

Влияние агонистов адренорецепторов на продукцию цитокинов при развитии иммунного ответа

Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г., Данилец М.Г., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Лигачева А.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» (НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга), 634028, г.Томск, проспект Ленина, 3

Изучали влияние агонистов альфа- и бета-адренорецепторов на выработку цитокинов спленоцитами мышей-гибридов F_1 (СВАхС57В1/6) при развитии гуморального иммунного ответа. Было показано, что применение фенилэфрина вызывало подавление продукции ФНО- α и ИЛ-1 β , при этом наблюдалось повышение выработки ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- γ после иммунизации. Введение изопротеренола иммунизированным мышам вызывало снижение продукции ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 в ранние сроки после иммунизации, но при этом отмечалось усиление выработки ФНО- α , ИЛ-1 β и ИФН- γ .

Ключевые слова: альфа- и бета-адреномиметики, цитокины, гуморальный иммунный ответ

Введение

На сегодняшний день накопилось немало доказательств о тесной взаимосвязи между нервной и иммунной системой [4, 10, 11]. Они работают скоординированно и вместе реагируют на изменения окружающей среды. Прямой «диалог» между нервной и иммунной системами осуществляется через холин- и адренергические волокна и окончания в лимфоидных органах, а также через специализированные рецепторы к медиаторам и гормонам на иммунокомпетентных клетках [10].

В норме и при различных патологических состояниях адренергические соединения играют ведущую роль в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы. Катехоламины, выделяющиеся нервными окончаниями, воздействуют на функциональную активность иммунокомпетентных клеток и синтез ими цитокинов [4, 16]. Из литературы известно, что повышение продукции катехоламинов при различных состояниях может приводить к ингибции продукции ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12 [8, 11]. При этом катехоламины усиливают выработку ИЛ-10 и ИЛ-4 [11]. Баланс цитокинов определяет тип и длительность иммунного ответа, а также контролирует пролиферацию клеток, гемопоэз, воспаление и другие процессы [2, 3]. Кроме того цитокины обеспечивают согласованность действий нервной и иммунной системы [2]. Однако в условиях специфического окружения при локальных ответах эффекты катехоламинов на продукцию цитокинов могут быть различными. В связи с этим целью работы явилось исследование влияния агонистов адренорецепторов на продукцию цитокинов при развитии гуморального иммунного ответа.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 126 мышах-самках гибридах F_1 (СВАхС57В1/6) в возрасте 2–2,5 мес., массой 18–20 г, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (сертификат имеется). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Животных иммунизировали внутрибрюшинно корпускулярным тимусзависимым антигеном — эритроцитами барана (ЭБ), полученными из ЗАО «ЭКОлаб» (Россия). Одной группе животных ($n = 40$) за 3–5 мин до иммунизации и через 6 часов после воздействия вводили подкожно альфа-адреномиметик фенилэфрин (мезатон, ОАО «Дальхимфарм», Россия) в дозе 5 мг/кг, другой ($n = 40$) — бета-адреномиметик изопротеренол («Sigma», США) в дозе 2 мг/кг. Непосредственно перед использованием препараты растворяли в стерильном физиологическом растворе. В качестве контроля ($n = 40$) использовали иммунизированных животных, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Мышей умерщвляли в CO_2 -камере. Забор материала для исследований осуществляли на 1, 4, 7 и 10 сут. после иммунизации ЭБ. В качестве фона использовали интактных мышей ($n = 6$) соответствующего пола и возраста.

Поводилось изучение уровней цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в супернатантах спленоцитов экспериментальных животных. Для получения спленоцитов ткань селезенки измельчали в стеклянном гомогенизаторе в среде 199 (ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия), содержащей 40 мкг/мл гентамицина (ОАО «Дальхимфарм», Россия) и 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) («HyClone», США). Полученные клетки центрифугировали и дважды отмывали средой 199 с 5% ЭТС. Осадок ресуспендировали в полной культуральной среде (ПРС) следующего состава: 90% среды RPMI-1640 (ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия), 10% ЭТС, предварительно инактивированной теплом (56°C, 30 мин), 2 mM L-глутамин («Sigma», США), 10 mM HEPES («Sigma», США), 40 мг/л гентамицина, 25 мкМ 2-меркаптоэтанол («Sigma», США), после чего подсчитывали количество жизнеспособных клеток в суспензии с трипановым синим в камере Горяева с помощью световой микроскопии [1]. Количество жизнеспособных спленоцитов доводили до концентрации 2×10^6 клеток/мл и инкубировали в ПРС в течение 20 часов при 37°C, 5% CO_2 и 100% влажности воздуха при добавлении к части спленоцитов конканавалина А (Кон А) («Sigma», США) 5 мкг/мл, а к части — липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* Serotype 055:B5 («Sigma», США) 10 мкг/мл.

