

УДК [612.017.1:612.017.2]:612.42:576.367

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.1.87

ФИЛИППОВА Оксана Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 38 научных публикаций

ПОПОВСКАЯ Екатерина Васильевна, аспирант Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 8 научных публикаций

ШАШКОВА Елизавета Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 47 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

ЩЕГОЛЕВА Любовь Станиславовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток, директор Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 200 научных публикаций, в т. ч. 10 монографий

АКТИВНОСТЬ ЛИМФОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К МЕНЯЮЩИМСЯ УСЛОВИЯМ СРЕДЫ (Обзор)

Объективная оценка и интерпретация состояния иммунного фона усложняется необходимостью кооперации процессов координации, участвующих в реакциях поддержания иммунного гомеостаза клеток в процессе адаптации к меняющимся условиям среды. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток обеспечивает клеточное распознавание, синхронность активности клеток в образовании мембранных и гуморальных антител и придает иммунному ответу специфичность. Количество клеток, пределы их содержания, в т. ч. отдельных фенотипов лимфоцитов, отражают состояние иммунного фона. Однако количественная оценка концентраций иммунокомпетентных клеток информативна только в крайних случаях – дефицита или повышенного их содержания относительно нормы. Увеличение концентраций клеток в периферической крови может отражать и пролиферацию, и компенсацию снижения их функциональной активности, а также выброс клеток из депо и перераспределение маргинального и циркулирующего слоев клеточного пула. В то же время процессы кооперации и координации клеточного взаимодействия имеют основное значение в формировании иммунного статуса и иммунных реакций, поскольку и медиаторы, и цитокины, рецепторы и даже их лиганды являются продуктами жизнедеятельности тех же клеток. Созревание и дифференцировка лимфоцитов сопровождается изменением их рецепторного аппарата. Лимфоциты способны изменять свои свойства в зависимости от природы действующего на организм экстремального фактора. Важно понимать фоновые изменения параметров иммунного гомеостаза с учетом кооперации и координации активности различных фенотипов клеток, служащих предикторами развития вторичных,

экологически зависимых иммунодефицитов и формирования их клинических проявлений при адаптации человека к меняющимся условиям среды. Начальные этапы иммунных реакций являются определяющими для формирования эффективной иммунной защиты или ответа с развитием последующих функциональных расстройств. Соотношение иммунокомпетентных клеток проявляется еще на этапе выбора направления их дифференцировки под влиянием значительного многообразия комплекса влияющих на человека факторов, и именно соотношение отдельных фенотипов клеток фона оказывается решающим – стимулировать или тормозить конкретный этап развития иммунной реакции.

Ключевые слова: физиологические реакции иммунной системы, апоптоз, лимфопролиферация, адаптация, лимфоидные рецепторы, функциональная активность лимфоидных клеток.

Система иммунитета, работая в совокупности с другими системами организма, осуществляет контроль соответствия внутренней среды организма и запускает механизмы специфического и неспецифического характера для исправления того или иного несоответствия. Наличие общих рецепторов для иммунокомпетентных клеток и клеток, не связанных с иммунной системой, не только демонстрирует взаимосвязь ее работы с другими жизнеобеспечивающими системами, но и подчеркивает ее роль в данных регулирующих процессах.

Можно привести достаточно убедительные аргументы. Рецепторы адгезии CD8⁺, CD11⁺, CD18⁺, с одной стороны, определяют специфическую или неспецифическую киллерную способность иммунокомпетентных клеток, с другой, для клеток эпителия, эндотелия и многих других выступают как интегрины. Рецепторы CD10⁺, CD27⁺, CD38⁺, CD68⁺, CD71⁺, с одной стороны, определяют общие процессы активации, пролиферации, с другой, определяют специфичность функций тех или иных иммунокомпетентных клеток. Подобная взаимосвязь имеется и в отношении CD40⁺, определяющего эндоцитоз и угнетение продукции клетки. Можно привести много доказательств единства принципа регуляции работы иммунокомпетентных клеток и клеток иных систем, но указанных примеров достаточно для оценки роли иммунной системы в пролиферации, дифференцировке клеток и репаративных процессах [1].

Иммунную систему человека составляют примерно 10¹² диффузно распределенных клеток

различных типов, главным образом лимфоцитов и их фенотипов; общая масса всех этих клеток достигает 1 кг. Они образуются из полипотентных стволовых клеток костного мозга, которые дают начало лейкоцитам, дифференцирующимся далее по двум различным направлениям: миелоидному и лимфоидному. Миелоидная линия дифференцировки обеспечивает образование гранулоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем выполняют фагоцитарную функцию и играют главную роль в базисной защите. Лимфоидная линия дифференцировки дает клетки, осуществляющие специфический иммунный ответ: Т- и В-лимфоциты и их фенотипы [2].

Предметом физиологических и эколого-иммунологических исследований является изучение состояния иммунитета в различных условиях среды обитания, в частности процессов лимфопролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Созревание и дифференцировка лимфоцитов сопровождаются изменением их рецепторного аппарата. Наличие на поверхности лимфоцита соответствующих молекул, дифференцирующих маркеров (Cluster Differentiation – CD), позволяет различать фенотипы лимфоцитов: CD3 – зрелые, функционально активные лимфоциты, CD5 – все Т-клетки, CD4 – хелперы-индукторы, CD8 – супрессоры-киллеры, CD10 – пре-В-клетки, CD11 – клетки моноцитарного ряда, CD20 и CD22 – В-клетки, CD25 – клетки с рецепторами к интерлейкину-2, CD71 – клетки с рецепторами к трансферрину, CD95 – клетки с рецепторами к апоптозу и др. [3–10].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о большом значении равновесия (или уравнивания) физиологических процессов организма с окружающей средой. У северян чаще развиваются заболевания, сопровождающиеся извращенными окислительными процессами (преобладают формы вредного для клеток и тканей перекисного окисления), происходят другие изменения обмена веществ.

