиелит, обструктивные бронхиты, пневмонии) и хронических воспалительных

заболеваний, в том числе аутоиммунной природы (склеродермия, неспецифический язвенный колит, ревматизм, болезнь Крона, реактивный артрит, системная красная волчанка), снижая аутоагрессию и восстанавливая функцию Т-лимфоцитов [30]. Такие свойства препарата обращают на себя внимание в связи с тем, что показана возможность развития аутоиммунных реакций в ответ на длительное воздействие на организм интенсивных физических нагрузок. Этот факт впервые был доказан в работе В. Г. Шарова и соавт. [42] и позднее подтвержден результатами исследований, свидетельствующих о наличии у спортсменов аутоантител к антигенам миокарда [2, 8]. На сегодня с помощью инновационных технологий установлено, что маркером асептического воспаления и последующего развития аутоиммунного процесса при длительном воздействии на организм интенсивных физических нагрузок может являться также повышение концентрации внеклеточной свободной ДНК (cfDNA) [44, 47]. Галавит может быть применен для коррекции иммунитета спортсменов во время восстановительного периода [15].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность перечисленных выше препаратов, их применение у спортсменов, как и практически любых фармакологических эргогенных средств, требует предварительной консультации иммунолога и соответствующего врачебного контроля.

Таким образом, иммуномодулирующие препараты, в зависимости от происхождения и мишени действия, не только восстанавливают нормальную функцию иммунной системы, предупреждая развитие нежелательных дисхроноадаптационных

реакций и частоту возникновения вирусных инфекций, но и способны самостоятельно повышать физическую работоспособность спортсменов, что делает необходимым применение этих фармакологических средств на этапах подготовки спортсменов, а также при лечении спортивно-медицинской патологии.

Выводы

1. Нарушения в системе иммунитета ассоциированы с возникновением хронических септических состояний и воспалительно-инфекционных заболеваний, вызывающих снижение работоспособности спортсмена.

2. В практике спортивной подготовки иммуномодуляторы назначают для лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов, при переутомлении, коррекции климаточасового десинхроноза, а в спортивной медицине – для реабилитации после травм и хирургических вмешательств.

3. Применение иммуномодуляторов направленного действия (препараты тимуса, интерлейкины и интерфероны, иммуноглобулины) требует обязательного проведения иммунологического анализа и наблюдения врача.

4. Назначение иммуномодуляторов мягкого действия на основе растительных субстанций не требует предварительной оценки иммунного статуса; они предназначены для профилактики вирусных заболеваний в эпидемически опасный период, предотвращения иммунных нарушений при тренировках в условиях среднегорья.

5. Для расширения возможностей иммунотропной коррекции работоспособности спортсменов необходимо изучение и апробирование новых иммунокорректирующих препаратов.

Литература

1. Аронов Г. Е. Иммунологическая реактивность при различных режимах физических нагрузок / Г. Е. Аронов, Н. И. Иванова. – К.: Здоров'я, 1986. – 86 с.
2. Афанасьева И. А. Аутоиммунные процессы у спортсменов: учеб. пособие / И. А. Афанасьева. – СПб.: Шатон, 2008. – 116 с.
3. Беловол А. Н. Иммуномодуляторы: фармакологическое действие и клиническое применение / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Провизор. – 2008. – № 4. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N04/immun_mod408.php?part_code=628&art_code=6401.
4. Борова М. О. Возрастные особенности иммуно-физиологической реакции организма на адаптацию к гипоксии / М. О. Борова, А. Б. Иванов, З. Х. Абазова // Успехи совр. естествознания. – 2005. – № 10. – С. 35.
5. Бохун Л. В. Гропринозин – современные возможности клинического применения // Болезни и антибиотики. – 2009. – № 2. – Режим доступа: <http://antibiotic.mif-ua.com/archive/issue-10155/article-10628/>.

