

## СРАВНИТЕЛЬНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ БРЮХОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ

*В настоящее время общепризнано, что ведущая роль в защитных реакциях моллюсков принадлежит клеткам гемолимфы. Поэтому в статье рассматриваются вопросы гемопоэза гастропод, анализируются основные морфотипы клеток гемолимфы, пути циркуляции гемоцитов, а также их участие в инкапсуляции чужеродных объектов (наиболее подробно рассматриваются партениды трематод — спороцисты и редии). Детально рассматриваются сведения о роли гуморальных факторов в защитных реакциях. В качестве функциональных аналогов иммуноглобулинов позвоночных животных у моллюсков, как и у других беспозвоночных, признаются лектины. В то же время новые данные указывают на наличие у гастропод как отдельных доменов иммуноглобулиновых молекул, так и целых рецепторов, относящихся к этому суперсемейству и вовлеченных в защитные реакции. Это позволяет ставить вопрос об аналогичности механизмов защитных реакций и, соответственно, о конвергентности стратегий защиты беспозвоночных и позвоночных животных. В статье анализируются известные и высказываются собственные гипотезы о природе механизмов избегания партенидами защитных реакций моллюсков.*

Традиционно термин «иммунитет» используется для описания защитных реакций млекопитающих и, главным образом, человека. Прикладные медицинские аспекты иммунологии обеспечили ее тесную связь в массовом сознании с лечением и профилактикой конкретных заболеваний. Однако иммунология как

---

наука в немалой степени сложилась благодаря пионерским открытиям выдающегося зоолога И. И. Мечникова, работы которого, по сути дела, положили начало сравнительной иммунологии, объектами которой могут быть любые животные. Интерес к этой дисциплине и к изучению защитных реакций животных разного систематического уровня резко возрос в последние 15–20 лет. Это стало следствием переоценки роли врожденного иммунитета в защитных реакциях млекопитающих. Возникла потребность в понимании эволюционных аспектов их становления. В связи с этим понадобились сведения о характере защитных реакций разнообразных животных. Это обеспечило появление новых моделей, использование которых позволило раскрыть механизмы защиты представителей различных таксонов, в том числе и беспозвоночных. Результаты сравнительно-иммунологических исследований также исключительно актуальны для решения ключевого вопроса современной паразитологии — определения основ устойчивости паразито-хозяйных систем. Среди последних одной из наиболее изучаемых в настоящее время является модель «трематоды — моллюски».

Моллюски представляют собой один из самых удобных объектов для исследований подобного рода. За время своего существования они приобрели очень широкий круг симбионтов, включающий как простых комменсалов, так и облигатных и узко специфичных паразитов, относящихся к самым разным систематическим группировкам — от простейших до первичнополостных червей. Велико и разнообразие занимаемых этими паразитами гостальных биотопов. Микроспоридии и кокцидии являются облигатными внутриклеточными паразитами. Инфузории, будучи преимущественно специфичными эктопаразитами, переходят и к полостному паразитизму. Турбеллярии, личинки цестод, личинки нематод, а также взрослые круглые черви и олигохеты являются преимущественно полостными паразитами.

Особое место в этом ряду принадлежит трематодам, многие из которых имеют большое экономическое значение как опасные паразиты человека и домашних животных. Именно моллюски (за очень редкими исключениями) служат для трематод первыми промежуточными хозяевами. Сосальщики, как правило, демонстрируют чрезвычайно узкую специфичность по отношению не только к конкретным видам моллюсков, но и даже к отдельным «расам» своих хозяев, что, по-видимому, связано с механизмами защитных реакций конкретного хозяина.

Клеточные и гуморальные ответные реакции брюхоногих моллюсков были детально проанализированы в наших предыдущих работах [1, 2]. Однако появление новых данных дает основание для более объективной оценки защитных реакций гастропод.

В частности, долгое время считалось, что защитные реакции беспозвоночных носят антиген-неспецифический характер, то есть чужеродные факторы приводят к запуску всех защитных механизмов, а параметры ответа на разные антигены реально не различаются. Более того, сам термин «иммунитет», традиционно используемый для обозначения защитных реакций позвоночных животных, применялся по отношению ко всем беспозвоночным, в том числе и моллюскам, с определенными оговорками. Это было связано с убеждением об отсутствии у беспозвоночных молекул иммуноглобулинового суперсемейства,

---

используемых позвоночными животными для распознавания чужеродных структур. Данная функция приписывалась исключительно лектинам. Однако результаты последних исследований указывают на наличие у беспозвоночных как отдельных доменов иммуноглобулиновых молекул, так и целых рецепторов, относящихся к этому суперсемейству и вовлеченных в защитные реакции [3]. Таким образом, эти данные, а также сведения о сходных закономерностях регуляции позволяют ставить вопрос об аналогичности механизмов защитных реакций и, соответственно, о конвергентности стратегий защиты беспозвоночных и позвоночных животных.

### Ответные реакции гастропод на паразитарную инвазию

Многолетние исследования защитных реакций гастропод на заражение трематодами показали, что клеточные реакции моллюсков играют ведущую роль в подавлении инвазии [4–12]. Для циркулирующих гемоцитов, представляющих эффекторное звено защитных реакций моллюска, показана способность распознавать поверхностные маркеры паразита и связываться с ними. Распознавание запускает механизмы цитотоксической реакции, приводящей к эффективному уничтожению паразита [13]. В то же время имеются литературные данные о роли гуморальных факторов в процессах распознавания, инкапсуляции и собственно цитотоксического ответа гемоцитов моллюсков *Biomphalaria glabrata* на трематод *Shistosoma mansoni* [14]. Гуморальные факторы не обладают собственной выраженной цитотоксической активностью и только маркируют клетки-мишени для гемоцитов, поэтому клеточно-опосредованные цитотоксические реакции становятся ключевым компонентом в элиминации чужеродных организму клеток [13].

**Клеточные факторы.** Клеточные защитные реакции моллюсков осуществляются гемоцитами, способными к хемотаксису, к адгезии, к фагоцитозу, к генерации активных форм кислорода, а также к внутриклеточному накоплению микробицидных факторов, то есть они проявляют полный набор свойств, характерных для любого фагоцита, вовлеченного в реакции врожденного иммунитета у всех многоклеточных животных независимо от уровня их организации [15]. Гемоциты моллюсков, имеющие, по терминологии различных авторов, до 76 названий, делятся в настоящее время на два основных класса: гиалиновые клетки и гранулоциты. Наиболее подробно описаны гранулоциты [16, 4] — клетки с хорошо развитым цитоскелетом [17], округлым или овальным ядром и множеством плотных ацидофильных или базофильных гранул в цитоплазме.

