

Д.Ю. Шилов², Ю.И. Шилов^{1, 2}ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СОТАЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА
ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермь)² Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера (Пермь)

Показано, острый стресс в периоде индукции иммунного ответа на тимусзависимый антиген приводит к угнетению выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа как при локальной, так и при системной его формах, не влияет на антителообразование в регионарном лимфатическом узле при локальном ответе и угнетает антителообразование в селезенке при системном ответе. Введение антагониста бета-адренорецепторов периферического действия соталола гидрохлорида отменяет эти изменения, что указывает на участие в их реализации иммуносупрессивных сигналов с периферических бета-адренорецепторов.

Ключевые слова: стресс, адренорецепторы, иммунный ответ

IMMUNOMODULATORY EFFECT OF SOTALOL HYDROCHLORIDE UNDER ACUTE STRESS

D.Ju. Shilov², Ju.I. Shilov^{1, 2}¹ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Perm² Perm State Medical Academy named after acad. E.A. Wagner, Perm

It was established that acute stress in period induction of the local and systemic immune response to thymus-dependent antigen caused an inhibition of expression of delayed-type hypersensitivity reactions, did not effect on antibody production in the regional lymph node under the local response and suppressed of antibody production in the spleen under the systemic immune response. Administration of sotalol hydrochloride (antagonist of beta-adrenoceptors with peripheral action) canceled these changes, that points to participate in their implementation of immunosuppressive signals from the peripheral beta-adrenergic receptors.

Key words: stress, adrenoceptors, the immune response

Адренергические соединения и глюкокортикоиды, обладая выраженной иммуно-модулирующей активностью, определяют уникальные иммунные сдвиги на местном и системном уровне, связанные с процессами адаптации [1]. В условиях целостного организма катехоламины и глюкокортикоиды проявляют выраженный синергизм, в основе которого могут лежать, с одной стороны, индуцированные глюкокортикоидами изменения экспрессии адренорецепторов и трансдукции с них сигнала в различных клетках-мишенях [2], а с другой — модуляция катехоламинами экспрессии глюкокортикоидных рецепторов [15].

Функциональные последствия реализации взаимодействия глюкокортикоидов и катехоламинов на уровне иммунной системы изучены недостаточно. Показано, что при введении крысам антагониста β-адренорецепторов пропранолола гидрохлорида отменяется супрессивное действие 6-часового иммобилизационного стресса на реакцию гиперчувствительности замедленного типа [12]. Введение крысам или мышам β-адренергических блокаторов значительно нивелирует послеоперационную депрессию цитотоксической активности НК-клеток и снижает усиление метастазирования перевиваемых опухолей после экспериментальных оперативных вмешательств [5, 9]. Введение пропранолола гидрохлорида значительно снижает степень выраженности иммуносупрессивного действия гидрокортизона в периоде индукции и эффекторную фазу локального иммунного

ответа на антителообразование в регионарном лимфатическом узле и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, нивелирует индуцированные введением гидрокортизона в эффекторную фазу иммунного ответа изменения функций фагоцитирующих клеток [13]. В связи с тем что пропранолола гидрохлорид может частично проникать через гематоэнцефалический барьер, представлялось целесообразным оценить иммуно-модулирующее действие при стрессе антагониста β-адренорецепторов периферического действия — соталола гидрохлорида.

Цель работы — исследование иммуномодулирующего действия соталола гидрохлорида при остром стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования в системе *in vivo* выполнены на 136 половозрелых нелинейных белых крысах-самцах. Содержание, питание, уход за крысами и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

Для оценки иммуномодулирующего действия стресса и фармакологической блокады β-адренорецепторов при развитии локального и системного иммунного ответа использовали сле-