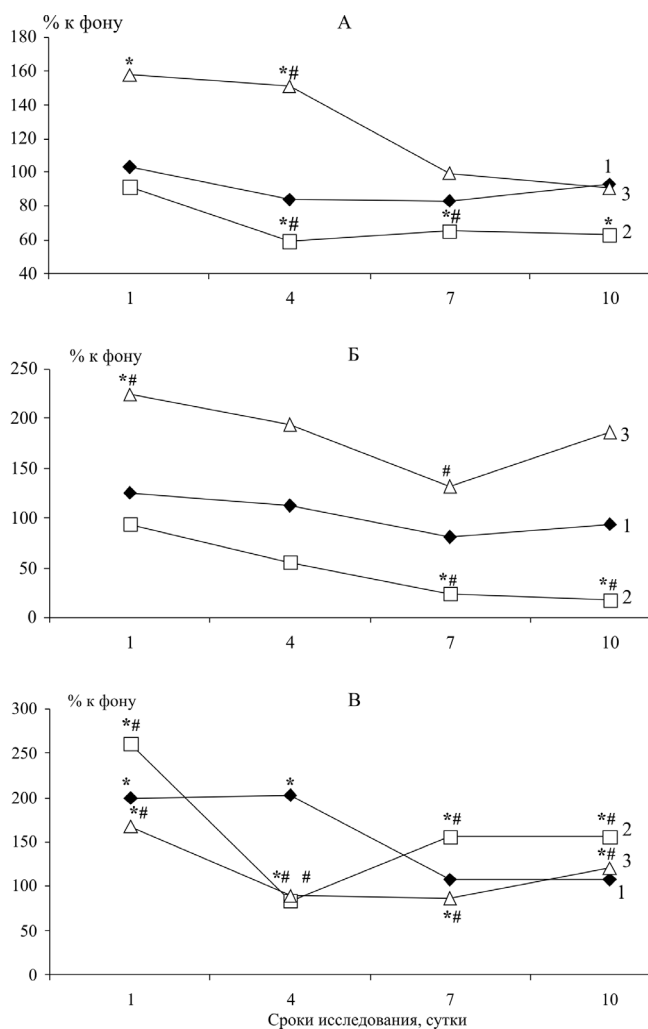


Рис. 1. Динамика продукции ИЛ-1β (А), ФНО-α (Б) и ИЛ-6 (В) спленocyтaми иммунизированных мышeй-гибридов F₁(СВАхС57Вl/6) (1), на фоне введения альфа- (2), либо бeта-адрeномимeтика (3). Здeсь и на рис. 2, 3: по оси абсцисс – сроки исследования (сутки), по оси ординат – содержание цитокинов в супернатантах спленocyтa (в процентах от уровня интактных животных); * – p<0,05 по сравнению с фоном; # – p<0,05 по сравнению с контролем.

ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 определяли в супернатантах спленocyтa, стимулированных ЛПС, а ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, и ИЛ-10 – при добавлении к спленocyтaм Кон А иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «eBioscience» (Австрия) согласно методическим указаниям, прилагаемым к наборам, и анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производства ЗАО «Пикон» (Россия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета статистических программ Statistica for Windows (версия 5.0) с предварительной оценкой нормальности распределения и использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Введение фенилэфрина приводило к снижению продукции ИЛ-1β спленocyтaми иммунизированных мышeй во все сроки наблюдения, причем на 4-е и 7-е сут. эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение выработки исследуемого цитокина в группе мышeй с введением альфа-адрeномимeтика по сравнению с контро-

Количество ИЛ-1β в культуральных супернатантах спленocyтa (% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	103,66	84,14	83,16	92,92
Мезатон	91,26	59,64	65,49	63,25
Изопротеренол	157,64	150,95	99,66	90,63

Количество ФНО-α в культуральных супернатантах спленocyтa (% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	126,13	112,91	80,78	93,39
Мезатон	93,99	55,85	24,32	18,32
Изопротеренол	224,02	193,99	132,58	186,19

Количество ИЛ-6 в культуральных супернатантах спленocyтa (% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	199,10	201,68	107,50	107,05
Мезатон	260,58	83,65	155,65	155,43
Изопротеренол	167,64	88,91	85,67	120,49

лем, а с 4-х по 10-е сут. опыта – относительно исходного уровня. Применение изопротеренола, напротив, стимулировало продукцию ИЛ-1β в ранние сроки после иммунизации. Так, на 1-е и 4-е сут. эксперимента отмечалось достоверное увеличение продукции цитокина спленocyтaми по сравнению с фоновой группой, а по сравнению с контролем – только на 4-е сут. опыта (рис. 1, А).

