

С.Ю. Шилов, Ю.И. Шилов

## ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА И БЛОКАДЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ЭФФЕКТОРНУЮ ФАЗУ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК РЕГИОНАРНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА, МОНОЦИТОВ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермь)

Установлено, что гидрокортизон снижает фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла и перитонеальных мононуклеарных фагоцитов, но не влияет на относительные показатели фагоцитарной активности моноцитов периферической крови в эффекторную фазу иммунного ответа у крыс. Эффекты гидрокортизона значительно модифицируются при введении антагониста бета-адренорецепторов пропранолола гидрохлорида.

**Ключевые слова:** бета-адренергические рецепторы, гидрокортизон, пропранолола гидрохлорид, фагоцитоз, иммунный ответ

## INFLUENCE OF HYDROCORTISONE AND BETA-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKADE IN EFFECTOR PHASE OF THE IMMUNE RESPONSE ON PHAGOCYTOTIC ACTIVITY OF REGIONAL LYMPH NODE CELLS, BLOOD MONOCYTES AND PERITONEAL MACROPHAGES

S.Ju. Shilov, Ju.I. Shilov

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Perm

It was established that hydrocortisone reduces the phagocytic activity of regional lymph node cells and peritoneal mononuclear phagocytes, but does not affect the relative parameters of the phagocytic activity of peripheral blood monocytes in the effector phase of immune response in rats. Effects of hydrocortisone were significantly modified by the administration of beta-adrenoceptor antagonist propranolol hydrochloride.

**Key words:** beta-adrenergic receptors, hydrocortisone, phagocytosis, propranolol hydrochloride, immune response

Адренергические соединения и глюкокортикоиды играют ключевую роль в нейроэндокринной модуляции функций иммунной системы [2, 6]. Регулируя контактные и дистантные межклеточные взаимодействия, глюкокортикоиды и адренергические соединения часто выступают как синергисты в регуляции функций иммунной системы, в частности, они оказывают однонаправленный эффект на продукцию интерлейкина-12, интерферона- $\gamma$  и ряда других цитокинов, переключают цитокиновый профиль с Th1 на Th2 тип [3]. Показано, что в основе синергического взаимодействия с катехоламинами могут лежать индуцированные глюкокортикоидами изменения экспрессии адренорецепторов и трансдукции с них сигнала в различных клетках-мишенях [14]. В клетках гладкой мускулатуры, фибробластах, нейронах доказана возможность модуляции катехоламинами действия глюкокортикоидов на уровне трансактивации внутриклеточных гормонсвязывающих рецепторов [1, 11].

Функциональные последствия реализации взаимодействия эффектов глюкокортикоидов и катехоламинов на уровне иммунной системы изучены недостаточно. Показано, что в условиях блокады бета-адренорецепторов развивается выраженная активация функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток [13]. Иммуномодулирующее действие гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток брюшной полости и периферической крови неиммунизированных крыс существенно

модифицируется в условиях блокады бета-адренорецепторов [12]. Ранее нами показано, что 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 [12]. Учитывая важную роль мононуклеарных фагоцитов как вторичных эффекторов иммунного ответа, представлялось целесообразным оценить изменения их фагоцитарной активности в эффекторную фазу локального иммунного ответа.

**Цель работы** — исследование влияния гидрокортизона и блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу иммунного ответа на фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла, моноцитов крови и перитонеальных макрофагов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент *in vivo* выполнен на 43 крысах-самцах популяции Wistar средней массой 235 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». Для индукции иммунного ответа всех животных сенсibilизировали эритроцитами барана ( $2 \times 10^9$  клеток подкожно в подошвенную поверхность правой стопы). На 4-е сутки после сенсibilизации вводили разрешающую дозу антигена ( $2 \times 10^9$  эритроцитов подкожно в подошвенную поверхность правой стопы, 0,1 мл изотонического раствора NaCl — левой контрольной стопы). Для оценки иммуномодулирующего действия гидрокортизона в условиях блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу локального иммунного ответа животным 1-й группы вводили однократно внутривенно гидрокортизона ацетат («ИмБио», Россия) в дозе 50 мг/кг массы тела. Крысам 2-й группы вводили пропранолола гидрохлорид («Обзидан», ISIS PHARMA GmbH, Германия, 4 инъекции по 5 мг/кг массы тела подкожно с интервалом 3 ч). Крысам 3-й группы вводили гидрокортизон на фоне блокады бета-адренорецепторов пропранолола гидрохлоридом по вышеприведенным схемам (1-я инъекция пропранолола — за 30 мин до введения гидрокортизона). Крысы 4-й группы не получали препаратов. Препараты вводили на 4-е сутки иммунного ответа (гидрокортизон — за 3 ч до введения разрешающей дозы эритроцитов барана, 1-я инъекция пропранолола — за 30 мин до введения гидрокортизона). Выбор доз и схем введения препаратов основывался на ранее проведенных исследованиях [12]. Через 24 ч после введения разрешающей дозы антигена (5-е сутки эксперимента) животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом, оценивали фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла, клеток перитонеального смыва и лейкоцитов периферической крови по отношению к формализованным эритроцитам барана.

