

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ АМФИБИЙ

Е. Б. Романова, В. Ю. Николаев, Д. Б. Гелашвили

*Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
Россия, 603950, Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23
E-mail: romanova@bio.unn.ru*

Поступила в редакцию 14.10.2014 г.

Амфибии – эктотермные, первичноводные (анамнии) позвоночные, занимающие промежуточное положение между собственно водными и настоящими наземными животными. Переход от водного образа жизни к наземному и необходимость иметь дополнительные возможности защиты от новых инфекционных агентов воздушной и почвенной среды предопределили совершенствование системы адаптивного иммунитета амфибий. Как и у млекопитающих, иммунная система амфибий сложно организована и включает в себя врожденный, клеточный и гуморальный элементы. Рассмотрена современная литература, приведены собственные исследования иммунной системы амфибий и определены ключевые области экологической иммунотоксикологии, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: иммунная система амфибий, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, экологическая иммунотоксикология.

ВВЕДЕНИЕ

Крупный класс позвоночных – земноводные или амфибии (*Amphibia*) является объектом широкого спектра экологических исследований (Леонтьева, Семенов, 1997; Захаров и др., 2000; Сурова, 2002; Parris et al., 2004; Raffel et al., 2006; Seiter, 2011 и др.). Иммунная система амфибий также стала предметом растущего интереса, во-первых, с филогенетической точки зрения, в связи с познанием эволюционного становления иммунитета (Cooper, 1976), и, во-вторых, с сокращением в последнее время численности таксонов этих животных (Кузьмин, 1997; Carey et al., 1999; Fournier et al., 2005; Rollins-Smith et al., 2013).

К настоящему времени многое известно о функционировании иммунной системы млекопитающих, гораздо менее изучены другие группы позвоночных, включая амфибий. Класс амфибий включает три отряда: хвостатые (*Urodela*), безногие (*Aroda*) и бесхвостые (*Anura*). Наибольшим эволюционным прогрессом в развитии иммунной системы характеризуются бесхвостые амфибии.

Целью настоящей работы явилась систематизация литературных данных по формированию стратегий иммунной защиты амфибий к патогенам и загрязнителям среды обитания и определение ключевых областей, требующих дальнейшего исследования.

Иммунная система: основные понятия

Иммунитет – способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; биологический смысл подобной защиты заключается в обеспечении генетической целостности особой вида в течение их индивидуальной жизни. Иммунная система представляет собой иерархическое единство *лимфоидной ткани*: органов, свободных клеток и молекул, имеющих общее происхождение и функционирующих как единое целое. Центральными органами иммунной системы называют органы, где происходит формирование и созревание иммуноцитов (костный мозг, вилочковая железа – тимус и сумка Фабрициуса). В периферических органах (селезенка, лимфоузлы, скопления лимфоидной ткани) происходит пролиферация и дифференцировка зрелых лимфоцитов, продуцируются антитела и эффекторные лимфоциты.

Функционирование иммунной системы осуществляется на двух уровнях. Первый – филогенетически более древний, составляют неспециализированные защитные механизмы – это *врожденный иммунитет*, который обуславливают кожные и слизистые покровы, внутренние барьеры организма, лимфоузлы, фагоцитирующие клетки, а также гуморальные факторы: лизоцим, комплемент, интерферон и др. Второй

уровень иммунологических функций составляют механизмы, определяющие способность организма к избирательному (специфическому) ответу на конкретные антигены. Это приобретенный или *адаптивный иммунитет*. Три основных типа клеток: В-лимфоциты, Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки, формируют *гуморальную и клеточную формы* адаптивного иммунного ответа (Галактионов, 2004; Хаитов, 2006).

Лимфоидная ткань

Лимфомиелодные органы и ткани безногих амфибий (*Apoda*) представлены тимусом, селезенкой, лимфоидной тканью печени и почек. У хвостатых (*Urodela*) имеются: тимус, костный мозг, селезенка, лимфоидная ткань кишечника, печени, почек. У бесхвостых (*Anura*) лимфоидная система включает: тимус, костный мозг, печени, югулярные, прокоракоидные, проперикардальные, эпителиальные тела, селезенку, миндалины, почки (Галактионов, 2004). Амфибии не имеют лимфатических узлов с зародышевыми центрами (Zapata et al., 1992).

