

Ю.И. Шилов^{1, 2}, А.П. Годовалов²**АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ У КРЫС**¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермь)² Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера (Пермь)

Показано, что при экспериментальном тиреотоксикозе разной степени тяжести у крыс развиваются противоположные изменения антителообразования и реакции гиперчувствительности замедленного типа при локальном иммунном ответе на тимусзависимый антиген — стимуляция при более легкой форме тиреотоксикоза и угнетение при более тяжелой. В механизме иммуносупрессии при тяжелой форме тиреотоксикоза может принимать участие повышение уровня глюкокортикоидов. При введении агониста или антагониста бета-адренорецепторов животным с тиреотоксикозом изменения показателей иммунного ответа существенно модифицируются, что подтверждает участие повышения чувствительности клеток иммунной системы к бета-адренергической регуляции в иммуномодуляции при тиреотоксикозе.

Ключевые слова: экспериментальный тиреотоксикоз, адренорецепторы, иммунный ответ

**ADRENERGIC REGULATION OF IMMUNE RESPONSE UNDER EXPERIMENTAL
THYROTOXICOSIS IN RATS**Ju.I. Shilov^{1, 2}, A.P. Godovalov²¹ 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 a changes of antibody production and reaction of delayed-type hypersensitivity at the local immune response to thymus-dependent antigen were opposite in rats with varying severity of experimental thyrotoxicosis — stimulation under a mild form of thyrotoxicosis and depression under more severe form. The increase in glucocorticoid level may be involved in the mechanism of immunosuppression under severe form thyrotoxicosis. The administration of agonist or antagonist of beta-adrenoceptors to animals with thyrotoxicosis led to the significant modification of changes of an immune response parameters, that confirms the participation of an increase in the sensitivity to beta-adrenergic regulation of immune system cells in immunomodulation under thyrotoxicosis.

Key words: experimental thyrotoxicosis, adrenoceptors, the immune response

Тиреоидные гормоны и адренергические соединения играют важную роль в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы в норме и при различных патологических состояниях [9, 14]. Участие тиреоидных гормонов в формировании иммунной системы в онтогенезе продемонстрировано еще в 70–80-х гг. в условиях экспериментального гипотиреоза [8], а в последующем выявлено нарушение развития клеток иммунной системы у мышей с дефектами генов, кодирующих разные изоформы тиреоидных рецепторов [3, 7]. Отечественными авторами изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на иммунный ответ, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, формирование основных субпопуляций Т-лимфоцитов, процессы антигеннезависимого созревания Т- и В-клеток в условиях экспериментального тиреотоксикоза разной степени тяжести [1, 4, 5]. Показано, что введение трийодтиронина усиливает экспорт Т-лимфоцитов из тимуса в лимфатические узлы и способствует перераспределению ранних тимических эмигрантов между лимфатическими узлами и селезенкой [12].

Известно, что тиреоидные гормоны повышают экспрессию бета-адренорецепторов и/или внутриклеточную трансдукцию с них сигнала в клетках-мишенях различных органов [11, 13]. Показано,

что при экспериментальном тиреотоксикозе существенно модифицируется направленность действия адреналина на функции фагоцитирующих клеток, что указывает на вовлеченность адренергических механизмов в иммуномодулирующее действие тироксина [2]. Однако участие адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов тиреоидных гормонов изучено недостаточно.

Цель работы — исследование адренергической регуляции иммунного ответа при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования в системе *in vivo* выполнены на 133 белых нелинейных крысах-самцах средней массой 314 г. 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». Экспериментальный тиреотоксикоз разной степени выраженности моделировали 14-дневным введением животным L-тироксина