Для оценки фагоцитарной активности лейкоцитов в пластиковые микропробирки (завод «Медполимер», Санкт-Петербург) вносили 25 мкл гепаринизированной крови и 25 мкл суспензии формализованных эритроцитов барана (ФЭБ,  $100 \times 10^6$  клеток/мл) на забуференной среде (ЗС, среда 199 с добавлением 10 мМ HEPES и 2 мМ L-глутамин). Пробы инкубировали 20 мин при 37 °С. Результаты оценивали микроскопически по ранее описанным показателям [13]. Для оценки фагоцитарной активности клеток лимфатического узла и перитонеального смыва, использовали ранее описанный метод [12]. В микропробирках (АО «Медполимер», Санкт-Петербург) смешивали 20 мкл суспензии клеток ( $10 \times 10^6$  ЯСК/мл) перитонеального смыва или подколенных лимфатических узлов, 40 мкл ФЭБ ( $100 \times 10^6$  эритроцитов/мл на ЗС) и 20 мкл аутоплазмы. Пробы инкубировали 20 мин при 37 °С. Результаты оценивали микроскопически на препаратах, окрашенных по Романовскому.

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики и апостериорного критерия Дункана (post-hoc Duncan's test) для множественного сравнения между группами. Результаты в большинстве таблиц

и рисунков представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение гидрокортизона в эффекторную фазу локального иммунного ответа приводит к значительному снижению относительных и абсолютных показателей фагоцитарной активности мононуклеарных клеток регионарного лимфатического узла (табл. 1). В условиях блокады бета-адренорецепторов индуцированное введение гидрокортизона снижает относительных показателей фагоцитарной активности клеток регионарного лимфатического узла отменяется. Однако в абсолютном выражении показатели фагоцитарной активности клеток остаются сниженными, вследствие уменьшения суммарного абсолютного количества мононуклеарных фагоцитов (табл. 1). Не исключено, что сохранение снижения абсолютных параметров фагоцитоза в регионарном лимфатическом узле в сочетании с восстановлением до уровня контроля относительных показателей при совместном введении пропранолола гидрохлорида и гидрокортизона связано, с одной стороны, с независимостью от функциональной экспрессии бета-адренорецепторов эффектов глюкокортикоидов на процессы рекрутирования в этом органе мононуклеарных фагоцитов. С другой стороны, отмена иммуносупрессивного эффекта гормона на фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла по относительным показателям при введении пропранолола гидрохлорида указывает на важный вклад индуцированного гидрокортизоном изменения экспрессии бета-адренорецепторов и/или трансдукции с них сигнала в регуляцию фагоцитарной активности на уровне отдельной клетки. Введение одного пропранолола гидрохлорида не приводит к статистически значимым изменениям относительных и абсолютных параметров фагоцитоза, а также суммарного числа мононуклеарных фагоцитов в регионарном лимфатическом узле (табл. 1). Таким образом, экспериментальная блокада бета-адренорецепторов отменяет супрессивное действие гидрокортизона в условиях его введения в эффекторную фазу локального иммунного ответа на фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла по относительным параметрам, не отменяя снижения их общего количества в этом органе и абсолютных показателей фагоцитоза.

Установлено, что выраженные изменения относительных показателей фагоцитарной активности моноцитов периферической крови при введении одного гидрокортизона и в комбинации с бета-блокатором пропранололом в сравнении с контролем отсутствуют (табл. 2). Общее количество моноцитов в крови при введении только одного гидрокортизона увеличивается и сопровождается статистически значимым повышением абсолютного числа моноцитов, не участвующих в фагоцитозе (табл. 2). Этот эффект отменяется при блокаде

**Таблица 1**  
**Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу локального иммунного ответа на относительные и абсолютные показатели суммарной фагоцитарной активности клеток регионарного лимфатического узла**

