

CAPÍTULO 1

EFEITOS ENDÓCRINOS MODULADOS PELO EXERCÍCIO FÍSICO: a comunicação entre neurônios e células imunológicas

Samuel Cavalcante Reis¹

¹ Graduado em Medicina pela Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), Porto Velho-RO. E-mail: samuel_2761@hotmail.com

PREFÁCIO

O EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do Sistema Imunológico e durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico e consequente secreção de diversos hormônios. As células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e hormônio do crescimento, além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse. Apesar de muitas correlações na literatura científica sobre o efeito do exercício físico a atividade imunitária, o exato mecanismo ainda não foi elucidado, nem tão pouco sobre o papel e a importância do sistema nervoso central e endócrino nesse processo subfisiológico. As evidências disponíveis permitem concluir, que o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica do organismo, situação em que não somente o Sistema Neuroendócrino coparticipam, mas também outros sistemas do organismo. Sendo assim, a proposta desse capítulo foi trazer informações respeito da integração do exercício físico entre o sistema nervoso central, Endócrino e Imune.

INTRODUÇÃO

As funções do sistema imunológico (SI) exercem importante papel nos mecanismos de defesa contra antígenos. Enquanto modelo mensurável de indução de stress, o EF provoca alterações funcionais no SI (BRENNER I *et al.*, 1998; HOFFMAN-GOETZ L e PEDERSEN BK, 1994; KEAST D *et al.*,1998). Inúmeros estudos têm sido realizados na área da imunologia do exercício (MACEDO RM e TIRAPEGUI J, 2002). A duração, intensidade e a frequência do exercício físico (EF) exercem papel fundamental na determinação das respostas imunológica a um esforço, podendo haver aumento ou redução desta (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010; FERREIRA CK, 2003).

O EF causa alteração do estado de homeostase orgânica, induzindo à reorganização da resposta de múltiplos sistemas, entre eles estão: SI, Sistema Nervoso (SN) e Sistema Endócrino (SNE), sugerindo vias autonômicas e modulação da resposta imune (BESEDOVSKY HO *et al.*, 1995). Deste modo, os componentes da resposta imune sofrem alterações de acordo com o estímulo conferido. Acredita-se que esses efeitos podem ocorrer devido à ação de hormônios do estresse, interação neuroendócrinas, fatores hematológicos, nutricionais, diminuição dos níveis circulantes de glutamina e liberação de citocinas (WOODS JA, 1999).

Diversos hormônios atuam na resposta orgânica a EF, dentre os principais estão às catecolaminas (epinefrina), o cortisol, hormônio do crescimento (GH) e peptídeos opioides (endorfinas). Entre os fatores metabólicos e mecânicos, devemos citar a glutamina (BRINES R *et al.*,1996), aminoácido que atuam no metabolismo de células musculares e imunes, hipóxia, hipertermia e a lesão muscular provocando reação inflamatória local (BRENNER IK *et al.*,1999; BRUUNSGARD H *et al.*,1997).

A prática regular de EF provoca alterações, tanto da imunidade inata como da adaptativa. Estudos epidemiológicos e clínicos demonstram que indivíduos que se exercitam possuem menor incidência de infecções microbianas, além de menor incidência de neoplasias (BESEDOVSKY H *et al.*, 1983; HOFFMAN-GOETZ L, 1994; SHEPARD RJ, 1993). Dados obtidos em modelos experimentais também demonstram esse evento, onde, animais treinados apresentam menor proliferação ou mesmo bloqueio do desenvolvimento de células tumorais injetadas, assim como melhor desenvolvimento de