(Reanal, Венгрия) в суточных дозах 0,04, 4 и 40 мг/кг. При выборе доз опирались на ранее проведенные исследования на мышах [1, 4, 5]. На основании проведенного анализа степени тяжести тиреотоксикоза для последующих экспериментов выбраны 2 дозы: 0,04 и 4 мг/кг массы тела. Участие бета-адренорецепторов в иммуномодуляции при тиреотоксикозе исследовали в условиях применения агониста и антагониста этих рецепторов на фоне тиреотоксикоза. В качестве агониста бета-адренорецепторов пролонгированного действия с более выраженным эффектом на бета₂-адренорецепторы использовали гексопреналина сульфат («гинипрал®», Nyscomed, Австрия). Для фармакологической блокады бета-адренорецепторов использовали неселективный антагонист бета₁- и бета₂-адренорецепторов периферического действия соталола гидрохлорид («Sotalex», Bristol-Myers Squibb, Франция). У животных 1 – 3-й групп моделировали экспериментальный тиреотоксикоз (натриевую соль L-тироксина вводили в суточной дозе 0,04 или 4 мг/кг массы тела подкожно ежедневно в течение 14 дней). Крысам 1-й группы вводили только тироксин. Крысам 2-й группы помимо тироксина вводили гексопреналина сульфат ежедневно внутривентрально в течение 14 дней в суточной дозе 0,001 мг/кг массы тела. Животным 3-й группы на фоне введения тироксина вводили соталола гидрохлорид внутривентрально 2 раза в день по 5 мг/кг массы тела. Крысам 4-й группы вводили только гексопреналина сульфат, а 5-й – только соталола гидрохлорид по вышеописанным схемам. Животным 6-й (контрольной) группы вводили растворитель препаратов (изотонический раствор NaCl). Для индукции иммунного ответа всех животных сенсибилизировали эритроцитами барана (1×10^8 клеток вводили подкожно в подошвенную поверхность правой стопы) через 10 дней от начала эксперимента. На 4-е сутки после сенсибилизации вводили разрешающую дозу антигена (10^9 эритроцитов барана подкожно в подошвенную поверхность правой стопы; 0,1 мл изотонического раствора NaCl – левой, контрольной стопы). Через 24 ч (15-е сутки эксперимента) оценивали гуморальный ответ по числу антителообразующих клеток (АОК) в регионарном (правом подколенном) и отдаленном (левом подколенном) лимфатических узлах, селезенке методом локального гемолиза в геле агарозы в модификации [15], выраженность воспаления при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) путем регистрации толщины (инженерным микрометром) опытной и контрольной стопы [15]; изменение числа ядросодержащих клеток (ЯСК) в органах лимфомиелоидного комплекса. У всех животных до начала эксперимента и в конце его в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли концентрацию свободного и общего тироксина (ООО «Хема-Медика», Россия), кортикостерона («Correlate-EIA Corticosterone», США), кортизола (ООО «Хема-Медика», Россия), дегидроэпиандростерона сульфата (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. Результаты в тексте и на рисунках 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 показателей летальности оценивали с помощью одностороннего варианта точного метода Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И МЕТОДЫ

В качестве основного подхода к моделированию экспериментального тиреотоксикоза разной степени тяжести у крыс выбрана модель с 14-дневным подкожным введением L-тироксина [1, 4, 5]. Две дозы тироксина – 0,04 и 40 мг/кг – вызывают соответственно максимальную стимуляцию или угнетение антителогенеза в селезенке мышей [1, 4, 5]. Поскольку в настоящей работе тиреотоксикоз моделируется у крыс, представлялось необходимым оценить его тяжесть и выраженность нейроэндокринных сдвигов. Интегральным показателем оценки тяжести патологических процессов является летальность животных. Установлено, что наибольшая летальность (55 %) выявляется при введении тироксина в суточной дозе 40 мг/кг массы тела. Введение тироксина в суточной дозе 4 мг/кг вызывает гибель 25 % животных. При введении гексопреналина сульфата совместно с 40 мг/кг тироксина летальность составляет 50 %, а вместе с 4 мг/кг тироксина – 29 %. При блокаде бета-адренорецепторов соталола гидрохлоридом летальность у крыс, получавших 4 мг/кг тироксина, составляет 8 %. При использовании тироксина в суточной дозе 0,04 мг/кг как отдельно, так и совместно с адренергическими соединениями, а также при введении только гексопреналина сульфата, соталола гидрохлорида, растворителя препаратов смертность отсутствует. При статистическом анализе различий летальности в группах животных, получавших тироксин отдельно или в сочетании с адренергическими соединениями, они выявлены только между животными, получавшими 40 и 0,04 мг/кг тироксина ($p = 0,00458$ по одностороннему варианту точного метода Фишера). В дальнейших исследованиях моделирование тиреотоксикоза осуществляли 14-дневным введением тироксина в суточных дозах 0,04 и 4 мг/кг массы тела для создания соответственно более легкой и более тяжелой формы экспериментального тиреотоксикоза с позиций летальности.