В онтогенезе тимус у бесхвостых возникает через три дня после оплодотворения, а на 6–8-й день развития уже сформированы корковая и медуллярная зоны (Cooper, 1976; Manning, Norton, 1982). Кора содержит в основном пролиферирующие лимфоциты, окруженные эпителиальными клетками. Кроме того, здесь представлены макрофаги и дендритные клетки. В медуллярной зоне помимо лимфоцитов и клеток стромы изредка встречаются миелоидные клетки, клетки слизистых покровов и пузырьчатые, дегенерирующие клетки. Одной из интересных особенностей тимуса амфибий являются так называемые миелоидные клетки, по внешнему виду похожие на тельца Гассалья млекопитающих. Как и у млекопитающих, тимус является местом созревания Т-клеток. Здесь осуществляется селекция клонов тимоцитов, распознающих чужеродный антиген в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости (Babik et al., 2008; Barribeau et al., 2008). Но в отличие от млекопитающих тимус амфибий активно секретирует антитела. Кора и медулла тимуса амфибий отделены друг от друга клеточным барьером, который богат кровеносными сосудами и содержит JgM-продуцирующие клетки (Cooper, 1976).

Селезенка амфибий продуцирует антителообразующие клетки (В-клетки), в ней отсутст-

вуют Т-клетки. Внутренняя структура селезенки представлена белой пульпой, которая, в свою очередь, состоит из клеток нескольких типов, соответствующих различным этапам созревания лимфоцитов. Много здесь и меланоцитов, клеток с темным пигментом, что характерно для различных органов земноводных. Поскольку селезенка служит складом «отработавших свое» клеток, захваченных при фагоцитозе, в ней обнаруживаются эритроциты на различных этапах разрушения. Различия между красной и белой пульпой четко выражены, но типичные для селезенки млекопитающих зародышевые центры в белой пульпе отсутствуют.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет состоит из множества молекул и клеток, которые действуют как неспецифические линии защиты против патогенов и включают в себя антимикробные пептиды, лизоцим, комплемент и лейкоциты (Medzhitov, Janeway, 2000; Walke et al., 2011). Иммунная защита кожи изучена в связи с возросшим в последнее время поражением амфибий хитридиевым грибом *Batrachochytrium dendrobatidis* (Rollins-Smith et al., 2013; Walke et al., 2011). Изучено защитное действие выделяемых кожей железами антимикробных пептидов и иммуноглобулинов, а также противогрибковых метаболитов, продуцируемых симбиотическими бактериями кожи. Низкие температуры, токсичные химические вещества и стресс, подавляя иммунную систему, могут привести к нарушению естественной защиты против *B. dendrobatidis*.

Ключевым компонентом врожденного иммунитета является система комплемента, состоящая из ряда белков, которые присутствуют в плазме крови амфибий (Seelen et al., 2005). Система комплемента работает как биохимический каскад реакций и активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым. Для амфибий, птиц и млекопитающих подтверждено наличие всех трех каскадных путей комплемента (Sunyer, Lambris, 1998).

У амфибий присутствует набор неспецифических лейкоцитов, в том числе макрофаги, моноциты, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, обеспечивающих реакции иммунного реагирования. Моноциты и макрофаги являются фагоцитами, которые обрабатывают и представляют антигены, а также высвобождают цитокины (Coico et al., 2003; Zimmerman et al., 2010). Ней-

трофилы помогают подавить микробное вторжение и участвуют в развитии воспалительной реакции. На мембранах базофилов экспрессированы *Fc*-рецепторы для специфических иммуноглобулинов. При поступлении антигена базофилы дегранулируют и происходит высвобождение гистамина, зависящее от концентрации антигена и температуры. Эозинофильные гранулоциты являются наиболее функционально активными элементами крови у амфибий, обеспечивая защитные реакции организма к гельминтофауне (Малютина, 2008; Шевкопляс, Лопатин, 2008; Романова и др., 2013; Johnson, Fonte, 2013). Полагают, что защитная функция эозинофильных гранулоцитов связана со способностью продуцировать пероксид и супероксидные радикалы (Coico et al., 2003.).

Изменение лейкоцитарной формулы крови может служить показателем экологического загрязнения (Чернышова, Старостин, 1994; Пескова, 2004; Романова, 2010; Минеева, Минеев, 2011). При этом отмечены качественные различия в адаптивной стратегии разных видов при антропогенных трансформациях среды (Жукова, Шебалина, 1994; Жукова, Пескова, 1999; Вершинин, 2004; Силс, 2008; Романова, Николаев, 2014). Установлено развитие лейкомоидной реакции нейтрофильного типа (озёрная лягушка – *R. ridibunda* Pall.) и лимфатического типа (зелёная жаба – *B. viridis* Laur.) в периферической крови амфибионтов к действию высокоотоксичных отравляющих веществ (Конешова и др., 2001).