По мнению ряда авторов [11–14], в механизме развития иммунного дисбаланса первичным и основным процессом являются повреждение, разрушение, дезорганизация структур и функций организма. Все реактивные, защитные компенсаторные, приспособительные процессы всегда являются вторичными, развивающимися вслед за повреждениями, вызванными тем или иным воздействием на организм [15, 16]. Известно, что в ходе развития любого иммунного дисбаланса или патологии приспособительные и компенсаторные реакции сами могут становиться вредными для организма человека и тяжело влиять на его физиологическое состояние [8].

Активация лимфоцита в периферических лимфоидных тканях – это инициированные внешними сигналами (следовательно, через рецепторы для этих сигналов на клеточной мембране лимфоцита) биохимические реакции внутри клетки, вызывающие активизацию и транскрипцию с определенных генов, что в свою очередь приводит к пролиферации и дифференцировке лимфоцита, т. е. биосинтезу специфических цитокинов и мембранных молекул.

Почему пролиферация – обязательный процесс при активации лимфоцита в начале развития иммунного ответа? Пролиферация в периферических тканях в норме – исключительное свойство именно лимфоцитов. Другие клетки крови, в т. ч. клетки доиммунных механизмов резистентности к инфекциям – фагоциты, в периферических тканях не пролиферируют, даже будучи активированными к действию после встречи со своим целевым объектом. Обязательность пролиферации для лимфоцитов объясняется их уникальным свойством – огромным

числом вариантов рецепторов для антигена (10^{16} – 10^{18}). Отсюда следует, что численность лимфоцитов с конкретным рецептором, если учесть перекрестно-реагирующие с разной аффинностью рецепторы, составляет несколько тысяч клеток. Для адекватной санации от антигена лимфоцитов нужного клона надо столько, сколько потребуется, поэтому пролиферация клона заложена в жизненную программу каждого лимфоцита – в периферической крови после встречи с антигеном [8].

Запрограммированность лимфоцитов на пролиферацию объясняет еще 2 явления, характеризующих именно лимфоидную ткань. Первое – запрограммированность на апоптоз – обязательное, как ни в одной другой ткани, явление у млекопитающих. Второе – опухолевая трансформация лимфоцитов – происходит чаще, чем в клетках других гистотипов, т. к. в нормальных механизмах пролиферации есть чему «слопаться» в сторону патологического лимфопротиферативного процесса.

Активация Т-лимфоцита антигеном осуществляется при сочетанном взаимодействии некоторых молекул на поверхности Т-лимфоцита с рядом комплементарных молекул на поверхности антигенпредставляющей клетки. Это взаимодействие принимает морфологическую форму, получившую название супрамолекулярных агрегатов. Взаимодействующие молекулы мембран между двумя клетками называют еще межклеточным интерфейсом. Интерфейс между Т-лимфоцитом и антигенпредставляющей клеткой состоит из следующих молекул. Со стороны Т-лимфоцита это молекулы TCR, CD4 или CD8, CD28, CD40L, CD45. Со стороны антигенпредставляющей клетки – комплементарные молекулы-лиганды: «пептид МНС-I или II», В-7.1 и В-7.2, CD40 [8].

Во всякой живой клетке, естественно, происходят противоположные процессы. В лимфоцитах – и Т, и В – в норме есть материальный субстрат (т. е. наружные рецепторы и внутриклеточные механизмы) не только для активации, но и для торможения активности клеточной биохимической «машины». Торможение активности

происходит по 2 вариантам: 1) клетка остается живой, но «не пристает» к другим клеткам (не проявляет активность); 2) активность лимфоцита «гасится» путем запуска внутриклеточного механизма самоуничтожения клетки, называемого апоптозом (запрограммированная смерть клетки – PCD, programmed cell death).

Запрограммированность апоптоза означает, что в клетке для активации внешними сигналами доступны определенные гены («программа смерти»), кодирующие определенные продукты – ферменты, предназначенные для закономерной и необратимой дезинтеграции всей ДНК и остального содержимого клетки. Но в нормальных клетках апоптоз не запускается по сугубо внутриклеточной программе развития отдельно взятой клетки – нужен внешний сигнал. Для его восприятия на клетках, в дифференцировке которых апоптоз предусмотрен, есть специальные рецепторы, например Fas (CD95⁺).

Следовательно, и сигналы на апоптоз – специальные. Но, кроме того, отсутствие сигналов с других рецепторов, характеризующих жизненную активность клетки (эти сигналы называют сигналами на выживание), при определенных условиях также побуждает клетку выйти в апоптоз. Примером сигнала на выживание (и следовательно, предотвращения апоптоза) является удовлетворительное связывание TCR с МНС-I или МНС-II при позитивной селекции тимоцитов в тимусе. Для периферических Т-лимфоцитов одним из сигналов на выживание служит связывание IL-2 со своим рецептором на лимфоците [8, 17, 18].

Известно 2 способа смерти живой клетки – некроз и апоптоз. Некроз – это травматическая гибель по самым разным причинам: механическое или осмотическое нарушение целостности мембраны, термический или химический ожог, повреждение микробными или иными токсинами и т. д. Некроз приводит к попаданию содержимого клетки в окружающую среду и в норме вызывает воспалительную реакцию.

Апоптоз – это фрагментация содержимого клетки изнутри, осуществляемая специальными внутриклеточными ферментами, индукция

и активация которых происходят при получении клеткой внешнего сигнала или при принудительной «инъекции» в клетку ферментов – активаторов апоптозной «машины» (последнее имеет место при осуществлении эффекторной функции ЦТЛ и НК при убийстве ими клеток-мишеней), или при повреждении клетки внешними факторами, не приводящими к некрозу, но способными инициировать апоптоз (ионизирующая радиация, обратимый перегрев и др.).

Явление «дружной» гибели определенных клеток в многоклеточном организме наблюдали еще в конце XIX – начале XX века и именно на лимфоцитах. Физиологи регистрировали, что при голодании организм теряет в первую очередь значительную часть лимфоцитов. Поскольку функции лимфоцитов в те времена были неизвестны, их даже называли иногда трофоцитами как раз за то, что организм «съедает» их при голодании. Наблюдали также безвоспалительную гибель тимоцитов при введении в организм экспериментальных мышей глюкокортикоидных гормонов. Термин «апоптоз» тогда еще не применяли.