Установлено, что концентрация свободного тироксина статистически значимо различается в группах крыс, получавших разные дозы тироксина

на (рис. 1). При двухфакторном дисперсионном анализе статистически значимое влияние взаимодействия факторов «тироксин» и «агонист» или «антагонист» бета-адренорецепторов на концентрацию общего тироксина отсутствует ($p > 0,05$). При оценке изменения концентрации общего тироксина выявлены аналогичные закономерности (данные не приводятся). Одним из интегральных показателей адренокортикальной активности является масса надпочечников. Установлено, что гипертрофия надпочечников развивается только при более тяжелой форме тиреотоксикоза, степень ее выраженности увеличивается при введении гексопреналина сульфата (рис. 2). При более легкой степени тиреотоксикоза введение как агониста, так и антагониста бета-адренорецепторов приводит к развитию гипертрофии надпочечников, что, по-видимому, отражает развитие стрессорных нейроэндокринных изменений в ответ на более выраженное нарушение метаболизма при сочетанном воздействии тироксина и адренергических соединений. Установлено, что повышение уровня кортикостерона зависит от дозы вводимого тироксина (см. рис. 2). Увеличение уровня кортикостерона при введении 4 мг/кг тироксина сохраняется у крыс, получавших как гексопреналина сульфат, так и соталола гидрохлорид. При совместном введении соталола гидрохлорида и тироксина в дозе 0,04 мг/кг отмечается слабо выраженное повышение уровня кортикостерона в сравнении с контролем. Хотя основным глюкокортикоидом у крыс является кортикостерон, по данным литературы [10], у животных этого вида синтезируется и кортизол. Выявлено, что введение тироксина в суточной дозе 4 мг/кг увеличивает концентрацию кортизола, а в суточной дозе 0,04 мг/кг не влияет на его уровень (см. рис. 2). Увеличение уровня кортизола у крыс, получавших тироксин в суточной дозе 4 мг/кг, сохраняется при введении как гексопреналина сульфата, так и соталола гидрохлорида.

В связи с тем, что дегидроэпиандростерон является антагонистом глюкокортикоидных гормонов и обладает выраженным протективным действием при стрессорном угнетении иммунного ответа [6], представлялось целесообразным исследование изменения уровня его метаболита при экспериментальном тиреотоксикозе. Установлено, что концентрация дегидроэпиандростерона сульфата повышается только при более тяжелой форме тиреотоксикоза. В контрольной группе она составляет $50,19 \pm 16,23$; при более тяжелой форме тиреотоксикоза — $132,63 \pm 35,10$ ($p < 0,05$ к контрольной группе), а при более легкой форме — $74,13 \pm 4,81$ нг/мл ($p > 0,05$ к контрольной группе). При введении гексопреналина сульфата животным с тиреотоксикозом уровень дегидроэпиандростерона сульфата не отличается от животных 1-й группы, получавших только тироксин (при более тяжелой форме тиреотоксикоза он составляет $176,04 \pm 45,52$; $p > 0,05$ к 1-й группе, $p < 0,05$ к контрольной группе, а при более легкой форме — $87,09 \pm 5,12$ нг/мл, $p > 0,05$ к 1-й и контрольной группам). Сходные результаты получены и при введении крысам с тиреотоксикозом соталола гидрохлорида (концентрация дегидроэпиандростерона сульфата при более тяжелой форме тиреотоксикоза составляет $165,74 \pm 71,76$; $p > 0,05$ к 1-й группе, $p < 0,05$ к контрольной группе, а при более легкой форме — $87,20 \pm 24,85$ нг/мл, $p > 0,05$ к 1-й и контрольной группам). При введении агониста и антагониста бета-адренорецепторов эутиреоидным крысам уровень дегидроэпиандростерона сульфата не изменяется ($p > 0,05$; данные не приводятся).