дующую схему эксперимента. У животных 1-й группы моделировали острый стресс 24-часовой иммобилизацией в положении на спине в пластиковых фиксаторах в сочетании с дозированной кровопотерей (забор по 1,5 мл крови из сосудов хвоста до иммобилизации, через 6 и 24 ч от ее начала). Крысам 2-й группы трехкратно с интервалом 12 ч вводили внутривенно антагонист β -адренорецепторов периферического действия соталол гидрохлорид («Sotalex», Bristol-Myers Squibb, Франция) по 5 мг/кг массы тела. Животным 3-й группы на фоне стресса (24-часовая иммобилизация и дозированная кровопотеря) по той же схеме вводили соталол гидрохлорид (1-я инъекция за 30 мин до начала иммобилизации). Крысам 4-й группы (контроль) вводили по той же схеме изотонический раствор NaCl. Сенсибилизацию для индукции локального иммунного ответа, развивающегося преимущественно на территории регионарного лимфатического узла, осуществляли введением 1×10^8 эритроцитов барана (ЭБ) подкожно в подошвенную поверхность правой стопы, а для индукции системного иммунного ответа с вовлечением в антителообразование преимущественно селезенки — внутривенным введением 1×10^7 ЭБ. Антиген в обоих случаях вводили крысам 1-й и 3-й групп сразу после повторного забора крови через 6 ч от начала иммобилизации, а животным 2-й и 4-й групп — через 6,5 ч после первой инъекции соталол гидрохлорида или изотонического раствора NaCl. На 4-е сутки после сенсибилизации всем животным вводили разрешающую дозу антигена (1×10^9 ЭБ подкожно в подошвенную поверхность правой стопы, 0,1 мл изотонического раствора NaCl — левой). При выборе схемы иммунизации учитывали результаты исследования зависимости выраженности гуморального ответа и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) от дозы и способа введения ЭБ крысам [12, 13]. Для выбора дозы антигена, использовавшейся для сенсибилизации на модели системного иммунного ответа, проведено дополнительное исследование зависимости выраженности гуморального ответа и реакции ГЗТ от дозы антигена при его внутривенном введении. Животным 1-й группы для сенсибилизации при индукции системного иммунного ответа вводили 10^6 ЭБ, а 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп — соответственно 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} ЭБ внутривенно. Через 24 ч после введения разрешающей дозы антигена (5-е сутки эксперимента) животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Оценивали выраженность воспаления при реакции ГЗТ путем регистрации толщины (инженерным микрометром) опытной и контрольной стопы [12, 13], гуморальный ответ — по числу антителообразующих клеток (АОК) в регионарном (правом подколенном) и отдаленном (левом подколенном) лимфатических узлах, а также селезенке методом локального гемолиза в геле агарозы в модификации [12, 13] и по уровню антител в плазме крови в реакции активной гемоглютинации [12, 13], число ядросодержащих клеток

(ЯСК) в органах лимфомиелоидного комплекса общепринятым методом. Образцы крови, полученные в динамике эксперимента из сосудов хвоста, использовали для определения числа эритроцитов, уровня гемоглобина гемиглобинцианидным методом, оценки в плазме крови иммуноферментным методом уровней кортикостерона («Correlate-EIA Corticosterone», США) и кортизола (ООО «Хема-Медика», Россия).