Более 20 лет назад апоптозом назвали биологическое явление, описанное зоологами [19] при гистологическом исследовании развития личинок круглых червей нематод (на примере *Caenorhabditiselegans*). У них наблюдали одновременную гибель одного и того же числа клеток в строго определенный момент развития: тело личинки содержит 1076 клеток, а тело взрослого червячка – 945; ровно 131 клетка в нужный момент исчезает. Эта «ровность» навела на правильную мысль о запрограммированности такой клеточной смерти [8].

Термин «апоптоз» заимствован из греческого языка (απορροῦσθαι), этим словом называли «то, что должно быть отвергнуто в споре» или «листья, опадающие с деревьев осенью». У нематод идентифицировали 2 гена (*ced-3* и *ced-4*), необходимых для осуществления апоптоза, и ген *ced-9*, подавляющий апоптоз. В 1976 году при электрофорезе ДНК обнаружили фрагментацию ДНК на регулярные отрезки размером примерно в 180 пар нуклеотидов. Как всякая регулярность

и правильность, а не хаос, это также навело на правильную мысль о том, что в данном случае исследователи столкнулись с закономерным явлением природы, имеющим отлаженный биохимический и клеточный механизм развития. Но с феноменом запрограммированной гибели клеток этот факт был «увязан» позже.

У млекопитающих клетки всякой ткани, которой свойственна пожизненная физиологическая регенерация, в дифференцировке приобретают программу на апоптоз. Лимфоцитам апоптоз свойственен в мере, превышающей таковую для любых других клеток: лимфоциты – единственные клетки крови, которые мало того что излишне делятся при лимфопоэзе, так еще и обязаны делиться на периферии при инициации иммунного ответа.

Можно привести следующие примеры морфогенетических событий, при которых происходит апоптоз:

- удаление стадиоспецифичных тканей и органов в эмбриогенезе;
- удаление короткоживущих (несколько часов) клеток крови (например, нейтрофилов);
- позитивная и негативная селекция тимоцитов;
- элиминация пролиферирующих клеток в отсутствие их специфических факторов роста;
- индуцированная активацией смерть лимфоцитов (AICD).

Кроме того, апоптоз запускается в клетках-мишенях при работе таких эффекторных механизмов иммунитета, как действие ЦТЛ и НК.

Апоптоз – это процесс. Точная последовательность событий строго неизвестна. Возможно, первое необратимое действие в клетке – это повышение проницаемости мембран митохондрий [8].

В результате ядро постепенно сморщивается и фрагментируется. Клеточная мембрана теряет упругость, местами происходит инверсия фосфолипидов, и наружу «выворачивается» фосфатидилсерин. Его способны распознавать фагоциты. Затем клетка распадается на окруженные мембраной фрагменты – апоптозные тельца. Внутриклеточное содержимое при этом не «вытекает» во внеклеточную среду.

Воспалительная реакция в ткани не развивается. Апоптозные тельца, мембранные пузырьки, фагоцитируют макрофаги либо поглощают макроэндоцитозом дендритные клетки.

Макрофаги сорбируют апоптозные тельца следующими молекулами своей мембраны: интегрином CD36 (молекула адгезии), возможно, рецептором для «мусора». Дендритные клетки сорбируют апоптозные тельца интегрином и молекулой CD36. Макрофаги разрушают вещество апоптозных телец до мелких метаболитов. При этом продукция провоспалительных цитокинов в макрофагах не активируется.

Точные биохимические механизмы апоптоза еще не изучены, известны лишь отдельные факты. Известны гены (по крайней мере 2), продукты которых предотвращают апоптоз. Это гены Bcl-2 (соответственно, белок bcl-2) и Bcl-x. Ген Bcl-2 млекопитающих гомологичен гену ced-9 нематод.

Излишняя экспрессия этих антиапоптозных белков происходит при лимфопрлиферативных заболеваниях и хронических воспалительных процессах, например при ревматоидном артрите в Т-лимфоцитах синовиальных полостей. В последнем случае полагают, что антиапоптозные сигналы лимфоциты синовиальных полостей получают от разросшихся фибробластов стромы, что в патогенезе заболевания является первичным процессом по отношению к патогенетическим эффектам активированных Т-лимфоцитов [8, 20].

В экспериментах с В-лимфоцитами показано, что активация В-лимфоцита через специфический рецептор для антигена (BCR) сопряжена с защитой от апоптоза на несколько дней, необходимых для развития иммунного ответа, тогда как стимуляция В-лимфоцита (например, митогенами), помимо BCR, приводит к их быстрому, опосредованному через Fas-рецептор апоптозу.

Индукция так называемой высокодозовой толерантности (когда в организм парентерально вводят большую дозу специфического антигена) по механизму – это элиминация антигенспецифичного клона лимфоцитов апоптозом как следствие «ударной» активации клона

специфическим антигеном. Превышение меры – всегда патология.

У млекопитающих описаны и другие гены, кодирующие продукты, которые ингибируют апоптоз: Bcl-w, Mcl-1, ALG-3 и др. Гены, ингибирующие апоптоз наших клеток, выявлены у вирусов Эпштейна-Барр, аденовирусов, вируса африканской лихорадки свиней. Клиницисты рассматривают эти вирусы как потенциально онкогенные [8, 21, 22].

Есть и гены, ускоряющие апоптоз. У млекопитающих выявлены такие гены: Bax, Bak, Bad, Nbk, Bik1. Иногда в литературе можно обнаружить указание на то, что апоптоз и индуцированная активацией смерть клеток (AICD – activationinducedcelldeath) – синонимы. Это не вполне корректно. Явление апоптоза шире, чем AICD. Например, апоптоз запускается в клетках, в которых произошло радиационное повреждение ДНК в большем объеме, чем это могут исправить ферменты репарации ДНК. Некроза клеток при этом нет, есть именно апоптоз. Внутриклеточным фактором, индуцирующим программу на апоптоз, в данном случае является, вероятно, белок с молекулярной массой 53 000, он обозначается p53. Белок p53 – фактор транскрипции. Физиологические функции этого белка малоизвестны, неизвестно даже, функционирует ли он в норме, однако при дефектах в нем развиваются опухоли [8, 23].