У позвоночных клетки врожденной иммунной системы используют высококонсервативные Toll-подобные рецепторы (TLR), определяющие внедрившихся микроорганизмов (Leulier, Lemaître, 2008). Определены шесть основных семейств TLRs, различающие различные молекулярные наборы патогенов. TLR гены были секвенированы у млекопитающих, птиц, амфибий и рыб (Roach et al., 2005). Полагают, что семейства TLR2 и TLR4 могут иметь особое значение для амфибий, поскольку они являются рецепторами для компонентов грамположительных бактерий и липополисахаридов грамотрицательных бактерий соответственно (Aderem, Ulevitch, 2000).

Важной функцией иммунной системы является развитие воспалительной реакции, в формировании которой, принимает участие набор цитокинов и хемокинов. Цитокин-подобные компоненты выявлены и изучены у позвоночных

животных, включая рыб, амфибий, птиц и млекопитающих, поэтому дальнейшее изучение их функционального значения представляет интерес с таксономической точки зрения. У амфибий вырабатываются цитокины с интерлейкиновой (ИЛ-1; ИЛ-2) и МИФ-подобной (макрофагингибирующей) активностью. На ранних стадиях развития *Xenopus* идентифицирован ген, регулирующий выработку особого класса цитокинов – интерферона (INF) (Schultz et al., 2004). Существует незначительная перекрестная реакция между антителами, которые распознают цитокины млекопитающих и эктотермных позвоночных (Scapigliati et al., 2006).

Адаптивный иммунитет

Механизмы адаптивного иммунитета реализуются действием клеточных и гуморальных факторов.

Клеточный иммунитет. Клеточный иммунитет включает в себя класс лимфоцитов, известных как *T*-клетки. При активации *T*-клетки могут дифференцироваться в два типа *T*-клеток, либо цитотоксические цитотоксических CD8 *T*-клеток или *T*-хелперных (CD4) клеток.

При изучении гетерогенности лимфоцитов у животных различных таксономических групп с выделением *T*-клеток используют ряд экспериментальных моделей. Одна из них связана с изучением типов клеток, реагирующих на комплекс гаптен-носитель. У амфибий, как и у рыб, воспроизводится феномен гаптен-носитель, в котором именно *T*-клетки с хелперной активностью распознают носитель. Для амфибий разработаны МНС-определенные клоны и разнообразные клеточные линии, клеточные маркеры и моноклональные антитела (Robert, Ohta, 2009).

В то же время пролиферативный ответ лимфоцитов амфибий на *T*-клеточные митогены не отличим от ответа *T*-клеток птиц и млекопитающих. Показано, что амфибии формируют вполне выраженную реакцию в СКЛ, что указывает на присутствие в лимфоидной популяции *T*-клеток, обладающих поверхностными структурами с антигенраспознающей функцией. Реакция развивается при различиях по антигенам гистосовместимости между взаимодействующими клетками (Babik et al., 2008; Barribeau et al., 2008).

Трансплантационный иммунитет как частный случай специфического иммунного реагирования находит свое совершенствование внут-

ри класса амфибий. У более примитивных видов – краснобрюхой (*Bombina bombina*) и желтобрюхой (*Bombina variegata*) жерлянок, серой жабы (*Bufo bufo*) – трансплантат отторгается в субострой форме. В то же время у бесхвостых наблюдается острая форма отторжения. При этом отторжение аллотрансплантата сопровождается (помимо сосудистых нарушений) повышением миграции малых лимфоцитов в зону контакта с чужеродной тканью.

Загрязнители окружающей среды могут влиять на клеточные реакции иммунитета. Так, пестициды снижают пролиферацию лимфоцитов, фагоцитарную активность и вызывают супрессию иммунного ответа у амфибий (Albert et al., 2002; Gilbertson et al., 2003; Christin et al., 2004).

Гуморальный иммунитет. Процентное распределение В-клеток в различных органах лягушек выглядит следующим образом: югулярные тела – 50%, костный мозг – 14%, кровь – 14%, селезенка – 10%, тимус – 1%. Основным источником В-клеток у лягушек, как и у млекопитающих, является костный мозг. У амфибий В-клетки обладают фагоцитарной активностью (Katsura, 2002; Li et al., 2006). Зрелые В-лимфоциты заселяют периферические лимфоидные органы и ткани. Именно здесь – в селезенке, лимфатических узлах, в образованиях слизистых оболочек (пейеровых бляшках, аппендиксе, миндалинах, диффузных скоплениях субэпителиальных лимфоидных элементов, гранулемах в очагах хронического воспаления) происходит антигензависимый этап дифференцировки В-лимфоцитов.

