

УДК. 612.176 + 612.014.46

АДАПТИВНЫЙ СТРЕСС В ЗАЩИТЕ КЛЕТОК ОТ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

**В.В. Иксарица, В.Д. Зинченко, д. биол.н., проф., А.М. Грек, к.биол.н.,
И.А. Белых, к.биол.н., А.В. Каракурчки**

Национально-технический университет "Харьковский политехнический институт"

РЕЗЮМЕ. В статті розглядається здатність мікроорганізмів, а також клітин рослинного та тваринного походження, протистояти токсичній дії внутрішніх факторів під дією адаптивного стресу. Проаналізовані механізми виникнення адаптаційного синдрому на клітинно-генному рівні. Обґрунтовується можливість використання адаптивного стресу для підвищення захисних властивостей клітин.

Ключові слова: стрес, адаптація, адаптаційний синдром.

РЕЗЮМЕ. В статье рассматривается способность микроорганизмов, а также клеток растительного и животного происхождения, противостоять токсическому действию внешних факторов посредством адаптивного стресса. Проанализированы механизмы возникновения адаптационного синдрома на клеточно-генном уровне. Обосновывается возможность использования адаптивного стресса для повышения защитных свойств клеток.

Ключевые слова: стресс, адаптация, адаптационный синдром.

SUMMARY. The article discusses the ability of micro-organisms and cells from plants and animals to resist the toxic effect of external factors through adaptive stress. The mechanisms of adaptation syndrome at the cellular genetic level have been analyzed. The use of adaptive stress to increase the protective properties of the cells has been outlined.

Key words: stress, adaptation, adaptation syndrome.

Каждый действующий на организм фактор среды в силу особенностей своей природы вызывает ответную специфическую реакцию, адекватную качеству и силе раздражения, но в любой такой реакции (как остающейся в пределах физиологии, так и патологической) обязательно присутствует и неспецифический компонент, характеризующий состояние напряжения как таковое, степень активации систем поддержания гомеостаза. Именно этот неспецифический компонент физиологических и патологических реакций и характеризуется как стресс [1-3].

При таком расширенном, всеобъемлющем толковании этот термин применим не только к организму как целому, независимо от сложности его строения, но и к отдельным его системам, органам, клеткам и даже клеточным органеллам ("митохондриальный стресс"). Обратимые структурные и функциональные изменения, происходящие в клетках в результате воздействия самых разнообразных повреждающих и токсических агентов, в том числе и противоположных по своей природе (гипо-гипертония солевых растворов, низкие температуры, гипер- и гипоксия и др.), которые в настоящее время определяют как неспецифический адаптационный синдром клетки [4-6], клеточный стресс. При клеточном адаптационном синдроме развивается также комплекс неспецифических изменений метаболизма: активация аденилат- и гуанилатциклазной

систем и каскадное образование и функционирование вторичных мессенджеров, стимулирующих в свою очередь деятельность большого количества протеинкиназ и других внутриклеточных ферментов [4, 7, 8]. Важнейшим механизмом клеточного стресса является разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования, в механизме которого играют важную роль повреждение митохондриальной мембраны, а также потеря клеткой неорганического фосфата. В итоге развивается частичная дезэнергизация клетки, сопряженная с активацией анаэробного гликолиза и накоплением молочной кислоты. Для адаптационного синдрома клетки характерны также активация митохондриальной АТФазы, выход и активация лизосомальных гидролаз, увеличение образования аммиака, ускоренный распад гликогена и т. п., существенные нарушения мембранного транспорта ионов и медиаторов и т. п. [9, 10].

Известно, что, например, в естественной среде обитания клетки бактерий испытывают воздействие разнообразных стимулов. В случае стрессовой ситуации, вызываемой несколькими факторами клетка должна обладать механизмом, осуществляющим баланс между разными системами ответа для преодоления в целом подобной ситуации. Установлено, что причиной гибели клеток является нарушение целостности мембраны, в свою очередь утрата целостности мембраны является следствием

LamB-индуцированного стресса оболочки, который клетка не может полностью "преодолеть" и адекватно на него отреагировать. Полагают, что стресс оболочки вносит дисбаланс в липополисахаридный/пориновый состав наружной мембраны и вызывает возрастание потребности в неорганическом фосфате [29].