Применение фенилэфрина вызывало подавление выработки другого провоспалительного цитокина – ФНО-α. Причем введение альфа-адрeномимeтика достоверно снижало продукцию исследуемого цитокина как по сравнению с группой только иммунизированных животных, так и с исходным уровнем на 7-е и 10-е сут. эксперимента. Введение изопротеренола усиливало продукцию ФНО-α спленocyтaми иммунизированных мышeй на 1-е и 7-е сут. относительно контроля, а на 1-е сут. и по сравнению с исходным уровнем (рис. 1, Б).

Введение фенилэфрина приводило к волнообразной динамике выработки ИЛ-6 спленocyтaми иммунизированных мышeй. Так, на 1-е, 7-е и 10-е сут. наблюдения в этой экспериментальной группе отмечалось повышение продукции исследуемого цитокина, а на 4-е – снижение

Количество ИФН- γ
в культуральных супернатантах спленоцитов
(% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	89,09	69,14	103,19	95,39
Мезатон	101,64	123,72	99,24	100,79
Изопротеренол	128,55	146,05	127,17	106,63

Количество ИЛ-2
в культуральных супернатантах спленоцитов
(% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	94,14	108,35	88,22	98,94
Мезатон	123,44	67,23	104,71	135,85
Изопротеренол	74,88	90,59	86,41	119,07

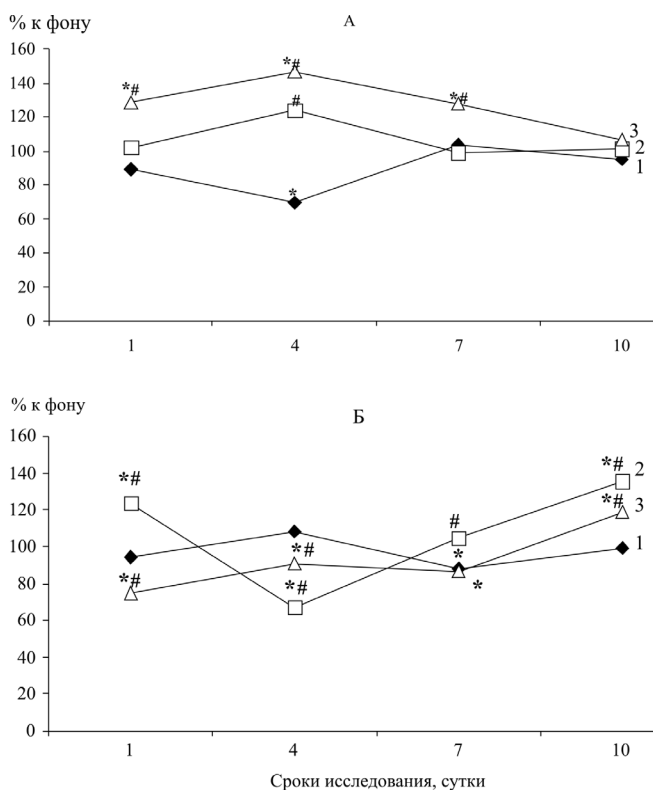


Рис. 2. Динамика продукции ИФН- γ (А) и ИЛ-2 (Б) спленоцитами иммунизированных мышей-гибридов F₁(СВАхС57В1/6) (1), на фоне введения альфа- (2), либо бета-адреномиметика (3).

его выработки как по сравнению с контролем, так и с фоном. Применение изопротеренола угнетало продукцию ИЛ-6 спленоцитами иммунизированных мышей с 1-х по 7-е сут. опыта, однако на 10-е сут. эксперимента выработка исследуемого цитокина в группе животных с введением бета-адреномиметика была статистически значимо выше как по сравнению с контролем, так и с фоном (рис. 1, В).