Группа	Экспериментальное воздействие	Число животных	Относительное число участвующих в фагоцитозе клеток, %	Относительное число объектов фагоцитоза, захваченных одним фагоцитом	Абсолютное число участвующих в фагоцитозе клеток, $\times 10^6$	Абсолютное число захваченных объектов фагоцитоза, $\times 10^6$	Абсолютное число всех мононуклеарных фагоцитов, $\times 10^6$
1	Гидрокортизон	11	31,27 $\pm$ 2,82*	0,44 $\pm$ 0,05*	1,526 $\pm$ 0,232*	2,108 $\pm$ 0,332*	4,78 $\pm$ 0,65*
2	Пропранолол	11	56,30 $\pm$ 3,93	0,90 $\pm$ 0,13	5,228 $\pm$ 0,850	8,919 $\pm$ 2,102	8,90 $\pm$ 1,15
3	Гидрокортизон+пропранолол	12	47,17 $\pm$ 3,86 <sup>a</sup>	0,70 $\pm$ 0,07 <sup>a</sup>	1,985 $\pm$ 0,419 <sup>a, б</sup>	2,999 $\pm$ 0,710 <sup>a, б</sup>	4,08 $\pm$ 0,67 <sup>a, б</sup>
4	Без введения препаратов	9	51,44 $\pm$ 3,06	0,75 $\pm$ 0,09	5,188 $\pm$ 0,913	7,898 $\pm$ 1,869	9,96 $\pm$ 1,53

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по критерию Дункана по отношению к животным 4-й группы; <sup>a</sup> – то же между 3-й и 1-й группами; <sup>б</sup> – то же между 3-й и 2-й группами. Все абсолютные показатели представлены из расчета на весь лимфатический узел.

**Таблица 2**  
**Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу локального иммунного ответа на относительные и абсолютные показатели фагоцитарной активности моноцитов периферической крови**

Группа	Экспериментальное воздействие	Число животных	Относительное число участвующих в фагоцитозе клеток, %	Относительное число объектов фагоцитоза, захваченных одним фагоцитом	Абсолютное число участвующих в фагоцитозе клеток	Абсолютное число захваченных объектов фагоцитоза	Абсолютное число не участвующих в фагоцитозе клеток	Абсолютное число всех моноцитов
1	Гидрокортизон	11	42,45 $\pm$ 4,95	0,61 $\pm$ 0,08	758,2 $\pm$ 186,6	1126,7 $\pm$ 288,9	1068,5 $\pm$ 306,3*	1827 $\pm$ 435*
2	Пропранолол	11	57,94 $\pm$ 4,37	1,10 $\pm$ 0,17	489,4 $\pm$ 85,9	943,1 $\pm$ 215,0	387,3 $\pm$ 90,5	857 $\pm$ 164
3	Гидрокортизон+пропранолол	12	44,31 $\pm$ 5,86	0,63 $\pm$ 0,12 <sup>б</sup>	384,6 $\pm$ 80,9	525,5 $\pm$ 108,9	491,0 $\pm$ 108,2 <sup>a</sup>	876 $\pm$ 156 <sup>a</sup>
4	Без введения препаратов	9	53,78 $\pm$ 9,69	0,85 $\pm$ 0,16	422,0 $\pm$ 102,8	665,5 $\pm$ 161,5	387,1 $\pm$ 94,7	809 $\pm$ 119

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по критерию Дункана по отношению к животным 4-й группы; <sup>a</sup> – то же между 3-й и 1-й группами; <sup>б</sup> – то же между 3-й и 2-й группами. Все абсолютные показатели представлены из расчета на 1 мкл крови.

**Таблица 3**  
**Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу локального иммунного ответа на относительные и абсолютные показатели перитонеальных мононуклеарных фагоцитов**

Группа	Экспериментальное воздействие	Число животных	Относительное число участвующих в фагоцитозе клеток, %	Относительное число объектов фагоцитоза, захваченных одним фагоцитом	Абсолютное число участвующих в фагоцитозе клеток, $\times 10^6$	Абсолютное число захваченных объектов фагоцитоза, $\times 10^6$	Абсолютное число всех мононуклеарных фагоцитов, $\times 10^6$
1	Гидрокортизон	11	63,75 $\pm$ 3,65*	1,48 $\pm$ 0,13*	7,437 $\pm$ 0,987*	17,735 $\pm$ 2,978*	11,656 $\pm$ 1,540*
2	Пропранолол	11	79,37 $\pm$ 2,76	2,09 $\pm$ 0,31	21,744 $\pm$ 3,102	57,755 $\pm$ 12,061	27,352 $\pm$ 3,811
3	Гидрокортизон + пропранолол	12	78,75 $\pm$ 1,93 <sup>a</sup>	2,22 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>	17,571 $\pm$ 3,146 <sup>a</sup>	47,239 $\pm$ 8,338 <sup>a</sup>	22,418 $\pm$ 4,004 <sup>a</sup>
4	Без введения препаратов	9	83,87 $\pm$ 2,66	2,25 $\pm$ 0,31	17,789 $\pm$ 2,844	43,654 $\pm$ 4,968	21,687 $\pm$ 3,867

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по критерию Дункана по отношению к животным 4-й группы; <sup>a</sup> – то же между 3-й и 1-й группами; <sup>б</sup> – то же между 3-й и 2-й группами. Все абсолютные показатели представлены из расчета на всю брюшную полость.