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, одно- и двухфакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана для множественного сравнения между группами. Данные по числу АОК с учетом их log-нормального распределения предварительно преобразовывали в значения $\log_{10}$ соответствующих показателей, а уровни антител — в $\log_2$ обратных титров. Результаты в таблицах, на рисунках и в тексте представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки различий двух попарно связанных выборок использовали вариант *t*-критерия Стьюдента для парных данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальной модели фармакологической блокады β -адренорецепторов при остром 24-часовом иммобилизационном стрессе в сочетании с дозированной кровопотерей при локальном иммунном ответе установлено, что дозированная кровопотеря, использованная для усиления стрессорного воздействия 24-часовой иммобилизации, приводит к снижению количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови. У животных 1-й группы число эритроцитов в исходном фоне составляет $6,98 \pm 0,33$, через 24 ч — $5,63 \pm 0,14$, на 5-е сутки — $5,69 \pm 0,30$ млн. клеток/мкл, а концентрация гемоглобина в исходном фоне — $127,10 \pm 8,65$, через 24 ч — $89,21 \pm 3,52$, на 5-е сутки — $96,46 \pm 3,13$ г/л ($p < 0,05$ к исходному фону в оба срока для обоих показателей по парному критерию Дункана). У крыс 3-й группы число эритроцитов в исходном фоне составляет $7,20 \pm 0,21$, через 24 ч — $5,44 \pm 0,28$, на 5-е сутки — $5,87 \pm 0,396$ млн. клеток/мкл, а концентрация гемоглобина в исходном фоне — $132,46 \pm 8,04$, через 24 ч — $86,93 \pm 5,97$, на 5-е сутки — $99,87 \pm 5,16$ г/л ($p < 0,05$ к исходному фону в оба срока для обоих показателей по тому же критерию). Статистически значимых различий между показателями животных 1-й и 3-й групп не выявлено, что указывает на развитие у них умеренно выраженной постгеморрагической анемии одинаковой степени выраженности, которую можно рассматривать как фактор, усиливающий острое стрессорное воздействие.

Установлено, что уровень кортикостерона значительно увеличивается через 6 и 24 ч от начала иммобилизации у крыс 1-й и 3-й групп, степень выраженности повышения этого гормона у крыс обеих групп статистически значимо не отличается между собой (рис. 1). Особенности экспрессии гена

CYP17A1 определяют различия уровней кортикостерона и кортизола у взрослых грызунов [10]. Хотя изменение уровня кортизола у крыс в классических моделях острого стресса ранее не оценивалось, показано увеличение концентрации этого гормона у крыс при травме спинного мозга [4]. Значительное повышение концентрации кортизола у крыс (до 200 нг/мл), совпадающее с увеличением уровня мРНК 17-гидроксилазы и размеров ретикулярной зоны коры надпочечников, а также концентрации андростендиона и 17-ОН-прогестерона отмечается и на 16–20-й дни постнатального периода и рассценивается [10] как проявление адренархе. В связи с тем, что по степени выраженности действия на клетки крыс *in vitro* кортизол намного более активен, чем кортикостерон, нами проведена оценка изменения концентрации и этого гормона. Установлено, что статистически значимое увеличение концентрации кортизола в условиях острого стресса регистрируется только через 24 ч, на фоне блокады β -адренорецепторов при остром стрессе происходит более быстрое увеличение уровня гормона, а на 5-е сутки концентрация кортизола уменьшается до показателей, близких к исходному фону (см. рис. 1).

Развитие иммунного ответа при подкожной иммунизации сопровождается значительным

увеличением клеточности регионарного лимфатического узла в сравнении с отдаленным ($p < 0,05$ внутри каждой из групп при оценке по парному *t*-критерию Стьюдента). Уровень антителообразования в регионарном лимфатическом узле и титр антител в плазме крови крыс на фоне всех экспериментальных воздействий при развитии иммунного ответа в условиях подкожной сенсibilизации существенно не изменяется (табл. 1). Острый стресс приводит к значительной супрессии развития реакции ГЗТ. Введение соталола гидрохлорида животным 3-й группы полностью отменяет стрессорное угнетение реакции ГЗТ, в то время как у нестрессированных крыс 2-й группы препарат не влияет на выраженность воспаления.

Выявленные закономерности подтверждаются при двухфакторном дисперсионном анализе. Так, для показателя разности при реакции ГЗТ выявлен эффект взаимодействия двух факторов «стресс» и «соталол» ($F(1,36) = 9,611$; $p = 0,0037$), что подтверждает их антагонизм. Действие каждого из двух факторов отдельно также статистически значимо ($F(1,36) = 4,571$; $p = 0,0394$ для фактора «стресс»; $F(1,36) = 5,531$; $p = 0,0243$ для фактора «соталол»). В сравнении с ранее опубликованными данными по отмене супрессии реакции ГЗТ пропранолола