Гранулоциты активно участвуют в ответных реакциях *Biomphalaria glabrata* на пересадку алло- и ксенотрансплантатов и на внедрение паразитов [4, 18, 19]. В ходе клеточного ответа вокруг пересаженных тканей образуются фиброзно-лейкоцитные капсулы [18]. Кроме гранулоцитов в состав капсул вокруг трансплантатов входят также 2–3-ядерные мегациты, описанные для *Helisoma duryi normale* [20] и *Biomphalaria glabrata* [4].

На долю гиалиноцитов приходится всего около 13% от числа циркулирующих клеток [17], которые, несмотря на способность к адгезии, не распла-

---

стываются на субстрате, хотя и способны к формированию лобоподий [16, 17]. По ядерно-цитоплазматическому соотношению, развитию ЭПС и митохондрий гиалиноциты разделяются на несколько морфотипов [17], которые, по всей вероятности, являются определенными стадиями развития и метаболической активности клеток одного типа.

До сих пор остается неясной природа разнообразия клеточных элементов гемолимфы брюхоногих моллюсков. В частности, непонятно, представляют ли упоминавшиеся типы клеток самостоятельные клеточные линии, дифференцирующиеся из разных стволовых клеток, или все они возникают в результате специализации одного типа недифференцированных клеток. Так или иначе, но в настоящее время подтверждено, что у исследованных пульмонат (в основном рода *Biomphalaria*) основной гемопоэз протекает в амебоцитопродуцирующих органах (АПО), которые располагаются между передней стенкой перикарда и мантийным эпителием и являются самостоятельной структурой, а не специализированным участком прилежащих эпителиев [5, 11, 21, 22,]. При заражении *Biomphalaria glabrata* мирацидиями трематод *Echinostoma lindoense*, *E. paraensei*, *E. lieli* АПО достоверно увеличивается за счет пролиферации клеток [21, 8]. Большинство новых клеток в дальнейшем дифференцируется в гемоциты, которые покидают АПО и проникают в кровотоки [22]. При этом механизмы, вызывающие формирование новых клеток в АПО в ответ на паразитарную инвазию, остаются малоизученными. Однако главной формой ответной реакции гастропод на инвазию партенит является формирование капсул вокруг паразита.

**Процесс инкапсуляции.** Имеется немало описаний капсул, формирующихся в моллюсках вокруг различных паразитов и других чужеродных объектов [5, 7, 8, 21, 23, 24, 25]. Наиболее детально динамика инкапсуляции прослежена в моллюсках *Biomphalaria glabrata* резистентной линии, зараженных партенитами *Echinostoma caproni* [10, 22, 26].

Первичная реакция на поселение трематод наблюдается уже через 3–6 часов после заражения (п. з.). Она проявляется в слабой инфильтрации мелких паренхиматозных лакун отдельными гемоцитами. Как правило, инкапсуляции в этот период не происходит и партениты завершают миграцию к окончательному месту поселения — к желудочку сердца и к аорте. В результате повышения пролиферативной активности АПО через сутки п. з. заметно увеличивается количество циркулирующих свободных гемоцитов.

Собственно инкапсуляция начинается только через три дня п. з., что приводит к остановке развития спорочист и к их разрушению, при этом размер капсул может достигать 500×400 мкм. У сформированных капсул отмечена своего рода «зональность» их структуры [10, 11]. По периферии капсулы располагается зона живых клеток, а глубже — зона специализирующихся и дегенерирующих клеток. Центральная зона всего этого образования представлена уже погибшими гемоцитами и клетками погибшего паразита.

Процесс инкапсуляции и разрушения спорочист завершается через семь дней п. з. В последующие шесть-восемь дней происходит разборка как капсул, так и других гемоцитарных скоплений.

---

Механизм формирования капсул был подробно описан Журданом и Ченгом в работе по пересадке аллотрансплантатов пищеварительных желез и поверхностных тканей ноги моллюсков [4]. Реципиентами в эксперименте служили моллюски гавайской, а донорами — бразильской линии *Biomphalaria glabrata*. Были выделены две основные стадии инкапсуляции трансплантатов.

На первой стадии (стадия инициации) гемоциты скапливаются в области трансплантата и адгезируют на его поверхности. Уплотненные гемоциты внутренних слоев выделяют гидролазы, которые изменяют поверхность трансплантата или паразита. Это, в свою очередь, индуцирует синтез фиброзных волокон. Включение фиброзного материала в состав капсулы считается началом второй стадии инкапсуляции, на которой после второй волны клеточных реакций формируется мощная фиброзно-клеточная капсула. Такая же последовательность реакций характерна не только для отторжения трансплантата, но и для инкапсуляции в *Biomphalaria glabrata* материнских спороцист *Echinostoma lindoensei* [6, 7], *E. paraensei* [24] и *E. caproni* [10], а также при инкапсуляции в *Biomphalaria obstructa* спороцист *Shistosoma mansoni* [25].

В результате изучения динамики инкапсуляции материнских спороцист *Echinostoma caproni* в *Biomphalaria glabrata* [10, 22] была предложена еще одна версия трактовки этих процессов. На первом этапе массового оседания гемоцитов на поверхности партенит не происходит. Сначала формируется настоящая капсула. При этом между внутренней поверхностью последней и телом паразита сохраняется узкий просвет. Возможно, именно здесь накапливаются определенные вещества, выделяемые клетками гемолимфы, которые и иницируют начало процесса разрушения чужеродных объектов. Не исключено, что этими веществами могут быть активные формы кислорода и оксид азота NO, вырабатываемые гемоцитами [7, 28, 29, 12].

Однако далеко не всегда отношения между паразитами и их хозяевами — моллюсками — складываются описанным выше образом. Отрождение прижившимися в моллюсках-хозяевах материнскими спороцистами особей дочернего поколения партенит (редий или дочерних спороцист) часто вообще не сопровождается какими-либо заметными проявлениями клеточной активности защитной системы хозяина. Молодые дочерние спороцисты и редии в большинстве случаев совершенно «не привлекают» гемоциты. Механизмы, обеспечивающие индифферентность отношений паразита и хозяина, требуют специальных исследований (см. ниже).

**Гуморальные факторы.** Эволюционно гуморальные реакции являются вторичными по отношению к клеточным, так как их появление подразумевает наличие сформированной внутренней среды [30]. Становление гуморальных реакций, как правило, предусматривает наличие циркуляторных систем и связанных с ними клеточных элементов (вовлеченных в защитные реакции); а также существование кооперативных взаимодействий между циркулирующими клетками и клетками других органов. Анализ гуморальных реакций первичноротых, в том числе и моллюсков, существенно затруднен, так как остается неясным, секрция каких молекул вызывается защитными реакциями. С этим свя-

---

зана высокая актуальность изучения специфичности гуморальных реакций беспозвоночных в целом.