References

1. Aronov G. E. Immune reactivity in different modes of physical exercise / G. E. Aronov, N. I. Ivanova. – Kiev: Zdorovia, 1986. – 86 p.
2. Afanasieva I. A. Autoimmune processes in athletes: study guide / I. A. Afanasieva. – St. Petersburg: Shaton, 2008. – 116 p.
3. Belovol A. N. Immunomodulators: pharmacological action and clinical application / A. N. Belovol, I. I. Kniakova // Provisor. – 2008. – N 4. – Access mode: http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N04/immun_mod408.php?part_code=628&art_code=6401.
4. Berova M. O. Age features of immunophysiological reaction of the body to adaption to hypoxia / M. O. Berova, A. B. Ivanov, Z. Kh. Abazova // Uspekhi sovremennogo yestestvoznania. – 2005. – № 10. – P. 35.
5. Bohun L. V. Groprinoinin – modern opportunities for clinical application // Disease and antibiotics. – 2009. – N 2. – Access mode: <http://antibiotic.mif-ua.com/archive/issue-10155/article-10628/>.

6. Бородин Ю. И. Циркадные биоритмы иммунной системы / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, А. Ю. Летягин. – Новосибирск: РИПЭЛ, 1992. – 208 с.
7. Вичканова С. А. Эффективность аллизарина при герпесвирусных заболеваниях у детей и взрослых / С. А. Вичканова // *Практ. фитотерапия*. – 2000. – № 1. – С. 34–39.
8. Гаврилова Е. А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов / Е. А. Гаврилова. – М.: Сов. спорт, 2009. – 192 с.
9. Горностаева Ю. А. Актуальные вопросы профилактики респираторных инфекций / Ю. А. Горностаева, Т. С. Романова // *Мед. совет*. – 2012. – № 7. – С. 98–104.
10. Гунина Л. М. Механизмы влияния пробиотика «Ламинолакт Спортивный» на показатели специальной тренированности квалифицированных спортсменов / Л. М. Гунина // *Педагогика, психология та медико-біол. пробл. фіз. виховання і спорту: зб. наук. праць / за ред. С. С. Єрмакова*. – К., 2012. – № 4. – С. 36–43.
11. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
12. Запрещенный список 2013. Международный стандарт. – К., 2013. – 26 с.
13. Зюзин В. О. Иммунокоррекция та імунореабілітація в спорті як здоров'язберігаюча технологія / В. О. Зюзін, Т. М. Зінченко, О. І. Цєбржинський [та ін.] // *Екологія*. – 2010. – Т. 32, вип. 119. – С. 14–17.
14. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казмирчук, В. Е. Ковальчук. – Винница: Нова Кн., 2006. – 528 с.
15. Кулиненко Д. О. Справочник фармакологии спорта / Д. О. Кулиненко, О. С. Кулиненко. – М.: Сов. спорт, 2012. – 464 с.
16. Кулиненко О. С. Фармакологическая помощь спортсмену. Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О. С. Кулиненко. – М.: Сов. спорт, 2006. – 240 с.
17. Кулиненко О. С. Подготовка спортсмена. Фармакология, физиотерапия, диета / О. С. Кулиненко. – М.: Сов. спорт, 2009. – 432 с.
18. Льявина В. М. Изменения липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с дисбиозом кишечника: метаболические эффекты пробиотиков: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / В. М. Льявина. – СПб, 2009. – 133 с.
19. Льявина В. М. Использование пробиотиков как фактора коррекции липидного обмена при ишемической болезни сердца / В. М. Льявина, Ю. П. Успенский, Г. А. Алехина, А. Н. Суворов: материалы. I Междунар. науч.-практ. конф. // *Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека СПб.*, 2010. – С. 24–28.
20. Макарова Г. А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г. А. Макарова. – М.: Сов. спорт, 2003. – 160 с.