После действия сероводорода у дрозофил возрастала выживаемость при лишении корма в условиях сухости, но не при лишении корма во влажных условиях. Возрастание устойчивости к сухости связано с активацией соответствующих генов [38]. Липосахарид, глюкоза в высокой концентрации и насыщенные жирные кислоты вызывали стресс эндоплазматического ретикулума в первичной культуре адипоцитов человека, а салицилат способствует уменьшению стресса [39]. Установлено, что со стрессом, индуцируемым молочной кислотой, наиболее тесно связана группа генов поверхностных белков, функции которых ранее были неизвестны. Кроме того, выявлена группа генов, экспрессия которых значительно возрастает, при комбинации молочной кислоты и низкой скорости роста. Это гены, участвующие в образовании альтернативных конечных продуктов ферментации — малата, ацетата и этанола [40].

В последние годы стало известно, что полифосфат (ПФ) играет роль в нескольких физиологических функциях, из которых наиболее охарактеризована индукция *groS* и *гесА* во время стрессовой реакции *Escherichia coli* [41]. Анализировали изменения клеток *Helicobacter pylori* при их трансформации в кокковидную форму в культуре под влиянием окислительного стресса. При трансформации *Helicobacter pylori* постепенно ослаблялась метаболическая активность клеток, значительно снижалась активность уреазы, кислой и щелочной фосфатаз, уменьшались уровни мРНК [42].

Исследована устойчивость к стрессу дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* после воздействия железа и хрома, которые являются незаменимыми минеральными веществами в низких концентрациях, но могут быть токсичными, если присутствуют в высоких концентрациях. Обработка *Saccharomyces cerevisiae* 0,1 мМ Fe(III) наделяла защитой к последующему воздействию сублетальных концентраций 2,5 мМ ионов Cr(III), приводя к большему образованию биомассы и более высокой жизнеспособности клеток по сравнению с предварительно не обработанными клетками. Показано, что предварительная обработка железом укрепляла состояние дрожжей при связанном с хромом стрессе благодаря механизму перекрестной защиты [31]. Недостаток железа вызывает стресс у бактерий *Bordetella pertussis*,

Bordetella parapertussis и *Bordetella bronchiseptica* — это патогены со сложной реакцией на связанный с недостатком железа стресс, важный для адаптации к ограничению и потоку питательных веществ. Реакция на стресс, связанный с недостатком железа, глобально регулируется репрессором *Fur* с использованием двухвалентного железа как ко-репрессора. Экспрессия генов системы транспорта железа координируется особыми механизмами [32]. Наличие источника железа фиксируется определенными транскрипционными активаторами, которые реагируют на соответствующий источник железа, действующий как индуктор [16].

Virgibacillus pantothenic синтезирует растворимый эктоин в ответ на высокую засоленность или низкую температуру роста, экзогенные эктоин и гидроксиэктоин защищают клетку от этих воздействий. С помощью меченого эктоина выяснили, что оба типа стресса индуцируют высокую активность поглощения эктоина в *Virgibacillus pantothenic*. Синтез эктоина и белка *EctT*-опосредованное поглощение эктоина и гидроксиэктоина запускаются при изменении внешних условий — высокой солености и холодном стрессе и обеспечивают защиту бактерии от стрессовых факторов [33]. Индуцировать супероксидативный стресс может и антимикробное катионное поверхностно-активное вещество, цетилметиламмоний бромид у клеток *Escherichia coli*, который сопровождался образованием супероксида и пероксида водорода и экспрессией генов *soxR*, *soxS* и *soxRS* регулонов у клеток *Escherichia coli* [17].

На клетках человека линии SH-SY5Y показали, что хондроитинсульфат (ChS) защищает их от токсичности H_2O_2 и предотвращает их гибель. ChS в концентрации 3 мкМ на 48% снижал также гибель клеток, индуцируемую ротеноном (10 мкМ) в сочетании с олигомицином А (1 мкМ). Помимо этого, ChS резко снижал образование реакционно-активных кислородных радикалов, индуцированное H_2O_2 и смесью ротенон-олигомицин А, а также вдвое повышал экспрессию фосфорилированной Akt и гемоксигеназы-1. Полагают, что эти эффекты ChS обусловлены его способностью активировать протеинкиназу С в пути с участием фосфатидилиноитоол-3-киназа [30, 37]. Толерантность к высоким температурам и низкому содержанию растворенного кислорода, снижение темпа метаболизма в условиях стресса, вызванного гипоксией, позволяет *Gobiosox strumosus* выживать в жестких условиях среды естественных местообитаний [27].