Давно известно, например, что введение в кровь животного готовых антител в достаточных количествах блокирует выработку одноименных антител В-лимфоцитами этого животного. Многие другие феномены на клеточном и организменном уровнях свидетельствуют, что при определенных воздействиях на лимфоцит извне внутриклеточные биохимические реакции в нем тормозятся. Это указывает на то, что на мембране лимфоцита есть рецепторы, которые при связывании с внешним лигандом проводят в клетку не активирующий, а ингибирующий сигнал [8, 24].

Понятие «иммунорецепторы» включает в себя 3 типа рецепторов лимфоцитов и их партнеров – лейкоцитов: TCR, BCR, FcR. Именно

и только эти рецепторы, каждый по-своему, способны обеспечивать реакцию клеток на антиген. Активационный сигнал с иммунорецепторов развивается в случае гомотипной агрегации рецепторов лигандом. Но на одной клетке экспрессированы разные рецепторы. Природой устроено так, что возможна и коагрегация одним лигандом разных рецепторов. При этом проведение сигнала с одного рецептора будет модулировано проведением сигнала со второго рецептора. Существуют рецепторы, сигнал с которых ингибирует клетку. Например, у человека таковыми являются 2 изоформы низкоаффинного Fc-рецептора для IgG. В их цитоплазматических участках нет ITAM, и сигнал с этих рецепторов не активирует, а, напротив, ингибирует клетку.

В-лимфоциты могут быть коагрегированы с антигеном в присутствии антител класса G (иммунными комплексами), а также антиаллотипическими, антиидиотипическими и антиизотипическими антителами и при этом ингибируют активацию В-лимфоцита. Таким образом, антитела (как конечный продукт) ингибируют продукцию самих себя. В основе иммунологических регуляторных дефектов на уровне Т-клеток [8] лежит дисфункция супрессорной или хелперной активности Т-клеток, т. е. отсутствие указанных клеток или их недостаточность приводит к aberrантной экспрессии более дифференцированных функциональных клеток (CD3⁺).

К настоящему времени уже окончательно сформировалось представление о физиологической роли иммунной системы как о совокупности лимфоидных органов, не имеющих анатомической связи, но работающих весьма согласованно за счет подвижных клеток, медиаторов и других факторов. На пути изучения физиологической стороны функционирования иммунной системы получены достаточно высокие результаты в основном как о защитной и цензорной функции. Так, в процессе эволюции сформировалась достаточно совершенная система циркулирующих в крови гемагглютининов против антигенов чужих эритроцитов (23 системы антигенов), лейкоцитов, тромбоцитов

и лимфоцитов. Лимфоциты обладают морфогенетической функцией и стимулируют регенераторные процессы в поврежденной ткани.

Важно отметить, что, по мнению В.А. Черешнева и соавторов, лимфоидная ткань занимает существенное место в адаптации организма к действию различных экстремальных факторов не только потому, что является резервом энергетического и пластического материала, но и потому, что лимфоциты под влиянием таких воздействий изменяют свои свойства, а значит, и передаваемую с их помощью к различным органам и тканям информацию [9].

Одним из постоянных клеточных компонентов являются лимфоциты. Лимфоциты представлены как Т-, так и В-формами и встречаются в виде островков в костном мозге. Уже сам этот факт ставит вопрос о роли лимфоцитов в регуляции кроветворения. Значение лимфоцитов для поддержания гемопоза в физиологических условиях и особенно при действии на организм экстремальных факторов давно и детально исследуется в лабораториях академиков Р.В. Петрова и Е.Д. Гольдберга. Большой вклад в изучение этого вопроса внесли работы академика П.Д. Горизонтова. Т-лимфоциты являются продуцентами альфа-формы фактора некроза опухоли, который угнетает рост костно-мозговых клеток, но не действует на более дифференцированных предшественников.

Активированные Т-лимфоциты продуцируют интерлейкин-3 и интерлейкин-2, стимулирующие экзогенное селезеночное колониобразование. Т-клетки начинают продуцировать интерлейкин-3 человека исключительно после воздействия стимулирующих факторов (митогенов, облучения, антигенов). Вместе с тем перечисленные выше механизмы являются лишь частью процессов, обеспечивающих постоянство клеток крови в организме.

Д. Горизонтов с соавторами (1983) на примере системы крови показал, что и со стороны иммунной системы четко фиксируются и общие, и специфические изменения. К общим следует отнести описанную еще Селье инволюцию тимико-лимфатического аппарата [25–27]

и поступление лимфоидных клеток в первые 6-12 часов из тимуса и селезенки в различные органы и ткани, в т. ч. и костный мозг, где они могут осуществлять свою функцию [28]. Это срочное расселение различных видов лимфоидных клеток не имеет специального характера и является частью общей адаптационной реакции по отношению к любому неблагоприятному воздействию на организм, что хорошо согласуется с концепцией о единой гомеостатической роли лимфоидной ткани в организме, включающей как иммунологическую, так и трофическую функции в широком понимании этих терминов [21, 28].

Вызванный любым фактором среды стресс выглядит как генерализованная реакция мобилизации энергетических ресурсов, которая охватывает весь организм. Ф.З. Меерсон (1973) обращает внимание на то, что при стресс-синдроме происходит не просто мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, а их перераспределение или передача из систем, не участвующих в адаптации к данному конкретному фактору, в системы, специфически ответственные за нее.