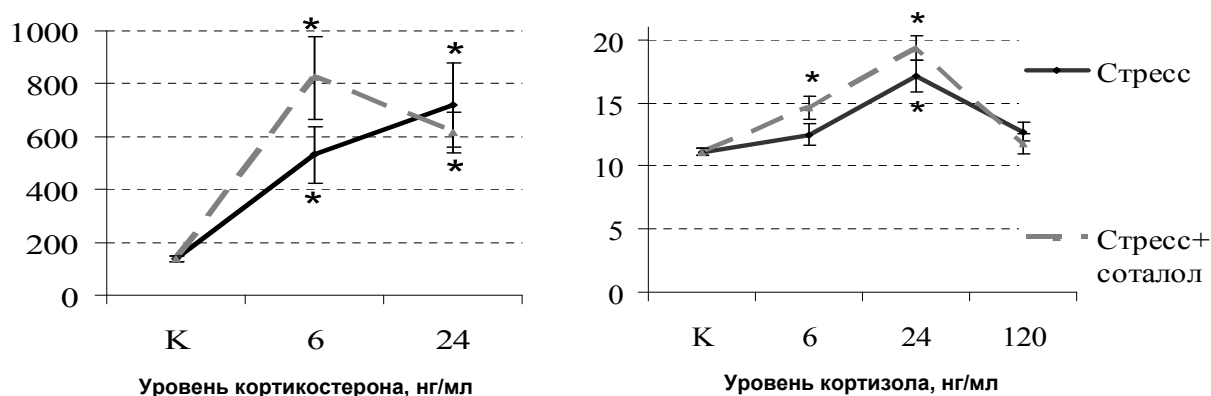


Рис. 1. Изменение концентрации кортикостерона и кортизола в плазме крови крыс при остром стрессе (сплошная линия) и остром стрессе на фоне введения соталола гидрохлорида (пунктирная линия) в периоде индукции локального иммунного ответа. По оси абсцисс: К – объединенный исходный фон; 6, 24 и 120 – время от начала иммобилизации, ч.; * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к объединенному исходному фону.

Таблица 1
Влияние острого стресса и блокады β -адренорецепторов соталола гидрохлоридом в периоде индукции локального иммунного ответа на число АОК в регионарном лимфатическом узле, уровень антител в плазме крови и выраженность реакции ГЗТ

Группа	Экспериментальное воздействие	Число АОК в регионарном лимфатическом узле		Уровень антител, $\log_2$ обратных титров	Выраженность реакции ГЗТ	
		на 10^6 ЯСК, $\log_{10}$	на орган, $\log_{10}$		разность, мм	индекс реакции, %
1	Стресс	$2,2229 \pm 0,1328$ (167,09)	$3,5492 \pm 0,1454$ (3541,42)	$2,300 \pm 0,396$	$0,11 \pm 0,04^*$	$2,60 \pm 1,01^*$
2	Соталол	$2,0534 \pm 0,1009$ (113,09)	$3,2841 \pm 0,1239$ (1923,67)	$2,500 \pm 0,269$	$0,32 \pm 0,05^a$	$7,47 \pm 1,24^a$
3	Стресс+ соталол	$2,0192 \pm 0,1316$ (104,51)	$3,2457 \pm 0,1307$ (1760,87)	$2,500 \pm 0,401$	$0,37 \pm 0,06^a$	$8,62 \pm 1,51^a$
4	Введение растворителя (контроль)	$2,3300 \pm 0,0674$ (213,78)	$3,6373 \pm 0,1399$ (4338,22)	$3,200 \pm 0,249$	$0,36 \pm 0,04$	$8,14 \pm 0,86$

Примечание: Число животных в каждой группе равно 10; в скобках – средняя геометрическая числа АОК; * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к 4-й группе; а – то же к 1-й группе.