бета-адренорецепторов. Таким образом, влияние гидрокортизона на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови минимально, хотя, гормон оказывает выраженное супрессивное действие на фагоцитарную активность их более зрелых потомков - мононуклеарных фагоцитов регионарного лимфатического узла.

Исследование клеточного состава брюшной полости при введении гидрокортизона в эффекторную фазу иммунного ответа показывает, что гормон значительно снижает абсолютное количество перитонеальных мононуклеарных фагоцитов (табл. 3). Введение одного пропранолола гидрохлорида не влияет на вышеуказанные показатели. При введении гидрокортизона на фоне блокады бета-адренорецепторов выявляется полная отмена действия гормона на количество мононуклеарных фагоцитов. При введении одного гидрокортизона наблюдается значительное снижение интегральных относительных и абсолютных показателей фагоцитарной активности перитонеальных мононуклеарных фагоцитов, статистически значимо отменяющееся при введении пропранолола гидрохлорида (табл. 3). Полученные результаты указывают на то, что супрессивное действие гидрокортизона на поглотительную активность мононуклеарных фагоцитов, по-видимому, обусловлено глюкокортикоид-индуцированным повышением функциональной экспрессии бета-адренорецепторов и супрессивным действием через них эндогенных катехоламинов, поскольку фармакологическая блокада этих рецепторов отменяет эффекты гормона, существенно не влияя на показатели фагоцитоза у животных, не получавших гормон (табл. 3). Через этот механизм, по-видимому, реализуется как непосредственное угнетение поглотительной активности перитонеальных мононуклеарных фагоцитов, о чем свидетельствует отмена пропранололом депрессии относительных показателей, так и снижение их количества, возможно, связанное с угнетением эмиграции из кровяного русла моноцитов, на что указывают данные литературы [5, 15], а также выявленное в настоящей работе параллельное увеличение количества моноцитов в периферической крови. Известно, что глюкокортикоиды регулируют взаимодействие моноцитов с эндотелием посткапиллярных венул, модулируя на генетическом уровне при участии ядерных транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB экспрессию молекул клеточной адгезии, хемокинов и провоспалительных цитокинов [9, 10].

Важно подчеркнуть, что полученные в настоящей работе результаты указывают на выраженные отличия действия гидрокортизона, пропранолола и их комбинации на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови и их потомков — перитонеальных мононуклеарных фагоцитов и фагоцитирующих клеток регионарного лимфатического узла. Наименее значительные изменения выявлены при исследовании фагоцитарной активности моноцитов периферической крови. На уровне регионарного лимфатического

узла гидрокортизон угнетает фагоцитоз. Блокада бета-адренорецепторов отменяет этот эффект по относительным параметрам, но вследствие сохраняющегося снижения общего количества клеток не влияет на выраженность индуцированного гормоном снижения абсолютных показателей фагоцитоза. В брюшной полости гидрокортизон как снижает количество мононуклеарных фагоцитов, так и оказывает значительный супрессивный эффект на их поглотительную активность. Эти эффекты гормона практически полностью отменяются при блокаде бета-адренорецепторов.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что в последние годы существенно изменились представления о путях активации клеток системы мононуклеарных фагоцитов и направлениях их дифференцировки, которые во многом определяются природой активирующих сигналов и цитокиновым микроокружением. Наряду с классическим описаны альтернативный и тип II активации макрофагов [7]. Глюкокортикоиды и IL-4 — важнейшие индукторы альтернативного типа активации макрофагов. Моноциты периферической крови — гетерогенная популяция клеток. При исследовании с использованием адоптивной системы переноса на мышах процессов моноцитарного хоминга и дифференцировки *in vivo* выявлено две субпопуляции моноцитов периферической крови. Моноциты первой субпопуляции с фенотипом CX(3)CR1<sup>low</sup>CCR2<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup> активно рекрутировались в зоны воспаления, а второй — с фенотипом CX(3)CR1<sup>hi</sup>CCR2<sup>-</sup>Gr1<sup>-</sup> — в невоспаленную ткань. Обе субпопуляции были способны к дифференцировке в дендритные клетки *in vivo*. По уровню экспрессии CX(3)CR1 также охарактеризованы две субпопуляции человеческих моноцитов: CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> и CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты со сходным с мышинными моноцитами фенотипом и способностью к хомингу [4]. Рассмотренные выше данные указывают на различия свойств потомков моноцитов крови в зоне развития иммунного ответа (регионарный лимфатический узел) и в зоне, не вовлеченной в него (брюшная полость). Как указывалось выше, в нашем эксперименте блокада бета-адренорецепторов не отменяет индуцированное гидрокортизоном снижение числа мононуклеарных фагоцитов в регионарном лимфатическом узле, но полностью восстанавливает число перитонеальных мононуклеарных фагоцитов.