infecção, sugerindo que o EF conduz benefícios para todos os sistemas orgânicos, incluindo-se o SI, porém, desde que praticado dentro de limites fisiológicos (JONHSON EO *et al.*, 2000; MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Entretanto, para a compreensão dos mecanismos pelos quais o EF interfere na resposta imunitária, é fundamental investigar se as alterações refletem mudanças no número de células imunocompetentes, na capacidade funcional ou em ambas (ARMSTRONG RB *et al.*, 1983; BURY TB *et al.*, 1996; CANNON JG, 1993; FITZGERALD L, 1991). Por exemplo, quando o exercício é realizado com breve duração (< 1 h), sua intensidade é determinante para a verificação da leucocitose (BRENNER I *et al.*, 1999). Por outro lado, pouco se conhece sobre a capacidade funcional de fagócitos (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010), uma vez que não existem, até o momento, trabalhos investigando sobre os efeitos do exercício físico sobre a função fagocítica e microbicida de mononucleados.

Efeitos endócrinos modulados pelo exercício físico

O EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do SI. Essas alterações não devem ser vistas de maneira isolada, mas como mecanismos pertencentes a uma complexa rede de sistemas integrados (PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000).

Nesse contexto, durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico (DUARTE DA e MELO-ALMEIDA, 2010). Conseqüentemente há secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) a nível hipotalâmico, que, por conseguinte, são liberados corticotropina (ACTH) e as endorfinas pela pituitária anterior. Por fim, essa descarga súbita de ACTH promove a estimulação do córtex adrenal a produzir glicocorticoides e aminas biogênicas, que sugestivamente promove interação com as células do SI (BRENNER I *et al.*, 1998).

As células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e hormônio do crescimento (GH), além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse (BRENNER I *et al.*, 1998; GAILLARD RC, 1994; OTTAVIANI E e FRANCESCHI C, 1996).

Para entender a relevância fisiológica dos glicocorticoides em mediar os efeitos do exercício sobre o número total de macrófagos peritoneais, a resposta com diferentes concentrações de corticosterona foi mensurada em ratos (DE CASTRO CB *et al.*, 2000). Parece existir uma concentração fisiológica na qual os glicocorticoides podem estimular macrófagos, de acordo com a ideia de que baixos níveis de glicocorticoides podem realçar a imunidade ao invés de suprimi-la (CANNON JG, 1993; DE CASTRO CB *et al.*, 1998). A inibição da função de monócitos e macrófagos requer que o fagócito mononuclear seja exposto a uma saturação de 50% ou maior dos receptores de glicocorticoides disponíveis por pelo menos 24 horas (ARMSTRONG RB *et al.*, 1983).

Um estudo observou em ratos treinados por 8 semanas a 70% do VO₂max que as concentrações plasmáticas de corticosterona não alteraram 24 horas após a última sessão de EF (CANNON JG, 1993). No entanto, utilizando a mesma metodologia, porém com menor tempo de treinamento, outro estudo não verificou o aumento de corticosterona em animais (90 min/dia, 5 dias/semana por 6 semanas) quando comparados ao grupo controle. Pedersen BK e Bruunsgaard H (1995) verificaram que no período pós-esforço agudo, as concentrações de cortisol não aumentaram em atletas quando comparados a sedentários.

Sabe-se que tanto o EF prolongado e intenso (>70% do VO₂max) quanto um EF de curta duração de muita intensidade (>85% do VO₂max) provocam um aumento dos níveis plasmáticos de endorfinas (JACOBSON L, 2005; FRIDMAN JS e LOWE SW, 2003). Além disso, é importante ressaltar que os leucócitos expressam receptores específicos para este tipo de hormônio (GAILLARD RC, 1994). Diante desses achados os autores sugerem uma possível influência dessa sinalização molecular na função de células do SI durante o exercício.