гидрохлоридом в условиях 6-часового иммобилизационного стресса [12], полученные нами результаты, с одной стороны, указывают на то, что блокада β -адренорецепторов способна отменять супрессию реакции ГЗТ и при более тяжелой форме стресса, а с другой — на то, что этот эффект реализуется через периферические β -адренорецепторы, т.к. соталола гидрохлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер [11]. С учетом данных литературы [14] о способности β -адренергических агонистов в системе *in vitro* угнетать продукцию IL-18 и зависимых от него цитокинов (IL-12, TNF- α , IFN- γ), играющих ключевую роль в развитии реакций ГЗТ, полученные в настоящей работе результаты подтверждают важное значение в условиях *in vivo* повышения чувствительности иммуноцитов к супрессивному действию эндогенных катехоламинов через β -адренорецепторы при остром стрессе в угнетении реакции ГЗТ.

В экспериментальной модели блокады β -адренорецепторов при остром 24-часовом иммобилизационном стрессе в сочетании с дозированной кровопотерей при системном иммунном ответе, перед проведением основного эксперимента исследована зависимость доза-эффект развития при системном иммунном ответе реакции ГЗТ и антителопродукции при внутрибрюшинной сенсibilизации крыс разными дозами эритроцитов барана (ЭБ). Хотя этот аспект детально изучен для разных линий мышей [6, 7], у крыс подобная зависимость исследована недостаточно. Установлено, что увеличение дозы антигена приводит к повышению числа АОК в селезенке и уровня антител в плазме крови (рис. 2). При сопоставлении с локальным иммунным ответом обращает на себя внимание более высокий уровень абсолютного числа АОК в селезенке при внутрибрюшинной сенсibilизации даже самой низкой из исследованных доз антигена — 10^6 ЭБ (при системном ответе средняя геометрическая числа АОК: $1191,47$; $\log_{10}$ числа АОК: $3,0761 \pm 0,0887$, а при локальной форме у животных контрольной группы — средняя геометрическая числа АОК: $209,47$; $\log_{10}$ числа АОК: $2,3211 \pm 0,2240$; $p = 0,00574$ между группами по непарному *t*-критерию Стьюдента). Тем не менее, за счет антителопродукции в регионарном лимфатическом узле уровень антител при внутрибрюшинной сенсibilизации животных 10^6 ЭБ (см. рис. 2) сопоставим с регистрируемым у крыс контрольной группы при локальном ответе (см. табл. 1; $p > 0,05$ по отношению к системному ответу по *t*-критерию Стьюдента).

Максимальный и одинаковый по степени выраженности уровень реакции ГЗТ отмечен в диапазоне доз антигена: $10^6 - 10^7 - 10^8$ ЭБ. Статистически значимая супрессия реакции ГЗТ регистрируется при сенсibilизации крыс в дозе 10^{10} ЭБ. Развитие супрессии реакции ГЗТ может быть связано с формированием в селезенке клонов Т-лимфоцитов, способных к антигенспецифичной супрессии ГЗТ на территории регионарного лимфатического узла [6, 7], а также со взаимным антагонизмом дифференцировки наивных предшественников

Т-хелперов в зрелые Th1- и Th2-клетки [8]. Важную роль может играть образование индуцибельных Treg-клеток и их взаимодействие с наивными Т-хелперами и с образующимися из них Th9-, Th17-, Tfh-клетками [3], но конкретные механизмы нуждаются в дальнейшем исследовании. С учетом необходимости исследования влияния стресса и соталола гидрохлорида на реакцию ГЗТ выбрана доза антигена для сенсibilизации — 10^7 эритроцитов, при которой, с одной стороны, индуцируется выраженная реакция ГЗТ, а с другой — антителообразование в селезенке со слабой, но постоянной степенью выраженности.