Можно предположить, что общий механизм адаптивных реакций на окислительный стресс у различных организмов (бактерий, грибов, растений и животных) опосредуется

цистеиновыми остатками и [F, S] кластерами специфических регуляторных белков. Последний механизм реализуется через бактериальный белок SoxR, а первый — через OxyR-регулон у бактерий, H₂O₂ -стимулон у дрожжей, растительный NPR1 [34].

Наконец, весьма существенным компонентом клеточного адаптационного синдрома является индукция образования в клетке особых стрессовых белков. Наиболее глубоко и всесторонне изучен этот процесс при кратковременном воздействии на клетки высокой температуры ("теплового шока"). Образование особых "белков теплового шока" присуще как растительным, так и животным клеткам различных таксонов [4, 19, 20]. Известно, что это кислые белки с молекулярными массами порядка 16-20, 70, 85, 110 кД, поскольку синтез белков теплового шока блокируется ингибитором синтеза.

Тепловой стресс может индуцировать образование в *Saccharomyces cerevisiae* цитоплазматических гранул, называемых тельцами процессинга мРНК (р-тельцами). Для этого процесса требуется синтез сфингоидных оснований. Сфинголипиды опосредуют инициацию трансляции, возможно, в результате участия в образовании р-телец [28].

В образовании модифицированных белков играют роль посттрансляционные модификации (метилование, фосфорилирование, АДФ-рибозилирование, ацетилование) клеточных белков. Синтез белков, подобных белкам теплового шока, индуцируется не только гипертермией, но и гипоксией, токсическими агентами, ионами тяжелых металлов, вирусами, ингибиторами электронного транспорта, этанолом и т.п.

Молекулярный механизм защитного действия стрессовых белков пока недостаточно выяснен. Хотя некоторые из них и обладают ферментативной (протеазной, алкогольдегидрогеназной) активностью, но то обстоятельство, что стрессовые белки синтезируются в больших количествах (до 2,5 % и более от общего белка) в клетках, подвергшихся денатурирующим воздействиям, свидетельствует, скорее, об их стабилизирующем неспецифическом действии на жизненно важные клеточные структуры [4, 5]. Так изучена роль RhyR и σ^{EcfG} двух генетически связанных регуляторов *Bradyrhizobium japonicum*. Фенотипический анализ делеционных мутантов показал, что эти регуляторы участвуют в формировании ответа на тепловой шок и обезвоживание при недостатке источников углевода [21].

Подобно образованию стрессовых белков в клетках при тепловом шоке было обнаружено появление аналогичных белков и при холодо-

вом шоке. Акклиматизация устойчивой к холоду бактерии *Yersinia interocolitica* после холодного шока вызывает увеличение транскрипции бицистронного гена *cspA1/A2* белка холодного шока (CSP) в 300 раз. С помощью Козерн-блот-анализа *cspA1/A2* с четырьмя зондами выявили ряд транскриптов *cspA1/A2*, подобных первоначальному транскрипту и появляющихся в конце периода акклиматизации [22].

Кроме того, ключевыми элементами внутриклеточных сетей передачи сигналов, которые обеспечивают ответ на внеклеточные изменения и адаптацию к ним, считаются стресс-активируемые протеин-киназы (SAPK). У дрожжей в условиях осмостресса активируется р38-родственная SAPK Hog1, которая при инициации не только фосфорилирует набор факторов транскрипции (TF), но и ассоциируется посредством этих TF со стресс-чувствительными промоторами [35].

В противовес "тепловому шоку" (стрессу) механизм "холодового шока" недостаточно полно изучен. Известно, что в результате замораживания клетка подвергается холодному воздействию как от самой низкой температуры, так и ее последствий: техническому стрессу от действия льда и возникающей гиперконцентрации солей при вымораживании воды. Так, клетки РС-3 аденокарциомы простаты человека подвергали замораживанию или экспонировали к NaCl изменяющейся (синхронно с изменением температуры) концентрации, которая имитировала изменение экстраклеточной среды в процессе замораживания. И было показано, что механический стресс, вызываемый кристаллами внеклеточного льда, играет важную роль в повреждении клеток при замораживании при относительно более высоких температурах, тогда как влияние концентрации растворов более значительно при более низких температурах замораживания [23].