В гемолимфе моллюсков выявлен целый спектр углеводов-связывающих (лектиновых) веществ, участвующих в распознавании, связывании и нейтрализации многочисленных патогенов и паразитов, проникающих во внутреннюю среду [15, 31]. Анализ спектра лигандных специфичностей показал, что их наиболее распространенными лигандами являются N-ацетилированные сахара [32]. Лектины также способны выполнять медиаторные функции [13].

Виноградная улитка *Helix pomatia* является в этом отношении наиболее изученным видом. В ее гемолимфе найден целый спектр агглютининов и опсопинов. В 1980 году Бейн показал, что основным местом продукции агглютининов является гепатопанкреас моллюска. В ответ на введение *Pseudomonas aeruginosa* титр агглютининов в гемолимфе повышается неспецифическим образом [33]. Гемолимфа *Biomphalaria glabrata* содержит целый спектр агглютининов и опсопинов, концентрация которых увеличивается с возрастом. Установлено, что лектины этого моллюска являются агглютинидами в отношении спороцист *Schistosoma mansoni* и, более того, обладают по отношению к ним цитотоксическим эффектом [34].

Так, у *Biomphalaria glabrata* ответ на инвазию трематоды *Echinostoma paraensei* осуществляется с участием лектинов, 65 кДа-субъединицы которых обладают преципитирующей активностью в отношении белков паразита. Анализ нуклеотидной последовательности кДНК этих лектиновых субъединиц с массой 65 кДа неожиданно выявил сходство этих транскриптов с фибриноген-подобными пептидами (FREP) моллюсков, которые, в свою очередь, имеют домены иммуноглобулинового суперсемейства [35]. У *Biomphalaria glabrata* выделено как минимум пять FREP генов, уровень экспрессии которых в циркулирующих гемоцитах возрастает сразу после заражения. Важно то, что FREP, с одной стороны, являются лектинами, вовлеченными в защитные реакции биомфаларий, а с другой — содержат иммуноглобулиновые домены, генетические сегменты которых способны к реаранжировке по неизвестному механизму [36].

У брюхоногих моллюсков наблюдается тенденция к переходу от синтеза лектинов клетками гемолимфы к их синтезу другими органами и тканями: белой железой, гепатопанкреасом, гонадой [37].

Одним из свойств агглютининов гемолимфы является их способность выступать в качестве опсонизирующих факторов через процесс взаимодействия с углеводными компонентами корпускулярных антигенов [32].

Роль гуморальных реакций гастропод в подавлении трематодной инвазии хорошо иллюстрируется экспериментами с повторным заражением *B. glabrata* мирацидиями трематод *Echinostoma lindoense*, *E. caproni*, *Schistosoma mansoni*, при котором происходит ускоренное развитие ответной реакции по сравнению с первичным заражением [21, 8, 25, 10]. После вторичной инвазии большинство спороцист не достигает места окончательного поселения (желудочка сердца). Соответственно, партениты вынуждены развиваться в субэпителиальных или соединительных тканях моллюска, что приводит к гибели паразитов при отсутствии инкапсуляции [21, 8, 38]. Столь раннее блокирование развития партенит, очевидно, вызвано атипичной локализацией, а не защитными реакциями. Роль

---

последних в этом случае сводится как раз к нарушению процесса миграции, в чем гуморальные факторы могут играть не последнюю роль.

Другим доказательством значимости гуморальных реакций является сам процесс распознавания сосальщиков с участием молекул гемолимфы [9]. Показано, что результатом этого взаимодействия может быть изменение конформации лектинов, открытие на их молекулах сайтов связывания с клеточными рецепторами, с одной стороны, и с ферментами литических систем — с другой. Тем самым приобретает способность к связыванию гуморальных факторов с новыми лигандами, что определяет ход клеточных и гуморальных реакций [12].

Именно гуморальные факторы и, возможно, продукты их ограниченного протеолиза, регулируют миграцию и концентрацию гемоцитов в определенных тканях хозяина, что указывает на их значение как хематтрактантов для циркулирующих клеток [4]. Кроме того, молекулы гемолимфы влияют не только на процессы адгезии гемоцитов и опсонизации чужеродных объектов, что существенно для протекания клеточных реакций, но и обладают агглютинирующей и литической активностями — важнейшими формами проявления гуморальных реакций [39, 12].

Гуморальные факторы также играют значимую роль в регуляции и реализации цитотоксической активности гемоцитов [13]. Спороцисты *Schistosoma mansoni* агглютинируются только в плазме резистентных моллюсков *Biomphalaria glabrata*. Помимо этого, факторы гемолимфы резистентных особей вызывают инкапсуляцию и гибель спороцист [27]. Эти свойства могут быть переданы чувствительным моллюскам при введении им плазмы гемолимфы от резистентных особей [40, 27, 13]. Имеются данные, полученные *in vivo*, согласно которым роль гуморальных факторов в процессе гибели является основной. Так дегенерация спороцист *Echinostoma lindoense* в моллюсках *Biomphalaria glabrata* вообще может протекать без предварительной инкапсуляции [21, 8].

### Регуляция защитных реакций моллюсков

Любая защитная реакция, в том числе и иммунный ответ, включает клеточные и гуморальные механизмы, направленные против определенных агентов. Эффекторные клетки участвуют в процессинге и презентации антигена, а также в продукции цитокинов, необходимых для пролиферации клеток, кооперации и регуляции системы. Развитие защитных реакций невозможно без кооперативных взаимодействий между циркулирующими клетками, между собой, а также с клетками эпителия сосудов и паренхиматозных органов, например, гепатопанкреаса. Материальной базой межклеточной кооперации являются как прямые контактные взаимодействия, так и секреция активированными клетками растворимых медиаторов, оказывающих местное короткодистантное действие, либо распространяющихся с циркулирующей жидкостью по всему организму и вызывающих системные эффекты. Нередко медиаторные эффекты таких длиндистантных факторов сопряжены с иной функцией, например, цитотоксической, что имеет место у млекопитающих в случае молекул семейства факторов некроза опухолей (ФНО) [41].

---

В литературе встречаются данные о возможном участии цитокинов, их гомологов или аналогов в реализации защитных реакций моллюсков. Различные цитокины млекопитающих (интерлейкин-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ), ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ ) в значительной степени стимулируют подвижность гемоцитов моллюсков, активизируют фагоцитарную активность и индуцируют NO-синтазу [42].

У моллюсков, равно как и других беспозвоночных (насекомые и аннелиды), найдены молекулы, функционально со свойствами, сходными с различными факторами роста. В частности, сообщается о наличии пластинчатого ростового фактора (PDGF-AB) и молекул со свойствами трансформирующего ростового фактора- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). PDGF-AB и TGF- $\beta$ 1, которые стимулируют такие важные для реализации защитной реакции функции, как фагоцитоз, хемотаксис и миграционную способность гемоцитов. Изменения формы клеток, их распластывание и адгезия к субстрату опосредуются через взаимодействия ростового фактора с соответствующим специфическим рецептором [43]. Здесь особенно уместно вспомнить о таких же изменениях гемоцитов *B. glabrata* в ходе формирования капсулы вокруг трансплантата или паразита.