При использованной нами экспериментальной модели иммунного ответа наблюдается развитие антителообразования преимущественно на территории регионарного лимфатического узла со значительным увеличением его клеточности в сравнении с отдаленным лимфатическим узлом ($p < 0,05$ по парному t -критерию Стьюдента). В селезенке абсолютное число АОК сопоставимо с

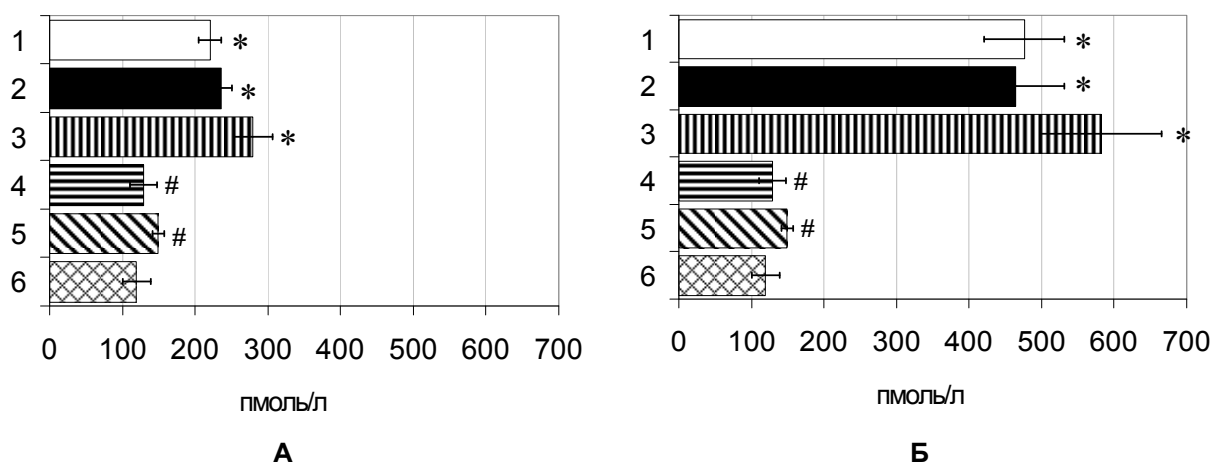


Рис. 1. Изменение концентрации свободного тироксина у крыс, получавших адренергические соединения на фоне тиреотоксикоза, смоделированного введением тироксина в суточной дозе 0,04 (А) и 4 мг/кг (Б). По оси ординат: 1 – тироксин, 2 – тироксин+гексопреналина сульфат, 3 – тироксин+соталола гидрохлорид, 4 – гексопреналина сульфат, 5 – соталола гидрохлорид, 6 – контрольная группа. * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к контрольной группе; # – то же к 1-й группе.

уровнем, характерным для близкого к пороговому в условиях внутривенной или внутрибрюшинной иммунизации по данным литературы [15] (средняя геометрическая числа АОК на орган в контрольной группе — 1153; $\log_{10}$ числа АОК — $3,0619 \pm 0,0960$). Установлено, что при более тяжелой форме тиреотоксикоза число АОК в регионарном лимфатическом узле и его клеточность значительно снижаются (рис. 3). Введение

агониста бета-адренорецепторов при более тяжелой форме тиреотоксикоза не влияет на степень выраженности супрессивного действия тироксина на число АОК в регионарном лимфатическом узле. Неселективный антагонист бета-адренорецепторов отменяет вызванное тиреотоксикозом снижение количества АОК и ЯСК в регионарном лимфатическом узле (см. рис. 3). Поэтому можно считать, что супрессия антителообразования при

