

УДК 613.863

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА
В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ**

Т.Н. Замай, А.С. Замай*

Работа посвящена исследованию интенсивности энергообмена, скорости роста клеточной массы и внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в нормальных клетках в условиях воздействия стрессогенных факторов и в трансформированных клетках асцитной карциномы Эрлиха. Выявлено, что рост клеточной массы в ранние сроки адаптации к стрессогенным факторам происходит на фоне снижения общего энергообмена ткани. Предполагается, что рост клеточной массы становится возможным благодаря перераспределению энергетических потоков внутри клетки и подавлению синтеза специфических белков. Рассматривается регуляторная роль Ca^{2+} в этих процессах.

Живой организм – функциональная саморегулирующаяся система, находящаяся в состоянии постоянного приспособления к изменяющимся условиям окружающей среды. Изменения окружающей среды могут стать для клеток, составляющих организм, стрессом и вызвать нарушение их гомеостаза, которое, в свою очередь, активирует системы, ответственные за адаптацию и восстанавливающие гомеостаз.

Выявляется несколько уровней регуляции клеточного гомеостаза. В первую очередь, в ответ на действие стрессогенного фактора возбуждаются адренергические центры головного мозга, вызывающие значительное увеличение секреции рилизинг-факторов и нейромедиаторов, следствием чего становится повышенное выделение тропных гормонов, глюкокортикоидов и катехоламинов [13].

Эти внешние сигналы переводят функциональное состояние клетки на новый уровень метаболизма, адекватный силе и длительности действия стрессогенного фактора. У организма в новых условиях функционирования возникает потребность в активации специфической физиологической функции. Эта возросшая физиологическая потребность активирует генетический аппарат, в результате чего формируется адаптивный ответ в виде гипертрофии, увеличивающей мощность системы, ответственной за адаптацию. Иногда управляющий сигнал активирует пролиферативную способность клеток и возникает гиперплазия. Однако и в том, и в другом случае, основная цель адаптации - увеличение мощности лимитирующей в условиях действия стрессогенного фактора функции организма.

Причина, по которой происходит формирование адаптивного ответа в виде гиперплазии, стала понятной благодаря теории клеточного стресса, предложенной Н.И. Тодоровым [14]. Согласно данной теории, предположительной причиной гиперплазии может стать подавление трансляции белка в клетке под влиянием стрессогенного фактора.

Действительно, в настоящее время не подвергается сомнению, что стресс может подавлять синтез белка в клетке [5], поскольку в этом процессе задействованы основные метаболические, энергетические и информационные потоки. Очевидно, что повреждение любого из этих потоков в той или иной мере должно отразиться на интенсивности трансляции [10]. А так как все клеточные функции зависят от оптимального соотношения белков, естественно, что подавление трансляции становится реальной угрозой для клеточного гомеостаза.

Согласно теории клеточного стресса [14], в ответ на нарушение белкового гомеостаза вследствие подавления синтеза белка в клетке формируется функциональная система, направленная на восстановление трансляции. Вначале происходит мобилизация резервов, позволяющая клетке запустить синтез компонентов белоксинтезирующего аппарата. Иногда этого оказывается достаточно для реставрации оптимального уровня трансляции белка [8]. Однако если эти процессы не смогли восстановить необходимый уровень синтеза белка, то клетка начинает производить белки только для своих внутренних нужд, невзирая на потребности целого организма [6]. Одновременно активируются процессы транскрипции для создания de novo белоксинтезирующего аппарата. Причем восстановление белоксинтезирующего аппарата может стать даже избыточным [7], в результате чего возникает избыточная активация внутриклеточного метаболизма и увеличение массы клетки (гипертрофия). При продолжении воздействия стрессогенного фактора, подавляющего трансляцию, активируются процессы удвоения ДНК и всех компонентов, обеспечивающих транскрипцию, репликацию, репарацию и рекомбинацию [9]. За этим следует деление клетки или возникает полиплоидия. Вступление в клеточный цикл – фундаментальный процесс клеток по нормализации белкового гомеостаза. Если подавление трансляции будет продолжаться, то полный цикл клеточной адаптации будет повторяться, заканчиваясь следующим делением [10].