21. Михайлова А. А. Миелопептиды – новая группа регуляторных пептидов / А. А. Михайлова // *Иммунология*. – 1999. – № 4. – С. 14–17.
22. Оковитый С. В. Клиническая фармакология препаратов пептидных и синтетических иммуностимуляторов / С. В. Оковитый // *ФАРМиндекс-Практик*. – 2005. – Вып. 8. – С. 13–29.
23. Олишевский С. В. Роль иммунной системы в поддержании работоспособности и адаптационных возможностей организма спортсменов / С. В. Олишевский // *Спорт. медицина*. – 2010. – № 1–2. – С. 47–56.
24. Першин Б. Б. Реакции иммунной системы на физические нагрузки / Б. Б. Першин, А. Б. Гелиев, Д. В. Толстов [и др.] // *Рус. журн. иммунологии*. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 1–24.
25. Полонский В. О. Коррекция системы интерферона и клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе, других ОРВИ и генитальном герпесе: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец.: 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / В. О. Полонский. – М., 2003. – 146 с.
26. Романцов М. Г. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью / М. Г. Романцов, О. Г. Шульдякова, А. Л. Коваленко // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 1. – С. 29–33.
27. Сафонов А. Д. Терапевтическая эффективность препарата «Глутоксим» при лечении вирусных гепатитов. Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии / А. Д. Сафонов, С. А. Руденко, В. Д. Конвай [и др.] // *Прилож. к журн. «Омский научный вестник»*. – 2002. – № 18. – С. 131–133.
28. Сашенков С. Л. Проблемы и критерии адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам в динамике тренировочно-соревновательного цикла подготовки / С. Л. Сашенков, А. П. Исаев, И. А. Волчегорский [и др.] // *Теория и практика физ. культуры*. – 1995. – № 10. – С. 14–17.
29. Смирнова И. И. Опыт применения лечебно-профилактического драже «Ламинолакт медовый» при лучевом лечении больных раком тела матки / И. И. Смирнова, Е. В. Филатова, А. Н. Суворов, Е. Н. Былинская // *Вопр. онкологии*. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 748–750.
30. Сологуб Т. В. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С
6. Borodin Yu. I. Circadian biorhythms of immune system / Yu. I. Borodin, V. A. Trufakin, A. Yu. Letiagin. – Novosibirsk: RIPEL, 1992. – 208 p.
7. Vichkanova S. A. The effectiveness of alizarin in herpesvirus diseases of children and adults / S. A. Vichkanova // *Prakticheskaia fitoterapiia* – 2000. – N 1. – P. 34–39.
8. Gavrilova Ye. A. Stress-induced immunodeficiency in athletes / E. A. Gavrilova. – Moscow: Soviet Sport, 2009. – 192 p.
9. Gornostaeva Yu. A. Current issues of respiratory infections prevention / Yu. A. Gornostaeva, T. S. Romanova // *Meditsinskii sovet*. – 2012. – № 7. – P. 98–104.
10. Gunina L. M. Mechanisms of action of the probiotic “Laminolakt Sportivnyi” on indices of special training in qualified athletes / L. M. Gunina // *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. – 2012. – N 4. – P. 36–43.
11. Dranik G. N. Clinical immunology and allergology / G. N. Dranik. – Kiev: Polygraph plus, 2010. – 552 p.
12. 2013 Prohibited list. The international standard. – K., 2013. – 26 p.
13. Zuzin V. O. Immunocorrection and immunorehabilitation in sport as a health maintaining technology / V. O. Zuzin, T. M. Zinchenko, O. I. Tsebrzhynskiy [et al.] // *Ekologija*. – 2010. – Vol. 32, Issue 119. – P. 14–17.