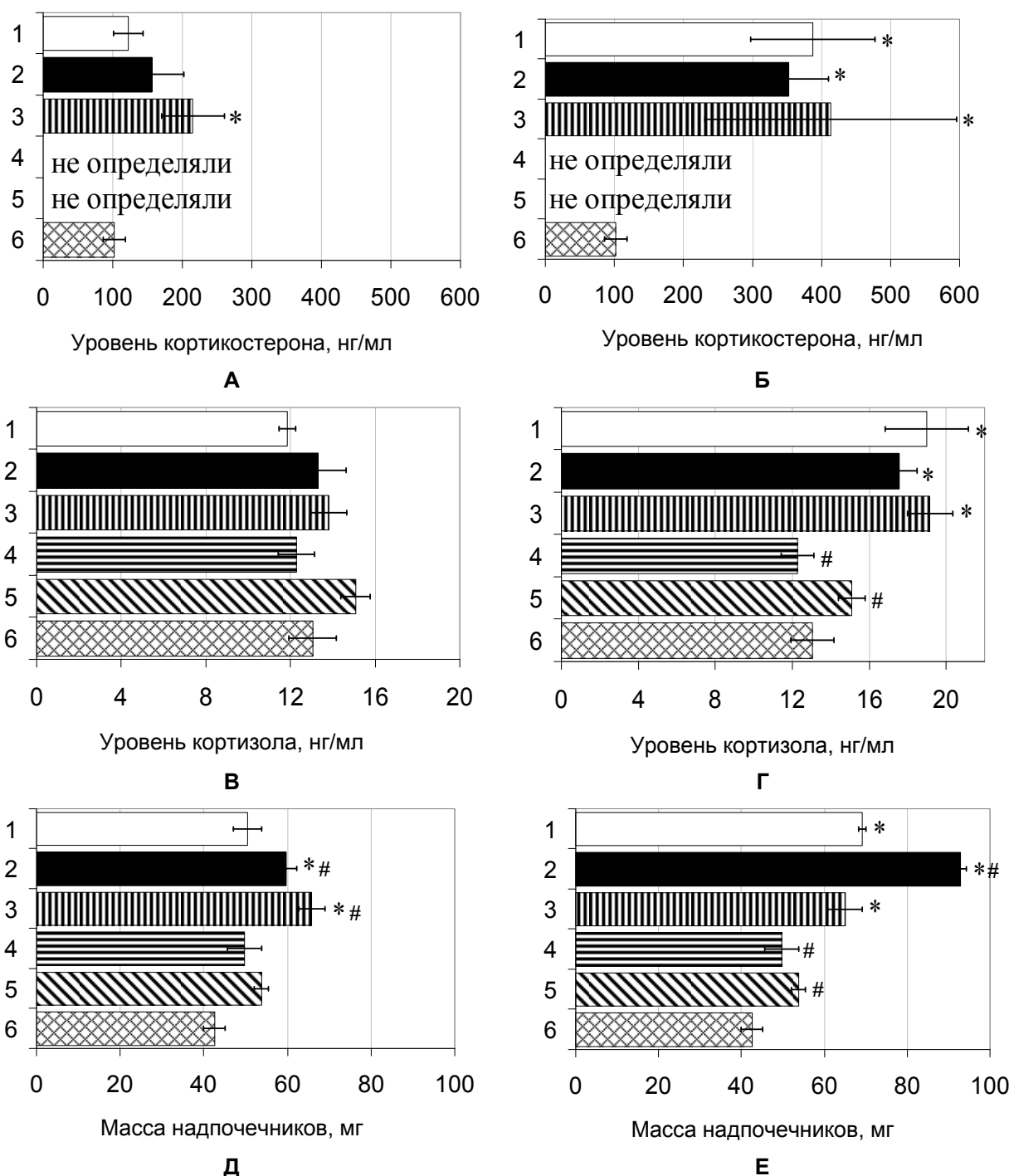


Рис. 2. Изменение уровня кортикостерона (А, Б), кортизола (В, Г) и массы надпочечников (Д, Е) у крыс, получавших адренергические соединения на фоне тиреотоксикоза, смоделированного введением тироксина в суточной дозе 0,04 (А, В, Д) и 4 мг/кг (Б, Г, Е). По оси ординат: 1 – тироксин, 2 – тироксин+гексопреналина сульфат, 3 – тироксин+сotalола гидрохлорид, 4 – гексопреналина сульфат, 5 – сotalола гидрохлорид, 6 – контрольная группа. * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к контрольной группе; # – то же к 1-й группе.