Однако до настоящего времени механизм активации процесса клеточного деления в условиях подавления трансляции остается неизвестным. Нет ответа также на вопрос о том, возможен ли переход клеток от состояния контролируемой пролиферации, индуцированной стрессом, в состояние неконтролируемой про-

* © Т.Н. Замай, А.С. Замай, Красноярский государственный университет, 2005.

лиферации, наблюдаемой в условиях канцерогенеза. Другими словами, способен ли стресс индуцировать малигнизацию ткани?

Во время стресса на уровне клетки разыгрывается конфликт между потребностями организма и неспособностью клетки удовлетворить эти возросшие потребности. Причина конфликта заключается в том, что в условиях стресса клетка должна активировать процессы биосинтеза, способные увеличить мощность физиологических систем для борьбы со стрессом. Сигнал о возросших потребностях организма поступает клетке в виде избыточной ее стимуляции гормонами и нейромедиаторами. Но клетка, находясь в условиях подавления трансляции, не способна должным образом активировать свои функциональные возможности для удовлетворения возросших потребностей организма. Вероятно, эти два обстоятельства могут приводить к закономерному итогу: клетка под влиянием постоянного стимула извне и в условиях подавленной трансляции начинает производить только те белки, которые запускают процесс ее деления. То есть в условиях подавленного синтеза белка клетка не только не в состоянии производить белки на экспорт, но она не может синтезировать даже свои специфические белки, в результате чего становится малодифференцированной. Возможно, именно такие события могут приводить к малигнизации ткани. Однако такой сценарий развития событий является лишь предположением, требующим экспериментального подтверждения.

Помимо этого, остается много и других невыясненных вопросов. И, в первую очередь, неясно, что служит непосредственной причиной подавления процессов трансляции при стрессе – конформационные нарушения компонентов белоксинтезирующего комплекса, недостаток энергетических ресурсов или искаженный регуляторный сигнал. Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо проанализировать функциональное состояние всех систем, нарушение которых может стать потенциальной причиной подавления трансляционных процессов. Первая наиболее реальная причина подавления трансляции – недостаток энергетических ресурсов. Вторая потенциальная причина – нарушение регуляции метаболических процессов в клетке в условиях стресса. Поэтому целью данной работы стало сопоставление интенсивности энергообмена, роста клеточной массы и внутриклеточной концентрации одного из основных клеточных регуляторов – Ca^{2+} в нормальных клетках (дифференцированных и малодифференцированных) в условиях действия стрессогенного фактора и в трансформированных клетках асцитной карциномы Эрлиха.

Материалы и методы исследований

Объектом исследования служили белые беспородные крысы-самцы массой 150-200 г и белые беспородные мыши-самцы массой 20-30 г. Адаптацию к холоду, алкоголю и электромагнитному полю проводили согласно методикам, описанным ранее [1,2,3].

В качестве трансформированных клеток использовались асцитные клетки карциномы Эрлиха, изолированные на 5-16-е сутки после внутрибрюшинной их трансплантации в количестве 3 млн клеток. Определение потребления кислорода гомогенатами головного мозга, корковой и мозговой зон почек и бурой жировой ткани осуществляли по методу, изложенному ранее [1]. Определение активности Na, K-АТФазы в головном мозге, корковой и мозговой зонах почки и бурой жировой ткани проводили согласно методу, опубликованному в [4]. Подсчитывали количество асцитных клеток в камере Горяева. Концентрацию внутриклеточного кальция в асцитных клетках определяли с помощью флуоресцентного зонда FURA-2AM на спектрофлуориметре Aminco Bowman Series 2, Thermo Spectronic (USA) [12]. Концентрацию Ca^{2+} в клетках головного мозга оценивали химическим методом с помощью наборов «Reanal».

