

63-6.03
У-97
992683

Д. Уэйклин

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
КОНТРОЛЬ
ВОСПРИИМЧИВОСТИ
И УСТОЙЧИВОСТИ
К ПАРАЗИТАРНЫМ
БОЛЕЗНЯМ

Д. Уэйклин

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
КОНТРОЛЬ
ВОСПРИИМЧИВОСТИ
И УСТОЙЧИВОСТИ
К ПАРАЗИТАРНЫМ
БОЛЕЗНЯМ

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
И. А. САДИКОВОЙ

Предисловие доктора биологических наук
А. Л. Падучевой



МОСКВА «КОЛОС» 1983

ADVANCES IN PARASITOLOGY

Volume 16, 1978

GENETIC CONTROL OF SUSCEPTIBILITY AND RESISTANCE
TO PARASITIC INFECTION

D. Wakelin

Wellcome Laboratories for Experimental Parasitology

University of Glasgow, Glasgow, Scotland

Academic Press inc. (London) Ltd. 1978

Рекомендована к изданию Всесоюзным институтом гельминтологии им. К. И. Скрябина (ВИГИС).

Уэйклин Д. Генетический контроль восприимчивости и устойчивости к паразитарным болезням/Пер. с англ. И. А. Садиковой; Предисл. А. Л. Падучевой.— М.: Колос, 1983.— с. 107.

Монография посвящена актуальному вопросу — передаче по наследству признаков устойчивости и восприимчивости животных к инвазиям. Автор обосновывает факт генетического детерминирования восприимчивости и устойчивости на межвидовом и внутривидовом уровне. Специфичность паразитов рассматривается как результат эволюции генетического разнообразия хозяина, а паразитоценоз — как скопление паразитов, которые приспособились к жизни в окружающей среде, определяемой генотипом отдельных видов хозяев. Рассмотрены отношения паразит — хозяин, при которых генетический контроль восприимчивости и устойчивости осуществляется через врожденный или приобретенный иммунитет хозяина.

Иллюстраций 11, таблиц 12, список литературы 422 названия.

У $\frac{3805010000-018}{035(01)-83}$ 56—83

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

В плане мероприятий по осуществлению Продовольственной программы СССР серьезное внимание уделяется дальнейшему развитию животноводства. Сокращение потерь животных и птицы от паразитарных болезней является насущной проблемой для сельского хозяйства всего мира.

Создание генетически устойчивых линий животных и птицы экономически оправдано, так как сокращает расходы не только на лечение, но и на профилактику и одновременно помогает решить многие вопросы охраны окружающей среды, где немалое место отводится разработке биологических методов борьбы вместо традиционной химиотерапии.

Вопросы генетического контроля восприимчивости и устойчивости в настоящее время приобретают все более широкую практическую направленность (исследования, проводимые в лабораториях, ученые начинают переносить на продуктивных животных).

При разработке методов генетического контроля устойчивости к паразитарным болезням как в нашей стране, так и за рубежом используются предложенные еще в 30-е годы концепции выдающегося советского ученого Е. Н. Павловского о специфичности хозяина относительно паразита и о паразитоценозе.

В СССР исследования в этом направлении проводятся во Всесоюзном институте гельминтологии имени К. И. Скрябина, Институте общей генетики АН СССР, Самаркандском сельскохозяйственном институте и др. научных учреждениях.

Предлагаемая монография Д. Уэйклина представляет собой одну из первых попыток обобщения работ, проводимых в паразитологии с учетом генетических особенностей организма хозяина. Автор обращает внимание читателя на то, что в паразитологии недооценивается факт генетической изменчивости ответа хозяина на заражение, хотя в медицине, особенно в вирусологии, в этом направлении проводится большое число плодотворных исследований. Недооценка генетического фактора мешает разработке эффективных мер борьбы, особенно против тех возбудителей паразитарных болезней, которые наносят хозяйству наиболее существенный экономический ущерб.

В монографии обосновывается факт генетического детерминирования восприимчивости и устойчивости на межвидовом и внутривидовом уровне, рассматриваются отношения паразит — хозяин, при которых генетический контроль восприимчивости и устойчивости опосредуется через врожденный или приобретенный иммунитет хозяина, рассматриваются механизмы защитного иммунитета и генетический контроль за иммунной реакцией, дефекты в общей реактивности к антигенам, делается акцент на роль внутривидовой изменчивости в ответной реакции организма на инвазию. Перечисленные вопросы иллюстрированы многочисленными примерами из области гельминтологии, протозоологии и арахноэнтомологии.

Доктор биологических наук

А. Падучева

I. ВВЕДЕНИЕ

Восприимчивость или устойчивость видов хозяев к паразитарным болезням является результатом действия разнообразных факторов, которые влияют на отношения хозяин — паразит [328]. Возможность контакта между паразитом и хозяином регулируется экологическими и поведенческими факторами, но если контакт состоялся, то исход заражения регулируется факторами, связанными с врожденными и приобретенными особенностями организма хозяина. Поскольку такие особенности контролируются генетически, то восприимчивость и устойчивость на уровне вида также могут быть генетически детерминированы. Хотя идея межвидовой изменчивости не всегда передается этими терминами, однако она является привычной, хорошо знакомой идеей в паразитологии, находящей свое выражение в двух концепциях — концепции специфичности хозяина относительно паразита и концепции паразитоценоза, паразитофауны, характерных для данного вида хозяина [265]. Специфичность паразитов можно рассматривать как результат эволюции генетического разнообразия хозяина, паразитоценоз — как скопление паразитов, которые приспособились к жизни в окружающей среде, определяемой генотипом отдельных видов хозяев. Наряду с межвидовой изменчивостью существует и внутривидовая изменчивость, наличие генетически определенных различий в восприимчивости или устойчивости к паразитам, для которых данный вид является естественным хозяином. Наличие такой внутривидовой изменчивости уже давно выявлено у человека и домашних животных, однако в паразитологии не уделялось достаточного внимания более широкой распространенности этого феномена и он, несомненно, не изучался экспериментально в таких масштабах, как это проводится в областях, связанных с инфекционными заболеваниями. Недопонимание роли факторов, определяющих исход паразитарных заболеваний, препятствовало выявлению этого феномена, так как анализ взаимосвязей комплекса паразитов с комплексом хозяев представляет по существу трудную проблему. Тем не менее не преувеличивая можно сказать, что недостаточное понимание роли внутривидовой изменчивости в ответной реакции на заражение мешало экспериментальному изучению

взаимоотношений паразит — хозяин и, вероятно, задерживало разработку эффективных мер борьбы с паразитарными заболеваниями, наносящими наибольший экономический ущерб.

Этот обзор будет ограничен рассмотрением примеров генетически контролируемой изменчивости в ответ на воздействие паразитов, действующих на внутривидовом уровне, потому что такая изменчивость путем сравнения инвазий у разных штаммов хозяев и за счет программ селективного разведения дает необходимую широту для экспериментального исследования ответственных за это механизмов; изменчивость, связанная с различиями, обусловленными возрастом и полом, рассматриваться не будет. В этом обзоре будут рассмотрены только паразиты у хозяев-животных; генетика взаимосвязей хозяин (растение) — паразит, хотя и дает много интересных и важных аналогий, достаточно освещена в большом числе обзоров, вышедших в последние годы [372]. Большая часть примеров будет взята из раздела об инвазионных заболеваниях хозяев-позвоночных (птиц и млекопитающих), так как, хотя имеется значительный объем литературы, посвященный генетике восприимчивости и устойчивости беспозвоночных к паразитарным заболеваниям, механизмы, с помощью которых осуществляется этот генетический контроль, мало понятны. Основное внимание будет уделено примерам, когда восприимчивость и устойчивость объясняются действием иммунологических реакций, оказывающих сдерживающее влияние на развитие и существование паразитов. Быстрый рост иммуногенетики в течение последних 15 лет обеспечивает основу для исследования и объяснения многих аспектов внутривидовой изменчивости ответной реакции на заражение у хозяев-позвоночных. В настоящее время хорошо известно, что, хотя иммунитет как таковой не наследуется, способность реагировать иммунологически на отдельные антигены находится в большинстве случаев под прямым и относительно простым генетическим контролем. Таким образом, иммунологически обусловленная устойчивость к инвазионному началу может быть генетически детерминирована и обнаруживает качественную и количественную изменчивость в зависимости от генетического разнообразия, существующего между особями и между линиями внутри вида хозяина. Признание этого факта в области инфекционных болезней, особенно в вирусологии [12, 218], стимулировало проведение многих успешных исследований в области взаимосвязи хозяин — паразит, этнологии заболевания и природы устойчивости к инфекции. Так как иммунные реакции на воздействие паразитических агентов многогранны, надо полагать, что могут возникнуть трудности с выявлением наличия генетически контролируемой изменчивости в иммунологически обусловленной устойчивости к инвазии. Хотя это и справедливо, можно предположить, что сложность такой реакции безотно-