Внутриклеточные сигналы от рецепторов ростовых факторов моллюсков передаются посредством активации классических путей передачи сигнала с вовлечением протеинкиназ A и C и таких вторичных мессенджеров, как белки Fos, Jun и SMAD. Внесение экзогенных PDGF-AB и TGF- $\beta$ 1 на раневую поверхность моллюска *Limax maximus* стимулирует миграцию гемоцитов и фибробластов к поврежденному участку, формирование грануляционной ткани и реэпителизацию. Последствиями внесения PDGF-AB и TGF- $\beta$ 1 через 24 часа является иммуногистохимическое выявление в гемоцитах *L. maximus* молекул, взаимодействующих с антителами против ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Обнаружение молекул, подобных ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , является знаковым событием, поскольку ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  являются индукторами воспаления и запуска репарации, а ИЛ-8 — важнейшим хематтрактантом для циркулирующих клеток. Через 72-96 часа наблюдается формирование грануляционной ткани и синтез компонентов межклеточного матрикса, а через 192 часа реэпителизация фактически завершается. Появление цитокиноподобных молекул свидетельствуют об их эволюционной древности и необходимости их участия в поддержании гомеостаза беспозвоночных [44, 43].

С применением иммуноцитохимического метода в гемоцитах брюхоногих моллюсков *Planorbarius corneus* и *Viviparus ater* проводились поиски гомологов цитокинов и других биологически активных пептидов [45]. У *Planorbarius corneus* были обнаружены два морфологических типа клеток: уплощенные и округлые гемоциты. Если уплощенные гемоциты проявляли свойства клеток макрофагального ряда, то округлые клетки обладали некоторыми свойствами, характерными для Т-лимфоцитов. При этом лишь уплощенные клетки в ответ на введенный антиген продуцировали цитокино-подобные факторы, сходные с медиаторами млекопитающих (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что все пять обнаруженных молекул продуцируются гемоцитами с фагоцитарной активностью, имеющими очевидную гомологию с клетками макрофагального ряда позвоночных животных. Наличие

---

ИЛ-2-подобных молекул, гомологов главного фактора роста Т-лимфоцитов млекопитающих в гемоцитах моллюсков также очень важно. Ранее было показано, что ИЛ-2 млекопитающих индуцирует цитотоксическую активность гемоцитов моллюска *Planorbarius corneus* [46].

Биохимическая характеристика и исследование молекулярно-биологических свойств цитокинов самых разнообразных видов позволили сделать вывод о структурных и функциональных сходствах всех этих важных с точки зрения участия в реализации защитных механизмов молекул. Многочисленными исследованиями свойств цитокинов выявлено, что структурно-функциональные характеристики этих молекул являются закрепившейся в эволюции программой. Поэтому есть все основания предполагать, что цитокиноподобные молекулы существовали миллионы лет, выполняя важнейшие задачи в реализации и регуляции защитных механизмов, задолго до появления системы приобретенного иммунитета позвоночных.

Помимо цитокиноподобных молекул, регуляция защитных реакций моллюсков может осуществляться эндокринными влияниями, как это происходит у млекопитающих и насекомых [47]. Так, на упомянутых выше *P. corneus* и *Viviparus ater* показано, что предварительная обработка гемоцитов CRF (corticotropin-releasing factor) гормоном гипоталамуса, регулирующим продукцию адренкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ), ведет к снижению ответа на экзогенные ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ , которые направлены на стимуляцию антимикробных и антипаразитарных свойств гемоцитов [48]. Полученные результаты подтверждают и развивают предположение о том, что существует тесная связь эволюционных взаимоотношений между цитокинами и стрессом уже у моллюсков. К тому же, эти данные подводят эволюционную основу для понимания гетерогенности цитокиновых рецепторов.

В последние годы с помощью ряда иммуноцитохимических методов в гемоцитах брюхоногого моллюска *V. ater* выявлен широкий спектр биологически активных пептидов позвоночных: бомбезин, кальцитонин, глюкагон, инсулин, окситоцин, нейротензин, секретин, серотонин, соматостатин, субстанция P и вазопрессин [49]. В гемоцитах другого брюхоногого моллюска *Physella heterostropha* обнаружены кальцитонин — и соматостатин-подобные молекулы. Установлено также, что концентрация кальцитонин-подобного вещества увеличивается в скоплениях гемоцитов в ответ на повреждение стенки тела животного. Синтетические соматостатин и кальцитонин способны стимулировать *in vitro* секреторную дегрануляцию в культивируемых гемоцитах моллюска. Вероятно, соматостатин — и кальцитонин-подобные молекулы участвуют в регуляции защитных реакций моллюсков [50].

В 1991 году появилось первое сообщение об обнаружении в плазме и гемоцитах *Planorbis corneus* молекул, обладающих перекрестной иммунореактивностью с АКТГ и  $\beta$ -эндорфином. Анализ с использованием проточной цитофлюориметрии показал, что эти вещества выявляются исключительно в популяции уплощенных фагоцитирующих гемоцитов [51]. В дальнейшем было установлено, что АКТГ и  $\beta$ -эндорфин являются хематтрактантами для гемоцитов этих брюхоногих моллюсков, тогда как АКТГ, но не  $\beta$ -эндорфин усиливает фагоцитарную активность и вызывает синтез биогенных аминов в фагоцитах [52].

---

В ответ на культивирование в присутствии АКТГ гемоциты *P. corneus* уже через 15–45 мин секретируют эpineфрин, норэpineфрин и допамин. Самая интенсивная секреция биогенных аминов отмечена спустя 15 мин инкубации [53].

Фрагмент АКТГ — пептид 1–24 — стимулирует изменение формы гемоцитов *P. corneus* через аденилатциклазный путь сигнализации с образованием цАМФ и активацией соответствующих цитоплазматических киназ [54]. В конце 90-х годов в гемоцитах ряда видов моллюсков с помощью метода гибридизации *in situ* удалось идентифицировать мРНК рецептора к адренкортикотропному гормону, обнаруженному ранее в мононуклеарах периферической крови позвоночных. Этот факт свидетельствует о филогенетической древности и высоком эволюционном консерватизме системы эндокринных и иммунных взаимодействий [55, 56].