14. Kazmyrchuk V. E. Clinical immunology and allergology / V. E. Kazmyrchuk, V. E. Kovalchuk. – Vinnitsa: Nova knyga, 2006. – 528 p.
15. Kulinenkov D. O. Handbook of sports pharmacology / D. O. Kulinenkov, O. S. Kulinenkov. – Moscow: Soviet Sport, 2012. – 464 p.
16. Kulinenkov O. S. Pharmacological help to the athlete. Correction of the factors limiting athletic performance / O. S. Kulinenkov. – Moscow: Soviet Sport, 2006. – 240 p.
17. Kulinenkov O. S. Preparation of an athlete. Pharmacology, physiotherapy, diet / O. S. Kulinenkov. – Moscow: Soviet Sport, 2009. – 432 p.
18. Lniavina V. M. Changes in lipid metabolism in patients with coronary heart disease associated with intestinal dysbiosis: metabolic effects of probiotics: dis. of Cand. of Sci. in medicine: speciality 14.00.05 “Internal diseases” / V. M. Lniavina. – St. Petersburg, 2009. – 133 p.
19. Lniavina V. M. The use of probiotics as a factor of adjustment of lipid metabolism in coronary heart disease / V. M. Lniavina, Yu. P. Uspenskii, G. A. Alekhina, A. N. Suvorov: Proceedings of I Internat. scient.-pract. conf. // *Innovative technologies of management of human health and longevity*. – St. Petersburg, 2010. – P. 24–28.
20. Makarova G. A. Pharmacological support for athletes' preparation in football / G. A. Makarova. – Moscow: Soviet Sport, 2003. – 160 p.
21. Mikhailova A. A. Mielopeptides – a new group of regulatory peptides / A. A. Mikhailova // *Immunologija*. – 1999. – N 4. – P. 14–17.
22. Okovityi S. V. Clinical pharmacology of peptide and synthetic immunostimulator substances / S. V. Okovityi // *FARMindex-Praktik*. – 2005. – Issue 8. – P. 13–29.
23. Olishvskii S. V. The role of immune system in maintenance of health and adaptive capabilities of athlete's body / S. V. Olishvskii // *Sports Medicine*. – 2010. – N 1–2. – P. 47–56.
24. Pershin B. B. Immune system response to physical exercise / B. B. Pershin, A. B. Heliev, D. V. Tolstov [et al.] // *Russian journal of immunology*. – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 1–24.
25. Polonskii V. O. Correction of the interferon system and clinical efficiency of Kagocel in flu, others acute viral respiratory infections, and genital herpes: authoref. of the diss. of Cand. of Sci. in medicine: speciality: 14.00.36 «Clinical immunology and allergology» / V. O. Polonskii. – Moscow, 2003. – 146 p.
26. Romantsov M. G. Immunomodulators with antiviral activity / M. G. Romantsov, O. G. Shuldiakova, A. L. Kovalenko // *Fundamental research*. – 2004. – N 1. – P. 29–33.
27. Safonov A. D. Therapeutic efficacy of the drug “Glutoksim” in treatment of viral hepatitis. Current issues of basic and clinical pharmacology / A. D. Safonov, S. A. Rudenko, V. D. Konvai [et al.] // *Suppl. to the journal “Omskii nauchnyi vestnik”* – 2002. – N 18. – P. 131–133.
28. Sashenkov S. L. Problems and criteria of athletes adaptation to extreme physical loads in dynamics of training and competitive cycle of preparation / S. L. Sashenkov, A. P. Isaiev, I. A. Volchegorskii [et al.] // *Theory and practice of physical culture*. – 1995. – № 10. – S. 14–17.
29. Smirnova I. I. Experience of the use of therapeutic and preventive drops “Laminolakt medoviy” in radiation therapy of cancer of the body of the uterus / I. I. Smirnova, E. V. Filatova, A. N. Suvorov, E. N. Bylinskaiia // *Problems in oncology*. – 2000. – Vol. 46, N 6. – P. 748–750.