Os linfócitos são recrutados para o plasma no decorrer de um EF, esse mecanismo parece ser intercedido pela adrenalina, e em menor amplitude pela noradrenalina. No transcorrer de um EF, a adrenalina é secretada pela medula adrenal e a noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos (OTTAWAY CA e HUSBAND AJ, 1994; PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000). A concentração plasmática desses mediadores aumenta consideravelmente com a intensidade e duração do exercício⁷⁶. A relação diretamente proporcional entre liberação de catecolaminas e leucocitose, similarmente tem sido observada em estudos realizados com seres humanos (ARLT W e HEWISON M,

2000; MILLS PJ *et al.*,1999; MINETO M *et al.*, 2005; PEDERSEN BK e HOFFMAN-GOETZ L, 2000; RONSEN O *et al.*, 2004).

Essas alterações resultam da secreção de epinefrina e cortisol. A atividades física com amplitude acima de 60% do VO₂ max ocasionam acréscimo na secreção desse hormônio e aumento da densidade de receptores β 2-adrenérgicos (KHAN MM *et al.*,1996; MAISEL AS *et al.*, 2000). Os níveis de epinefrina diminuem rapidamente após o EF, em relação ao cortisol, sua secreção adquire nível plasmático mais tardio, porém permanece elevado na circulação por mais de duas horas após o esforço (NIEMAN DC e NEHLSSEN-CANNARELLA SL, 1994)

A ação das catecolaminas se processa com a expressão de β -receptores nas células do SI (LIN YS *et al.*, 1993; SELTZER JG, 1952; NIESS AM *et al.*,1998). Porém, a quantidade de receptores adrenérgicos e a eficácia do mecanismo de transdução AMPc diferem nos vários tipos de celulares (GLEESON M, 2000; FRIMAN G e WESSLEN L, 2000; TSAI K *et al.*, 2001).

Além disso, no estudo de Shepard RJ *et al.*, (2000), foi observado que a expressão das moléculas de adesão de vários subtipos de leucócitos, incluindo as seletinas, integrinas e membros das imunoglobulinas, foi alterada pelo exercício crônico, provavelmente devido à ação do cortisol liberado no exercício. O estudo demonstrou ainda que após cinco minutos do término do EF, a contagem de linfócitos começa a diminuir, certamente devido aos efeitos posteriores do cortisol liberado durante o esforço (PEDERSEN BK *et al.*, 1997); em geral, de quatro a seis horas pós-exercício físico a contagem dos linfócitos se normaliza (MEYER T *et al.*, 2004).

Contudo, o cortisol atua, ainda, na inibição da migração de células inflamatórias para o tecido lesionado, proliferação de linfócitos, além de, inibir a função de macrófagos e limitar a atividade de células NK (WOODS JA, 1999b). Esse hormônio parece operar também, na regulação de receptores de linfócitos T e ampliação da taxa de catabolismo (NASCIMENTO E, 2004). Alguns estudos descrevem que EF intenso de longa duração induz a apoptose de linfócitos resultante do aumento dos níveis de cortisol plasmático (MARS M *et al.*, 1998).

Outro hormônio que possui importante mecanismo em resposta a um esforço é GH, que também é liberado pela pituitária anterior durante o EF. É interessante ressaltar que

os mononucleares expressam receptores para esse tipo de hormônio. No entanto, quando o GH é combinado com a adrenalina durante um estresse físico, a resultante será neutrofilia (BRENNER I *et al.*, 1998).

As células do SI parecem, portanto, possuir não somente receptores hormonais, mas ainda capacidade para sintetizar e secretar alguns hormônios e neuropeptídeos. Da mesma forma que acontece na pituitária, a síntese destes peptídeos pelas células do SI responde a mecanismos inibitórios ou estimuladores hipotalâmicos, bem como os hormônios envolvidos na regulação do *feedback* negativo (GAILLARD RC, 1994). Todavia, devido à pouca quantidade de hormônios e neuropeptídeos produzidos pelas células do SI, sugere-se que estas substâncias atuam de forma parácrina e autócrina (DE CASTRO CB *et al.*, 1998).

Outro tipo de regulador da relação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imune é constituído por mensageiros secretados pelas células ativadas do SI, denominados citocinas (MOLDEVEANU AI, *et al.*, 2001).