Наконец, регуляция защитных реакций моллюсков может осуществляться и на уровне кооперации нервной и защитной систем, что стало предметом интенсивных исследований в последние годы. Классическим объектом исследований стал брюхоногий моллюск *Aplysia californica*. В ряде оригинальных экспериментов *in vivo* удалось показать, что возбудимость сенсорных нейронов моллюска может быть вызвана присутствием гемоцитов в области аксонов этих нейронов. Кроме того, гемоциты моллюска обладают способностью мигрировать по направлению к поврежденным участкам нерва. Выяснилось, что гемоциты, находясь в области поврежденного аксона нейрона, синтезируют и секретируют ИЛ-1 — и ФНО- $\alpha$ -подобные факторы [45]. В экспериментах *in vitro* обнаружено, что внесение гемоцитов моллюска в культуру сенсорных нейронов *A. californica* в присутствии бактериальных липополисахаридов обеспечивает большую возбудимость нейронов, чем в случае отсутствия гемоцитов в культуре. Предполагается, что внесение липополисахарида в инкубационную среду, содержащую гемоциты моллюска, увеличивает синтез и секрецию ими ИЛ-1 — и ФНО- $\alpha$ -подобных факторов, которые могут выступать в качестве сигнальных молекул, влияющих на функциональную активность сенсорного нейрона *A. californica* [57].

Следовательно, регуляция защитных реакций брюхоногих моллюсков в ответ на повреждение покровов и тканей внутренней среды, инфицирование бактериальной микрофлорой или паразитарную инвазию может осуществляться на уровнях кооперативных взаимодействий между различными гемоцитами, эндокринных влияний и нервных воздействий. Эта схема полностью дублирует уровни регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета у позвоночных, что указывает на их универсальность в поддержании гомеостаза (в том числе и антигенного) у животных разных уровней организации, относящихся как к первичноротым, так и к вторичноротым.

### **Стратегии избегания трематодами защитных реакций гастропод**

В литературе по паразитологии имеются многочисленные данные о том, что влияние сосальщиков на организм хозяина носит разнонаправленный характер. Например, показано, что трематодная инвазия приводит к изменениям целого ряда физиологических характеристик моллюсков:

- 
- к изменению динамики роста — в частности, описано явление гигантизма зараженных моллюсков [58, 59];
  - к изменениям в температурных адаптациях моллюсков — особенно заметных при экстремальных значениях температуры [60, 61] и выживаемости при воздействиях антропогенных загрязнителей (соли тяжелых металлов и пр.) [62, 63] и прочих стрессовых факторов [64];
  - к изменению их биохимических параметров [65];
  - к повышению резистентности ко вторичной инвазии [66, 67].

Однако, несмотря на наличие большого фактического материала, механизмы, лежащие в основе этих и подобных явлений, остаются нераскрытыми (наиболее часто предполагается компенсаторный эффект, обусловленный так называемой «паразитарной кастрацией», заключающейся в подавлении репродуктивной функции зараженных моллюсков). Поэтому мы рассмотрим только иммунологические аспекты взаимодействия паразита с защитными системами хозяина.

Если начальное взаимодействие между гемоцитами и паразитом основано на наличии заряда и гидрофобности клеточных поверхностей, то последующее презиционное распознавание «свое»—«чужое» базируется на лиганд-рецепторных взаимодействиях [13].

С целью выявления и изучения роли рецепторов гемоцитов моллюска в распознавании паразита был проведен ряд экспериментов с использованием тетрапептида RGDS (аргинин — глицин — аспарагиновая кислота — серин), являющегося лигандом связывания с интегриновыми рецепторами. Свободный тетрапептид вносили к гемоцитам двух линий *B. glabrata* — резистентных (R-тип) и чувствительных (S-тип) к инвазии *Schistosoma mansoni* [68]. Выяснилось, что RGDS в концентрации 1 и 2 мМ уже через 30 мин после добавления в культуру гемоцитов значительно снижал клеточную адгезию к обработанному и необработанному гемолимфой пластику по сравнению с контролем (гемоциты без добавления RGDS). Эффект носил дозозависимый характер, при концентрации RGDS 0,5 мМ снижалась адгезия гемоцитов только S-типа. По-видимому, рецепторы гемоцитов S-типа обладают большим сродством к связыванию RGDS. Свободный тетрапептид RGDS полностью отменял адгезию и агрегацию гемоцитов обоих типов на экстраклеточном белковом матриксе, выделенном из паразита [68].

Для изучения механизма распознавания в системе *Biomphalaria glabrata* — *Schistosoma mansoni* и стратегии защиты самого паразита был проведен анализ лигандной специфичности рецепторного комплекса гемоцитов моллюска *Biomphalaria glabrata*. С этой целью для измерения уровня продукции  $H_2O_2$  гемоцитами в ответ на стимуляцию различными лигандами был использован маркер 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат. Результаты экспериментов показали, что поверхностные белки спороцисты *Schistosoma mansoni* PR-1 вызывали продукцию активных форм кислорода гемоцитами как резистентных, так и чувствительных линий моллюсков [69].

Трематоды различаются по способности к взаимодействию с внутренними защитными системами моллюска и, соответственно, по его механизмам, которые предполагают различное соотношение гуморальных и клеточ-

---

ных реакций в подавлении трематодной инвазии [12]. Так считается, что *Schistosoma mansoni* имеет изначально меньшую способность к взаимодействию с внутренней защитной системой моллюска, чем другие трематоды, в частности эхиностомы [70].

В условиях постоянного взаимодействия с чужеродными антигенами резистентность к паразиту является скорее правилом, а восприимчивость — исключением. Поэтому успешность заражения зависит, прежде всего, от способности паразита «избегать» или подавлять защитные реакции хозяина. Ключевая роль распознавания чужеродного для дальнейшего развития иммунного ответа предопределяет основную стратегию защиты, а именно — предотвращение распознавания как наиболее эффективного способа выживания паразита внутри моллюска [71].

В настоящее время в паразитологической литературе предполагаются три основные гипотезы, раскрывающие механизмы избегания спороцистами трематод защитных реакций моллюсков. Первая гипотеза — молекулярной мимикрии — подразумевает экспрессию паразитом поверхностных молекул, опознаваемых внутренними защитными системами хозяина как «свое». В качестве примера действенности такого механизма приводится паразитохозяинная система *Shistosoma japonicum* — *Oncomelania hupensis* [71, 72]. С использованием метода иммуноэлектрофореза показано, что разные уровни восприимчивости хозяина коррелируют с различным содержанием (концентрацией) поверхностных антигенов паразита. Не исключено, что только один или несколько антигенов паразита с несколькими характерными молекулярными группировками могут быть вовлечены в совместимое взаимодействие *Shistosoma japonicum* — *Oncomelania hupensis* [71]. К тому же, у паразита могут иметься уникальные эпитопы, к которым у хозяина нет антигенов. И здесь паразит использует отсутствие специфических распознающих молекул [13].