Кроме того, исследования показали, что дегидратация, вызванная замораживанием, значительно усиливает стрессовое воздействие на поверхность клетки, эндотелия (24).

Сделан вывод, что исходный этап дегидратации клеток является наиболее важным при контроле степени устойчивости клеток к гипертоническому стрессу и отмечается более высокая устойчивость эритроцитов к гипертоническому шоку в растворе 4 М NaCl, инкубируемых на первом этапе в растворах NaCl с рН 5,5 и 7,4. Возможно, это связано с тем, что более кислое значение рН 5,5 вызывает увеличение объема клеток, а его щелочное значение приводит к уменьшению объема эритроцитов, что усиливает действие гипертонического стресса и сдвиг температуры. Перенос клеток, предварительно инкубированных в растворах

со значением pH 9,0, вызывает более высокие значения гемолиза. Вероятно, при таком значении pH снижается поверхностное натяжение мембраны, в результате чего она находится в неустойчивом состоянии [25].

В настоящее время механизмы защиты от стресса, вызванного от действия на клетки того или иного агента, рассматривается на геномном уровне. При проведении функциональной оценки генов, связанных с защитой от гидроперекисного стресса у *Agrobacterium tumefaciens*, показали, что ген *ohr*, кодирующий тиолпероксидазу, связан с первичной защитой от органического гидроперекисного стресса. Ген *ohr* локализован рядом с геном *ohrR*, кодирующим сенсор и транскрипционный регулятор органического гидроперекисного стресса. Транскрипция обоих генов индуцируется органическими гидроперекисями и требуется для адаптивного ответа на вызванный ими стресс [11].

Была отмечено регуляция генов *ompF* и *ompC* у *Serratia marcescens* в ответ на осмотический стресс, салицилат, температуру и pH [12]. *Serratia marcescens* отличается естественной устойчивостью к антибиотикам, что определяется меньшей по сравнению с другими бактериями проницаемостью наружной мембраны. Контролируют проницаемость наружной мембраны пориновые белки *OmpF* и *OmpC*. Исходя из сходства поринов *S. marcescens* и *Escherichia coli*, была изучена экспрессия генов *ompF* и *ompC* с использованием гетерологичных зондов под действием различных внешних факторов, включая осмотический шок, салицилат, температуру и pH. Показано, что при 28°C, pH-8,0, отсутствии сахарозы салицилат индуцируется транскрипция гена *ompF*, тогда как индукция экспрессии гена *ompC* вызывается повышением температуры, подкислением среды pH 6,0 внесением сахарозы (10%) и салицилата (8 мМ). При многофакторном анализе преобладающее значение имеет температура, затем pH. Установлено, что регулятор *MicF* не участвует в осморегуляции рассматриваемых генов, в то же время *MicF* подавляет экспрессию *OmpF* в присутствии салицилата, при повышении температуры, а также при низких значениях pH [12]. Транскриптомный ответ *Neisseria gonorrhoeae* на перекись водорода выявил гены с ранее не охарактеризованными ролями в защите от окислительных повреждений [13]. К примеру, *Hog1* митоген-активируемая белковая киназа (МАР) опосредует адаптивный ответ как на осмотический, так и на окислительный стресс в грибном патогене *Candida albicans*. Этот белок участвует в двух различных морфогенетических процессах — как репрессор транзиции от дрожжей к гифам

и как индуктор образования хламидиоспор. Показали, что репрессия роста филаментов происходит как при ограничении питания, так и при индуцирующих условиях, вызванных низкой температурой, низким pH или голодаанием по азоту [14].

Несмотря на то, что идентифицировано и охарактеризовано несколько ферментов, осуществляющих защиту белков, ДНК/РНК и липидов от разрушительного действия реактивных форм кислорода, все еще остается мало понятным характер клеточных ответов на это воздействие в ходе инфекционного цикла *Borrelia burgdorferi*. Установлено, что ген *bb07828 B.burgdorferi* кодирует один из этих ферментов и играет определенную роль в формировании ответа на внутриклеточный редокс и окислительные стрессы [15].

Установлено, что в регуляции комплексного адаптивного ответа на гипертонический стресс у дрожжей кроме *Hog1* МАР-киназы участвуют и транскрипционные репрессоры *Mot3* и *Rox1*. Показано, что устойчивость к солевому стрессу сопряжена со снижением содержания эргостеролов: при осмотическом шоке указанные регуляторы вызывают быструю остановку транскрипции генов *ERG2* и *ERG11*, а также подавление транскрипции главного транскрипционного регулятора генов *ERG* — *Ecm22*. Окислительный стресс также вызывает репрессию транскрипции *ERG2* и *ERG11*, однако формирование ответа на этот стресс лишь частично зависит от *Hog1* и *Mot3/Rox1* [26].