сительна, так как многие компоненты ее оказывают слабое влияние или вообще не влияют на паразита. Положительные иммунные реакции, оказывающие сдерживающее действие на паразита, по-видимому, зависят лишь от нескольких компонентов реакции, и, таким образом, может быть обнаружен генетический контроль. Признание этого факта дает возможность оценить ответную реакцию хозяев на заражение паразитами и выразить эту иммунную реакцию в терминах, которые внесут ясность в существо как генетических, так и иммунологических механизмов. Такая информация будет иметь значение в области контроля за паразитами, при выявлении некоторых патологических изменений и выяснении этиологии взаимодействия между хозяевами и паразитами.

II. ВОСПРИИМЧИВОСТЬ, УСТОЙЧИВОСТЬ И ПУТИ ИХ НАСЛЕДОВАНИЯ

Термины «восприимчивость» и «устойчивость» заведомо трудны для точного определения и используются разными авторами с разным смыслом [278, 328]. Под «восприимчивостью» подразумевается состояние, когда при определенном сочетании хозяин — паразит хозяин способен обеспечить окружающую среду, в которой возможны приживаемость, развитие и созревание паразита. «Устойчивость» означает состояние, когда хозяин обладает свойствами как врожденными, так и приобретенными, которые могут ограничивать развитие паразита на какой-либо стадии его взаимоотношений с хозяином. Восприимчивость и устойчивость могут быть абсолютными; в смысле внутривидовой изменчивости они чаще относительны. Относительная восприимчивость несет как естественное следствие относительную устойчивость, и для удобства и краткости термин «восприимчивость» будет здесь использован в качестве всеобъемлющего термина, означающего полную пригодность организма хозяина для паразита.

Внутривидовая изменчивость в определенных чертах характеризуется по существу двумя типами — прерывистым и непрерывным. Прерывистая изменчивость наблюдается в популяции, где особи принадлежат к двум или большему числу четко определенных фенотипов, и обычно она находится под контролем со стороны одного гена или небольшого числа генов. Непрерывная изменчивость, при которой отдельные фенотипы не могут быть четко разграничены, обычно означает контроль со стороны нескольких генов, полигенов, но может также проявляться, когда действие небольшого числа генов маскируется сильными негенетическими факторами. Прерывистая изменчивость, конечно, легче определяется в популяции и более поддается экспериментальному исследованию. Природа генетического контроля, лежащего в основе ин-

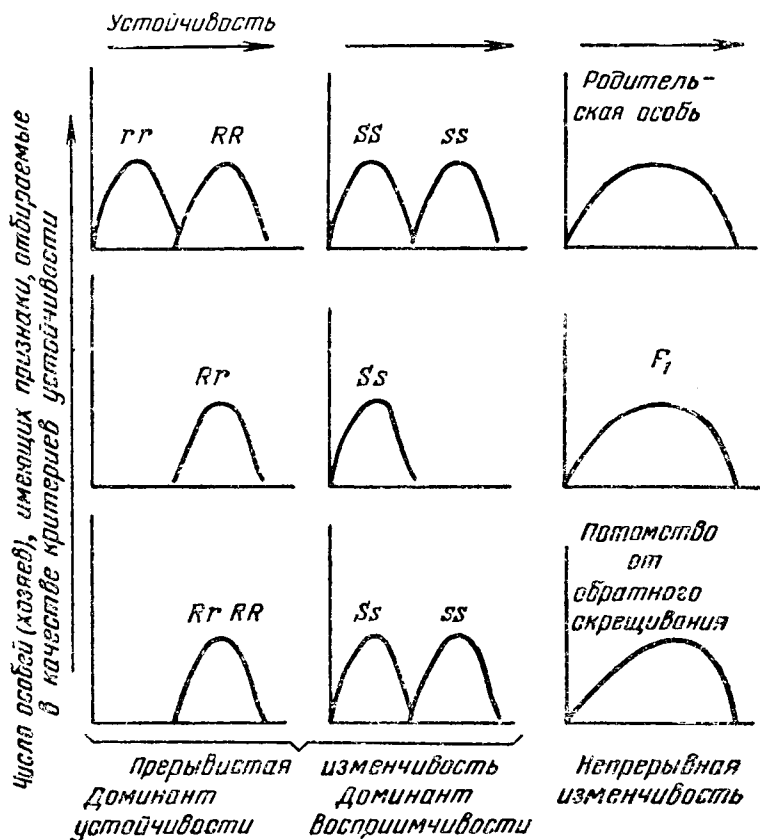


Рис. 1. Наследование восприимчивости и устойчивости у потомства, полученного при скрещивании родителей с противоположным фенотипом (поколение F_1) и при обратном скрещивании особей F_1 с родителем, обнаруживающим резистентный фенотип.

дивидуальной изменчивости, может быть проанализирована с помощью экспериментов по селекции, обычно путем испытания потомства, полученного при скрещивании родителей с противоположным фенотипом (поколения F_1), и потомства от кроссов F_1 с родительскими особями (обратное скрещивание). Распределение восприимчивости и устойчивости в популяциях, демонстрирующих превышительную изменчивость под контролем одного главного гена или непрерывную изменчивость под полигенным контролем, представлено в виде диаграмм на рисунке 1 наряду с той картиной наследования, которую можно ожидать у F_1 и у потомства, полученного при обратном скрещивании с родителем, обнаруживающим

резистентный фенотип. Для простоты эта иллюстрация предполагает наличие гомозиготности у родительских типов, обладающих прерывистой изменчивостью (как, например, у инбредных штаммов); в действительности один родительский тип может быть гетерозиготным, в таком случае результаты при получении F_1 и потомства от обратного скрещивания будут отличаться от представленных результатов. Если прерывистая изменчивость контролируется более чем одним геном, то поколение F_1 , полученное при скрещивании восприимчивых и устойчивых родителей, будет в основном таким, как это показано на рисунке 1, однако поколение, полученное при обратном скрещивании, будет обнаруживать отклонение от представленной схемы, а соотношение фенотипов в генерации, полученной при обратном скрещивании, позволяет сделать выводы относительно числа участвующих генов.

III. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХОЗЯИН (БЕСПОЗВОНОЧНОЕ) — ПАРАЗИТ

Почти вся доступная информация о внутривидовой изменчивости в ответ на заражение паразитами поступает из трех имеющих медицинское значение направлений исследования отношений хозяин — паразит, а именно возбудители малярии и комары, филярииды и комары, шистосомы и моллюски (табл. 1). Стимулами для

Таблица 1. Взаимоотношения хозяин (беспозвоночное) — паразит, в которых продемонстрирована генетически детерминированная внутривидовая изменчивость восприимчивости и устойчивости

| Паразит | Хозяин | Источник |
|--------------------------------|----------------------------------|------------|
| <i>Plasmodium cathemerium</i> | <i>Culex pipiens</i> | [151, 152] |
| <i>P. elongatum</i> | <i>Culex pipiens</i> | [224] |
| <i>P. lophurae</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [343] |
| <i>P. gallinaceum</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [362, 178] |
| <i>P. gallinaceum</i> | <i>Anopheles quadrimaculatus</i> | [289] |
| <i>Schistosoma mansoni</i> | <i>Biomphalaria glabratus</i> | См. текст |
| <i>S. rodhaini</i> | <i>Biomphalaria glabratus</i> | [299] |
| <i>S. japonicum</i> | <i>Oncomelania formosana</i> | [229] |
| <i>Fasciola gigantica</i> | <i>Lymnaea auricularia</i> | [175] |
| <i>Spirometra mansonioides</i> | <i>Cyclops vernalis</i> | [238] |
| <i>Brugia malayi</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [203—205] |
| <i>Dirofilaria immitis</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [167, 222] |
| <i>Wuchereria bancrofti</i> | <i>Psorophora confinnis</i> | [247] |
| <i>W. bancrofti</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [208] |
| <i>Brugia pahangi</i> | <i>Aedes aegypti</i> | [208] |
| <i>Brugia pahangi</i> | <i>Culex pipiens</i> | [250] |
| <i>Nasonia vitripennis</i> | <i>Musca domestica</i> | [258] |

такой работы служит то, что понимание генетических основ устойчивости к паразитарным болезням может сделать возможным применение биологических методов борьбы с ними [207, 261, 281].

А. ВОЗБУДИТЕЛИ МАЛЯРИИ И КОМАРЫ

Понадобилось много времени, чтобы осознать, что внутри популяции комаров — переносчиков малярии имеет место значительная индивидуальная изменчивость их в отношении способности переносить инвазию, колеблющаяся от полной восприимчивости и успешной трансмиссии до полной резистентности (невосприимчивости). Предположение о том, что такая изменчивость имеет генетическую основу, впервые было высказано в 1929 году Хаффом [151], исследовавшим *Culex pipiens* и *Plasmodium cathemerium*. Путем селективного разведения исследователю удалось в третьем поколении увеличить процент восприимчивых комаров с 28 до 65% и снизить пропорцию невосприимчивых до 7,5%. В последующей работе [152] этот исследователь проанализировал генетические механизмы, лежащие в основе изменчивости, и пришел к заключению, что восприимчивость контролируется парой аллелей, действующих по простой менделевской рецессивной схеме. Позднее это заключение было поставлено под сомнение [178], так как отношения, полученные Хаффом при обратном скрещивании, существенно отклонялись от отношения 1 : 1.

В последующем проводили подобные опыты по селекции с другими сочетаниями комар — возбудитель малярии и было показано, что восприимчивость и устойчивость обусловлены генетически, но только в нескольких случаях удалось проанализировать способ наследования. Было обнаружено, что восприимчивость *Aedes aegypti* к *Plasmodium gallinaceum* [362, 178] контролируется доминантным аутосомным аллелем, который эти исследователи обозначили *pls* (-восприимчивость к плазмодию). В других опытах [178] исследовали 19 штаммов *A. aegypti*; при этом были обнаружены широкие пределы изменчивости в восприимчивости к инвазии: в пределах одной генерации было обнаружено два резистентных штамма, у которых фактически отсутствовало образование ооцист; у восприимчивых штаммов регулярно развивалось более 50 ооцист.

Факторы, определяющие условия развития малярийной инвазии (подъем или спад) у комаров, непонятны, а процессы, контролируемые этими генами, неизвестны. Явление восприимчивости может свидетельствовать о наличии в организме хозяина метаболических факторов, необходимых для нормального развития паразита. В экстрактах из комаров (*Culicidae*) обнаружено до 20 аминокислот и высказано предположение о том, что изменения в составе этих аминокислот могут быть ответственны за восприимчивость

к малярии у разных видов [64]. Килама и Крайг [178] высказали предположение, что ген *pls*, который определяет восприимчивость *A. aegyti* к *P. gallinaceum*, контролирует образование факторов, необходимых для развития ооцист. Достоверно показано, что восприимчивость комаров к заражению может изменяться в зависимости от состава пищи. Например, кормление парааминобензойной кислотой изменяло восприимчивость как чувствительных *A. aegypti*, так и устойчивых *Culex pipiens pipiens* к заражению *P. gallinaceum* [248]. В другом варианте резистентности может быть результатом действия защитных реакций на вторжение паразита. Комары, подобно некоторым другим *Diptera*, содержат относительно мало гемацинтов, и поэтому в основе защитной реакции могут лежать скорее гуморальные, чем клеточные механизмы [370, 371].

Б. ФИЛЯРИИДЫ И КОМАРЫ

Как и в отношении возбудителей малярии, несколько лет назад было показано [167, 203], что селективное разведение может повышать или понижать количество особей, восприимчивых к заражению филляридами. Например, Макдональду [204, 205] удалось повысить пропорцию *Aedes aegypti*, восприимчивых к полупериодическому штамму *Brugia malayi*, с 17 до 90% в одной генерации путем отбора из числа восприимчивых родительских особей; повышенная восприимчивость оставалась постоянной на протяжении 15 генераций (табл. 2). Анализ генетической сущности этого явления [204] показал, что восприимчивость контролируется простым сцепленным с полом рецессивным геном, обозначенным f^m [-восприимчивость к филляридозу (*Brugia malayi*)]. Этот ген проявляет неполную пенетрантность, то есть его экспрессивность

Таблица 2. Результаты кормления 15 генераций отобранного штамма *Aedes aegypti* на кошках, инвазированных полупериодическим штаммом *Brugia malayi*

| Генерация | Число вскрытых комаров | Число комаров со взрослыми личинками, % | Число взрослых личинок на инфицированного комара |
|-----------------|------------------------|---|--|
| Родители | 105 | 17,1 | 4,0 |
| F ₁ | 32 | 93,8 | 6,5 |
| F ₃ | 14 | 85,7 | 9,2 |
| F ₅ | 68 | 88,2 | 7,0 |
| F ₇ | 32 | 90,6 | 4,7 |
| F ₉ | 30 | 80,0 | 3,4 |
| F ₁₁ | 15 | 93,3 | 4,9 |
| F ₁₅ | 39 | 84,6 | 5,1 |

может меняться под влиянием других генов, так что характерные признаки восприимчивости не всегда очевидны у особей, несущих f^m . Полупериодический штамм *B. malayi* развивается в грудных мышцах комара, и Макдональд и Рамачанран [208] показали, что ген f^m также контролирует восприимчивость *A. aegypti* к другим филяридам — периодическим штаммам *B. malayi*, *B. pahangi*, периодическому и полупериодическому штаммам *Wuchereria bancrofti*, развивающимся в этих мышцах, но не влияет на восприимчивость к филяридам, которые развиваются в мальпигиевых канальцах (*Dirofilaria immitis* и *D. repens*). Барр [27] пришел к заключению, что степень восприимчивости у лабораторного штамма Макдональда не была природной по происхождению и имела мало общего с восприимчивостью встречающихся в природе переносчиков, которая обычно ограничивается единичными филяридами.

Макгриви и др. [222] идентифицировали дополнительный ген ft у *A. aegypti*, который контролирует восприимчивость к *Dirofilaria immitis*. Однако этот ген не контролировал развитие другого вида — *D. corynodes*, который развивается в жировом теле насекомого. На основании этого исследователи пришли к заключению, что восприимчивость к видам филярий у *A. aegypti* контролируется генами, «которые непосредственно влияют на орган, где паразит локализуется, а не на самого паразита». Эта идея локального влияния противоречит точке зрения других исследователей [27] об участии более общего, основного механизма защиты, однако природа ответной реакции неизвестна. Было показано [31], что даже у восприимчивых *A. aegypti* значительное число личинок *B. malayi* погибало еще до выхода из грудных мышц, что подтверждает идею локальной тканевой ответной реакции; однако другими исследователями [98, 275] представлены данные о том, что в организме комаров филяриды могут также погибать под действием гуморальных факторов. Установлено [85], что трансплантированные на третьей стадии развития личинки *B. pahangi* одинаково хорошо выживали и у восприимчивых, и у устойчивых хозяев, что наводит на мысль о том, что специфичность хозяина наиболее эффективно проявляется в начале заражения и в период развития болезни. Так же как и в случае восприимчивости комаров к малярии, возможно, что как защитные реакции, так и физиологические особенности организма способствуют восприимчивости или устойчивости к филяридозам. Например, было показано [207], что *A. aegypti*, восприимчивые к *D. immitis* и *D. repens* характеризуются высокой активностью щелочной фосфатазы.