В последние годы появились новые данные, дополняющие наши представления о роли иммунной системы в стресс-реакции. Это данные о тех воздействиях, которые подавляют обычно основной путь дифференцировки Т-клеток в тимусе. Предполагается, что в этих случаях происходит переключение иммунной системы с тимуса на печень, которое, возможно, регулируется как вегетативной нервной системой, так и цитокинами. Что касается иммунной регуляции специфических приспособительных механизмов, то в этом случае ключевым вопросом становится приобретение клетками иммунной системы под влиянием того или иного воздействия новых качеств.

Весьма примечательно, что лимфоциты способны изменять свои свойства в зависимости от природы действующего на организм экстремального фактора. Антигенное воздействие является наиболее изученным механизмом изменения функциональной активности

клеток иммунной системы. Эффективный иммунный ответ – результат взаимодействия между антигеном и целой сетью иммунокомпетентных клеток. Характер иммунного ответа как в количественном, так и в качественном отношении зависит от многих факторов, в т. ч. от типа антигена, его дозы и пути поступления, от свойств антигенпрезентирующих клеток и генетических особенностей организма, а также от предшествующего контакта иммунной системы с данным или перекрестно-реагирующим антигеном.

На иммунный ответ способны влиять специфические антитела. Антигенная стимуляция способна активировать не только иммунологическую защиту (гуморальный или клеточный иммунитет), но, как отмечалось выше, и другие регуляторные функции иммунной системы, например гемопоззконтролирующую. Снижение продукции каким-либо органом или тканью «специфических тканевых кодирующих факторов» (а возможно, антигенной стимуляции) способствует проявлению морфогенетической функции лимфоцитов.

Попадание в организм экзогенных пирогенных веществ имеет следствием повышенную продукцию иммунной системой эндогенных пирогенов и, как результат, перестройку аппарата терморегуляции на новый уровень. При воздействиях, требующих большего количества переносчиков кислорода (гипоксическая гипоксия, фенилгидразиновая анемия, введение животным кобальта), лимфоциты приобретают 2 свойства: способность мигрировать преимущественно в костный мозг и стимулировать эритропоэз [20].

Исходя из приведенных данных, можно предположить, что при действии на организм экстремальных факторов на мембране лимфоцитов создается достаточно высокая концентрация физиологически активных веществ (или регуляторов), которые лимфоциты доставляют к клеткам-эффекторам. Морфогенетическая способность лимфоцитов зависит от генетических характеристик организма [29, 30]. Наличие

на мембране лимфоцитов рецепторов к гормонам и медиаторам нервной системы предполагает существование нервного и гуморального контроля их функционального состояния.

Интерлейкин-4 является главным продуктом Th2-клеток, стимулирует их дифференцировку, обуславливает пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [31], влияет на развитие кроветворных клеток и макрофагов [32], NK-клеток и базофилов, усиливает выработку IgE и IgG1. При воздействии IL-4 на нейтрофилы посредством рецепторов CD132/IL-4R α усиливается фагоцитоз и клеточная адгезия гранулоцитов, задерживается их апоптоз. Запрет программируемой гибели реализуется также путем повышения уровня глутатиона, белка SOCS3 и стабилизации трансмембранного потенциала митохондрий [33–35].

IL-6 подавляет апоптоз полиморфноядерных нейтрофилов через механизм активации тромбоцитов наряду с увеличением уровня цитозольного кальция [33]. Ранее была продемонстрирована зависимость апоптоза гранулоцитов не столько от концентрации IL-6, сколько от количества самих клеток [36]. Программируемая гибель усиливалась при концентрации нейтрофилов $10\text{--}20 \cdot 10^6/\text{мл}$, тогда как при содержании $1\text{--}5 \cdot 10^6/\text{мл}$ апоптоз не происходил [36]. Таким образом, многочисленные данные о цитокинах свидетельствуют как об их апоптотическом, так и пролиферативном влиянии на нейтрофилы. Одним из важнейших цитокинов, вызывающих программируемую гибель, является TNF- α ; главным цитокином, стимулирующим пролиферацию, можно назвать G-CSF [37].

Сложилось отчетливое представление о том, что при любом стрессе иммунные реакции занимают одно из центральных мест. Имеющиеся на сегодняшний день данные носят отрывочный и фрагментарный характер. Представляется важным изучить и сконцентрировать основные факты, касающиеся физиологической регуляции иммунной системы неиммунных функций организма в меняющихся условиях окружающей среды [9, 38, 39].