Результаты и обсуждение

Подавление синтеза специфических белков в тканях, испытывающих стресс, происходит, по-видимому, только в ранние сроки адаптации. Так, в наших исследованиях в условиях адаптации к холоду наблюдалось двукратное падение активности Na, K-АТФазы в почках в течение первых двух недель (рис.1). Na, K-АТФаза в этой ткани относится к разряду специфических белков, выполняющих в почках функцию концентрирования мочи и выведения из организма конечных продуктов метаболизма, на обеспечение работы которой затрачивается до 40 % всего потребляемого почкой кислорода. По нашему мнению, двукратное снижение активности фермента в почках под влиянием холода могло произойти вследствие снижения валового количества фермента, т.е. из-за подавления синтеза белка. В пользу такого вывода свидетельствуют наши данные о неизменности свойств Na, K-АТФазы в почках контрольных и адаптированных к холоду крыс. Наиболее реальной причиной снижения синтеза Na, K-АТФазы, по-видимому, является недостаток энергетических резервов, вызванный снижением энергообмена, о чем свидетельствует уменьшение скорости потребления кислорода мозговой и корковой зонами почки в этот период (табл. 1).

Однако парадоксально, что, несмотря на снижение общего энергообмена, масса почек начинает увеличиваться практически сразу под влиянием адаптации к холоду (табл. 2). Причем рост массы ткани осуществляется за счет ее сухой части, содержание воды в почках на протяжении всей адаптации не изменяется.

Таким образом, наши данные подтвердили высказанные Тодоровым [10] и Меерсоном [5] утверждения о том, что под влиянием стресса происходит подавление синтеза одних белков (специфических), но стимулируется синтез других белков, вероятно, это компоненты белоксинтезирующего аппарата и белки теплового шока, т.е. трансляция становится направленной. По мере развития адаптационных процессов синтез всех

белков восстанавливался даже избыточно, о чем свидетельствовала значительная активация Na, К-АТФазы в почках в период долговременной адаптации к холоду (рис.1).

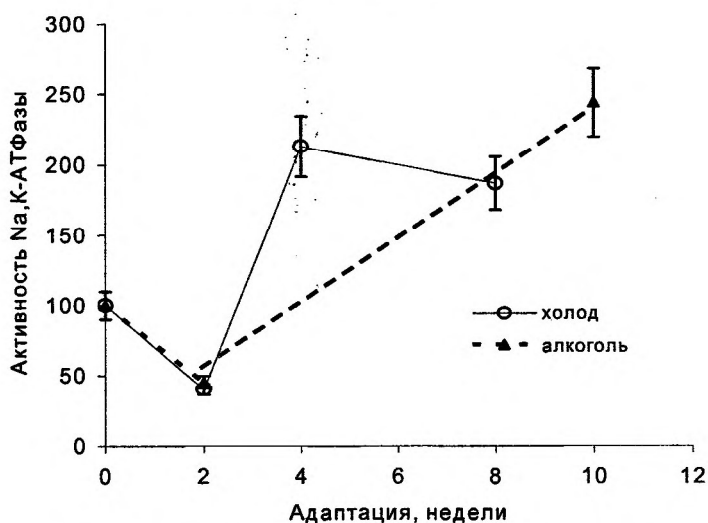


Рис. 1. Динамика изменения активности Na, К-АТФазы при адаптации к холоду (мозговая зона почки) и алкоголю (головной мозг)

Таблица 1

Влияние адаптации к холоду на потребление кислорода зонами почки

Зоны почки	Количество поглощенного O ₂ , мкмоль на г ткани			
	Контроль	Адаптация 2 недели	Адаптация 4 недели	Адаптация 16 недель
Кора	1,51±0,09 (n=20)	1,28±0,09*	1,39±0,13 (n=10)	1,71±0,09*
Мозговая зона	1,16±0,10 (n=20)	0,98±0,08*	1,14±0,08 (n=10)	1,40±0,08*