тиреотоксикозе опосредуется через ранее описанное для различных клеток-мишеней усиление повышенными концентрациями тироксина и глюкокортикоидов ответственности на эндогенные катехоламины, связанное с повышением экспрессии бета-адренорецепторов и/или трансдукции

через них сигнала [11, 13, 15]. Выявленные закономерности подтверждаются двухфакторным дисперсионным анализом. Так, отмечается статистически значимый эффект взаимодействия тироксина и соталола гидрохлорида на общее варьирование показателя абсолютного числа АОК

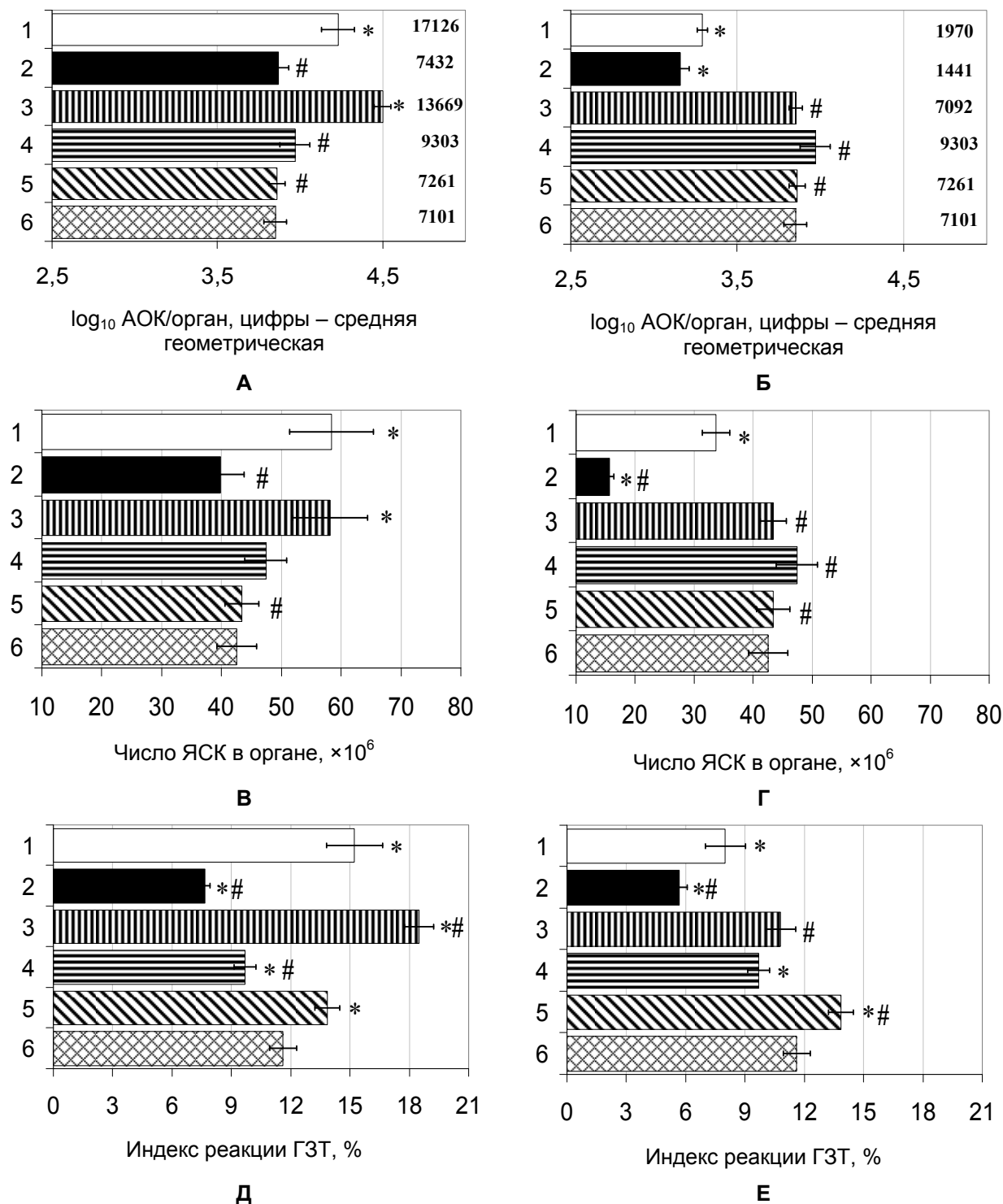


Рис. 3. Изменение абсолютного числа АОК (А, Б) и ЯСК в регионарном лимфатическом узле (В, Г), индекса реакции ГЗТ (Д, Е) на 5-е сутки иммунного ответа у крыс, получавших адренергические соединения на фоне тиреотоксикоза, смоделированного введением тироксина в суточной дозе 0,04 (А, В, Д) и 4 (Б, Г, Е) мг/кг. По оси ординат: 1 – тироксин, 2 – тироксин+гексопrenalина сульфат, 3 – тироксин+соталола гидрохлорид, 4 – гексопrenalина сульфат, 5 – соталола гидрохлорид, 6 – контрольная группа. * – $p < 0,05$ по критерию Дункана к контрольной группе; # – то же к 1-й группе.

в регионарном лимфатическом узле при более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза ($F(1,47) = 33,49$; $p = 0,000001$ для фактора «тироксин», $F(1,47) = 33,36$; $p = 0,000004$ для фактора «сotalолола гидрохлорид» и $F(1,47) = 31,12$; $p < 0,0000001$ для взаимодействия двух факторов в дисперсионном комплексе, сформированном из показателей 1-й, 3-й, 5-й и 6-й групп), что указывает на их выраженный антагонизм.

При более легкой степени тиреотоксикоза число АОК и ЯСК в регионарном лимфатическом узле повышаются (см. рис. 3). Блокада бета-адренорецепторов сotalололом гидрохлоридом на выявленные изменения не влияет. При совместном введении тирокина и агониста бета-адренорецепторов отмечается снижение числа АОК и ЯСК в регионарном лимфатическом узле в сравнении с аналогичными показателями животных 1-й группы, что, по-видимому, связано с супрессивным действием гексопреналина сульфата через сигнальные пути с бета-адренорецепторов. При двухфакторном дисперсионном анализе отмечается статистически значимый эффект взаимодействия факторов «тироксин» и «гексопреналина сульфат» на показатели абсолютного числа АОК в регионарном лимфатическом узле ($F(1,47) = 