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2003. 468 с.
2. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. М., 2008. 136 с.
3. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А. Клетки крови – современные технологии их анализа. М., 2002. 200 с.
4. Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. М., 2000. 336 с.
5. Сетиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М., 2003. 240 с.
6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 2. С. 16–22.
7. Толоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб., 2000. 231 с.
8. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001. 223 с.
9. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург, 2002. 260 с.
10. Чиркин В.В., Карандашов В.И., Палеев Ф.Н. Иммунореабилитация (патофизиологические и клинические аспекты). М., 2003. 400 с.
11. Петров Р.В. Клиническая иммунология и аллергология. М., 1999. Т. 2. 526 с.
12. Иммунология: в 3 т. / под ред. У. Пол. М., 1989.
13. Поскотнинова Л.В., Щеголева Л.С., Добродеева Л.К. Влияние комплекса факторов экстремальности (геоэкологического и профессионального) на иммуногормональные реакции у служащих специальных подразделений внутренних войск на Европейском Севере // Сборник научных статей Всерос. конф. с междунар. участ. Архангельск, 2000. С. 169–174.
14. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М., 2000. 636 с.
15. Шашкова Е.Ю., Щеголева Л.С. Иммунный статус лиц, проживающих в районе действующего горно-обогатительного комбината Мурманской области // Альм. мировой науки. 2015. № 2-1(2). С. 61–62.
16. Поповская Е.В., Порохин В.Г., Щеголева Л.С. Цитокиновая активность у лиц с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), жителей Арктической зоны // Альм. мировой науки. 2015. № 2-1(2). С. 55–57.
17. Arrizabalaga O., Lacerda H.M., Zubiaga A.M., Zugaza J.L. Rac1 Protein Regulates Glycogen Phosphorylase Activation and Controls Interleukin (IL)-2-Dependent T Cell Proliferation // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287, № 15. P. 11878–11890.
18. Jin G.-H., Hirano T., Murakami M. Combination Treatment with IL-2 and Anti-IL-2 mAbs Reduces Tumor Metastasis via NK Cell Activation // Int. Immunol. 2008. Vol. 20, № 6. P. 783–789.
19. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics // Br. J. Cancer. 1972. Vol. 26, № 4. P. 239–257.
20. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. Свердловск, 1988. 152 с.
21. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М. Кровь и инфекция. М., 2001. 456 с.
22. Sierra M.L., Sakakibara S., Gasperini P., Salvucci O., Jiang K., McCormick P.J., Segarra M., Stone J., Maric D., Zhu J., Qian X., Lowy D.R., Tosato G. The Transcription Factor Gfi1 Regulates G-CSF Signaling and Neutrophil Development Through the Ras Activator RasGRP1 // Blood. 2010. Vol. 115, № 19. P. 3970–3979.
23. Oster W., Lindemann A., Horn S., Mertelsmann R., Herrmann F. Tumor Necrosis Factor (TNF)-Alfa but Not TNF-Beta Induced Secretion of Colony Stimulating Factor for Macrophages (CSF-1) by Human Monocytes // Blood. 1987. Vol. 70, № 5. P. 1700–1703.
24. Умарова Б.А., Шапиро Ф.Б., Струкова С.М. Участие гепарина тучных клеток в физиологических реакциях организма // Вестн. МГУ. 1994. № 3. С. 18–24.
25. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents // Nature. 1936. Vol. 138. P. 32.
26. Varin A., Mukhopadhyay S., Herbein G., Gordon S. Alternative Activation of Macrophages by IL-4 Impairs Phagocytosis of Pathogens but Potentiates Microbial-Induced Signalling and Cytokine Secretion // Blood. 2010. Vol. 115. P. 353–362.
27. Wickramasinghe S.N. Human Bone Marrow. Blackwell Scientific Publ., 1975. 456 p.
28. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М., 1983. 240 с.
29. Базарный В.В. К вопросу о лимфоидной регуляции кроветворения // Очерки экспериментальной патофизиологии. Екатеринбург, 1999. С. 116–121.

30. Доева А.Н., Калабеков А.Л., Хетагурова Ю.А. Магнитно-биологические реакции в изолированных клетках и тканях // 2-й Венгерский симпозиум по магнитобиологии. Секешфехервар, 1987. С. 13–14.
31. Wurster A.L., Withers D.J., Uchida T., White M.F., Grusby M.J. Stat6 and IRS-2 Cooperate in Interleukin 4 (IL-4)-Induced Proliferation and Differentiation but Are Dispensable for IL-4-Dependent Rescue from Apoptosis // *Mol. Cell. Biol.* 2002. Vol. 22, № 1. P. 117–126.
32. Balce D.R., Li B., Allan E.R.O., Rybicka J.M., Krohn R.M., Yates R.M. Alternative Activation of Macrophages by IL-4 Enhances the Proteolytic Capacity of Their Phagosomes Through Synergistic Mechanisms // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 15. P. 4199–4208.
33. Greenhill C.J., Rose-John S., Lissilaa R., Ferlin W., Ernst M., Hertzog P.J., Mansell A., Jenkins B.J. IL-6 Trans-Signaling Modulates TLR4-Dependent Inflammatory Responses via STAT3 // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, № 2. P. 1199–1208.
34. Markine-Goriaynoff D., Nguyen T.D., Bigaignon G., Van Snick J., Coutelier J.P. Distinct Requirements for IL-6 in Polyclonal and Specific Ig Production Induced by Microorganisms // *Int. Immunol.* 2001. Vol. 13, № 9. P. 1185–1192.
35. Yang Y., Ochando J., Yopp A., Bromberg J.S., Ding Y. IL-6 Plays a Unique Role in Initiating c-Maf Expression During Early Stage of CD4 T Cell Activation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174, № 5. P. 2720–2729.
36. Chalaris A., Rabe B., Paliga K., Lange H., Laskay T., Fielding C.A., Jones S.A., Rose-John S., Scheller J. Apoptosis Is a Natural Stimulus of IL6R Shedding and Contributes to the Proinflammatory Trans-Signaling Function of Neutrophils // *Blood*. 2007. Vol. 110, № 6. P. 1748–1755.
37. Балашова С.Н. Состояние апоптоза нейтрофилов периферической крови: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2013. 18 с.
38. Добродеева Л.К., Филиппова О.Е., Балашова С.Н. Соотношение содержания иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного статуса человека, проживающего на Севере // *Вестн. Урал. мед. академ. науки*. 2014. № 2(48). С. 132–134.
39. Филиппова О.Е. Соотношение фенотипов лимфоцитов периферической крови у людей в процессе физиологической регуляции иммунного ответа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2015. 18 с.