Анализ профиля экспрессии генов, определяющих кроветворение у млекопитающих и холоднокровных позвоночных, свидетельствует об идентичности молекулярных механизмов (Durand et al., 2001). Амфибии, так же как рептилии и птицы, характеризуются гетерогенностью по иммуноглобулинам. По характеру разнообразия антител позвоночных можно разделить на 2 группы. В первой, куда входят человек, мышь, амфибии, разнообразие получено в основном за счет рекомбинаций большого числа участков геномной ДНК, кодирующих V, D и J районы вариабельных доменов иммуноглобулиновых цепей. Во второй группе, которая включает курицу, кролика, овцу, корову и свинью, разнообразие получено в основном за счет генной конверсии и соматических гипермутаций. У амфибии обнаружены три класса легких цепей иммуно-

лобулинов: κ , λ и σ , тогда как у рептилий и некоторых млекопитающих, включая человека, есть только κ и λ (Das et al., 2008).

Как известно, иммуноглобулины млекопитающих подразделяются на пять основных классов: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE, отличающихся по физико-химическим и иммунологическим свойствам. Амфибии вырабатывают менее разнообразные антитела, по сравнению с млекопитающими, и существует гипотеза, что низкие иммунные ответы связаны с отсутствием зародышевых центров в лимфоидных органах этих животных (Hsu, 1998).

У шпорцевых лягушек *Xenopus laevis* описаны два изоформа иммуноглобулинов высокомолекулярный IgM и низкомолекулярный IgY. В отличие от Ig, IgY имеет длительный период действия, производится в большем количестве и обеспечивает большую защиту от инфекций (Watt et al., 1995). В модельных экспериментах со шпорцевыми лягушками показано, что антитела изоформа IgY в высокой степени тимусзависимые, обнаруживались в клеточной культуре только в условиях идентичности гаплотипов взаимодействующих клеток (Robert, Ohta, 2009). Полагают, что антитела IgG и IgE млекопитающих происходят от IgY (Brown, 2002). Недавно у амфибий идентифицирован новый иммуноглобулин D (Ohta, Flajnik, 2006). Функция IgD не полностью понятна, но он экспрессируется на поверхности зрелых В-клеток вместе с IgM и может играть роль в модуляции развития гуморального иммунитета (Geisberger et al., 2006).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфомиелоидный комплекс амфибий достаточно гетерогенен и фактически соответствует лимфоидной системе высокоорганизованных позвоночных животных. Стратегия иммунной защиты определяется не только онтогенетическими особенностями амфибий, но и путем поступления, величиной, и длительностью воздействия антигенов (Coico et al., 2003). Как и все позвоночные, амфибии обладают врожденным и адаптивным иммунитетом. Врожденная система является быстрой и эффективно реагирующей на широкий спектр патогенных антигенов среды обитания. Во многих случаях ответы сильнее, чем у млекопитающих. Амфибии – эктотермные животные и характеризуются более высоким развитием врожденного иммунитета по сравнению с адаптивным. Клеточные реакции, такие

как пролиферация и отторжение аллотрансплантата, зависят от сезона, и любое исследование иммунного реагирования амфибий требует учета временных и климатических факторов. Развитие амфибий осуществляется с метаморфозом, поэтому в онтогенезе можно выделить две фазы иммунного реагирования. Иммунная система личиночной стадии развивается быстро (Du Pasquier et al., 2000). Затем, во время метаморфоза, амфибии испытывают временное подавление иммунитета, во избежание отторжения собственных тканей (Rollins-Smith, 1998), и железистый кожный покров амфибий остается важным физическим барьером между организмом и патогенами среды (Gibbons et al., 2000). Подводя итог систематизации сведений о строении иммунной системы амфибий, можно сделать вывод, что существует много возможностей для углубления наших знаний об иммунитете этих животных, способствующих расширению наших представлений об эволюции и роли иммунитета в эволюции.

Рост и развитие живых организмов в определенной мере обеспечивается взаимоотношениями с факторами окружающей среды. Особую важность при этом приобретает влияние среды на высокочувствительную иммунную систему позвоночных животных, сосуществующих рядом с человеком и являющихся маркерами неблагополучия окружающей среды. Очевидно, что обитание в загрязненной среде может приводить к появлению адаптационных и патологических изменений в организме животных. Формирование адаптивной реакции на популяционном уровне определяется разнокачественностью особей по основным физиологическим свойствам, вследствие чего их группировки по-разному реагируют на одни и те же условия. Тем не менее, общие закономерности реагирования и в этих условиях существуют. Чувствительность отдельных звеньев иммунной системы на какие-либо факторы различна, но в любом случае она является критической мишенью для большого числа антигенов и экологических факторов. Это обстоятельство обуславливает формирование в организме донозологических изменений иммунной реактивности, которые, с одной стороны, свидетельствуют о качестве окружающей среды, а с другой – обеспечивают основу последующего развития патологии.