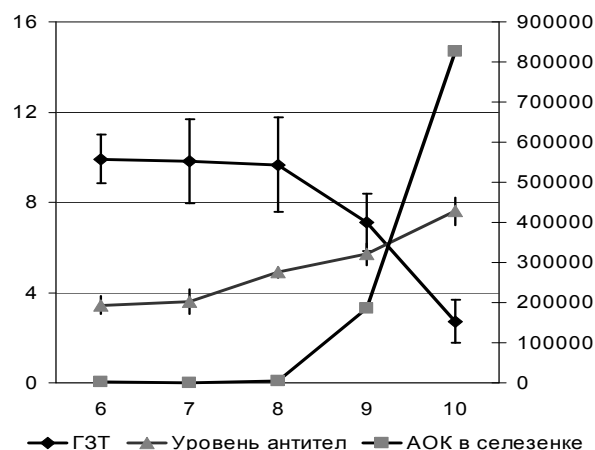


Рис. 2. Зависимость антителообразования и реакции ГЗТ от дозы антигена при сенсibilизации у крыс. По оси абсцисс — доза эритроцитов барана для сенсibilизации ($\log_{10}$ числа эритроцитов на животное); по левой оси ординат — выраженность воспаления при реакции ГЗТ по показателю индекса реакции (%) и уровень антител в плазме крови ($\log_2$ обратного титра антител); по правой оси ординат — средняя геометрическая числа АОК на селезенку ($M \pm m \log_{10}$ числа АОК на селезенку соответственно составили $3,0761 \pm 0,0887$ при введении 10^6 ЭБ; $3,0131 \pm 0,1337$ — 10^7 ЭБ; $3,6871 \pm 0,0547$ — 10^8 ЭБ; $5,2715 \pm 0,1561$ — 10^9 ЭБ; $5,9168 \pm 0,0759$ — 10^{10} ЭБ).

Установлено, что, как и в предшествующей серии экспериментов, дозированная кровопотеря приводит к развитию у животных 1-й и 3-й групп умеренно выраженной постгеморрагической анемии одинаковой степени выраженности (данные не приводятся). Уровни кортикостерона и кортизола в плазме у крыс в условиях острого стресса и при остром стрессе на фоне введения соталола гидрохлорида повышаются через 6 ч и через 24 ч (рис. 3). На 5-е сутки эксперимента уровень кортизола приближается к объединенному исходному фону. При сопоставлении с результатами предшествующей серии экспериментов (см. рис. 1) статистически значимых различий в уровне как кортикостерона, так и кортизола в соответствующие сроки между показателями двух серий эксперимента не выявлено, хотя обращает на себя внимание более раннее (статистически значимое в сравнении с контролем уже через 6 ч) повышение уровня кортизола у крыс 1-й группы (см. рис. 3).

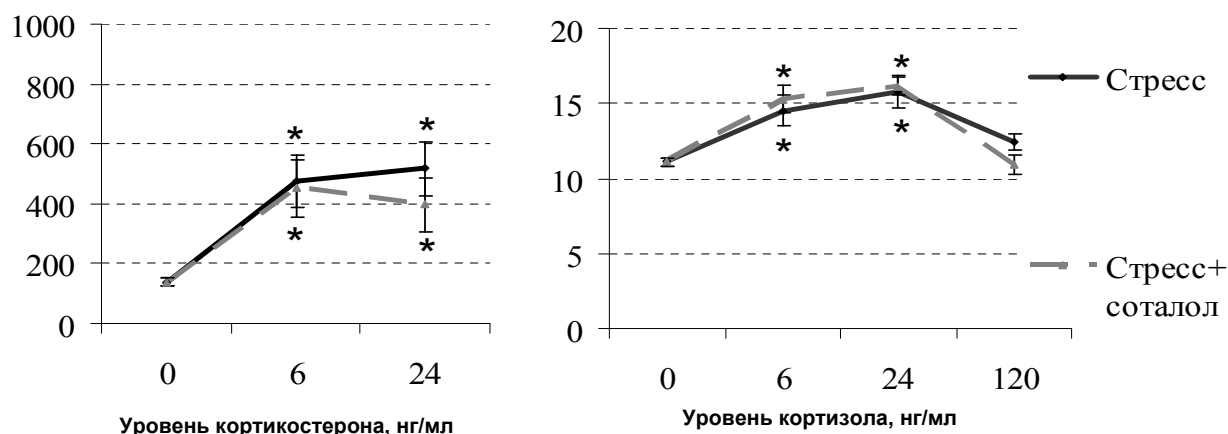


Рис. 3. Изменение концентрации кортикостерона и кортизола в плазме крови крыс при остром стрессе (сплошная линия) и остром стрессе на фоне введения соталола гидро-хлорида (пунктирная линия) в периоде индукции системного иммунного ответа. По оси абсцисс: К – объединенный исходный фон; 6, 24 и 120 – время от начала иммобилизации, ч.; * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к объединенному исходному фону.