Таунсон [345] установил, что заражение *A. aegypti* *B. malayi* приводит к некоторому проценту гибели комаров — как устойчивых, так и восприимчивых. Наблюдаются два пика гибели: один —

в течение первых 24 ч после приема зараженной крови и другой — через 6—10 дней; последний пик регистрируется только у восприимчивых комаров. Поэтому устойчивость восприимчивого генотипа в популяциях может возникать из-за некоторого преимущества гетерозигот. Родригес и Крайг [290] высказали предположение о том, что восприимчивость к филяриидозу когда-то могла широко распространиться в популяциях *A. aegypti*, но что гибель, связанная с высокой степенью заражения, может способствовать появлению устойчивых генотипов. *A. aegypti* не является главным переносчиком филяриидоза человека, поэтому возможно, что филяриидоз играет важную роль в отборе устойчивых генотипов. Это предположение было подтверждено данными о том, что штаммы из эндемичных областей были полностью или почти полностью устойчивы к экспериментальному заражению *Brugia pahangi*.

Наиболее полно инвазионность филяриид для комаров проанализирована в исследованиях, проведенных на *A. aegypti*, но имеются также данные относительно подобной генетически детерминированной изменчивости по крайней мере еще у одного вида, а именно у *Culex pipiens*. Получены материалы [250], касающиеся сцепленного с полом рецессивного гена *sb*, который контролирует восприимчивость к *Brugia pahangi*, однако этот ген не определяет восприимчивость к *Wuchereria bancrofti*, для которого естественным переносчиком является *Culex pipiens*.

В. ШИСТОСОМЫ И МОЛЛЮСКИ

Дигенетические трематоды как класс обладают высокой специфичностью в отношении моллюсков — их промежуточных хозяев. В отдельных случаях, особенно когда это касается шистосом, такая специфичность распространяется до внутривидового уровня — зависимость существует только между паразитами и хозяевами из одной и той же эндемичной области [103, 104, 25]. В опытах [245] с разными штаммами *Schistosoma mansoni* и *Biomphalaria glabrata* было показано, что мирацидии проникали как в восприимчивых, так и в устойчивых моллюсков, однако последние быстрее реагировали на заражение: вокруг участков локализации мирацидиев развивалась выраженная клеточная инфильтрация и гибель паразитов происходила на ранней стадии их развития. В опытах с перекрестным скрещиванием было установлено [246], что восприимчивость к инвазии наследственно обусловлена.

Более детальный анализ восприимчивости *B. glabrata* к *S. mansoni*, проведенный Ричардсом [284], показал, что у молодых моллюсков восприимчивость контролируется комплексом, в который входят по крайней мере четыре генетических фактора. Ричардс, используя метод клонирования, получил популяции от моллюсков-

родителей путем самооплодотворения и вывел размножающиеся в чистоте клоновые линии, имеющие 100-процентную или нулевую восприимчивость. Однако из-за полигенной природы действующего механизма контроля те моллюски, у которых потомство было получено путем самооплодотворения и размножалось в чистоте, могли при скрещивании давать потомство с противоположной восприимчивостью. Имеются сведения [281, 246] о том, что отдельные линии моллюсков, которые были восприимчивы в ювенильной стадии, становились устойчивыми к заражению во взрослом состоянии. В некоторых популяциях эта устойчивость определялась одним доминантным геном [282]. Никакого сопоставимого изменения восприимчивости не наблюдалось у линий, которые были устойчивы в ювенильной стадии, однако дополнительным осложнением явился тот факт, что у отдельных линий моллюсков, восприимчивых в ювенильной стадии и устойчивых в половозрелой стадии, восприимчивость восстанавливалась, когда они достигали более старшего возраста (рис. 2).

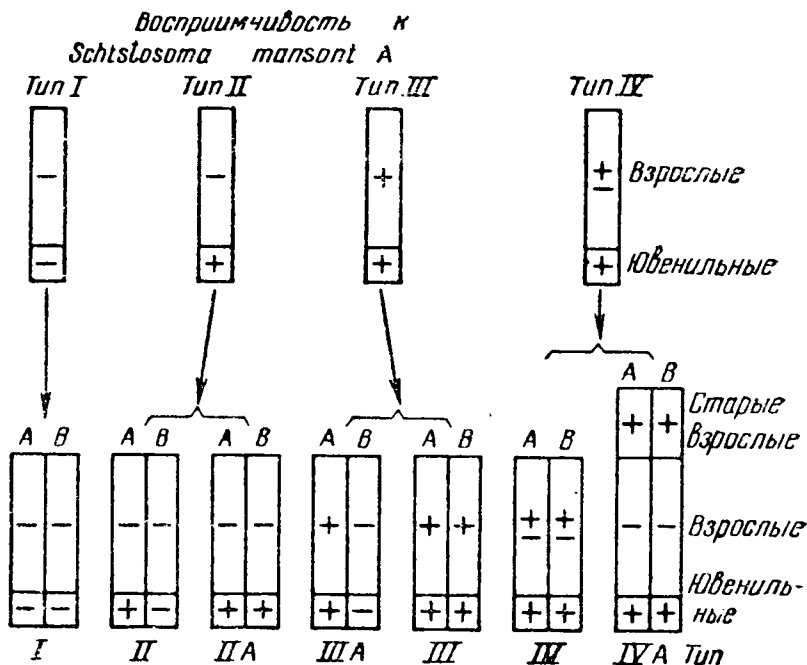


Рис. 2. Генетическая изменчивость восприимчивости у ювенильных и взрослых *Biomphalaria glabrata* к заражению двумя штаммами *Schistosoma mansoni* (А — из Порто-Рико и В — из Санта-Лучия) Восприимчивый (+), устойчивый (-), переменная восприимчивость (±) [283].

Нет еще ясного представления о природе ответной реакции, контролируемой генами, определяющими восприимчивость к шистосомозу. На основании работ ряда исследователей [245, 262, 344] можно предположить, что, по-видимому, в процесс включается механизм, оказывающий влияние на взаимосвязь амебоцитов с паразитом, так как у моллюсков такие клетки являются главными компонентами в защитных реакциях против паразитов, однако пока еще нельзя сказать, на каком уровне осуществляется этот контроль.

Хотя внутривидовая изменчивость была наиболее экстенсивно исследована у моллюсков, инвазированных *S. mansoni*, имеются данные о том, что генетически детерминированные различия в восприимчивости также встречаются у моллюсков-хозяев *S. japonicum*, *S. haematobium* [86, 229] и *S. rodhaini* [299]. Кроме того, имеется сообщение [175] о различиях в восприимчивости штаммов *Lymnaea truncatula* к *Fasciola gigantica*.