В системе *in vitro* показано, что дексаметазон в комбинации с 1α, 25-дигидрооксивитамином D<sub>3</sub> усиливает дифференцировку незрелых человеческих дендритных клеток моноцитарного происхождения в дендритные клетки, способные секретировать IL-10 и обладающие выраженной супрессивной активностью по отношению пролиферативному Т-клеточному ответу в смешанной культуре лимфоцитов [8].

В целом полученные результаты указывают на важную роль адренергической регуляции в модуляции функций мононуклеарных фагоцитов глюкокортикоидами, реализующуюся через



повышение этими гормонами чувствительности клеток к эндогенным катехоламинам, связанное с описанным в литературе повышением экспрессии бета-адренорецепторов и/или трансдукции с них сигнала в различных клетках-мишенях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что гидрокортизон снижает фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла и перитонеальных мононуклеарных фагоцитов, но не влияет на относительные показатели фагоцитарной активности моноцитов периферической крови в эффекторную фазу иммунного ответа у крыс. Эффекты гидрокортизона значительно модифицируются при введении антагониста бета-адренорецепторов пропранолола гидрохлорида.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.P. Interactions between corticosteroids and beta-adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161 (Iss. 3, Suppl. S). — P. S188–S196.
2. Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view // *Brain Behav. Immun.* — 2007. — Vol. 21 (1). — P. 34–44.
3. Elenkov I.J. Neuroendocrine control of Th1 and Th2 responses: Clinical implications // *Immunendocrinology in Health and Disease* / Ed. by Geenen V., Chrousos V.P. / Informa Healthcare — New York: Marcel Dekker, Inc., 2004. — P. 647–672.
4. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties // *Immunity.* — 2003. — Vol. 19 (1). — P. 71–82.
5. Kamal A.M., Flower R.J., Perretti M. An overview of the effects of annexin 1 on cells involved in the inflammatory process // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* — 2005. — Vol. 100(Suppl. I). — P. 39–47.
6. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W. et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune

function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions // *Brain Res. Rev.* — 1997. — Vol. 23 (1–2). — P. 79–133.

7. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* — 2003. — Vol. 73 (2). — P. 209–212.
8. Pedersen A.E., Gada M., Walter M.R., Claesson M.H. Induction of regulatory dendritic cells by dexamethasone and  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  // *Immunol. Lett.* — 2004. — Vol. 91 (1). — P. 63–69.
9. Pitzalis C., Pipitone N., Perretti M. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 966 (1). — P. 108–118.
10. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353 (16). — P. 1711–1723.
11. Schmidt P., Holsboer F., Spengler D.  $\beta_2$ -Adrenergic receptors potentiate glucocorticoid receptor transactivation via G protein  $\beta\gamma$ -subunits and the phosphoinositide 3-kinase pathway // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15 (4). — P. 553–564.
12. 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: Nova Science Publishers, Inc., 2005. — P. 167–191.
13. Shilov Ju.I., Orlova E.G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response // *Immunol. Lett.* — 2003. — Vol. 86 (3). — P. 229–233.
14. Taylor D.R., Hancox R.J. Interactions between corticosteroids and beta agonists // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55 (7). — P. 595–602.
15. Tommasini I., Cantoni O. Dexamethasone promotes toxicity in U937 cells exposed to otherwise nontoxic concentrations of peroxynitrite: pivotal role for lipocortin 1-mediated inhibition of cytosolic phospholipase A2 // *Mol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 65(4). — P. 964–972.

### Сведения об авторах

**Шилов Станислав Юрьевич** — младший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; тел.: (342) 2807442; факс: (342) 2809211; e-mail: stshilov@mail.ru)  
**Шилов Юрий Иванович** — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; тел.: (342) 2807442; факс: (342) 2809211; e-mail: jshilov@mail.ru)