Устойчивость цианобактерий *Nostoc muscorum* к солевому или осмотическому стрессу можно увеличить за счет их генетического модифицирования, результатом которого является ингибирование нитрогенезной активности и фотовыделения кислорода. При солевом стрессе в модифицированных бактериях не происходят изменения в системе транспорта калия [18].

Вычитательной гибридизацией кДНК клонотек листьев растения чая *Camellia sinensis* ранее выделили *COR*-гены, одна из *EST*(*CsCOR1* или *I*) позитивно регулируется холодом. 3'-RACE подходом получили полноразмерную кДНК-1755 п.н. для *Gly/Arg/Pro*-обогащенного белкового продукта из 86 остатков. Холодовая акклиматизация, дегидратация и АВА-обработка время-зависимым образом стимулируют накопление в листьях чая м-РНК-*I*. EISH-данные на материале *I*-экспрессирующего трансгенного табака указывают на локализацию рекомбинантного *I*-белка в клеточных стенках, а экспрессия *I* способствует приобретению трансгенным табаком повышенной толерантности к соли и дегидратации [44].

У *Lactococcus lactis* IL1403 репрессор CopR, индуцируемый медью, контролирует 14 генов. Этот регулон CopR включает регулятор CopR, две медьсодержащих АТФ-азы СРх-типа, чаперон и 10 дополнительных генов, функции которых неизвестны. Один из этих генов *ytjD*, переименованный в *cinD*, кодирует индуцируемую медью нитроредуктазу. Показано, что *in vivo* ген *cinD* индуцируется медью, кадмием и серебром. Нокаут гена *cinD* приводит к возрастанию чувствительности мутанта к 4-нитрохинолин-N-оксиду, вызывающему окислительный стресс. Также установлено, что CinD обладает заметной каталазной активностью *in*

vitro. Кристаллическая структура CinD (разрешение 1,35Å) сходна с таковыми у известных нитроредуктаз. Таким образом CinD — нитроредуктаза защищает *Lactococcus lactis* от окислительного стресса, который могут вызвать нитроароматические соединения и медь [45].

Исследовали роль протеинкиназы А (РКА) в ответе на стресс, вызванный щелочным рН в дрожжах. Полученные результаты продемонстрировали, что ингибирование пути РКА щелочным рН представляет собой важную часть адаптивного ответа на этот вид стресса, и этот ответ включает Mns2/Msn4 — опосредованное ремоделирование экспрессии генома (36).