Примечание: * P<0,05

Таблица 2

Относительная масса зон почек и бурой жировой ткани при адаптации крыс к холоду

Показатель	Ткань	Контроль	Адаптация		
			2 недели	4 недели	9 недель
Масса относительно массы тела, %	Кора почки	0,43±0,02 (n=10)	0,49±0,02* (n=8)	0,49±0,03* (n=8)	0,48±0,02* (n=8)
	Мозговая зона почки	0,12±0,004 (n=10)	0,14±0,009* (n=8)	0,14±0,010* (n=8)	0,15±0,010* (n=8)
	Бурый жир	0,1±0,001 (n=20)	0,15±0,001* (n=10)	1,7±0,01* (n=10)	1,6±0,002* (n=10)

Примечание: * P<0,02

Изменения, происходящие в почках, скорее всего, универсальны и сопровождают адаптацию организма к разным стрессогенным факторам. Так, подобные изменения наблюдались нами в головном мозге крыс и при адаптации к алкоголю. Ранние сроки характеризовались сниженным потреблением кислорода и подавлением активности Na, К-АТФазы, а длительная алкогольная интоксикация сопровождалась значительной активацией фермента (на 144 %) (рис.1). Активация Na, К-АТФазы и увеличение потребления кислорода бурой жировой тканью отмечалась также после 4- недельной адаптации крыс к холоду, хотя увеличение массы этой ткани начиналось практически сразу же после начала воздействия этого стрессогенного фактора (табл.2).

По-видимому, сроки адаптации к разным факторам среды определяются специфичностью стрессогенного фактора, его длительностью и силой, поскольку при исследовании адаптации к электромагнитному полю мы обнаружили активацию дыхания и повышенную активность Na, К-АТФазы в головном мозге крыс уже через три недели адаптации (табл. 3).

Активность Na,K-АТФазы в бурой жировой ткани (БЖТ) при адаптации к холоду и головном мозге крыс при адаптации к электромагнитному полю (ЭМП)

Показатель	Ткань	Контроль	Адаптация	
			Холод	ЭМП
Na,K-АТФаза, мкмоль Рн/мг белка/ч	БЖТ	не выявляется (n=10)	0,7±0,08 (n=8)	
	Мозг	8,7±0,8 (n=10)	12,8 ±0,5* (n=8)	15,7±0,8* (n=8)

Примечание: * P<0,02

Таким образом, в целом данные наших исследований согласуются с теорией Тодорова о том, что стресс подавляет синтез специфических белков. По нашему мнению, одним из наиболее реальных претендентов на роль фактора, лимитирующего трансляцию, является снижение энергетических ресурсов, поскольку во всех случаях падение количества специфического белка, определенного по его активности, сопровождалось уменьшением потребления кислорода, а, как известно, трансляция белка – энергозависимый процесс.

Тем не менее, неясен вопрос о том, почему в одних условиях развивается адаптация в виде гипертрофии, а в других – в виде гиперплазии. Можно предположить, что стрессогенные факторы, не обладающие ярко выраженным повреждающим эффектом, действуя на ткани, состоящие из дифференцированных клеток с низким пролиферативным потенциалом, не способны инициировать в них пролиферацию. В наших экспериментах это мозговая и корковая зоны почек на холоде, головной мозг под влиянием алкоголя, холода и электромагнитного поля. Однако те же самые стрессогенные факторы в тканях с высоким пролиферативным потенциалом активируют митотические процессы. Это относится, прежде всего, к бурой жировой ткани. Под влиянием адаптации к холоду преадипоциты начинают очень быстро пролиферировать, в результате масса бурой жировой ткани возрастает (табл. 2).