Успешному освоению новых мест обитания на урбанизированных территориях способствует высокий адаптивный потенциал амфибий, значительную роль в котором играют наследст-

венно обусловленные особенности системы гемопоза, высокие репродуктивные возможности, изменение уровня белково-липидного, углеводного обмена (Vindetti et al., 1999), модуляция свободно-радикальных процессов (Wall et al., 2012). Установлено увеличение количества белков и липидов (фосфолипидов и холестерина) в мембранах клеток органов и тканей (печень, мышцы, кожа, селезенка), что способствует меньшему проникновению токсикантов в организм за счет увеличения массы мембран клеток кожи. При этом у животных увеличивается содержание в печени ферментов микросомальной фракции – цитохромов P₄₅₀ и B₅, проводящих детоксикацию, что способствует выживанию животного в условиях загрязнения (Pipe et al., 1995). В условиях урбанизации выявлены изменения в структуре миокарда и скелетной мускулатуры (Дробот и др., 2001), снижение общей численности и жизнеспособности ядродержащих клеток в лимфоидных органах амфибий (тимусе, селезенке, печени) (Романова и др., 2012; Романова, Николаев, 2014). Модуляция иммунной системы на загрязнители окружающей среды может представлять большую опасность для амфибий отчасти потому, что они идеальные жители загрязненных территорий (Мисюра и др., 2004), а учитывая относительно длительный срок их жизни, увеличивается вероятность того, что они будут накапливать загрязнители (Пескова, 2003, 2004; Berzins, Bundy, 2002; Unrine et al., 2004 и др.).

Отметим, что исследование иммуногематологических показателей у представителей батрахофауны на территориях, подвергающихся антропогенной нагрузке, имеет не только практическую значимость, связанную с оценкой качества среды путём биоиндикации. Оно также способствует получению характеристик популяционного гомеостаза, обеспечивающего выживание и существование животных в условиях антропогенного средового стресса. Довольно продолжительная индивидуальная жизнь амфибий, высокая численность (особенно в нарушенных экосистемах) и привязанность к водной среде обитания делает эту группу животных одним из самых удобных объектов среди позвоночных животных в исследованиях по изучению механизмов адаптации животного мира к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. В связи с этим мощным научным потенциалом обладает экологическая иммунотоксикология – область исследования модулирующего воздействия

комплекса биотических и абиотических факторов среды (патогенов, загрязняющих веществ, температуры) на иммунные ответные реакции природных популяций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Вершинин В. Л. 2004. Гемопоз бесхвостых амфибий – специфика адаптиогенеза видов в современных экосистемах // Зоол. журн. Т. 83, № 11. С. 1367 – 1374.

Галактионов В. Г. 2004. Иммунология. М. : Изд. центр «Академия». 528 с.

Дробот Г. П., Глотов Н. В., Емельянова Л. В. 2001. Морфологические особенности мышечной ткани амфибий, обитающих на урбанизированных территориях // Популяция, сообщество, эволюция : Тез. 5-го Всерос. попул. семинара. Казань : Новое знание. Ч. 1. С. 157 – 140.

Жукова Т. И., Шебалина И. О. 1994. Влияние фосфорорганических пестицидов карбофоса и фозалона на гематологические показатели озерной лягушки // Актуальные вопросы экологии и охраны природы степных экосистем и сопредельных территорий / Кубанский гос. ун-т. Краснодар. Ч. 2. С. 329 – 331.

Жукова Т. И., Пескова Т. Ю. 1999. Реакция крови бесхвостых амфибий на пестицидные загрязнения // Экология. № 4. С. 288 – 292.

Захаров В. М., Баранов А. С., Борисов В. И., Валецкий А. В., Кряжева Н. Г., Чистякова Е. К., Чубинишвили А. Т. 2000. Здоровье среды : методика оценки / Центр экологической политики России. М. 68 с.

Конешова Е. Ю., Шляхтин Г. В., Конешов С. А. 2001. Действие сильнотоксичных веществ на форменные элементы крови амфибионтов // Фундаментальные и прикладные аспекты функционирования водных экосистем. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та. С. 90 – 92.