References

1. Anisimov V.N. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya* [Molecular and Physiological Mechanisms of Ageing]. St. Petersburg, 2003. 468 p.
2. Zinkernagel R. *Osnovy immunologii* [Fundamentals of Immunology]. Moscow, 2008. 136 p.
3. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A. *Kletki krovi – sovremennye tekhnologii ikh analiza* [Blood Cells: Modern Analysis Technologies]. Moscow, 2002. 200 p.
4. Kozinets G.I. *Fiziologicheskie sistemy organizma cheloveka, osnovnye pokazateli* [Physiological Systems of the Human Body: Key Parameters]. Moscow, 2000. 336 p.
5. Sepiashvili R.I. *Osnovy fiziologii immunnoy sistemy* [Fundamentals of Immune System Physiology]. Moscow, 2003. 240 p.
6. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii [Cytokines: Classification and Biologic Functions]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2004, no. 2, pp. 16–22.
7. Totolyan A.A., Freydlin I.S. *Kletki immunnoy sistemy* [Cells of the Immune System]. St. Petersburg, 2000. 231 p.
8. Khaitov R.M. *Fiziologiya immunnoy sistemy* [Physiology of the Immune System]. Moscow, 2001. 223 p.
9. Chepeshnev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G., Lebedeva E.V. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. Yekaterinburg, 2002. 260 p.
10. Chirkin V.V., Karandashov V.I., Paleev F.N. *Immunoreabilitatsiya (patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty)* [Immunorehabilitation (Pathophysiological and Clinical Aspects)]. Moscow, 2003. 400 p.
11. Petrov R.V. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. Moscow, 1999. Vol. 2. 526 p.
12. *Immunologiya: v 3 t.* [Immunology: In 3 Vols.]. Ed. by W.E. Paul. Moscow, 1989.
13. Poskotinova L.V., Shchegoleva L.S., Dobrodееva L.K. Vliyanie kompleksa faktorov ekstremal'nosti (geoeekologicheskogo i professional'nogo) na immunogormonal'nye reaktsii u sluzhashchikh spetsial'nykh podrazdeleniy vnutrennikh voysk na Evropeyskom Severe [The Effect of a Set of Extreme Factors (Geo-Environmental and Professional) on Immunohormonal Reactions in Specialized Internal Troops in the Northern Part of Europe]

on Immune and Hormonal Responses in Riot Police Officers in the European North]. *Sbornik nauchnykh statey Vseros. konf. s mezhdunar. uchast.* [Proc. Russia-Wide Conf. with Int. Participation]. Arkhangel'sk, 2000, pp. 169–174.

14. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *Immunnaya sistema, stress i immunodefitsit* [The Immune System, Stress, and Immunodeficiency]. Moscow, 2000. 636 p.

15. Shashkova E.Yu., Shchegoleva L.S. Immunnyy status lits, prozhivayushchikh v rayone deystvuyushchego gorno-obogatitel'nogo kombinata Murmanskoy oblasti [The Immune Status of Persons Living in the Vicinity of the Existing Mining and Processing Plant in the Murmansk Region]. *Al'manakh mirovoy nauki*, 2015, no. 2-1(2), pp. 61–62.

16. Popovskaya E.V., Porokhin V.G., Shchegoleva L.S. Tsitokinovaya aktivnost' u lits s cherepno-mozgovymi travmami (ChMT), zhiteley Arkticheskoy zony [Cytokine Activity in Persons with Brain Injuries Living in the Arctic Zone]. *Al'manakh mirovoy nauki*, 2015, no. 2-1(2), pp. 55–57.

17. Arrizabalaga O., Lacerda H.M., Zubiaga A.M., Zugaza J.L. Rac1 Protein Regulates Glycogen Phosphorylase Activation and Controls Interleukin (IL)-2-Dependent T Cell Proliferation. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 15, pp. 11878–11890.

18. Jin G.-H., Hirano T., Murakami M. Combination Treatment with IL-2 and Anti-IL-2 mAbs Reduces Tumor Metastasis via NK Cell Activation. *Int. Immunol.*, 2008, vol. 20, no. 6, pp. 783–789.

19. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *Br. J. Cancer*, 1972, vol. 26, no. 4, pp. 239–257.

20. Yastrebov A.P., Yushkov B.G., Bol'shakov V.N. *Regulyatsiya gemopoeza pri vozdeystvii na organizm ekstremal'nykh faktorov* [Hematopoietic Regulation in Human Bodies Exposed to Extreme Factors]. Sverdlovsk, 1988. 152 p.

21. Kozinets G.I., Vysotskiy V.V., Pogorelov V.M. *Krov' i infektsiya* [Blood and Infection]. Moscow, 2001. 456 p.

22. Sierra M.L., Sakakibara S., Gasperini P., Salvucci O., Jiang K., McCormick P.J., Segarra M., Stone J., Maric D., Zhu J., Qian X., Lowy D.R., Tosato G. The Transcription Factor Gfi1 Regulates G-CSF Signaling and Neutrophil Development Through the Ras Activator RasGRP1. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 19, pp. 3970–3979.

23. Oster W., Lindemann A., Horn S., Mertelsmann R., Herrmann F. Tumor Necrosis Factor (TNF)-Alfa but Not TNF-Beta Induced Secretion of Colony Stimulating Factor for Macrophages (CSF-1) by Human Monocytes. *Blood*, 1987, vol. 70, no. 5, pp. 1700–1703.

24. Umarova B.A., Shapiro F.B., Strukova S.M. Uchastie geparina tuchnykh kletok v fiziologicheskikh reaktsiyakh organizma [Participation of Mast Cell Heparin in Physiological Responses of the Body]. *Vestnik MGU*, 1994, no. 3, pp. 18–24.

25. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 1936, vol. 138, p. 32.

26. Varin A., Mukhopadhyay S., Herbein G., Gordon S. Alternative Activation of Macrophages by IL-4 Impairs Phagocytosis of Pathogens but Potentiates Microbial-Induced Signalling and Cytokine Secretion. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 2, pp. 353–362.

27. Wickramasinghe S.N. *Human Bone Marrow*. Blackwell Scientific Publ., 1975. 456 p.

28. Gorizontov P.D., Belousova O.I., Fedotova M.I. *Stress i sistema krovi* [Stress and the Blood System]. Moscow, 1983. 240 p.

29. Bazarnyy V.V. K voprosu o limfoidnoy regulyatsii krovetvoreniya [On Lymphoid Regulation of Hematopoiesis]. *Ocherki eksperimental'noy patofiziologii* [Essays on Experimental Pathophysiology]. Yekaterinburg, 1999, pp. 116–121.

30. Doeva A.N., Kalabekov A.L., Khetagurova Yu.A. Magnitno-biologicheskie reaktsii v izolirovannykh kletkakh i tkanyakh [Magnetic and Biological Responses in Isolated Cells and Tissues]. *2-y Vengerskiy simpozium po magnetobiologii* [2nd Hungarian Symposium on Magnetobiology]. *Szemesfehervar*, 1987, pp. 13–14.