9,39$; $p = 0,003601$) и числа ЯСК ($F(1,47) = 6,5513$; $p = 0,013756$) в дисперсионных комплексах, сформированных из показателей 1-й, 2-й, 4-й и 6-й групп, что подтверждает антагонизм этих факторов, в то время как взаимодействие факторов «тироксин» и «сotalолола гидрохлорид» отсутствует ($p > 0,05$ в соответствующих дисперсионных комплексах).

При более тяжелой форме тиреотоксикоза выявлена значительная супрессия развития реакции ГЗТ (см. рис. 3). Гексопреналина сульфат при тиреотоксикозе увеличивает выраженность иммуносупрессии. Сotalолола гидрохлорид отменяет супрессивный эффект тиреотоксикоза. Введение тирокина в суточной дозе 0,04 мг/кг приводит к повышению степени выраженности иммунного воспаления при реакции ГЗТ. При введении агониста бета-адренорецепторов совместно с 0,04 мг/кг тирокина наблюдается не только отмена стимуляции реакции ГЗТ, но и существенное снижение ее выраженности в сравнении с контролем. Выявляется статистически значимый эффект взаимодействия факторов «тироксин» и «гексопреналина сульфат» по данным двухфакторного дисперсионного анализа ($F(1,47) = 11,416$; $p = 0,001471$ в дисперсионном комплексе, сформированном из показателей 1-й, 2-й, 4-й и 6-й групп), что подтверждает их выраженный антагонизм. В условиях фармакологической блокады бета-адренорецепторов сotalололом гидрохлоридом при более легкой форме тиреотоксикоза активация реакции ГЗТ еще более выражена. При введении одного агониста бета-адренорецепторов отмечена супрессия реакции ГЗТ, а при введении только антагониста бета-адренорецепторов — стимуляция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при экспериментальном тиреотоксикозе разной степени тяжести у крыс развиваются оппозитные изменения антителообразования и реакции ГЗТ при локальном иммунном ответе на тимусзависимый антиген — стимуляция при более легкой форме и угнетение при более тяжелой. В механизме иммуносупрессии при тяжелой форме тиреотоксикоза может принимать участие повышение уровня глюкокортикоидов. При введении агониста или антагониста бета-адренорецепторов животным с тиреотоксикозом изменения интегральных показателей иммунного ответа существенно модифицируются, что подтверждает участие повышения чувствительности клеток иммунной системы к бета-адренергической регуляции в иммуномодуляции при тиреотоксикозе.