Кузьмин С. Л. 1997. Сокращение численности земноводных и проблема вымирания таксонов // Успехи современной биологии. Т. 117, вып. 6. С. 726 – 731.

Леонтьева О. А., Семенов Д. В. 1997. Земноводные как биоиндикаторы антропогенных изменений среды // Успехи современной биологии. Т. 111, вып. 6. С. 726 – 736.

Малютина Т. А. 2008. Взаимоотношения в системе паразит – хозяин : биохимические и физиологические аспекты адаптации (ретроспективный обзор) // Рос. паразитол. журн. № 1. С. 1 – 17.

Минева О. В., Минева А. К. 2011. Нарушения лейкоцитарной формулы крови озёрной лягушки Саратовского водохранилища // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского. № 2 (2). С. 94 – 97.

Мисюра А. Н., Сподарец Д. А., Марченковская А. А. 2004. Оценка механизмов устойчивости отдельных видов земноводных к дестабилизирующим факторам среды обитания // Актуальные проблемы

сохранения устойчивости живых систем. Белгород : Изд-во Белгород. гос. ун-та. С. 132 – 133.

Пескова Т. Ю. 2003. Действие смесей солей тяжелых металлов на головастиков бесхвостых земноводных // Изв. Самар. науч. центра РАН. Т. 5, № 1. С. 157 – 164.

Пескова Т. Ю. 2004. Адаптационная изменчивость земноводных в антропогенно загрязненной среде : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тольятти, 2004. 36 с.

Романова Е. Б. 2010. Мониторинг состояния иммунной системы зеленых лягушек рода *Rana* в условиях антропогенной трансформации городской среды // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского. № 1. С. 131 – 134.

Романова Е. Б., Николаев В. Ю. 2014. Иммунофизиологические характеристики популяций зеленых лягушек урбанизированной территории // Изв. Самар. науч. центра РАН. Т. 16, № 5 (1). С. 616 – 622.

Романова Е. Б., Фадеева Г. А., Вершинина К. С., Николаев В. Ю. 2013. Изменение лейкоцитарной формулы крови озерной лягушки (*Pelophylax ridibundus* (Pallas 1771) при гельминтозах // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского. № 5. С. 141 – 147.

Силс Е. А. 2008. Сравнительный анализ гематологических показателей остромордой (*Rana arvalis*, Nilsson 1842) и озёрной (*Rana ridibunda*, Pallas 1771) лягушек городских популяций // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. № 10 (92). С. 230 – 235.

Сурова Г. С. 2001. Влияние кислой среды на жизнеспособность икры травяной лягушки (*Rana temporaria*) // Зоол. журн. Т. 81, № 5. С. 608 – 616.

Хаитов Р. М. 2006. Иммунология. М. : ГЭОТАР-Медиа. 320 с.

Чернышова Э. В., Старостин В. И. 1994. Периферическая кровь лягушек рода *Rana* – тест-система для оценки окружающей среды // Изв. РАН. Сер. биол. № 4. С. 656 – 660.

Шевкоплас В. Н., Лопатин В. Г. 2008. Влияние гельминтозов на течение иммунологических процессов у животных // Рос. паразитол. журн. № 4. С. 94 – 101.

Aderem A., Ulevitch R. J. 2000. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response // Nature. Vol. 406. P. 782 – 787.

Albert A., Gilbertson M. K., Drouillard K. G., Hallner G. D. 2002. Contaminant-induced immunosuppression in northern leopard frog (*Rana pipiens*) // Abstracts from the 45 Conf. on Great Lake Research / University of Manitoba, Winnipeg. P. 1 – 2.

Babik W., Pabijan M., Radwan J. 2008. Contrasting patterns of variation in MHC loci in the Alpine newt // Molecular Ecology. Vol. 17. P. 2339 – 2355.

Barribeau S. M., Villinger J., Waldman B. 2008. Major histocompatibility complex based resistance to a common bacterial pathogen of amphibians // PLoS ONE. Vol. 3, № 7. P. e2692.

Berzins D. W., Bundy K. J. 2002. Bioaccumulation of lead in *Xenopus laevis* tadpoles from water and sediment // Environment Intern. Vol. 28, № 1 – 2. P. 69 – 77.