Quando atentamos a um tipo de citocina, o EF agudo prolongado comprometer a síntese tecidual e sistêmica das interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF), assemelhando-se à resposta inflamatória a algum trauma ou infecção (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010). Particularmente os EF muito intensos de curta duração (>100% VO₂máx) e os intensos de longa duração (>80% VO₂max > 60 min) provocam além de alterações metabólicas, como queda da saturação de hemoglobina arterial e hipertermia, pode provocar também lesões musculares (OSTROWSKI K *et al.*,1998). Com isso, a hipoxemia e as lesões teciduais associadas a estes tipos de exercício, leva a disfunções na resposta do SI com secreção de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNFa (OSTROWSKI K *et al.*,1999). No entanto, são necessários mais estudos para confirmar se essas alterações contribuem para imunomodulação relacionada ao exercício.

Neste sentido, tanto um EF de longa duração quanto um de curta duração parece aumentar expressivamente a concentração plasmática de IL1 (HAAHR PM *et al.*,1991). Esse tipo de citocina é sintetizada e secretada por monócitos e macrófagos no tecido periférico, e por microgliócitos e astrócitos no cérebro, em resposta a infecções (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Para alguns autores, o mecanismo da IL-1 opera como sinal aferente, estimulando o hipotálamo a secretar CRH, o que vai ocasionar um aumento considerável nos níveis plasmáticos de ACTH. Esse mecanismo constituindo-se

como um importante estimulador do eixo HPA (GAILLARD RC, 1994). Deste modo, a IL-1 promove a ativação de linfócitos T e induz a proliferação de células (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Outro importante mediador da resposta imunológica é a IL-6 (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Vários estudos têm mostrado que o EF parece causar o aumento dos níveis de IL-6, porém sabe-se que a magnitude da resposta depende da intensidade, do tipo e da duração do esforço. Um estudo, demonstrou que um EF a 75% do VO₂máx com duração 2,5 horas aumentou o nível de IL-6 na proporção de 29 vezes acima do valor basal (STEENBERG A *et al.*, 2001). Outro estudo relatou um aumento dos níveis de IL-6 a seguir um EF a 75% do VO₂máx por 60 min (ULLUM H *et al.*, 1994). Em quanto que, Moldeveanu AI *et al.*, (2000), evidenciaram um aumento de 18 vezes acima do valor basal desta citocina após 3 horas de EF a 65% do VO₂máx. Seguindo a mesmo princípio, Smith LL *et al.*, (2000), também verificou um aumento de IL-6 no plasma a seguir um EF extenuante. Todavia, esses mecanismos parece não estar associados ao nível de aptidão física individual, porém a influência desse fator deve ser investigada.

Vários papéis fisiológicos do TNF- α assemelham-se aos da IL-1 e IL-6 (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Sabendo que os fagócitos mononucleares são os principais produtores de TNF- α , incluindo linfócitos T, células de Kupffer, células neurais e células endoteliais, no entanto, o aumento dos níveis desta citocina está relacionado ao hormônio ACTH no sangue (DE CASTRO CB *et al.*, 1999). O TNF- α , além de induzir a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, conseqüentemente, promove a migração de leucócitos para o sítio de inflamação (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Diversas controvérsias são instituídas acerca da influência do período de avaliação nos níveis plasmáticos do TNF- α . Com isso, inúmeros pesquisadores observaram um dado incomum, constatando o aumento de TNF- α a seguir um EF intenso com duração de 2 a 3 horas de esforço (BRENNER IK *et al.*, 1999). Quanto à intensidade, um estudo também verificou um aumento de TNF- α , porém, em resposta a 2 horas de ciclismo a 60% do VO₂máx (BRENNER IK *et al.*, 1999), enquanto que, outro observou um aumento de 90% a seguir 3 horas de um EF aeróbico a 65% do VO₂máx (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2000). De tal modo, a resposta desta citocina a um EF sugere ser influenciada pela intensidade e duração do esforço. Contudo, são necessários a realizações de mais estudos acerca da

avaliação do papel fisiológico do aumento da concentração de TNF-a em resposta a um EF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura nos permitiu concluir alguns pontos importantes desta revisão: 1) a EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do SI; 2) o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica do organismo em especial do sistema neuroendócrino; 3) durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico e conseqüente secreção de diversos hormônios; e 4) as células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e GH, além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse.