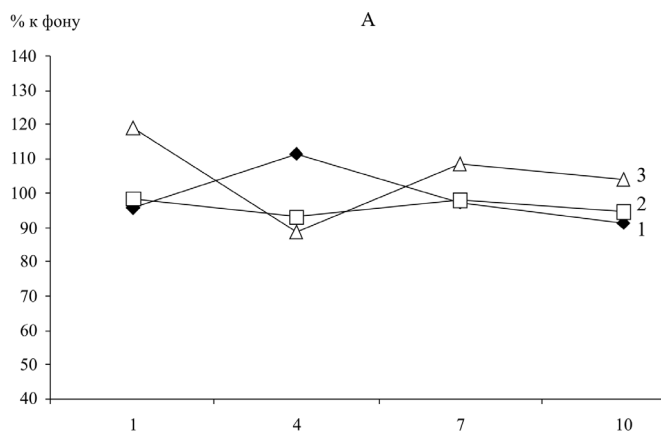
В группе мышей, получивших фенилэфрин и ЭБ, отмечалось повышение выработки ИФН- γ только на 4-е сут. опыта. Введение изопротеренола приводило к усилению продукции исследуемого цитокина спленоцитами иммунизированных мышей с 1-х по 7-е сут. наблюдения как по сравнению с контролем, так и с фоном (рис. 2, А).

Введение фенилэфрина и ЭБ подавляло выработку ИЛ-2 относительно фоновых и контрольных значений на 4-е сут. опыта, но в остальные сроки наблюдения продукция исследуемого цитокина спленоцитами этой экспериментальной группы усиливалась. Применение изопротеренола значительно снижало выработку ИЛ-2 спленоцитами иммунизированных мышей. Необходимо отметить, что продукция ИЛ-2 была ниже в этой экспериментальной группе на 1-е и 4-е сут. по сравнению с контрольными значениями, а с 1-х по 7-е сут. — с исходным уровнем. Однако на 10-е сут. опыта наблюдалось повышение выработки ИЛ-2 в группе иммунизированных мышей, получивших изопротеренол, как по сравнению с контролем, так и с фоном (рис. 2, Б).

Введение фенилэфрина, так же как и изопротеренола, не оказывало существенного влияния на выработку ИЛ-4 спленоцитами иммунизированных животных (рис. 3, А).

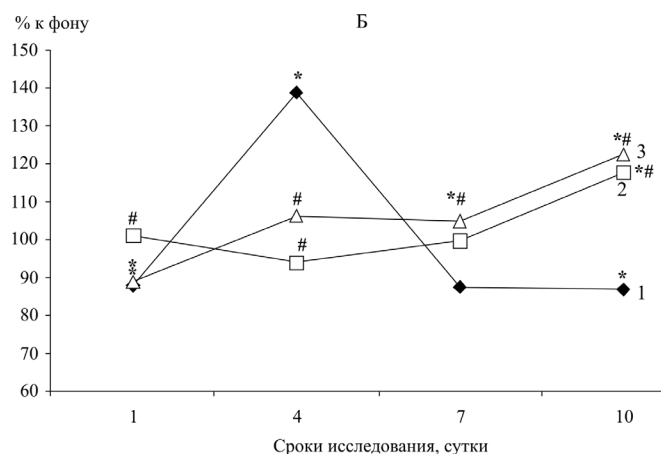
Как показали наши исследования, введение фенилэфрина предотвращало падение выработки ИЛ-10 спленоцитами иммунизированных мышей на 1-е сут. опыта, но снижало продукцию исследуемого цитокина на 4-е сут. по сравнению с контролем. При этом уровень ИЛ-10 в группе с введением альфа-адреномиметика был достоверно выше на 10-е сут. исследования как относительно контрольных, так и фоновых значений. Применение изопротеренола вызывало снижение продукции ИЛ-10 спленоцитами иммунизированных мышей в ранние сроки после иммунизации, но повышало его выработку на 7-е и 10-е сут. как по сравнению с контролем, так и с фоном (рис. 3, Б).