- Brown D. R.* 2002. Mycoplasmosis and immunity of fish and reptiles // *Frontiers in Bioscience*. Vol. 7. P. 213 – 222.
- Carey C., Cohen N., Rollins-Smith L.* 1999. Amphibian declines : an immunological perspective // *Developmental Comparative Immunology*. 1999. Vol. 23, № 6. P. 459 – 472.
- Coico R., Sunshine G., Benjamini E.* 2003. Immunology. A Short Course. Hoboken : Wiley-Liss Publications. 237 p.
- Cooper E. L.* 1976. Comparative immunology. Englewood Cliffs : Prentice-Hall, 422 p.
- Christin M. S., Menard L., Gendron A. D., Ruby S.* 2004. Effect of agricultural pesticides on the immune system of *Xenopus laevis* and *Rana pipiens* // *Aquatic Toxicology*. Vol. 67, № 1. P. 33 – 43.
- Das S., Nikolaidis N., Klein J., Nei M.* 2008. Evolutionary redefinition of immunoglobulin light chain isotypes in tetrapods using molecular markers // *Proc. of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 105, № 43. P. 16647 – 16652.
- Du Pasquier L., Robert J., Courtet M., Mubmann R.* 2000. B-cell development in the amphibian *Xenopus* // *Immunological Reviews*. Vol. 157. P. 201 – 213.
- Durand C., Charlemagne J., Fellah J.* 2001. Origine des cellules souches hematopoietiques chez l'embryon d'amphibien // *Médecine Sciences*. Vol. 17, № 3. P. 359 – 364.
- Fournier M., Robert J., Salo H. M., Dautrempuits C., Brousseau P.* 2005. Immunotoxicology of amphibians // *Applied Herpetology*. Vol. 2, № 3. P. 297 – 309.
- Geisberger R., Lamers M., Achatz G.* 2006. The riddle of the dual expression of IgM and IgD // *Immunology*. Vol. 118. P. 429 – 437.
- Gibbons J. W., Scott D. E., Ryan T. J., Buhlmann K. A., Tuberville T. D., Metts B. S., Greene J. L., Mills T., Leiden Y., Poppy S., Winne C. T.* 2000. The global decline of reptiles, déjà vu amphibians // *BioScience*. Vol. 50. P. 653 – 666.
- Gilbertson M.-K., Haffner G. D., Drouillard K. G., Albert A., Dixon B.* 2003. Immunosuppression in the northern leopard frog (*Rana pipiens*) induced by pesticide exposure // *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol. 22, № 1. P. 101 – 110.
- Hsu E.* 1998. Mutation, selection, and memory in B lymphocytes of exothermic vertebrates // *Immunological Reviews*. Vol. 162. P. 25 – 36.
- Johnson P. T., La Fonte B. E.* 2013. Experimental infection dynamics : using immunosuppression and in vivo parasite tracking to understand host resistance in an amphibian-trematode system // *J. Experimental Biology*. Vol. 216. P. 3700 – 3708.
- Katsura Y.* 2002. Redefinition of lymphoid progenitors // *Nature Reviews Immunology*. Vol. 2. P. 1 – 6.
- Leulier F., Lemaitre B.* 2008. Toll-like receptors-taking an evolutionary approach // *Nature Reviews Genetics*. Vol. 9, № 1. P. 165 – 178.
- Li J., Barreda D. R., Zhang Y., Boshra H., Gelman A. E., LaPatra S., Tort L., Sunyer J. O.* 2006. B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal abilities // *Nature Immunology*. 2006. Vol. 7, № 10. P. 1116 – 1124.
- Manning M. J., Horton J. D.* 1982. The reticuloendothelial system : A comprehensive treatise. New York : Plenum Press. Vol. 3. P. 424 – 459.
- Medzhitov R., Janeway C. Jr.* 2000. Innate Immunity // *New England J. of Medicine*. Vol. 343, № 3. P. 338 – 344.
- Ohta Y., Flajnik M.* 2006. IgD, like IgM, is a primordial immunoglobulin class perpetuated in most jawed vertebrates // *Proc. of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 103, № 28. P. 10723 – 10728.
- Parris M. J., Davis A., Collins J. P.* 2004. Single-host pathogen effects on mortality and behavioral responses to predators in salamanders (Urodela : Ambystomatidae) // *Can. J. Zool*. Vol. 82. P. 1477 – 1483.
- Pipe R. K., Coles J. F., Thomas M. E.* 1995. Evidence for environmentally derived immunomodulation in mussels from the Venice Lagoon // *Aquatic Toxicology*. Vol. 32, № 1. P. 59 – 73.
- Raffel T. R., Rohr J. R., Kiesecker J. M., Hudson P. J.* 2006. Negative effects of changing temperature on amphibian immunity under field conditions // *Functional Ecology*. Vol. 20, № 5. P. 819 – 828.
- Roach J. C., Glusman G., Rowen L., Kaur A., Purcell M. K.* 2005. Evolution of vertebrate Toll-like receptors // *Proc. of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 102, № 27. P. 9577 – 9582.
- Robert J., Ohta Y.* 2009. Comparative and developmental study of the immune system in *Xenopus* // *Developmental Dynamics*. Vol. 238, № 6. P. 1249 – 1270.
- Rollins-Smith L. A.* 1998. Metamorphosis and the amphibian immune system // *Immunological Reviews*. Vol. 166. P. 221 – 230.
- Rollins-Smith L. A., Ramsey J. D., Pask J. D., Reinert L. K., Woodhams D. C.* 2013. Amphibian immune defenses against Chytridiomycosis : impacts of changing environments // *Integrative and Comparative Biology*. Vol. 51, № 4. P. 552 – 562.
- Scapigliati G., Buonocore F., Mazzini M.* 2006. Biological activity of cytokines: an evolutionary perspective // *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 12, № 24. P. 3071 – 3081.
- Schultz U., Kaspers B., Staeheli P.* 2004. The interferon system of nonmammalian vertebrates // *Developmental and Comparative Immunology*. Vol. 28, № 5. P. 499 – 508.
- Seelen M. A. J., Roos A., Daha M. R.* 2005. Role of complement in innate and autoimmunity // *J. Nephrology*. Vol. 18, № 6. P. 642 – 653.
- Seiter S. A.* 2011. Predator presence suppresses immune function in a larval amphibian // *Evolutionary Ecology Research*. Vol. 13. P. 283 – 293.
- Sunyer J. O., Lambris J. D.* 1998. Evolution and diversity of the complement system of poikilothermic vertebrates // *Immunological Reviews*. Vol. 166, № 1. P. 39 – 57.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ АМФИБИЙ