Представлены данные [165] о том, что восприимчивость моллюсков к *S. mansoni* является относительным феноменом и должна рассматриваться в плане генетической изменчивости как у моллюсков, так и у их паразитов. Эти данные показывают, что устойчивые моллюски могут заражаться мирацидиями, обладающими повышенной вирулентностью, и что отбор мирацидиев осуществляется в результате пассажа через организм хозяина. Исследователи, представившие эти данные, пришли к выводу, что моллюск-хозяин потенциально восприимчив к заражению и что генетические факторы мирацидиев играют во взаимосвязи хозяин — паразит решающую роль. Вопрос о восприимчивости моллюска или инвазионности трематоды ставился также Райтом [385]. На основании математического анализа взаимосвязи моллюск — мирацидий сделано заключение [90] о том, что популяции моллюсков были однородны (гомогенны) в отношении восприимчивости к заражению с незначительной пропорцией устойчивых особей. Автор других работ [29, 30] не согласился с этой интерпретацией и высказал предположение о том, что специфичность во взаимосвязи моллюск — паразит базируется на генетически определенных особенностях совместимости обоих членов, так как отдельные моллюски устойчивы или восприимчивы к отдельным мирацидиям.

Г. ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ ВЗАИМООТНОШЕНИИ ХОЗЯИН (БЕСПОЗВОНОЧНОЕ)— ПАЗАРИТ

Хотя из трех видов взаимосвязей, описанных выше, лучше всего были документированы примеры генетического контроля восприимчивости к паразитам у беспозвоночных, известно несколько и других примеров. Имеется сообщение [238] о том, что при по-

вторном заражении разводимой популяции *Cyclops vernalis* пропорция особей, первично инвазированных онкосферами *Spirometra mansonoides*, снизилась с 70 до 10%, а пропорция прижившихся взрослых процеркоидов — с 30—40 до 1% и менее. В этом сообщении сделан вывод о том, что «по-видимому, трудно объяснить этот результат чем-либо иным, кроме того, что восприимчивость есть генетический признак». В основе отбора, осуществляемого паразитом, лежит неспособность зараженных веслоногих ракообразных к размножению, так как воспроизводимая популяция происходит при этом от устойчивых особей. Хотя механизм устойчивости не был разъяснен, Мюллер высказал предположение о том, что веслоногие ракообразные имеют две системы для защиты от инвазии и могут разрушать внедряющихся паразитов или в кишечной трубке, или в гемоцеле.

Также была выявлена генетически контролируемая устойчивость насекомых к паразитам [285]; в результате разрушения паразитом репродуктивных стадий происходил отбор тех членов популяции, которые были резистентны к заражению.

Возможно, что внутривидовая изменчивость является широко распространенным феноменом при взаимоотношениях хозяин (беспозвоночное) — паразит и что малочисленность примеров есть результат недостаточной детализации исследования. Работа [154] с благоприятными или неблагоприятными результатами по развитию личинок *Polymorphus minutus* у трех близкородственных видов *Gammarus* позволяет сделать четкий вывод о том, что внутривидовая изменчивость была бы обнаружена, если бы более внимательно был проведен анализ данных. Результаты этой работы показали, что, хотя развитие *P. minutus* было завершено у большинства подвергнутых заражению гомологичных гаммарид (то есть у тех видов, у которых взрослые гельминты, продуцирующие яйца, сами уже прошли личиночную стадию развития), инвазия эффективно стерилизовала амфипод. Вполне возможно, что в популяции, в которой происходит родственное разведение, такой отбор выявит наличие устойчивых особей, так же как Мюллер [238] обнаружил это при исследовании *Cyclops* и *Spirometra*. Варибельность развития внутри популяций беспозвоночных — промежуточных хозяев хорошо документирована на примере двух заболеваний человека — онхоцеркоза и трипаносомоза, хотя формально генетическая сущность изменчивости не показана. Дюке и др. [94] указали на сложную взаимосвязь между *Onchocerca volvulus* и *Simulium damnosum* в Западной Африке. Штаммы паразита из лесной зоны Камеруна хорошо развиваются у *Simulium* из лесной зоны и зоны саванны в Гвинее, но плохо развиваются у мух из зоны саванны в Судане. Эта взаимосвязь, по-видимому, включает изменчивость как у паразита, так и у переносчика. Заражение *Glossina* sp. три-

паносомами имеет крайне непостоянный характер, а общее заражение в пределах популяции обычно низкое. Ряд факторов, связанных с источником заражения, окружающая среда и развитие мух, как известно, влияют на степень заражения [381], однако в стандартизованных условиях было показано, что процент мух с укоренившейся инвазией является характерным для этой популяции [89]. Пропорция мух с укоренившейся инвазией, которые достигали половозрелой стадии, менялась и эта вариабельность в известной степени зависела от факторов окружающей среды, влияющих на мух. Тем не менее было высказано предположение [49] о возможном наличии генетически детерминированной конфигурации эпителиальных клеток, которая влияет на контакт трипаносом с эпителиальными клетками слюнных желез мух це-це и таким образом осуществляет контроль за степенью размножения и репродукции.

IV. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХОЗЯИН (ПОЗВОНОЧНОЕ) — ПАЗАРИТ: ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ, ОПОСРЕДУЕМЫЙ ЧЕРЕЗ ВРОЖДЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА

Восприимчивость и устойчивость к паразитарным заболеваниям у хозяев-позвоночных определяется целым рядом факторов, действующих независимо или совместно. Эти факторы можно разделить на две категории — факторы, которые связаны со структурными, биохимическими и физиологическими особенностями организма хозяина и которые существуют до контакта с паразитом, и факторы, которые возникают как результат защитных реакций и других изменений, являющихся следствием влияния инвазии. В работе Спрента [328] эти категории соответствуют терминам «восприимчивость» и «устойчивость» и наиболее близки понятиям «врожденный» и «приобретенный» иммунитет. Многие из описанных примеров внутривидовой изменчивости не позволяют сделать четкое заключение в отношении природы этих двух категорий факторов. Тем не менее некоторое разделение таких факторов на категории возможно и необходимо. Примеры генетического контроля, действующего через приобретенные особенности, будут рассмотрены в главе VI.

A. ПАЗАРИТИЧЕСКИЕ ПРОСТЕЙШИЕ

Паразитические организмы интимно затрагиваются физиологией своих хозяев на всех стадиях их паразитического существования, и хорошо известно, что физиологическая совместимость между

паразитом и хозяином на уровне вида является главной детерминантой естественной устойчивости к заражению. Возможно, что многие из физико-химических факторов, которые определяют восприимчивость к заражению, проявляют внутривидовую изменчивость и что их воздействие будет отражать вариабельность развития паразита у отдельных хозяев одного и того же вида. Во вступительном докладе на XIV симпозиуме Британского общества паразитологов, посвященном теме «Генетические аспекты отношений хозяин — паразит», Кларк [65] высказал предположение о том, что широкая генетическая изменчивость белков, встречающаяся, как известно, у аутбредных видов, поддерживается под действием отбора, осуществляемого инвазиями. Особенно детально докладчик остановился на вопросе биохимического полиморфизма ферментов и белков, таких как тканевые антигены и гемоглобины, которые, возможно, могут изменять физиологические функции хозяина и таким образом влиять на равновесие факторов взаимодействия между хозяином и паразитом. Однако до сих пор накоплено относительно мало данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть эту гипотезу. Наиболее известным из таких примеров [193, 233], несомненно, является так называемый малярия-зависимый полиморфизм, который у человека поддерживается в результате отбора под действием малярийной инвазии (табл. 3).

Таблица 3. Суммарные данные о влиянии малярия-зависимого полиморфизма на биологическое соответствие в условиях наличия или отсутствия малярии [233]

| | Биологическое соответствие | |
|--|----------------------------|------------------------|
| | при наличии малярии | при отсутствии малярии |
| Гетерозигота по тяжелой форме α -талассемии | ? Повышено | Слабое понижение |
| Гетерозигота по β -талассемии | ? Повышено | Слабое понижение |
| Гетерозигота по гемоглобину: | | |
| A/S | Повышено | Соответствие — 1 |
| A/C | » | » |
| A/E | » | » |
| Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (гетерозигота) | » | » |

Самым ярким примером является генетически детерминированная устойчивость человека к заражению возбудителем малярии *Plasmodium falciparum*, устойчивость, которая, как известно, связана с наличием аномального гемоглобина S, ответственного за развитие серповидноклеточной анемии. Эта связь впервые была описана Аллисоном в 1954 г. [8] и приводилась им во многих более поздних публикациях [9, 10, 11, 13]. Серповидноклеточная

анемия вызывается мутацией гена, контролирующего синтез β -полипептидной цепи гемоглобина с заменой валина остатком глютаминовой кислоты в каждой половине молекулы. В гетерозиготном состоянии меньше 50% гемоглобина относится к типу S, большую часть составляет нормальный гемоглобин A. У гомозигот 80% гемоглобина составляет гемоглобин S.