Однако если стрессогенный фактор обладает повреждающим эффектом, тогда активируются процессы, направленные на стремление клетки справиться с блокадой трансляции при помощи процессов деления. Это происходит и в тех тканях, которые не обладают способностью к пролиферации, например клетки миокарда, в которых обнаруживается полиплоидия после перенесенного стресса. Тем не менее, прямых доказательств того, что в дифференцированных клетках под влиянием стресса могут запускаться процессы пролиферации, нет, поскольку в миокарде присутствуют и незрелые недифференцированные клетки.

Остается загадкой, каким образом осуществляется регуляция перехода клетки из состояния стрессовой блокады трансляции белка к пролиферации. Есть многочисленные данные о том, что в регуляции функционального состояния клеток немаловажную роль играют катионы кальция. Повышение катионов кальция в цитозоле в течение нескольких часов инициирует в клетках митотические процессы. Помимо этого, катионы кальция регулируют в клетке также множество других, иногда и противоположных процессам пролиферации, эффектов, таких как апоптоз и некроз [11]. Очевидно, что тонкие механизмы участия катионов кальция в регуляции функционального состояния клетки в настоящее время еще недостаточно изучены.

Для выяснения роли Ca^{2+} в регуляции функционального состояния клетки в условиях стресса, подавляющего трансляцию и стимулирующего гипертрофию и пролиферацию, а также в условиях неконтролируемого деления клеток нами начаты сравнительные исследования. Для исследования были выбраны:

- а) ткани, состоящие из зрелых дифференцированных клеток с низким потенциалом пролиферации, находящиеся под влиянием стрессогенного фактора (головной мозг);
- б) ткани, включающие в себя незрелые недифференцированные, быстро пролиферирующие клетки, находящиеся под влиянием стрессогенного фактора (бурая жировая ткань);
- в) ткани, состоящие из незрелых недифференцированных, быстро пролиферирующих, не испытывающих стресс клеток (эмбриональные ткани);
- г) недифференцированные асцитные клетки опухоли Эрлиха, находящиеся в состоянии неконтролируемой пролиферации.

В настоящее время нами подробно изучено содержание катионов кальция в асцитных клетках в разные стадии роста опухоли Эрлиха, характеризующихся неодинаковой скоростью пролиферации. Кинетика роста асцитной опухоли Эрлиха, полученная в наших экспериментах, представлена на рис.2. Видно, что число клеток асцитной карциномы Эрлиха наиболее быстро увеличивалось на 5-8-е сутки после трансплантации опухоли. Затем в течение 8-11 суток прирост клеток несколько замедлялся, а на 12-е сутки их количество в опухоли было даже снижено по сравнению с предыдущим периодом. Очевидно, что данный период характеризовался массовой гибелью опухолевых клеток либо путем апоптоза, либо путем некроза по причинам нам пока неизвестным. Однако в последующем (13-16-е сутки) вновь наблюдался прирост числа асцитных клеток в опухоли. Таким образом, митотическая активность клеток асцитной карциномы Эрлиха была неодинаковой в разные фазы развития опухоли.

В зависимости от динамики роста опухоли изменялась концентрация катионов кальция в асцитных клетках (рис.3). Так, внутриклеточное содержание Ca^{2+} в асцитных клетках в течение 5-7 суток после трансплантации опухоли было практически одинаковым и составляло примерно 160 ± 10 нМ. На 8-10-е сутки содержание Ca^{2+} в асцитных клетках снижалось, а на 12-е сутки неожиданно увеличилось почти в 3 раза и затем постепенно к 16-м суткам упало примерно до 98 ± 8 нМ. Сопоставление изменений концентрации внутриклеточного кальция в асцитных клетках с ростом опухоли Эрлиха подтверждает роль этих катионов в регуляции неконтролируемой пролиферации.

Нами установлено, что адаптация к алкоголю также увеличивала в клетках головного мозга содержание катионов кальция, однако в этом случае повышение концентрации катионов кальция в цитозоле не сопровождалось ускорением пролиферации. Очевидно, что в нормальных и трансформированных клетках имеются свои особенности регуляции клеточного деления.