Согласно второй гипотезе — гипотезе молекулярной маскировки, — выживание паразита обеспечивается осаждением на его поверхности молекул гемолимфы хозяина. Механизмом маскировки могут служить как пассивная сорбция молекул гемолимфы, так и их активный захват посредством специальных рецепторов на поверхности паразита [13]. Оба механизма доказаны с использованием поликлональных и моноклональных антител и лектиногистохимии, выявивших наличие сходных углеводородных эпитопов на покровах партенит и в тканях моллюска [13].

Согласно третьей гипотезе, выживаемость паразита основана на ингибировании процессов опсонизации и фагоцитоза. Признается, что наличие в гемолимфе опсопинов является одним из факторов резистентности [71].

Однако проведенный нами ранее [1, 2] анализ литературных данных в соответствии с современными концепциями общей иммунологии позволяет предположить существование других путей реализации стратегии выживания партенит трематод.

В этой связи большой интерес представляют результаты исследований, указывающих на большую роль экскреторно-секреторных продуктов (ЭСР) в выживании партенит. Помимо устоявшейся точки зрения на ЭСР как результат смены поверхностных антигенов паразита в рамках реализации первой из опи-

---

санных выше гипотез молекулярной мимикрии, можно предположить существование еще, по меньшей мере, трех механизмов устойчивости паразитов.

Во-первых, ЭСП могут выступать в роли «ложных мишеней», связывающих клеточные рецепторы и гуморальные факторы, потенциально опасные для партенит: различные физико-химические свойства ЭСП, их активный синтез и высокие концентрации в гемолимфе моллюска указывают на их потенциальную способность блокировать рецепторы гемоцитов, либо нейтрализовать гуморальные факторы. Принимая во внимание индуцибельный характер динамики клеточных реакций, связанных с активизацией работы АПО [10, 11] и соответственно быстрое истощение циркулирующих в гемолимфе гуморальных факторов, можно утверждать, что у паразита появляется существенный временной интервал, достаточный для завершения ранних, наиболее уязвимых этапов развития.

Во-вторых, ЭСП, которые часто обнаруживаются в циркуляции в виде комплексов с гуморальными факторами хозяина, можно рассматривать как последствия сбрасывания паразитом атакованных поверхностных участков. Эту стратегию широко применяют прокариотические патогены для защиты от литических каскадов хозяина.

Таким образом, в качестве наиболее дискуссионной гипотезы можно предположить, что ЭСП способны нарушать межклеточную кооперацию гемоцитов за счет связывания медиаторных молекул и ростовых факторов, что приводит к торможению пролиферативной активности АПО. Иллюстрацией такой возможности могут служить данные, полученные при сравнительном анализе процессов инкапсуляции партенит в биомфалариях чувствительной и резистентной линии [10], по которым у чувствительных моллюсков отмечалась задержка запуска клеточных реакций в ответ на трематодную инвазию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Атаев Г. Л., Полевицков А. В. Защитные реакции моллюсков. 1. Клеточные реакции // Паразитология. 2004. Т. 38. № 4. С. 342–351.
2. Атаев Г. Л., Еремина Е. Е., Полевицков А. В. Защитные реакции брюхоногих моллюсков. Гуморальные реакции // Паразитология. 2005. Т. 39. № 1. С. 3–15.
3. Du Pasquier L. The immune system of invertebrates and vertebrates // Comp. Biochem. Physiol. Part B. 2001. Vol. 129. P. 1–15.
4. Jourdane J., Cheng T. C. The two-phase recognition process of allografts in Brazilian strain of *Biomphalaria glabrata* // J. Invert. Pathol. 1987. Vol. 49. P. 145–158.
5. Lie K. J., Heyneman D., Yau P. The origin of amebocytes in *Biomphalaria glabrata* // Int. J. Parasitol. 1975. Vol. 61. № 3. P. 574–576.
6. Lie K. J., Heyneman D. Studies on resistance in snails: a specific tissue reaction to *Echinostoma lindoense* in *Biomphalaria glabrata* snails // Int. J. Parasitol. 1975. Vol. 5. P. 621–625.
7. Lie K. J., Heyneman D. Studies on resistance in snails: a specific resistance induced by irradiated miracidia of *Echinostoma lindoense* in *Biomphalaria glabrata* snails // Int. J. Parasitol. 1975. Vol. 5. P. 627–631.
8. Lie K. J., Heyneman D. Studies on resistance in snails. 6. Escape of *Echinostoma lindoense* sporocysts from encapsulation in the snail heart and subsequent loss of the host's ability to resist of the same parasit. // J. Parasitol. 1976. Vol. 62. № 2. P. 298–302.
9. Adema C. M., Sapp K. K., Hertel L. A., Loker E. S. Immunobiology of the relationships of the echinostomes with snail intermediate hosts // Echinostomes as experimental models for biological research. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London, 2000. P. 149–173.