Аномальный гемоглобин обладает способностью становиться относительно нерастворимым, когда переходит в восстановленную форму и выкристаллизовывается в эритроцитах; скопление кристаллов изменяет форму клетки в характерную серповидную форму. У гомозигот может иметь место образование серповидной формы в кровотоке при парциальном давлении кислорода, что может встречаться при нормальных физиологических состояниях и приводить к развитию тяжелой формы гемолитической анемии, и при закупорке мелких кровеносных сосудов; в действительности большинство гомозигот погибает в детском возрасте. Если они выживают, то гомозиготы женского пола с трудом воспроизводят потомство.

Таким образом, идет интенсивный отбор, направленный против гена серповидноклеточной анемии, тем не менее имеет место высокая частота встречаемости гена в гетерозиготном состоянии, при котором в нормальных условиях серповидные клетки не появляются. Высокая, свыше 20%, частота встречаемости является обычной для отдельных районов Африки, Греции, Среднего Востока и Индии. Так как невозможно объяснить эту частоту только высокой скоростью мутации гена, она должна быть обусловлена преимуществом гетерозиготного состояния.

Аллисон [8] высказал предположение о том, что это преимущество происходит из-за относительной устойчивости гетерозигот к заражению *P. falciparum* — одной из форм малярии, вызывающей наибольший процент смертности; это предположение вполне оправдано. Среди маленьких детей, до того как они приобретут иммунитет, гетерозиготы, несущие ген серповидноклеточной анемии, имеют более низкий уровень паразитемии, чем у детей с нормальными типами гемоглобина; у гетерозигот очень низкий процент смертности от инвазии [10]. Распределение высокой частоты встречаемости гена серповидноклеточной анемии хорошо коррелирует с областями, где малярия встречается или является эндемичным заболеванием; ликвидация малярии или переселение популяций в местности, где малярии нет, связаны со снижением частоты встречаемости гена (например, у американских негров).

В настоящее время неизвестно, что является основой повышенной резистентности к *P. falciparum* у носителей серповидноклеточного гена анемии, хотя в качестве гипотез было рассмотрено большое число механизмов защитных реакций. Так как в действитель-

ности такая устойчивость, видимо, специфична по отношению к *P. falciparum*, объяснение не может заключаться ни в повышенной вязкости гемоглобина S, мешающей поглощению и использованию цитоплазмы эритроцита паразитом, ни в недостатке ферментов фосфорилирования, необходимых для того, чтобы сделать глюкозу доступной для дыхательного пути обмена паразита [112]. Точно так же нет данных, подтверждающих предположение о том, что при наличии гемоглобина S в организме хозяина создается меньше условий для развития паразита [227]. Другое предположение [202], которое нашло некоторое экспериментальное подтверждение [202], заключается в том, что поскольку шизогонии у *P. falciparum* встречаются в капиллярах органов, то более низкое напряжение кислорода, связанное с присутствием паразита, может оказаться причиной изменения формы зараженных клеток в серповидную, что приводит к фагоцитозу пораженных клеток. Естественным следствием устойчивости носителей серповидных клеток к малярии является отсутствие ряда синдромов, присущих малярии, таких как тропическая спленомегалия. Интересно, что для носителей серповидных клеток характерна пониженная частота случаев нефротического синдрома, связанного с заражением *P. malariae*, — факт, который означает, что ген серповидноклеточной анемии обеспечивает некоторую устойчивость также и к этому виду [200].

Гемоглобин S не единственный аномальный гемоглобин, который на основании эпидемиологических данных связывают с устойчивостью к *P. falciparum* (табл. 3). Гемоглобин C в Западной Африке, гемоглобин E в Юго-Восточной Азии и β -талассемия на Ближнем Востоке, в Индии, Юго-Восточной Азии и Африке также причастны к этому [11, 12, 193, 233]. Кроме того, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также сцепленная с полом группа полиморфизма гемоглобина, широко распространенная в тропических и субтропических регионах, как полагают, обеспечивают селективное преимущество носителям гена в малярийных местностях, так же как и изменчивость уровня АТФ в эритроцитах [48, 193, 201, 233].

Возможно, что некоторые из этих генетически детерминированных аномальных состояний эритроцитов обеспечивают резистентность путем вмешательств, связанных с особенностями питания возбудителя малярии. Получены убедительные данные о том, что изменение метаболитов, присутствующих в организме хозяина, может существенно препятствовать развитию возбудителей малярии; одним из наиболее известных примеров является корреляция между недостаточностью парааминобензойной кислоты у крыс, получавших молоко, и подавлением паразитемии, вызываемой *P. berghei* [138, 157]. Гарнхэм [112] выдвинул предположение о том, что устойчивость западноафриканских и американских негров к *P. vi-*

vax [387, 47] может быть сходным образом обусловлена некоторой наследственной недостаточностью эссенциального метаболита.

В последующем этому факту было дано другое объяснение [226]. Было отмечено, что мерозоиты *P. knowlesi* — возбудителя малярии обезьян, который может заражать человека, были неспособны *in vitro* проникать в эритроциты человека, в которых отсутствовали детерминанты группы крови Даффи: только 2,2 эритроцита $\cdot 1000^{-1}$ инфицировались по сравнению с 80 эритроцитами $\cdot 1000^{-1}$ в случае, когда эритроциты имели эти детерминанты. Высказано предположение [226] о том, что, поскольку генотип негативного состояния по группе крови Даффи широко распространен среди западноафриканских и американских негров, он также может определять устойчивость к инвазии, вызываемой *P. vivax*.

Основой устойчивости является, таким образом, не пищевой фактор, а отсутствие на эритроцитах рецепторов, необходимых для нормального прикрепления и «внедрения» мерозоита. Если это правильно, то в таком случае возможно, что специфичность этого рецептора можно распространить на *P. cynomolgy bastianellii*, а также на *P. knowlesi* и *P. vivax*, так как западноафриканские негры также наследуют устойчивость к малярии обезьян, хотя восприимчивы и к другим видам [113]. В более ранней работе [220] было показано, что способность внедряться в эритроциты была главной детерминантой специфичности хозяина у *P. lophurae* — возбудителя малярии птиц.

Интересно, что в последующих исследованиях [221] также зарегистрирована внутривидовая специфичность в клетках хозяина по отношению к инвазии.

Б. ГЕЛЬМИНТЫ

По-видимому, имеется мало адекватно документированных случаев, когда известно, что генетически детерминированная восприимчивость есть результат внутривидовой изменчивости врожденных особенностей, хотя имеется ряд областей, в которых, можно предположить, такая изменчивость, вероятно, встречается.

Генетически детерминированные особенности могут влиять на восприимчивость на начальных этапах инвазии, например во время проникновения в организм хозяина. Ряд гельминтов, например церкарии шистосом и личинки нематод, поступают в организм позвоночного (хозяина) путем прямого проникновения через кожу. При этом они должны пройти через несколько слоев, сильно отличающихся по физическим и биохимическим свойствам [333, 335], в том числе *stratum corneum*, базальную мембрану и бесклеточное основное вещество соединительной ткани. Стаервальт [332] сообщил о существенных различиях в способности церкариев проникать че-

рез кожу хозяев разных видов и также отметил существование внутривидовых различий; проникновение в организм безволосой мыши менее успешно, чем в организм нормальной мыши, относительная устойчивость безволосой мыши в этом случае обусловлена особенностью рогового слоя. В связи с этим интересно отметить, что еще в 1925 году было высказано предположение [316] о том, что различия в степени тяжести анкилостомоза между неграми и белыми есть результат повышенной толщины эпидермиса у негров, препятствующей проникновению личинок.