31. Wurster A.L., Withers D.J., Uchida T., White M.F., Grusby M.J. Stat6 and IRS-2 Cooperate in Interleukin 4 (IL-4)-Induced Proliferation and Differentiation but Are Dispensable for IL-4-Dependent Rescue from Apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 2002, vol. 22, no. 1, pp. 117–126.

32. Balce D.R., Li B., Allan E.R.O., Rybicka J.M., Krohn R.M., Yates R.M. Alternative Activation of Macrophages by IL-4 Enhances the Proteolytic Capacity of Their Phagosomes Through Synergistic Mechanisms. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 15, pp. 4199–4208.

33. Greenhill C.J., Rose-John S., Lissila R., Ferlin W., Ernst M., Hertzog P.J., Mansell A., Jenkins B.J. IL-6 Signaling Modulates TLR4-Dependent Inflammatory Responses via STAT3. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 2, pp. 1199–1208.

34. Markine-Goriaynoff D., Nguyen T.D., Bigaignon G., Van Snick J., Coutelier J.P. Distinct Requirements for IL-6 in Polyclonal and Specific Ig Production Induced by Microorganisms. *Int. Immunol.*, 2001, vol. 13, no. 9, pp. 1185–1192.

35. Yang Y., Ochando J., Yopp A., Bromberg J.S., Ding Y. IL-6 Plays a Unique Role in Initiating c-Maf Expression During Early Stage of CD4 T Cell Activation. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 5, pp. 2720–2729.

36. Chalaris A., Rabe B., Paliga K., Lange H., Laskay T., Fielding C.A., Jones S.A., Rose-John S., Scheller J. Apoptosis Is a Natural Stimulus of IL6R Shedding and Contributes to the Proinflammatory Trans-Signaling Function of Neutrophils. *Blood*, 2007, vol. 110, no. 6, pp. 1748–1755.

37. Balashova S.N. *Sostoyanie apoptoza neytrofilov perifericheskoy krovi: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk* [Apoptosis of Peripheral Blood Neutrophils: Cand. Biol. Sci. Diss. Abs.]. Arkhangelsk, 2013. 18 p.

38. Dobrodeeva L.K., Filippova O.E., Balashova S.N. Sootnoshenie sodержaniya immunokompetentnykh kletok v regulyatsii immunnogo statusa cheloveka, prozhivayushchego na Severe [The Content Ratio of Immunocompetent Cells in the Regulation of the Immune Status of a Person Living in the North]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2014, no. 2(48), pp. 132–134.

39. Filippova O.E. *Sootnoshenie fenotipov limfotsitov perifericheskoy krovi u lyudey v protsesse fiziologicheskoy regulyatsii immunnogo otveta: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk* [The Ratio of Peripheral Blood Lymphocyte Phenotypes in Humans at Physiological Regulation of Immune Response: Cand. Biol. Sci. Diss. Abs.]. Arkhangelsk, 2015. 18 p.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.1.87

Filippova Oksana Evgenyevna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
249 prosp. Lomonosova, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation;
e-mail: eli1255@ya.ru

Popovskaya Ekaterina Vasilyevna

Postgraduate Student, The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;
City Clinical Hospital No. 1 named after E.E. Volosevych
249 prosp. Lomonosova, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation;
e-mail: eli1255@ya.ru

Shashkova Elizaveta Yuryevna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
249 prosp. Lomonosova, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation;
e-mail: eli1255@ya.ru

Shchegoleva Lyubov Stanislavovna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
249 prosp. Lomonosova, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation;
e-mail: shchegoleva60@mail.ru

ACTIVITY OF LYMPHOID RECEPTORS OF LYMPHOPROLIFERATION AND APOPTOSIS IN THE PHYSIOLOGICAL REGULATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS IN HUMAN ADAPTATION TO CHANGING ENVIRONMENTAL CONDITIONS (Review)

Objective evaluation and interpretation of the immune background is complicated by the need to cooperate coordination processes involved in responses maintaining cell immune homeostasis during adaptation to changing environmental conditions. The interaction of immunocompetent cells provides cell recognition and cell activity synchronization in the formation of humoral and membrane antibodies as well as imparts specificity to the immune response. The number of cells and limits of their content, including certain lymphocyte phenotypes, reflect the state of the immune background. However, a qualitative assessment of immunocompetent cell concentration is informative only in extreme cases of their deficit or increased content compared to the norm. Growing concentrations of cells in the peripheral

blood may reflect both proliferation and compensation of their decreasing functional activity, as well as a release of cells from the depot and redistribution of the marginal and circulating cell layers of the pool. At the same time, cooperation and coordination of cell interactions are of fundamental importance for the formation of immune status and immune responses due to the fact that mediators, cytokines, receptors and even their ligands are waste products of the cells. Maturation and differentiation of lymphocytes is accompanied by changes in their receptor apparatus. Lymphocytes are able to change their properties depending on the nature of the extreme factor to which the body is exposed. It is important to understand the background changes in the parameters of immune homeostasis taking into account cooperation and coordination of activity of various cell phenotypes, which are predictors of the development of secondary immunodeficiencies due to environmental factors and their clinical manifestations during human adaptation to changing environmental conditions. The initial stages of immune responses are critical for the formation of an efficient immune defence or response followed by the development of functional disorders. The correlation of immune cells is evident as early as at the stage of selecting the direction of their differentiation under the influence of a considerable variety of factors the human body is exposed to. It is this correlation of cell background phenotypes that determines whether to stimulate or inhibit a particular stage of immune response development.

Keywords: *physiological responses of the immune system, apoptosis, lymphoproliferation, adaptation, lymphoid receptors, functional activity of lymphoid cells.*

Контактная информация:

Филиппова Оксана Евгеньевна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: eli1255@ya.ru

Поповская Екатерина Васильевна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: eli1255@ya.ru

Шашкова Елизавета Юрьевна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: eli1255@ya.ru

Щеголева Любовь Станиславовна

адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: shchegoleva60@mail.ru