Turpen J. D. 1989. Location of hemopoietic stem cells influences frequency of lymphoid engraftment in *Xenopus embryos* // *J. Immunology*. Vol. 1434. P. 455 – 460.

Vindetti P., Daniele C. M., Balestrieri M. 1999. Protection against oxidative stress in liver of four different vertebrates // *J. of Experimental Zoology. Part A. Comparative Experimental Biology*. Vol. 284, № 6. P. 610 – 616.

Walke J. B., Harris R. N., Reinert L. K., Rollins-Smith L. A., Woodhams D. C. 2011. Social immunity in amphibians : evidence for vertical transmission of innate defenses // *Biotropica*. Vol. 43. P. 1 – 5.

Wall S., Oh J., Diers A., Landar A. 2012. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling // *Frontiers in Physiology*. Vol. 3. P. 1 – 9.

Warr G. W., Magor K. E., Higgins D. A. 1995. IgY : clues to the origins of modern antibodies // *Immunology Today*. Vol. 16, № 8. P. 392 – 398.

Zapata A. G., Varas A., Torroba M. 1992. Seasonal variations in the immune system of lower vertebrates // *Immunology Today*. Vol. 13, № 4. P. 142 – 147.

Zimmerman L. M., Vogel L. A., Bowden R. M. 2010. Understanding the vertebrate immune system: insights from the reptilian perspective // *J. of Experimental Biology*. Vol. 213. P. 661 – 671.

Unrine J. M., Jagoe C. H., Hopkins W. A., Brant H. A. 2004. Adverse effects of ecologically relevant dietary mercury exposure in southern leopard frog (*Rana sphenoccephala*) larvae // *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol. 23, № 12. P. 2964 – 2970.

ECOLOGICAL ASPECTS OF THE IMMUNE SYSTEM OF AMPHIBIANS

E. B. Romanova, V. Yu. Nikolaev, and D. B. Gelashvili

*N. I. Lobachevsky University of Nizhni Novgorod
23 Prospekt Gagarina, Nizhniy Novgorod 603950, Russia
E-mail: romanova@bio.unn.ru*

Amphibians are ectothermic, protoaquatic (Anamniotes) vertebrates, occupying an intermediate position between the aquatic and terrestrial animals. The transition from the aquatic to terrestrial lifestyle and the need to have additional protection against new infectious agents in the air and soil environment determine the improvement of amphibians' adaptive immunity. Like mammals, the immune system of amphibians is organized intricately and includes the innate, cellular and humoral parts. The literature is reviewed, the results of our own research on the amphibians' immune system are presented, and key ecological immunotoxicology spheres requiring further research are identified.

Key words: amphibian immune system, innate immunity, adaptive immunity, ecological immunotoxicology.