Кроме того, показано, что успех проникновения зависит от быстроты изменения составных частей бесклеточной соединительной ткани кожи под действием ферментов секретов личинок [188, 189]. В этих работах исследователи обнаружили, что с возрастом у восприимчивых хозяев развивается повышенная устойчивость к проникновению личинок *Strongyloides* и церкариев шистосом и таким образом они приобретают повышенную устойчивость к инвазии. Эта устойчивость является результатом изменений в основном веществе дермы (например, более низкое содержание воды, более высокая степень полимеризации) — изменений, которые, по-видимому, находятся под генетическим контролем и которые поэтому могут различаться между особями и между штаммами вида. Последнее предположение было подтверждено в работе [189], в которой показано, что определенный штамм мышей (*C57 Leaden/Heston* × *A/He*), у которых, как известно, с возрастом свойства кожи меняются незначительно и поэтому она сохраняет свойства молодых животных, был в такой же степени восприимчив к проникновению церкариев *Schistosoma mansoni* в возрасте 508—1044 дней, как восприимчивы *CFI*-мыши в возрасте 26 дней. Исследователи предполагали, что подобные механизмы устойчивости могут действовать независимо от того, где гельминты проникают через ткани хозяина.

Так как многим гельминтам требуется серия соответствующих физиологических сигналов из окружающей их среды кишечника, чтобы начать и координировать свое развитие в организме хозяина (позвоночного) [181], вероятно, что внутривидовая изменчивость в компонентах этих сигналов будет снижать их эффективность, неблагоприятно влиять на развитие паразита и повышать устойчивость хозяина. Насколько известно в настоящее время, эффективность сигналов имеет скорее качественную, чем количественную природу; их компоненты действуют в весьма широких пределах, однако имеется недостаточно доказательств в отношении необходимости их присутствия в очень точных пределах — ситуация, которая будет благоприятствовать выражению внутривидовой изменчивости. Едва ли не единственной ссылкой применительно к такой ситуации является заявление Вейнманна [374] об эффекте, что

«различия в скорости вылупления личинок из яиц цестод у разных хозяев, несомненно, усложняют оценку природы устойчивости, основанную на определении количества гельминтов, прижившихся из заданного известного количества яиц». Этот исследователь сообщал, что повышенное вылупление личинок из яиц может происходить у «необычно восприимчивых хозяев», которые нередко встречаются при экспериментальном заражении, но не представил данных, подтверждающих его заявление.

Можно сказать, что цестоды являются самыми благодарными гельминтами, у которых можно наблюдать примеры внутривидовой изменчивости, обусловленной врожденными особенностями организма хозяина, так как они наиболее интимно затрагиваются физиологией хозяина. Цестоды, как известно, находятся под заметным влиянием составных компонентов желчи хозяина, которые действуют не только как компоненты сигналов развития, но и как факторы, регулирующие активность и миграцию, и в действительности способны вызвать непосредственное поражение покровных тканей (оболочек), например лизис протосколексов *Echinococcus granulosus* под действием желчи травоядных. Хотя состав желчи от разных видов животных проанализирован в связи с вопросом специфичности хозяина для кишечных гельминтов [322], мало известно относительно размера внутривидовой изменчивости в составе желчи, что, возможно, влияет на восприимчивость к инвазии. Было установлено [322], что желчь, взятая от собак разных пород, отличалась по своему действию на *E. granulosus* в опытах *in vitro*, но вполне возможно, что и другие факторы, включая состояние здоровья собак, могут вызывать эту изменчивость.

В. ПАРАЗИТИЧЕСКИЕ ЧЛЕНИСТОНОГИЕ

Для того чтобы питаться, почти всем без исключения паразитическим членистоногим необходимо проникнуть через кожу хозяина, и поэтому вполне возможно, что внутривидовая изменчивость в устойчивости к инвазии может быть связана с факторами, подобными тем, которые обсуждались в отношении гельминтов. По-видимому, доступная по этому вопросу информация крайне незначительна, несмотря на то, что различия в строении кожного покрова наводят на мысль об их роли в качестве второстепенного фактора в устойчивости некоторых пород крупного рогатого скота к заражению клещами [107]. В действительности имеется много данных о том, что там, где устойчивость обусловлена неспособностью членистоногих питаться соответствующим образом, ответственные за это факторы связаны с иммунологическими изменениями в коже. Более полно этот аспект будет рассмотрен в главе VI.

Особенность эктопаразитических членистоногих питаться кровью можно использовать при исследовании внутривидовой изменчивости, учитывая, что паразит соприкасается непосредственно с биохимической средой тканевых жидкостей и крови и эта среда может вызывать у него изменения. Уместно привести один пример из работы [136], в которой установлено, что у северных птиц более мелкие популяции клещей *Ornithonyssus sylviarum*, паразитирующих на петушках (отобранных по признаку высокого содержания кортикостерона в плазме), реагировали на содержание этого гормона вплоть до стресса по сравнению с клещами на петушках линии, характеризующейся низким содержанием кортикостерона в плазме. Сущность взаимосвязи между высоким уровнем кортикостерона и относительной устойчивостью к инвазии не изучена, однако влияние его на репродуктивность клещей возможно. Так как в норме кортикостерон подавляет иммунную реакцию, направленную против многоклеточных паразитов, по-видимому, в данном случае устойчивость может отражать врожденные особенности организма хозяина. Хотя эти эксперименты были предназначены для изучения взаимосвязи между стрессом и кортикостероновой реакцией у хозяина на паразита, исследователи полагают, что наследуемые уровни кортикостероновой реакции оказывали основное влияние и их действие на паразита не изменялось под влиянием изменений при стрессе у хозяина. Это предположение ставит вопрос о том, что проведение первоначальной селекции по кортикостероновой реакции может сопровождаться селекцией в отношении некоторых других качеств, которые в конечном счете ответственны за эффект, наблюдаемый на популяции клещей.

V. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА И УСТОЙЧИВОСТЬ К ИНВАЗИИ

Заражение вызывает многообразные изменения в окружающей среде, предоставляемой паразиту хозяином. Некоторые из них могут привести к повышенной восприимчивости к заражению, но когда хозяин проявляет чувствительность при первичном заражении, то более вероятно, что эти изменения сделают его организм менее пригодным для продолжительного выживания паразита или могут понизить восприимчивость к повторному заражению; другими словами, изменения будут повышать устойчивость. Устойчивость может усиливаться под действием изменений в организме хозяина, которые никак не связаны с иммунной системой, например утолщение эпидермиса после проникновения гельминта или снижение доступности клеток, пригодных для существования внутриклеточных простейших, однако в большинстве случаев возможно, что

развитие устойчивости зависит прямо или косвенно от способности хозяина узнавать паразита как «не свое» и наращивать иммунологический ответ против него.

В относительно небольшом числе описанных случаев внутривидовой изменчивости приводятся убедительные данные о том, что изменчивость была следствием иммунологической активности, направленной против паразита. Во многих сообщениях не сделано попыток проанализировать сущность механизмов, кроме упоминания о неспецифической «устойчивости», и несколько исследований было выполнено, когда природа иммунного ответа на воздействие паразита была еще совершенно не выявлена. Тем не менее там, где внутривидовая изменчивость проявляется в виде снижения роста или выживаемости паразита вслед за периодом нормального приживания и развития, можно подразумевать причастность иммунологически обоснованной противопаразитарной активности. Это предположение подкрепляется сходством, которое существует между теми примерами изменчивости, которая, как известно, включает различную степень реактивности, и теми примерами, для объяснения которых никакого механизма не предложено. Кроме того, существует много аналогий, которые можно провести между внутривидовой изменчивостью при паразитарных заболеваниях и внутривидовой изменчивостью при вирусных и бактериальных инфекциях, при которых значение иммунологических реакций достаточно полно выявлено.