- 
10. Ataev G. L., Coustau C. Cellular response to *Echinostoma caproni* infection in *Biomphalaria glabrata* strains selected for susceptibility/resistance // *Develop. Compar. Immunol.* 1999. Vol. 23. P. 187–198.
  11. Ataev G. L., Dobrovolskij A. A., Avanssian A. V., Coustau C. Significance of the amoebocyte-producing organ of *Biomphalaria glabrata* snails (strains selected for susceptibility/resistance) in cellular response to *Echinostoma caproni* mother sporocyst infection // *Bull. Scand. Soc. Parasitol.* 2000. Vol. 10, № 2. P. 65–94.
  12. Connors V. A. The schistosome-snail interaction: factors involved in host immunodefense activation and parasite killing in susceptible and resistant *Biomphalaria glabrata* // *Taxonomy, ecology and evolution of metazoan parasites*. Vol. I. 2003. P. 203–224.
  13. Van der Knaap W. P. W., Loker E. S. Immune mechanisms in trematode-snail interactions // *Parasitology today*. 1990. Vol. 6. № 6. P. 176–182.
  14. Bayne C. J., Boswell C. A., Loker E. S., Yui M. A. Plasma components which mediate cellular defences in the gastropod mollusc *Biomphalaria glabrata* // *Developmental and Comparative Immunology* 1985; 9: 523–30.
  15. Кунер Э. Сравнительная иммунология. М., 1980.
  16. Abdul-Salam J. M., Michelson E. H. *Biomphalaria glabrata* amoebocytes: assay of factors influencing *in vitro* phagocytosis // *Journ. Invertebr. Parasitol.* 1979. Vol. 36. P. 52–59.
  17. Cheng T. C. Functional morphology and biochemistry of molluscan phagocytes // *Ann. New York Acad. Sci.* 1975. Vol. 266. P. 343–379.
  18. Cheng T. C., Jourdan J. Transient cellular reaction in *Biomphalaria glabrata* (Mollusca) to heterotopic isografts // *J. Invertebr. Pathol.* 1987. Vol. 49. P. 273–278.
  19. Sullivan J. T. Long-term survival of heterotopic allografts of the amoebocyte-producing organ in *Biomphalaria glabrata* (Mollusca: Pulmonata) // *Trans. Amer. Micr. Soc.* 1990. Vol. 109. № 1. P. 52–60.
  20. Cheng T. C., Galloway P. C. Transplantation immunity in mollusks: The histoincompatibility of *Helisoma duriense normale* with allografts and xenografts // *Journ. Invertebr. Pathol.* 1970. Vol. 15. P. 177–192.
  21. Lie K. J., Heyneman D. Studies on resistance in snails. 3. Tissue reaction to *Echinostoma lindoense* sporocysts in sensitized and resensitized *Biomphalaria glabrata* // *Journ. Parasitol.* 1976. Vol. 62. № 1. P. 51–58.
  22. Атаев Г. Л. Развитие партенит трематод: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2000.
  23. Byrd E. E., Maples W. P. Intramolluscan stages of *Dasymetra conferta* Nicoll, 1911 (Trematoda: Plagiorchiidae) // *Journ. Parasitol.* 1969. Vol. 55. № 3. P. 509–526.
  24. Loker E. S., Bayne C. J., Yui M. A. *Echinostoma paraensei*: hemocytes of *Biomphalaria glabrata* as targets of Echinostome mediated interference with host resistance to *Shistosoma mansoni* // *Exp. Parasitol.* 1986. Vol. 62. P. 149–154.
  25. Sullivan J. T., Hu P. C. Fate of *Schistosoma mansoni* in *Biomphalaria obstructa* // *Journ. Parasitol.* 1996. Vol. 82. № 2. P. 743–747.
  26. Аванесян А. А. Влияние защитных реакций моллюсков на развитие партенит трематод (на примере семейства Echinostomatidae): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2002.
  27. Connors V. A., Yoshino T. P. *In vitro* effect of larval *Schistosoma mansoni* excretory-secretory products on fagocytosis-stimulated superoxide production in hemocytes from *Biomphalaria glabrata* // *Journal of Parasitology*. 1990. Vol. 76. № 6. P. 895–902.
  28. Connors V. A., Lodes M. J., Yoshino T. P. Identification of *Schistosoma mansoni* sporocyst excretory secretory antioxidant molecule and its effect on superoxide production by *Biomphalaria glabrata* hemocytes // *J. Invertebr. Pathol.* 1991. Vol. 58. P. 387–395.
  29. Adema C. M., Sapp K. K., Hertel L. A., Loker E. S. Immunobiology of the relationship of echinostomes with snail intermediate hosts / In: *Echinostomes as experimental models for biological research*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2001. P. 149–173.

- 
30. Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Избранные труды. Т. 4. М.; Л., 1953.
31. Glinski Z., Jarosz J. Molluscan immune defenses // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1997. Vol. 45. № 2–3. P. 149–155.
32. Галактионов В. Г. Очерки эволюционной иммунологии. М., 1995.
33. Bayne C. J. Molluscan immunobiology: isolation of an *Aeromonas formicans* which escapes the internal defence system of *Helix pomatia* // Dev. Comp. Immunol. 1982. V. 6. № 4. P. 675–682.
34. Yayne C. J., Boswell C. A., Loker E. S., Yui M. A. Plasma components which mediate cellular defences in the gastropod mollusk, *Biomphalaria glabrata* // Dev. Comp. Immunol. 1985. Vol. 9. № 3. P. 523–530.
35. Adema C. M., Hertel L. A., Miller R. D., Loker E. S. A family of fibrinogen-related proteins that precipitates parasite-derived molecules is produced by an invertebrate after infection // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 8691–8696.
36. Flajnik M. F., Du Pasquier L. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? // Trends in Immunol. 2004. Vol. 25. № 12. P. 640–644.
37. Полевщиков А. В. Лектины в защитных реакциях беспозвоночных // Журнал общей биологии. 1996. Т. 57. № 6. С. 718–739.
38. Ataev G. L., Dobrovolskij A. A., Fournier A., Jourddane J. Migration and development of mother sporocysts of *Echinostoma caproni* (Digenea: Echinostomatidae) // Journal of Parasitology. 1997. Vol. 83. № 3. P. 444–453.
39. Sullivan J. T., Spence J. V. Factors affecting adoptive transfer of resistance to *Schistosoma mansoni* in the snail intermediate host, *Biomphalaria glabrata* // Journal of Parasitology. 1999. Vol. 85. № 6. P. 1065–1071.
40. Granath W. O., Yoshino Jr., Yoshino T. P. *Schistosoma mansoni*: Passive transfer of resistance by serum in the vector snail, *Biomphalaria glabrata* // Exp. Parasitol. 1984. Vol. 58. P. 188–193.
41. Janeway C. A., Travers P., Walport M., Schlomchik D. Immunobiology: the immune system in health and disease / 5th ed. Current Biology Ltd. 2001.
42. Ottaviani E., Franchini A., Cassanelli S., Genedani S. Cytokines and invertebrate immune responses // Biol. Cell. 1995. Vol. 85. № 1. P. 87–91.
43. Franchini A., Ottaviani E. Repair of molluscan tissue injury: role of PDGF and TGF-beta1 // Tissue Cell. 2000. Vol. 32. № 4. P. 312–321.
44. Ottaviani E., Franchini A., Kletsas D. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in invertebrate immune and neuroendocrine interactions: another sign of conservation in evolution // Comp. Biochem. Physiol. Part C: Toxicol. Pharmacol. 2001. Vol. 129. № 4. P. 295–306.
45. Ottaviani E., Franchini A., Franceschi C. Presence of several cytokine-like molecules in molluscan hemocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. Vol. 195. № 2. P. 984–988.
46. Soderhall K., Iwanaga S., Vasta G. R., Beck G., Habicht G. S. Cytokines in invertebrates // SOS. Publications. Fair. Haven, New Yersly, 1996. P. 131–154.
47. Глунов В. В. Некоторые аспекты иммунитета насекомых // Успехи соврем. биологии. 1992. Т. 112. № 1. С. 62–73.
48. Ottaviani E., Caselgrandi E., Franceschi C. Cytokines and evolution: *in vitro* effects of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  on an ancestral type of stress response // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. Vol. 207. № 1. P. 288–292.
49. Ottaviani E., Franchini A., Fontanili P. The presence of immunoreactive vertebrate bioactive peptide substances in hemocytes of the freshwater snail *Viviparus ater* (Gastropoda, Prosobranchia) // Cell. Moll. Neurobiol. 1992. Vol. 12. № 5. P. 455–462.
50. Grimm-Jorgensen Y. Somatostatin and calcitonin modulate gastropod internal defense mechanisms // Dev. Comp. Immunol. 1987. Vol. 11. № 3. P. 487–499.
51. Ottaviani E., Petraglia F., Montagnani G., Cossarizza A., Monti D., Franceschi C. Presence of ACTH and beta-endorphin immunoreactive molecules in the freshwater snail *Planor-*