В нашем исследовании иммунизация ЭБ приводила к снижению выработки спленоцитами мышей ИФН- γ и ИЛ-2, и повышению — ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 в ранние сроки после введения ЭБ. Применение альфа-адреномиметика фенилэфрина и ЭБ вызывало подавление продукции ФНО- α и ИЛ-1 β на протяжении всего периода наблюдения, однако при этом наблюдалось повышение выработки ИЛ-2, ИЛ-6 — на 1-е, 7-е и 10-е сут. после иммунизации, ИЛ-10 — на 1-е и 10-е сут., ИФН- γ — на 4-е сут. Хотя альфа-адренорецепторы экспрессируются только на отдельных видах клеток (перитонеальные и альвеолярные макрофаги, гемопоэтические клетки), модуляция как альфа₁-, так и альфа₂-адренорецепторов может приводить к изменению параметров иммунного ответа [9]. Введение изопротеренола иммунизированным мышам вызывало снижение продукции ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 в ранние сроки после иммунизации, но при этом отмечалось усиление выработки ФНО- α , ИЛ-1 β и ИФН- γ , а в поздние сроки наблюдения — ИЛ-2, ИЛ-6 и



Количество ИЛ-4
в культуральных супернатантах лимфоцитов
(% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	95,79	111,51	97,45	91,28
Мезатон	98,28	93,3	98,1	94,78
Изопротеренол	119,04	88,85	108,72	104,13



Количество ИЛ-10
в культуральных супернатантах спленоцитов
(% от фона)

Экспериментальные группы животных	Сроки исследования, сутки			
	1	4	7	10
Контроль	87,95	138,79	87,55	87,0
Мезатон	101,08	94,09	99,79	117,76
Изопротеренол	88,9	106,04	104,88	122,57

Рис. 3. Динамика продукции ИЛ-4 (А) и ИЛ-10 (Б) спленоцитами иммунизированных мышей-гибридов F₁(СВАхС57В1/6) (1), на фоне введения альфа- (2), либо бета-адреномиметика (3).

ИЛ-10. Как было показано ранее, изопротеренол активирует путь цАМФ-протеинкиназа А, ингибирует продукцию ИЛ-2 Т-клетками и негативно регулирует экспрессию рецепторов для ИЛ-2 и трансферрина [5]. Повышение симпатического влияния и эндогенной продукции катехоламинов у мышей селективными альфа₂-адренорецепторными антагонистами или применением экзогенных катехоламинов, бета-адренорецепторных агонистов приводит к ингибции продукции ФНО-α, ИЛ-12 и ИФН-γ, подавляя развитие Th1-клеток и способствуя развитию Th2 [9, 10, 11, 14]. Однако, в целом, подавляющие или стимулирующие эффекты агонистов адренорецепторов на продукцию цитокинов и функции иммунокомпетентных клеток в условиях развития гуморального иммунного ответа могут быть связаны с несколькими факторами, такими, как: наличие антигена, присутствие в микросреде провоспалительных медиаторов, таких, как субстанция Р, кортикотропин-рилизинг гормон и гистамин, выделяющихся сенсорными нейронами и тучными клетками, состояние активации или дифференцировки макрофагов, которые могут определить реактивность бета-адренорецепторного ответа, экспрессию альфа-адренорецепторов и костимуляторных молекул, таких, как В7.2 [6, 7, 10, 15].

Список литературы

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. — Томск: Изд-во ТГУ, 1992. — 272 с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб., 2008. — 552 с.
3. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике // Медицинский академический журнал. — 2013. — № 1 (13). — С. 7–22.
4. Bellinger D.L., Lorton D. Autonomic Regulation of Cellular Immune Function // Autonomic Neuroscience. — 2014. — Vol. 182. — P. 15–41.
5. Cui H., Green R.D. Regulation of the cAMP-elevating effects of isoproterenol and forskolin in cardiac myocytes by treatments that cause increases in cAMP // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 307(1). — P. 119–126.
6. Delgado M., Sun W., Leceta J., Ganea D. VIP and PACAP differentially regulate the costimulatory activity of resting and activated macrophages through the modulation of B7.1 and B7.2 expression // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163. — P. 4213–4223. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/764395>
7. Ding M., Hart R.P., Jonakait G.M. Tumor necrosis factor-alpha induces substance P in sympathetic ganglia through sequential induction of interleukin-1 and leukemia inhibitory factor // J. Neurobiol. — 1995. — Vol. 28. — P. 445–454.
8. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 290–303.
9. Elenkov I.J., Hasko G., Kovacs K.J., Vizi E.S. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by

selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice // J. Neuroimmunol. — 1995. — Vol. 61. — P. 123–131.

10. Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos G.P. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1996. — Vol. 108. — P. 374–381.

11. Hasko G., Szabo C., Nemeth Z.H. et al. Stimulation of β -adrenoceptors inhibits endotoxin-induced IL-12 production in normal and IL-10 deficient mice // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 88. — P. 57–61.