Apesar de muitas correlações na literatura científica sobre o efeito do exercício físico a atividade imunitária, o exato mecanismo ainda não foi elucidado, nem tão pouco sobre o papel e a importância do sistema nervoso central e endócrino, portanto, novas pesquisas são necessárias para a o entendimento desse processo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARLT W, HEWISON M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell*, Oxford. 2004;v.3, n.4, p.209-16.
2. ARMSTRONG RB, OGILIVE RW, SCHWANE JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1983; 54 (1): 80-93.
3. BESEDOVSKY HO, DEL REY A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science.* 1983;221:6-564.
4. BESEDOVSKY HO, DEL REY AE, SORKIN E. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol.* 1995;135:4-750.

5. BRENNER I, SHEK PN, ZAMECNIK J et al. Stress Hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 10, 1998: 130-143.
6. BRENNER IK, NATALE VM, VASILIOU P et al. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;80(5):452-60.
7. BRINES R, HOFFMAN-GOETZ L, PEDERSEN BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today.* 1996;17: 252-254.
8. BRUUNSGARD H, GALBO H, HALKJAER-KRISTENSEN J et al. Exercise-induced increase interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol;* 1997;499: 833-841.
9. BURY TB, LUIS R, RADERMAKER MF et al. Blood mononuclear cells mobilization and cytokine secretion during prolonged exercises. *Int J Sports Med;* 1996;17: 156-160.
10. CANNON JG. Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol.* 1993;74: 973-981.
11. DE CASTRO CB, MANHÃES-DE-CASTRO R, MEDEIROS AF et al. Effect of stress on the production of O₂ - in alveolar macrophages. *J Neuroimmunol.* 2000;108 (1) 68-72.
12. DE CASTRO CB, MANHÃES-DE-CASTRO R, QUEIRÓS A et al. Estresse: Interações neuroendócrinas e imunológicas. *Anais Faculd de Med CCS - UFPE.* 1998;44 (2): 132-137.
13. DUARTE DA E MELO-ALMEIDA MG. **Aspectos Moleculares do Sistema Imunológico no Envelhecimento.** REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:01-10.
14. DUARTE DA E BRANDÃO D. **Achados Sobre a Influência do Exercício Físico na Fisiologia Imunitária.** REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:10-18.
15. FERREIRA CKO. Influência do exercício físico agudo sobre a resposta inata de macrófagos e neutrófilos de ratos sedentários. [MONOGRAFIA] Universidade Federal de São Paulo, 2003.
16. FRIDMAN JS, LOWE SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene.* 2003;22:9030-40.
17. FITZGERALD L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med.* 1991;12: 55-58.

18. FRIMAN G, WESSLEN L. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: infections and exercise in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:510-22.
19. GAILLARD RC. Neuroendocrine-Immune system interactions. The Immune-hypotalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endoc Metabol (TEM).* 1994;7(5):303-309.
20. GLEESON M. Interleukins and exercise. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1:1.
21. HAAHR PM, PEDERSEN BK, FOMSGAARD A et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukine 6, tumor necrosis factor-a, interleukin 2 and interferon-g. *Int J Sports Med.* 1991;12: 223-227.
22. HOFFMAN-GOETZ L, PEDERSEN BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Imunol Today.* 1994;15(8): 382-387
23. JACOBSON L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:271-92.
24. JONHSON EO, KAMILARIS TC, CHROUSOS GP et al. Mechanism of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16:115-130.
25. KEAST D, CAMERON K, MORTON AR. Exercise and the immune response. *Sports Med.* 1988;5: 248-267
26. KHAN MM, SAMSONI P, SILVERMAN ED. Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1996;35:11,37-42.
27. LIN YS, JAN MS, CHEN HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med.* 1993;14:86-92.
28. MACEDO RM, TIRAPEGUI J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *RBCF, Rev. bras. ciênc. farm. (Impr.);* 2000, 36(2):201-12.
29. MAISEL AS, HARRIS T, REARDEN CA. β -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise: alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;82:2003-10.
30. MARS M, GOVENDER S, WESTON A et al. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;19: 366-370.