Таблица 2
Влияние острого стресса и блокады β -адренорецепторов в периоде индукции системного иммунного ответа на число АОК в селезенке, уровень антител в плазме крови и выраженность реакции ГЗТ

Группа	Экспериментальное воздействие	Число АОК в селезенке		Уровень антител, $\log_2$ обратных титров	Выраженность реакции ГЗТ	
		на 10^6 ЯСК, $\log_{10}$	на орган, $\log_{10}$		разность, мм	индекс реакции, %
1	Стресс	$0,4402 \pm 0,0931$ (0,36)	$2,4458 \pm 0,1077$ (279,16)	$2,200 \pm 0,389^*$	$0,17 \pm 0,03^*$	$3,66 \pm 0,69^*$
2	Соталол	$0,0594 \pm 0,1435$ (1,15) ^a	$2,9521 \pm 0,1499$ (895,60) ^a	$4,500 \pm 0,342^a$	$0,32 \pm 0,04^a$	$6,76 \pm 0,92^a$
3	Стресс + соталол	$0,2988 \pm 0,0954$ (1,99) ^a	$3,2110 \pm 0,0786$ (1625,62) ^a	$4,300 \pm 0,449^a$	$0,40 \pm 0,06^a$	$8,90 \pm 1,36^a$
4	Введение растворителя (контроль)	$0,0255 \pm 0,1377$ (1,06)	$2,9412 \pm 0,1303$ (873,40)	$3,600 \pm 0,499$	$0,53 \pm 0,04$	$11,81 \pm 1,02$

Примечание: число животных в каждой группе равно 10; в скобках – средняя гео-метрическая числа АОК; * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к 4-й группе; а – то же к 1-й группе.

Установлено, что острый стресс в периоде индукции системного иммунного ответа приводит к выраженной супрессии антителообразования в селезенке и к снижению уровня антител в крови (табл. 2). Блокада β -адренорецепторов соталола гидрохлоридом отменяет эти эффекты стресса. Выявленные закономерности подтверждаются при двухфакторном дисперсионном анализе, при котором выявлен эффект взаимодействия двух факторов – «стресс» и «соталол» ($F(1,36) = 8,671$; $p = 0,0056$ для показателя числа АОК на 10^6 ЯСК и $F(1,36) = 9,944$; $p = 0,0033$ для показателя АОК на селезенку). Острый стресс приводит к значительной супрессии развития реакции ГЗТ у крыс 1-й группы (см. табл. 2). При введении только соталола гидрохлорида крысам 2-й группы отмечено менее выраженное, но статистически значимое угнетение реакции ГЗТ. Введение соталола гидрохлорида животным 3-й группы приводит к повышению степени выраженности реакции ГЗТ до уровня контроля, т.е. при совместном действии двух экспериментальных факторов – стресса и блокатора β -адренорецепторов – отмечается их выраженный антагонизм, подтверждаемый и двухфакторным дисперсионным анализом, при котором выявлен статистически значимый эффект

взаимодействия двух факторов – «стресс» и «соталол» ($F(1,36) = 23,337$; $p = 0,0000$ для показателя разности; $F(1,36) = 24,675$; $p = 0,0000$ для показателя индекса реакции).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях экспериментального моделирования общего адаптационного синдрома и блокады периферических β -адренорецепторов *in vivo* обоснована роль адренергической регуляции в изменении функций клеток иммунной системы при стрессе. Установлено, что введение антагониста β -адренорецепторов периферического действия соталола гидрохлорида при остром стрессе (24-часовая иммобилизация в сочетании с дозированной кровопотерей) приводит к отмене супрессии антителогенеза в селезенке при системном иммунном ответе и угнетения реакции гиперчувствительности замедленного типа при моделировании локальной и системной форм иммунного ответа. Острый стресс и соталола гидрохлорид не влияют на антителообразование в регионарном лимфатическом узле при локальном иммунном ответе.