- включением отечественного иммуномодулирующего препарата Галавит / Т. В. Сологуб, Н. А. Семеняко // Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2008. — № 4. — С. 88–92.
31. Спортивная фармакология и диетология / [под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной]. — М.; К.; СПб.: ООО «И.Д. Вильямс», 2008. — 256 с.
32. Суворов А. В. Клинические и профилактические возможности использования пробиотиков на основе *Enterococcus faecium* L3 / А. В. Суворов, Г. Г. Алехина // Материалы XII Междунар. славяно-балт. науч. конгр. — СПб., 2010. — С. 85.
33. Суздальницкий Р. С. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов / Р. С. Суздальницкий, В. А. Левандо // Теория и практика физ. культуры. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
34. Суркина И. Д. Вторичный стресс-индуцированный интерферон-Т-иммунодефицит у спортсменов / И. Д. Суркина, Е. П. Готовцева, П. Н. Учакин [и др.] // Вестн. спорт. медицины России. — 1993. — Т. 2, № 3(4). — С. 47–48.
35. Суслов Ф. П. Спортивная тренировка в условиях среднегорья / Ф. П. Суслов, Е. Б. Гиппенрейтер, Ж. К. Холодов. — М.: РГАФК, 1999. — 202 с.
36. Тимофеева Е. И. Использование биопродукта «Ламинолакт» в комплексной терапии хронических гепатитов / Е. И. Тимофеева, В. Г. Радченко, А. Н. Суворов // Terra Medika Nova. — 1999. — № 2. — С. 19–35.
37. Тимофеева Е. А. Особенности клиническо-морфологических проявлений хронического гепатита в зависимости от изменений кишечного микробиоценоза: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е. А. Тимофеева. — СПб., 2006. — 16 с.
38. Футорный С. М. Иммунологическая реактивность спортсменок как одно из направлений современной спортивной медицины / С. М. Футорный // Теория и практика физ. культуры. — 2004. — № 1. — С. 16–19.
39. Хайтов Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
40. Хайтов Р. М. Современные представления об иммуномодуляторах / Р. М. Хайтов // Врач. — 2003. — № 11. — С. 3–7.
41. Хайтов Р. В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р. В. Хайтов, Б. В. Пинегин // Фарматека. — 2004. — № 7(85). — С. 10–15.
42. Шаров В. Г. Влияние физических перегрузок на состояние кардиомиоцитов при экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатии / В. Г. Шаров, К. Н. Быковская, В. А. Сакс // Архив патологии. — 1979. — Т. 41, № 2. — С. 15–21.
43. Ярема И. В. Предоперационная иммуноподготовка / И. В. Ярема, В. И. Сипратов, Н. Н. Сильманович // Лечащий врач. — 1998. — № 5. — С. 60–64.
44. Breitbart S. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology / S. Breitbart, S. Tug, P. Simon // Sports Med. — 2012. — Vol. 42, N 7. — P. 565–586.
45. Deminice R. Oxidative stress biomarker responses to an acute session of hypertrophy-resistance traditional interval training and circuit training / R. Deminice, T. Sicchieri, M. Mialich [et al.] // J. Strength Cond. Res. — 2011. — Vol. 25, N 3. — P. 798–804.
46. Diagnostic immunopathology / Ed. by Colvin R.B., Bhan A. K., McCluskey R.T. — New York: Raven Press, 1994 — 820 p.
47. Fatouros I. G. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining / I. G. Fatouros, A. Destouni, K. Margonis [et al.] // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52, N 9. — P. 1820–1824.
48. Fensterl V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G. Sen // Bifactors. — 2009. — Vol. 35, N 1. — P. 14–20.
49. Hajela N. Health impact of probiotics — vision and opportunities / N. Hajela, G. Nair, P. Abraham [et al.] // Gut Pathog. — 2012. — Vol. 4, N 1. doi: 10.1186/1757-4749-4-1.
50. Mikhailova A. Immunoregulatory properties of hexapeptide isolated from porcine bone marrow cell culture / A. Mikhailova, L. Fonina, E. Kirilina [et al.] // Regulatory Peptides. — 1994. — Vol. 53. — P. 203–209.
51. Rosenberg S.A. Experience with the use high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients / S. A. Rosenberg, M.T. Lotze, J. C. Yang [et al.] // Annual Surgery. — 1989. — V. 210, N 4. — P. 474–485.
52. Walsh N. Position statement part one: immune function and exercise / N. Walsh, M. Gleeson, R. Shephard // Exerc. Immunol. — Rev. 2011. — Vol. 17. — P. 6–63.
53. Walsh N. Position statement part two: maintaining immune health / N. Walsh, M. Gleeson, R. Shephard // Exerc. Immunol. Rev. — 2011. — Vol. 17. — P. 64–103.
30. Sologub T. V. New opportunities for antiviral therapy for chronic hepatitis with the inclusion of domestic immune-modulating drugs Galavit / T. V. Sologub, N.A. Semeniako // Vestn. of I.I. Mechnikov St. Petersburg state medical academy. — 2008. — N 4. — P. 88–92.