12. Lorton D., Bellinger D.L., Schaller J.A. et al. Altered Sympathetic-to-Immune Cell Signaling via β 2-Adrenergic Receptors in Adjuvant Arthritis // Clinical and Developmental Immunology. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1–17.

13. Lubahn C.L., Lorton D., Schaller J.A. et al. Bellinger Targeting α - and β -adrenergic receptors differentially shifts Th1, Th2, and inflammatory cytokine profiles in immune organs to attenuate adjuvant arthritis // Immunol. — 2014. — Vol. 139. — P. 1–17. URL: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00346>

14. Szelenyi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice // J. Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 103. — P. 34–40.

15. Theoharides T.C., Singh L.K., Boucher W. et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 403–413.

16. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells // Neuropsychobiology. — 2012. — Vol. 65. — P. 12–19.

Поступила 06.07.2015

References

1. Gol'dberg E.D., Dygaj A.M., Shahov V.P. Metody kul'tury tkani v gematologii. — Tomsk: Izd-vo TGU. 1992. — 272 s.

2. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. — SPb., 2008. — 552 s.

3. Simbircev A.S. Dostizhenija i perspektivy ispol'zovanija rekombinantnyh citokinov v klinicheskoj praktike // Medicinskij akademicheskij zhurnal. — 2013. — № 1 (13). — S. 7–22.

4. Bellinger D.L., Lorton D. Autonomic Regulation of Cellular Immune Function // Autonomic Neuroscience. — 2014. — Vol. 182. — P. 15–41.

5. Cui H., Green R.D. Regulation of the cAMP-elevating effects of isoproterenol and forskolin in cardiac myocytes by treatments that cause increases in cAMP // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 307(1). — P. 119–126.

6. Delgado M., Sun W., Leceta J., Ganea D. VIP and PACAP differentially regulate the costimulatory activity of resting and activated macrophages through the modulation of B7.1 and B7.2 expression // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163. — P. 4213–4223. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/764395>

7. Ding M., Hart R.P., Jonakait G.M. Tumor necrosis factor-alpha induces substance P in sympathetic ganglia through sequential induction of interleukin-1 and leukemia inhibitory factor // J. Neurobiol. — 1995. — Vol. 28. — P. 445–454.

8. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 290–303.

9. Elenkov I.J., Hasko G., Kovacs K.J., Vizi E.S. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice // J. Neuroimmunol. — 1995. — Vol. 61. — P. 123–131.

10. Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos G.P. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1996. — Vol. 108. — P. 374–381.

11. Hasko G., Szabo C., Nemeth Z.H. et al. Stimulation of β -adrenoceptors inhibits endotoxin-induced IL-12 production in normal and IL-10 deficient mice // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 88. — P. 57–61.

12. Lorton D., Bellinger D.L., Schaller J.A. et al. Altered Sympathetic-to-Immune Cell Signaling via β 2-Adrenergic Receptors in Adjuvant Arthritis // Clinical and Developmental Immunology. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1–17.

13. Lubahn C.L., Lorton D., Schaller J.A. et al. Bellinger Targeting α - and β -adrenergic receptors differentially shifts Th1, Th2, and inflammatory cytokine profiles in immune organs to attenuate adjuvant arthritis // Immunol. — 2014. — Vol. 139. — P. 1–17. URL: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00346>

14. Szelenyi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice // J. Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 103. — P. 34–40.

15. Theoharides T.C., Singh L.K., Boucher W. et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 403–413.

16. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells // Neuropsychobiology. — 2012. — Vol. 65. — P. 12–19.

Received 06.07.2015

The effect adrenoceptor agonists on product cytokines in development immune response

Sherstoboev E.Yu., Shitikova O.G., Danilets M.G., Masnaya N.V., Trofimova E.S., Ligacheva A.A.

FSBSI «Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg».

3, Lenina Avenue, 634028-Tomsk, Russia,

The influence of alpha- and beta-adrenoceptor agonists on cytokine production by splenocytes of mice-hybrids F_1 (CBAXC57Bl/6) in the development of humoral immune response was studied. It was shown that the use of phenylephrine inhibited of TNF- α and IL-1 β production, while there was the increase of IL-2, IL-6, IL-10, and IFN- γ secretion after immunization. The isoproterenol administration in immunized mice resulted in the decrease of IL-2, IL-6 and IL-10 production in early terms after immunization, but it was observed the increase of TNF- α , IL-1 β and IFN- γ production.

Key words: alpha- and beta-adrenoceptor agonists, cytokines, humoral immune response