ЛИТЕРАТУРА

1. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки / А.А. Виру — Л.: Наука, 1981, — 155 с.
2. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова // Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1977, — 120 с.
3. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон — М.: Наука, 1981, — 278 с.
4. Браун А.Д. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы / А.Д. Браун, Т.П. Моженко — Л.: Наука, 1987, — 231 с.
5. Машанский В.Ф. Ранние реакции клеточных органоидов / В.Ф. Машанский, И.М. Рабинович — Л.: Наука, 1987, — 120 с.
6. Эйдус Л.Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность / — М.: Атомиздат, 1977, — 151 с.
7. Гончаренко Е.Н. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности / Е.Н. Гончаренко, Ю.Б. Кудряшов — М.: Изд-во МГУ, 1980, — 176 с.
8. Гончаренко Е.Н. Химическая защита от лучевого поражения / Е.Н. Гончаренко, Ю.Б. Кудряшов — М.: Изд-во МГУ, 1985, — 249 с.
9. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии / А.М. Кузин — М.: Наука, 1986, — 282 с.
10. Рыскулова С.Т. Радиационная биология плазматических мембран / С.Т. Рыскулова — М.: Энергоатомиздат, 1986, — 127 с.
11. OhrR and ohr are the primary sensor / regulator and protective genes against organic hydroperoxide stress in *Agrobacterium tumefaciens*. / Chuchue Tatsanee, Tanboon Weerachai, Prapagdee Bengaphorn [at al.] // J. Bacteriol. 2006. 188, № 3, P. 842–851.
12. Regulation of *Serratia marcescens* *ompF* and *ompC* porin genes in response to osmotic stress, salicylate, temperature and pH. / Begis Sanela, Worobec Elizabeth A. // Microbiology. 2006. 152, № 2, p. 485 — 491.
13. The transcriptome response of *Neisseria gonorrhoeae* to hydrogen peroxide reveals genes with previously uncharacterized roles in oxidative damage protection. / Stohl Elizabeth A., Criss Alison K., Seifert H. Steven. // Mol. Microbiology. 2005. 58, № 2, P. 520 — 532.
14. The Cek1 and Hog1 mitogen-activated protein kinases play complementary roles in cell wall biogenesis and chlamyospore formation in the fungal pathogen *Candida albicans*. / Eisman B., Alonso-Monge R., Roman E., Arana D., Nombela C., // Pla J. Eukariot. Cell. — 2006. — 5, № 2, — P. 347–358.
15. *Borrelia burgdorferi* bb07828 encodes a coenzyme A disulphide reductase whose function suggests a role in intracellular redox and the oxidative stress response. / Boylan Julie A., Hummel Charley S., Benoit Stephane, Garcia-Lara Jorge, [at al.] // Mol. Microbiol. — 2006. — 59, № 2, — P. 475–486.
16. Bordetella iron transport and virulence. / Brickman Timothy J., Anderson Mark T., Armstrong Sandra K. // Biometals. 2007. 20, № 3–4, P. 303–322.
17. Antimicrobial cationic surfactant, cetyltrimethylammonium bromide, induces superoxid stress in *Escherichia coli* cells. / Nakata K., Tsuchido T., Matsumura Y. // J. Appl. Mol. Microbiology. — 2011. 110, № 2, — P. 5680 — 579.
18. Genetically modified cyanobacterium *Nostoc muscorum* overproducing proline in response to salinity and osmotic stresses. Bhargava Santosh. // J. Biosci. 2006. — 31, № 2, — P. 265 — 272.
19. Первичные процессы лучевого поражения / Под ред. Б.Н. Тарусова. М., 1957, — 156 с.
20. Lee-Gord J.M. The organic chemistry of superoxide / J.M. Lee-Gord // Chem. Soc. Rev. 1977. Vol. 6. P. 195 — 214.
21. The pYR-oEcfG signalling cascade is involved in stress response and symbiotic efficiency in *Bradyrhizobium japonicum*. / Gourion Benjamin, Sulser Sandra, Frunzke Julia [at al.] Mol. Microbiology. 2009. 73, № 2, p. 291 — 305.
22. The AGUAAA motif in *cspA1/A2* mRNA is important for adaptation of *Yersinia interocolitica* to grow at low temperature. / Neuhaus Klaus, Anastasou Natasa, Kabardin Vladimir [at al.] Mol. Microbiology. 2003. 50, № 5, p. 1629 — 1645.
23. Takamatsu Hiroshi, Zawlodzka Sylvia, Miyana Takeshi. Nihon kikai gakkai ronbunshu. B = Trans. Jap. Soc. Mech. Eng. B. 2006. 72, № 717. P. 1342 — 1348.
24. Morphological study of endothelial cells during freezing. / Zhang A., Xu L. X., Sandison G.A., Cheng S. // Phys. Med. and Biol. 2006. 51, № 23. P. 6047 — 6060.
25. Влияние pH и температуры на устойчивость эритроцитов к гипертоническому стрессу: Докл. [Конференция молодых ученых "Холод в биологии и медицине 2006", Харьков, 24–25 мая, 2006]. / Александрова Д.И., Бондаренко В.А. // Пробл. криобиол. 2006. 16, № 4. С. 436.
26. Repression of ergosterol biosynthesis is essential for stress resistance and is mediated by the Hog1 MAP kinase and the Mot3 and Rox1 transcription factors. / Montanes Fernando Martinez, Pascual-Ahuir Amparo, Proft Markus. // Mol. Microbiology. 2011. 79, № 4, p. 1008 — 1023.
27. Responses of skillettish gobiesox strumosus to high temperature and low oxygen stress. / Tiffany B. N., Enzor L. A., Bennett W. A. J. // Fish Biol. 2010. 76, №3, p.556 — 563.
28. Sphingolipids mediated tormtion of mKNA processing bodies during the heat-stress reponse of *Saccharomyces cerevisiae*. / Cowart L., Ashley, Gandy Jason L. [at al.] Biochem J. 2010. 431, № 1, p. 31 — 38.
29. Reimann Sylvia A. Constitutive expression of the maltoporin LamB in the absence of OmpR damages the cell envelope. / Sylvia A. Reimann, J. J. Wolfe Alan // Bacteriol. 2011. 193, № 4, p. 842 — 853.
30. Multilayered control of geno expression by stress-activated