Рис.2. Динамика роста асцитной опухоли Эрлиха. По оси абсцисс – сутки после трансплантации опухоли, по оси ординат – число асцитных клеток

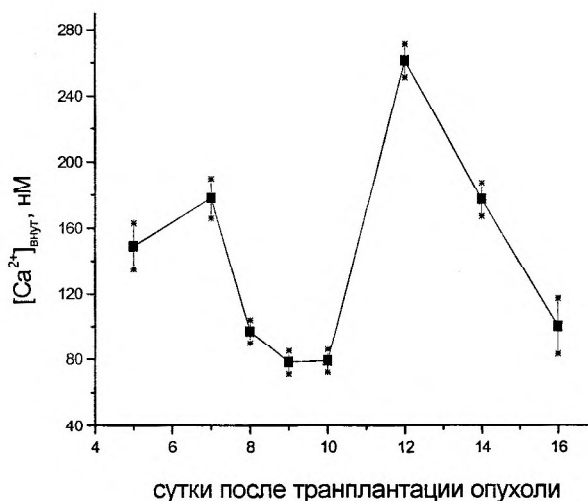


Рис.3. Изменение содержания внутриклеточного кальция в асцитных клетках карциномы Эрлиха в процессе роста опухоли

Заключение

Проблема регуляции клеточной пролиферации – фундаментальная проблема биологии. Актуальность проблемы возрастает в связи широким распространением, особенно в последние годы, заболеваний, вызванных неконтролируемым делением клеток (рак, атеросклероз и др.). Особую важность приобретает эта проблема в связи с тем, что одной из причин, усиливающих пролиферативные процессы, служит стресс, действию которого подвержена значительная часть нашего общества, независимо от социального положения.

Согласно теории клеточного стресса, подавление синтеза белка в условиях стресса приводит к активации пролиферативных процессов, целью которых является восстановление белкового гомеостаза, а стало быть, и гомеостаза в целом. Длительное подавление белкового синтеза может запустить многократное повторение цикла клеточного деления. Можно предположить, что именно таким образом стресс может стать причиной неконтролируемого деления.

Отсюда возникает несколько проблем. Первая проблема заключается в поиске непосредственной причины подавления синтеза белка в условиях стресса. Это необходимо для того, чтобы по возможности предотвратить ненужную пролиферацию клеток и таким образом избежать возможного развития канцерогенеза в организме, находящемся в состоянии стресса. Вторая проблема заключается в объяснении механизмов, запускающих процессы деления клеток в условиях стресса. И третья, очень важная проблема заключается в объяснении того, каким образом контролируемая пролиферация переходит в разряд неконтролируемой.

Предварительно проведенные нами исследования на значительном количестве объектов показали, что возможной причиной подавления белкового синтеза в условиях воздействия стрессогенного фактора является снижение энергообмена, в регуляции которого немаловажную роль играют катионы кальция. Однако роль Ca^{2+} в регуляции процессов энергообмена и клеточного деления требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Замай Т.Н. Особенности функционирования Са-насоса саркоплазматического ретикулаума миокарда крыс в условиях адаптации к электромагнитному полю / Т.Н. Замай, А.С. Замай, Е.В. Немцева //Бюл. эксп. биол. и мед. -2002. -Т. 134, №12. -С. 164-166.
2. Замай Т.Н. Влияние альдостерона на водно-солевой обмен бурой жировой ткани / Т.Н. Замай, Л.Н. Медведев //Физиологический журнал СССР им. Сеченова. -1993. –Т.123, №3. -С.36-41.