31. Sports pharmacology and dietology / [ed. by S. A. Oleynik, L. M. Gunina]. — Moscow; Kiev; — St. Petersburg: LLC «I.D. Viliams», 2008. — 256 p.
32. Suvorov A. V. Clinical and preventive opportunities of the use of probiotics on the basis of *Enterococcus faecium* L3 / A. V. Suvorov, G. G. Alekhina // Proceedings of XII Intern. slavic-baltian scient. Congr. — St. Petersburg, 2010. — P. 85.
33. Suzdalnitskii P. C. New approaches to understanding of sports stress-induced immunodeficiencies / P. C. Suzdalnitskii, V. A. Levando // Theory and practice of physical culture. — 2003. — N 1. — P. 18–22.
34. Surkina A. D. Secondary stress-induced interferon-T-immunodeficiency in athletes / I. D. Surkina, E. P. Gotovtseva, P. N. Uchakin [et al.] // Vestnik sportivnoi meditsiny Rossii. — 1993. — Vol. 2, N3 (4). — P. 47–48.
35. Suslov F. P. Sports training in conditions of middle altitude / F. P. Suslov, E. B. Hyppenreiter, Gh. K. Kholodov. — Moscow: Russian State Academy of Physical Culture. 1999. — 202 p.
36. Timofeeva E. I. The use of the bioproduct «Laminolakt» in integrative therapy of chronic hepatitis / E. I. Timofeeva, V. G. Radchenko, A. N. Suvorov // Terra Medika Nova. — 1999. — N 2. — P. 19–35.
37. Timofeeva E. A. Features of clinical-morphological manifestations of chronic hepatitis in relation to the changes in the intestinal microbiom: authoref. of the diss. of Cand. of Sci. in medicine: speciality 14.00.05 "Internal diseases" / E. A. Timofeeva. — St. Petersburg, 2006. — 16 p.
38. Futorny C. M. Immune reactivity of female athletes as one of avenues for research in modern sports medicine / S. M. Futorny // Theory and practice of physical culture. — 2004. — N 1. — P. 16–19.
39. Khaitov R. M. Secondary immunodeficiencies: clinic, diagnosis, treatment / R. M. Khaitov, B. V. Pinegin // Immunologiya. — 1999. — N 1. — P. 14–17.
40. Khaitov R. M. Modern views of immunomodulators / R. M. Khaitov // Vrach. — 2003. — № 11. — P. 3–7.
41. Khaitov R. V. Immunomodulators: classification, pharmacological action, clinical applications / R. V. Khaitov, B. V. Pinegin // Farmateka. — 2004. — N 7(85). — P. 10–15.
42. Sharov V. G. Influence of physical exercises on the state of cardiomyocytes in experimental autoimmune cardiomyopathy / V. G. Sharov, K. N. Bykovskaia, V. A. Saks // Arkhiv patologii. — Vol. 41, N 2. — P. 15–21.
43. Yarema I. V. Preoperative immunopreparation / I. V. Yarema, V. I. Sipratov, N. N. Silmanovich // Lechashchii vrach. — 1998. — № 5. — P. 60–64.44. Breitbart S. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology / S. Breitbart, S. Tug, P. Simon // Sports Med. — 2012. — Vol. 42, N 7. — P. 565–586.
45. Deminice R. Oxidative stress biomarker responses to an acute session of hypertrophy-resistance traditional interval training and circuit training / R. Deminice, T. Sicchieri, M. Mialich [et al.] // J. Strength Cond. Res. — 2011. — Vol. 25, N 3. — P. 798–804.
46. Diagnostic immunopathology / Ed. by Colvin R.B., Bhan A. K., McCluskey R.T. — New York: Raven Press, 1994 — 820 p.
47. Fatouros I. G. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining / I. G. Fatouros, A. Destouni, K. Margonis [et al.] // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52, N 9. — P. 1820–1824.
48. Fensterl V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G. Sen // Bifactors. — 2009. — Vol. 35, N 1. — P. 14–20.
49. Hajela N. Health impact of probiotics — vision and opportunities / N. Hajela, G. Nair, P. Abraham [et al.] // Gut Pathog. — 2012. — Vol. 4, N 1. doi: 10.1186/1757-4749-4-1.
50. Mikhailova A. Immunoregulatory properties of hexapeptide isolated from porcine bone marrow cell culture / A. Mikhailova, L. Fonina, E. Kirilina [et al.] // Regulatory Peptides. — 1994. — Vol. 53. — P. 203–209.
51. Rosenberg S.A. Experience with the use high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients / S. A. Rosenberg, M.T. Lotze, J. C. Yang [et al.] // Annual Surgery. — 1989. — V. 210, N 4. — P. 474–485.
52. Walsh N. Position statement part one: immune function and exercise / N. Walsh, M. Gleeson, R. Shephard // Exerc. Immunol. Rev. — 2011. — Vol. 17. — P. 6–63.
53. Walsh N. Position statement part two: maintaining immune health / N. Walsh, M. Gleeson, R. Shephard // Exerc. Immunol. Rev. — 2011. — Vol. 17. — P. 64–103.