31. MEYER T, FAUDE O, URHAUSEN A et al. Different Effects of Two Regeneration Regimens on Immunological Parameters in Cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1743-9.
32. MILLS PJ, REHMAN J, ZIEGLER MG et al. Nonselective β Blockade attenuates the recruitment of CD62L T lymphocytes following exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Berlin. 1999;v.79, n.6, p.531-4.
33. MINETO M, RAINOLDI A, GAZZONI M et al. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin. 2005;v.93, n.5-6, p.679-86.
34. MOLDEVEANU AI, SHEPHARD RJ, SHEK PN. Prolonged exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1b, IL-6, and TNF-a in circulation mononuclear cells. *J Appl Physiol.* 2000;89:1499-1504.
35. MOLDEVEANU AI, SHEPHARD RJ, SHEK PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med.* 2001;31 (2): 115-144.
36. NASCIMENTO E, CAVALCANTE T, PEREIRA S et al. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto.* 2004;4,3:26-33.
37. NIEMAN DC, NEHLSEN CSL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31:166-79.
38. NIESS AM, BAUMANN M, ROECKER K et al. Effects of intensive endurance exercise on DNA damage in leucocytes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38:111-115.
39. OSTROWSKI K, HERMANN C, BANGASH A et al. A trauma-life elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol (Lond).* 1998;508: 949-953.
40. OSTROWSKI K, RHODE T, ASP S et al. The cytokine balance and strenuous exercise: TNF-alpha, IL-2beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol (Lond).* 1999;515: 287-291.
41. OTTAVIANI E, FRANCESCHI C. The neuroimmunology stress from invertebrates to man. *Progr Neurobiol.* 1996;48: 421- 440.
42. OTTAWAY CA, HUSBAND AJ. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today.* 1994;15: 511-517.

43. PEDERSEN BK, BRUUNSGAARD H, KLOKKER M et al. Exercise induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors. *Int J Sports Med.* 1997;18 Suppl:2-7.
44. PEDERSEN KB, HOFFMAN-GOETZ L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80 (3): 1055-1081.
45. RONSEN O, BORSHEIM E, PEDERSEN BK et al. Immunoendocrine and metabolic responses to long distance ski racing in world class male and female cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, Copenhagen.* 2004;v.14;1:39-48.
46. SELTZER JG. Stress and the general adaptation syndrome or the theories and concepts of Hans Selye. *J Fla Med Assoc.* 1952;38:481-5.
47. SHEPARD RJ. Exercise in the prevention and treatment of cancer, an update. *Sports Med* 1993;15:258-80.
48. SHEPARD RJ, GANNON G, HAY JB et al. Adhesion molecule expression in acute and chronic exercise. *Crit Rev Immunol* 2000;20:245-66.
49. STEENSBERG A, TOFT AD, SCHJERLING P et al. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(3):1001-1004.
50. TSAI K, HSU TG, HSU KM et al. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:1465-72.
51. ULLUM H, HAAHR PM, DIAMANT M et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, or TNF-alpha pre m-RNA in BMNC. *J Appl Physiol.* 1994;77: 93-97.
52. WOODS JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med.* 1999;20 (5): 322-327.
53. WOODS JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(1): 57-76.