3. Замай Т.Н. Влияние алкогольной интоксикации на содержание воды и активность Na,K-АТФазы и Са-АТФазы в головном мозге крыс / Т.Н. Замай, Н.М. Титова и др. //Бюл. эксп. биол. и мед. -2002. –Т.134, №12. -С. 167-169.
4. Медведев Л.Н. Активность Na,K-АТФазы в почках и уровень 3,5,3-триодотиронина в плазме в плазме крыс при адаптации к холоду / Л.Н. Медведев, Т.Н. Замай //Вопросы медицинской химии. -1985. -Т. 31, вып. 3. -С.135-140.
5. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев. - М.: Наука, 1993.159 с.
6. Митрохин Ю.И. Динамика биосинтеза компонентов белоксинтезирующего аппарата печени крыс на этапе восстановления трансляции, ингибированной циклогексимидом / Ю.И. Митрохин, С.Т. Сизова, М.Н. Гутникова, Н.И. Тодоров //Биохимия. -1988. -Т.53, вып.12. -С. 2033-2041.
7. Сизова С.Т. Функциональная активность компонентов белоксинтезирующего аппарата гепатоцитов в процессе восстановления биосинтеза белка, ингибированного циклогексимидом / С.Т. Сизова, Ю.И. Митрохин, М.Н. Гутникова, Н.И. Тодоров //Биохимия. -1983. -Т.48, вып. 2. -С. 211-218.
8. Тодоров И.Н. Состояние полирибосом как отражение функционального взаимодействия систем трансляции и транскрипции в процессе восстановления биосинтеза белка, ингибированного циклогексимидом / И.Н. Тодоров, П.Я. Смалько, А.П. Галкин //Биохимия. -1977. -Т.42, вып.12. -С.2149-2159.
9. Тодоров И.Н. Стимуляции репликации ДНК в клетках печени крыс как результат ингибирования синтеза белков / И.Н. Тодоров, П.Я. Байков, Л.И. Сидоренко и др. //Доклады АН СССР. -1978. -Т.239, №5. -С.1255-1258.
10. Тодоров Н.И. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / Н.И. Тодоров, Г.И. Тодоров. - М.: Наука, 2003. – С. 471.
11. Cullen Peter J., Lockyer Peter J. Integration of calcium and RAS signaling. // Reviews Molecular Cell Biology. - 2002. -V.3. P. 339 -348.
12. Grinkievicz Y., Poenie M., Tsien R.I. //J. Biol. Chem. -1985. -V.260. P. 340-3450.
13. Hochacka Peter W., Somero George N. Biochemical Adaptation. Mechanism and process in physiological evolution. Oxford. University Press. 2002. 466 p.
14. Todorov I.N. Mechanisms cell stability: Subcellular and molecular aspects. N.Y.: Nova Sci. Publ., 1995. 255 p.

CELL'S HOMEOSTASIS REGULATION UNDER THE STRESS

T.N. Zamay, A.S. Zamay

The level of the energy exchange, the growth of cell's quantity and intracellular calcium of normal cells under influence of the stress, and transformed Erlich's cells are compared in this work. It is shown, that during the early adaptation term the cellular mass goes up, and at the same time the general energy exchange of the tissue is reduced. Probably this is possible owing to redistribution of the energy streams in the cell and suppression of the specific protein synthesis. The regulatory role of inner calcium in this processes is discussed in the work.

УДК 612.017:616.315.6:577.4

ОСОБЕННОСТЬ СОСТОЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ ЗЕВА И ИММУННОГО СТАТУСА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ С РАЗЛИЧНОЙ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

О.А. Коленчукова, А.А. Савченко*

Изучено состояние нормофлоры зева в зависимости от иммунного статуса у лиц, длительно проживающих в районах с различной техногенной нагрузкой. Выявлены как общие, так и специфические изменения количественного и качественного состава нормофлоры зева в зависимости от состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также от промышленного фактора.

Введение

Иммунная система является одним из важнейших адаптационных механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды в условиях непрерывно меняющейся внешней среды [6]. Однако

* © О.А. Коленчукова, ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; А.А. Савченко, Красноярский государственный университет, 2005.