- protein kinases. de Nadal Enkilia, Posas Francesc. // *EMBO Journal*. 2010. 29. № 1, 4 — 13.
31. Induced cross-protection responses against Cr(III) and Fe(III) ions in *Saccharomyces cerevisiae*. Fujs Stefan, Ekert Martina, Scancar Janer, Raspor Peter. // *J. Basic Microbiol.* 2007. 47, № 4, p. 301 — 308.
 32. Bordetella iron transport and virulence. /Brickman Timothy J., Anderson Mark T., Armstrong Sandra K. // *Biometals*. 2007. 20, № 3 — 4, p. 303 — 322.
 33. Ectoine and hydroxyectoine as protectants against osmotic and cold stress: Uptake through the SlgB-controlled betaine-choline-carnitine transporter-tupe carrier EctT from *Virgibacillus pantothenic*. /Kuhlmann Anne U., Hoffmann Tamara, Bursy Jan [et al.] // *J. Bacteriol.* 2011. 193, № 18, p. 2699 — 2708.
 34. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. Lushchak Volodymyr I. *Compar. // Biochem. and Physiol. C*. 2011. 153. № 2. P. 175 — 190.
 35. Multilayered control of gene expression by stress-activated protein kinases. de Nadal Eulalia, Posas Francesc. // *EMBO Journal*. 2010. 29, № 1, 4 — 13.
 36. The role of the protein kinase A pathway in the response to alkaline pH stress in yeast. /Casado Carlos, Gonzalez Asier, Platara Maria [et al.] // *Biochem. J.* 2011. 438, № 3, p. 523 — 533.
 37. Chondroitin sulfate protects SH-SY5Y cells from oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. Caits Noelia, Valero Teresa, Villarova Mercedes [et al.] // *Pharmacol. and Exp. Ther.* 2007. 323. № 3. — P. 946 — 953.
 38. Hydrogen sulfide exposure increases desiccation in *Drosophila melanogaster*. / Zhong Lian-Feng, Wang Shu-Ping, Shi-Xiao-Qin, [et al.] // *J. Insect Physiol.* 2010. 56, № 12. P. 1777 — 1782.
 39. Lipopolysaccharide, high glucose and saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress in cultured primary human adipocytes: Salicylate alleviates this stress. Alhusaini Saif, McGee Kirsty, Schisano Bruno, [et al.] // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2010. 397, № 3. P. 472 — 478.
 40. Unravelling the multiple effects of lactic acid stress on *Lactobacillus plantarum* by transcription profiling. / Pieterse Bart, Leer Rob J., Schuren Frank H. J. [et al.] // *J. Microbiology*. 2005. 151, № 12. P. 3881 — 3894.
 41. Manganelli Riccardo Polyphosphate and stress response in mycobacteria. / Manganelli Riccardo. // *Mol. Microbiol.* 2007. 65, № 2. P. 258 — 260.
 42. Zeng Hao, Zou Quanming, Guo Gang. *Jiefangjun yixue zazhi = Med. J. Chin. People's Liberation Army*. 2006. 31, № 3. — P. 199 — 202.
 43. The maximal cytoprotective function of the heat shock protein 27 is dependent on heat shock protein 70. / Sreedharan R., Riordan M., Thullin G., [et al.] // *Biochim. et biophys. acta. Mol. Cell Res.* 2011. 1813. № 1. P. 129 — 135.
 44. A novel cold-regulated gene from *Camellia sinensis* CsCORI, enhances salt — and dehydration-tolerance in tobacco. / Li Xian-Wen, Feng Zhi-Guo, Yang Hui-Min, [et al.] // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2010. 394. № 2. P. 354 — 359.
 45. Structure and function of CinD (YtjD) of *Lactococcus lactis*, a copper-induced nitroreductase involved in defense against oxidative stress. Mermod Melanie, Mourlane Frederic, Waltersperger Sadro, [et al.] // *J. Bacteriol.* 2010. 192, № 16. P. 4172 — 4180.

Надійшла до редакції 13.12.2013 р.