- 
- bius corneus* (L.) (Gastropoda, Pulmonata) and their possible role in phagocytosis // Peptides. 1990. Vol. 27. № 1. P. 1–9.
52. Ottaviani E., Caselgrandi E., Fontanili P., Franceschi C. Evolution, immune responses and stress: studies on molluscan cells // Acta. Biol. Hung. 1992. Vol. 43. № 1–4. P. 293–298.
53. Ottaviani E., Caselgrandi E., Petraglia F., Franceschi C. Stress response in the freshwater snail *Planorbis corneus* (L.) (Gastropoda, Pulmonata): interaction between CRF, ACTH and biogenic amines // Gen. Comp. Endocrinol. 1992. Vol. 87. № 3. P. 354–360.
54. Sassi D., Kletsas D., Ottaviani E. Interactions of signaling pathways in ACTH (1-24)-induced cell shape changes in invertebrate immunocytes // Peptides. 1998. Vol. 19. № 6. P. 1105–1110.
55. Ottaviani E., Franchini A., Franceschi C. Presense of immunoreactive corticotropin-releasing hormone and cortisol molecules in invertebrate haemocytes and lower and higher vertebrate thymus // Histochem. J. 1998. Vol. 30. № 2. P. 61–67.
56. Ottaviani E., Franchini A., Hanukoglu I. *In situ* localisation of ACTH receptor-like mRNA in molluscan and human immunocytes // Cell. Mol. Life. Sci. 1998. Vol. 54. № 2. P. 139–142.
57. Ottaviani E., Franceschi C., Sonetti D., Stefano G. B. Antagonizing effect of morphine on the mobility and phagocytic activity of invertebrate immunocytes // Eur. Journ. Pharmacol. 1995. Vol. 276. № 1–2. P. 35–39.
58. Sousa W. P. Host life history and the effect of parasitic castration on growth: a field study of *Cerithidea californica* Haldeman (Gastropoda: Prosobranchia) and its trematode parasites // Journ. Exp. Mar. Biol. Ecol. 1983. Vol. 73. P. 273–296.
59. Gorbushin A. M., Levakin I. A. The effect of trematode parthenitae on the growth of *Onoba aculeus*, *Littorina saxatilis* and *L. obtusata* (Gastropoda: Prosobranchia). 1999 // Journ. Mar. Biol. Ass. U. K. Vol. 79. P. 273–279.
60. Атаев Г. Л. Влияние температуры на развитие и биологию редий и церкарий *Philophthalmus rhionica* (Trematoda) // Паразитология. 1991. Т. 25 № 5. С. 349–359.
61. Левакин И. А. Влияние инвазии трематодами *Bunocotyle progenetica* (Hemiuridae) и *Cryptocotyle cancavum* (Heterophyidae) на смертность морских литоральных моллюсков *Hydrobia ulvae* (Gastropoda: Prosobranchia) при воздействии экстремально высокой температуры // Паразитология. 2004. Т. 38. № 4. С. 352–358.
62. Киричук Г. Е., Стадниченко А. П., Перишко И. А. Влияние трематодной инвазии на накопление тяжелых металлов прудовиком озерным (Mollusca: Gastropoda) // Паразитология. 2002. Т. 36. № 4. С. 295–303.
63. Стадниченко А. П., Киричук Г. Е. Влияние трематодной инвазии и сульфата хрома на содержание общего белка в гемолимфе *Viviparus viviparus* (Mollusca: Gastropoda) // Паразитология. 2004. Т. 36. № 3. С. 240–246.
64. Галактионов К. В. Жизненные циклы трематод как компоненты экосистем / Апатиты. ММБИ. 1993.
65. Стадниченко А. П., Киричук Г. Е., Иваненко Л. Д., Гурин В. К., Моступака О. А. Влияние трематодной инвазии и поверхностно-активных веществ на физико-химические показатели гемолимфы *Planorbis corneus* (Mollusca: Pulmonata) // Паразитология. 2004. Т. 36. № 1. С. 74–80.
66. Атаев Г. Л., Добровольский А. А. Развитие микрогемипопуляции партенит и церкарий *Philophthalmus rhionica* в моллюсках, природнозараженных другими видами трематод // Паразитология, 1992. Т. 26. № 3. С. 227–233.
67. Combes C. Interactions durables. Ecologie et evolution du parasitisme / Paris; Milan; Barcelone; Masson, 1995.
68. Davids B. J., Yoshino T. P. Integrin-like RGD-dependent binding mechanism involved in the spreading response of circulating molluscan phagocytes // Develop. Compar. Immunol. 1998. Vol. 22. № 1. P. 39–53.
69. Hahn U. K., Bayne C. J., Yoshino T. P. Determinants of compatibility in Mollusc-Trematode parasitism // Amer. Zool. 1989. Vol. 29. P. 399–407.

---

70. Sire C., Rognon A., Theron A. Failure of *Schistosoma mansoni* to reinfect *Biomphalaria glabrata* snails: acquired humoral resistance or intra — specific larval antagonism? // Parasitol. 1998. Vol. 117. P. 117–122.

71. Bayne C. J., Yoshino T. P. Determinants of compatibility in mollusc-trematode parasitism // Amer. Zool. 1989. P. 399–407.

72. Iwagana Y., Tsuji M. Studies on host-parasite relationship between *Schistosoma japonicum* and *Oncomelania* snails. 1. Antigenic communities between the Chinese strain of *Schistosoma japonicum* adult worm and *Oncomelania* snails. // Jap. Journ. Parasitol. 1985. Vol. 34. P. 1–6.

**G. Ataev, I. Dyachkov, A. Polevshikov**

### **A COMPARATIVE IMMUNOLOGICAL ANALYSIS OF DEFENSE REACTIONS OF GASTROPODS**

*At present it is a common knowledge that hemolymph's cells play the main role in defense reactions of snails. That is why problems of gastropod's hemopoiesis are considered in this article. The basic morphotypes of hemolymph's cells, ways of circulation of hemocytes and their participation in the encapsulation of foreign objects are analyzed (mainly parthenites of trematodes — sporocysts and rediae are considered). The role of humoral factors in defense reactions is described in details. Lectines of both snails and other invertebrates are considered as functional substitutes of immunoglobulines of vertebrates. Meanwhile the new data point to the presence of both of separate domens of immunoglobuline's molecules and of whole receptors related to this superfamily and involved in defense reactions. That allows to raise a question of the similarity of mechanisms of defense reactions and accordingly the convergence of strategies of defense in invertebrates and vertebrates. The famous hypothesizes as well as the authors' own hypothesizes of the nature of mechanisms of the prevention of snails defense reactions by parthenites are considered and are suggested in present article.*