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. Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. Некоторые механизмы влияния экзогенного тирокина на регуляцию иммунного ответа у мышей // Проблемы эндокринологии. — 1984. — Т. 30, № 4. — С. 52–56.
2. Ланин Д.В., Шилов Ю.И. Изменение функций циркулирующего пула нейтрофилов и влияние на них тербуталила сульфата при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестн. Уральской мед. акад. науки. — 2009. — № 2/1. — С. 46–47.
3. Arpin C., Pihlgren M., Fraichard A. Effects of T3Ra1 and T3Ra2 gene deletion on T and B lymphocyte development // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 152–160.
4. Bachmetyev B.A. The usage of irradiation models for analysis of thyroxine immunomodulatory effects *in vivo* // 2nd International Congress ISNIM (Abstracts of 2nd International Congress of International Society for Neuroimmunomodulation, Held at Paestum (Salerno), Italy, 12–17 September, 1993). — ERREBI Falconara, 1993. — P. 269–269.
5. Bachmetyev B.A., Kevorkov N.N. Effects of thyroxine on T and B cell development // 12th European Immunology Meeting, 14–17 June 1994, Barcelona, Abstracts. — Barcelona, 1994. — P. 25–25.
6. Caetano L.C., Brazao V., Filipin Mdel V. Corticosterone evaluation in Wistar rats infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi* during the chronic phase // Exp. Parasitol. — 2011. — Vol. 127, N 1. — P. 31–35.
7. Dorshkind K., Horsemann N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 292–312.
8. Fabris N., Mocchegiani E., Mariotti S. Thyroid function modulates thymic endocrine activity // J.

Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 62, N 3. — P. 474—478.

9. Hodkinson C.F., Simpson E.E., Beattie J.H. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55—70 years // J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 202, N 1. — P. 55—63.

10. Lloyd-MacGilp S.A., Nelson S.M., Florin M. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and corticosteroid action in Lyon hypertensive rats // Hypertension. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1123—1128.

11. Pappas M., Mourouzis K., Karageorgiou H. Thyroid hormone modulates the responsiveness of rat aorta to α_1 -adrenergic stimulation: an effect due to increased activation of β_2 -adrenergic signaling // Int. Angiol. — 2009. — Vol. 28, N 6. — P. 474—478.

12. Ribeiro-Carvalho M.M., Smaniotto S., Neves-dos-Santos S. Triiodothyronine modulates differential

homing of recent thymic emigrants to peripheral lymphoid organs // Scand. J. Immunol. — 2007. — Vol. 66, N 1. — P. 8—16.

13. Ribeiro M.O., Carvalho S.D., Schultz J.J. Thyroid hormone — sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108, № 1. — P. 97—105.

14. Riether C., Kavelaars A., Wirth T. Stimulation of β_2 -adrenergic receptors inhibits calcineurin activity in CD4⁺ T cells via PKA-AKAP interaction // Brain. Behav. Immun. — 2011. — Vol. 25, N 1. — P. 59—66.

15. Shilov Ju.I., Lanin D.V., Shilov S.Ju., Orlova E.G. 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, 2005. — P. 167—191.

Сведения об авторах

Шилов Юрий Иванович — ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ФГБУ науки 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 (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13 ИЭГМ УрО РАН; тел.: (342) 2807442; факс: (342) 2809211; e-mail: jshilov@mail.ru)

Годовалов Анатолий Петрович — 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; e-mail: agodovalov@gmail.com)