Работа поддержана грантами РФФИ 08-04-00424-а, 08-04-00517-а и 10-04-96092-р-Урал-а, программами Президиума РАН «Молекулярная и

клеточная биология» и «Фундаментальные науки — медицине».

ЛИТЕРАТУРА

1. Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view // *Brain Behav. Immun.* — 2007. — Vol. 21, N 1. — P. 34–44.
2. Black J.L., Oliver B.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists // *Chest.* — 2009. — Vol. 136, N 4. — P. 1095–1100.
3. Corthay A. How do regulatory T cells work? // *Scand. J. Immunol.* — 2009. — Vol. 70, N 4. — P. 326–336.
4. Gezici A.R., Karakas A., Ergün R., Gündüz B. Serum cortisol levels following acute experimental spinal cord injury // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 352–357.
5. Glasner A., Avraham R., Rosenne E. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a β -adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, N 5. — P. 2449–2457.
6. Gusev E.Yu., Kevorkov N.N. Characteristics of T-suppressors responsible for cellular and humoral immune response competition in the spleen // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* — 1993. — Vol. 115, N 3. — P. 312–314.
7. Gusev E.Yu., Kevorkov N.N. Genetic and phenotypic aspects of the interrelationship between cellular and humoral immune response to sheep erythrocytes in mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* — 1993. — Vol. 115, N 3. — P. 315–316.
8. Liew F.Y. T_H1 and T_H2 cells: a historical perspective // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2, N 1. — P. 55–60.

9. Melamed R., Rosenne E., Shakh K. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a β -adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor // *Brain Behav. Immun.* — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 114–126.

10. Pignatelli D., Xiao F., Gouveia A.M. Adrenarche in the rat // *J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 191, N 1. — P. 301–308.

11. Schneider A.M., Koven N.S., Lombardo K.A. Beta-adrenergic receptor blockade by propranolol enhances retention in a multitrial passive-avoidance procedure // *Behav. Neurosci.* — 2000. — Vol. 114, N 6. — P. 1256–1260.

12. Shilov Ju.I., Gein S.V., Chereshev V.A. Influence of blockade of β -adrenoreceptors and acute stress on antibody formation, delayed type of hypersensitivity, phagocytic cell activity in local immune response // *Rus. J. Immunol.* — 2001. — Vol. 6, N 3. — P. 301–308.

13. Shilov Ju.I., Lanin D.V., Shilov S.Ju. et al. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone // *New Research on Immunology* / ed. by Barbara A. Veskler / Nova Biomedical Books. — New York, Inc., 2005. — P. 167–191.

14. Takahashi H.K., Morichika T., Iwagaki H. Effect of β_2 -adrenergic receptor stimulation on interleukin-18-induced intercellular adhesion molecule-1 expression and cytokine production // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* — 2003. — Vol. 304, N 2. — P. 634–642.

15. Warner A., Ovadia H., Tarcic N., Weidenfeld J. The effect of restraint stress on glucocorticoid receptors in mouse spleen lymphocytes: involvement of the sympathetic nervous system // *Neuroimmunomodulation.* — 2010. — Vol. 17, N 5. — P. 298–304.

Сведения об авторах

Шилов Дмитрий Юрьевич — ассистент кафедры иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26)
Шилов Юрий Иванович — ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ФГБУ Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, доцент кафедры иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, кандидат медицинских наук, доцент (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, ИЗГМ УрО РАН; тел.: (342) 2807442; факс: (342) 2809211; e-mail: jshilov@mail.ru)