На данном этапе важно подчеркнуть различие между использованием термина «устойчивость» в том смысле, который был придан этому термину выше, и использованием термина для описания способности животного противостоять патогенным последствиям заражения. В нескольких примерах внутривидовая изменчивость восприимчивости определялась по результатам выживаемости или гибели особей после заражения. Очевидно, что устойчивость в этом смысле может подразумевать действие иммунных реакций, которые ограничивают активность паразита и таким образом ослабляют патологию, однако это не является справедливым для всех случаев. Выживание при наличии паразитарного заражения может отражать толерантность к физиологическим нарушениям, например снижению гематокриту, что является по существу врожденным, а не приобретенным признаком. Однако часто невозможно провести различие между этими двумя ситуациями, и для удобства все случаи изменчивости, установленные по данным о выживаемости, будут рассмотрены в главе VI.

Чтобы обеспечить основу для обсуждения последующих примеров внутривидовой изменчивости, необходимо кратко перечислить главные иммунологические механизмы, которые, как полагают, участвуют в защитном иммунитете против паразитов, и при-

вести некоторые сведения, известные в настоящее время о генетическом контроле и генетически обоснованной изменчивости таких механизмов.

А. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ИММУНИТЕТА

В последние годы вышел ряд прекрасных обзоров по этому вопросу, и для дальнейшей информации читателю следует обращаться к ним [340, 339, 156, 158, 326, 254, 214, 252, 68].

1. Простейшие. Антипаразитарные антитела и одноядерные фагоцитарные клетки являются главными компонентами защитных иммунных реакций как против внутриклеточных, так и против внеклеточных простейших. Антитела (*IgM*, *IgG*) могут действовать непосредственно, например вызывая агглютинацию организмов, или могут действовать совместно с компонентами комплементарной системы, приводя к опсонизации или лизису паразита. Агглютинированные паразиты поглощаются разными фагоцитарными клетками; опсонизация облегчает переваривание макрофагами. Последние в присутствии антипаразитарных антител могут также проявлять цитотоксическое действие. Во всех случаях, изученных до сих пор, образование защитных антител, вероятно, зависит от хелперных клеток тимуса. Макрофаги могут быть «активизированы» против простейших, то есть их способность к фагоцитозу и внутриклеточному лизису усиливается под действием тимус-зависимых лимфоцитов, реагирующих на антигены паразита. Предложены более прямые взаимосвязи паразит — лимфоцит, однако экспериментальное подтверждение их наличия в настоящее время является недостаточным.

2. Дигенетические трематоды. Анализ защитных иммунных реакций по существу ограничивается двумя видами — *Schistosoma mansoni* и *Fasciola hepatica*. У обоих видов иммунитет является тимус-зависимым и может включать действие антипаразитарных антител. Другая роль лимфоцитов, происходящих из тимуса, помимо их роли в активности клеток-хелперов, еще не вполне выяснена. Показано, что в системах *in vitro* эозинофилы и нейтрофилы участвуют в разрушении шистосом. В условиях *in vivo* шистосомы связаны с развитием заметно выраженных реакций гиперчувствительности замедленного типа.

3. Цестоды. Известно, что антитела (*IgG*) обеспечивают *in vivo* защиту против личиночных стадий цестод, а недавно продемонстрировано значение комплемента. Воспалительные реакции также участвуют в разрушении личинок. Иммунитет против половозрелых гельминтов в кишечнике, как известно, является тимус-зависимым, и имеются некоторые данные о защитной роли антител.

4. Нематоды. Анализ иммунитета против нематод ограничивается главным образом видами, паразитирующими в кишечном тракте. Во всех случаях иммунитет является тимус-зависимым. Защитная активность антител (*IgG*) четко установлена в некоторых системах; во всех системах предполагается дополнительное вовлечение активности Т-лимфоцитов. Вспомогательные реакции с участием нейтрофилов, эозинофилов и базофилов играют важную роль, приводя к полному изгнанию гельминтов. Некоторые виды стимулируют образование высоких уровней *IgE* антител, а реакция гиперчувствительности немедленного типа участвует в процессе изгнания. Иммунитет к тканевым нематодам менее изучен, хотя есть данные, указывающие на образование антител против них и на развитие воспалительных реакций.

5. Членистоногие (эктопаразиты). Защитный иммунитет главным образом касается вопросов нарушения питания, и известно, что в отдельных случаях содержатся антитела, направленные непосредственно против секретов слюнных желез. Обычными в таких случаях являются реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, которые вызывают изменения в коже, препятствующие развитию паразита.

Б. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунные реакции, особенно те, которые направлены против паразитических организмов, представляют собой сложную последовательность реакций, включая самые различные защитные механизмы организма хозяина. Все реакции, какими бы сложными ни были их развитие и выражение, включают как обязательный первоначальный этап узнавание антигенных детерминант специфическими рецепторными молекулами на поверхности лимфоцитов. Узнавание специфического антигена вызывает пролиферацию клеток, несущих соответствующие рецепторы, и часто ведет к повышенному синтезу и высвобождению рецепторных клеток в качестве антител.

Специфичная фаза иммунной реакции затем может быть продолжена и усилена за счет взаимодействий с рядом неспецифических компонентов. Например, взаимодействие антигена с Т-лимфоцитами ведет к образованию и выделению лимфокинов, обладающих широким диапазоном биологической активности (модуляция функции лимфоцитов, притяжение и активирование фагоцитарных клеток, стимулирование образования стволовых клеток и т. д.). Антитело может изменять поведение лимфоцитов и фагоцитарных клеток в отношении источника рассматриваемого антигена, а комбинация антиген — антитело приводит к множеству реакций, среди которых реакции активирования комплемента и взаи-

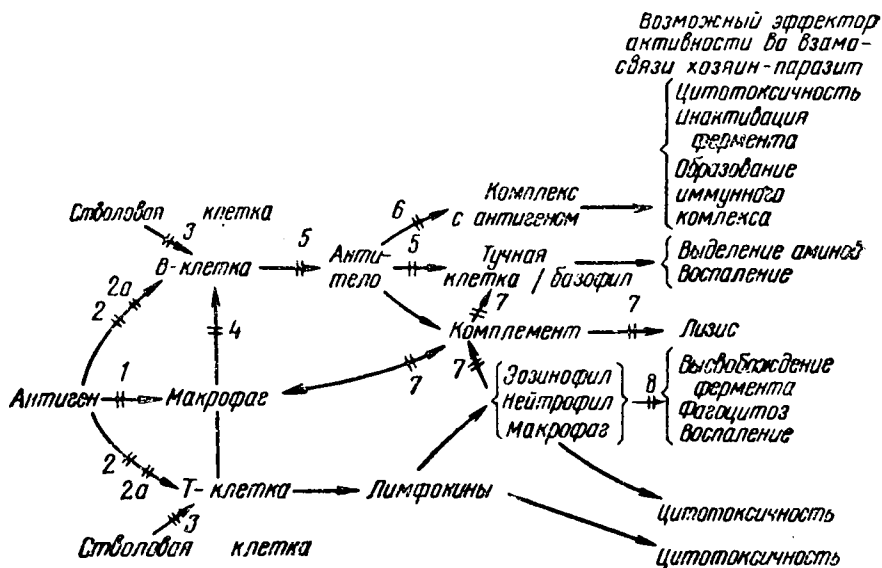


Рис. 3. Диаграмма, показывающая точки, в которых может осуществляться генетический контроль во время развития и экспрессии антипаразитарной иммунной реакции.

1. Антиген, управляемый макрофагом. 2. Представление антигена макрофагом. 2а. Узнавание антигена лимфоцитом. 3. Дефект стволовой клетки. 4. Взаимодействие T- и B-клеток (помощник/супрессорная функция). 5. Контроль за образованием антител (класс/уровень/специфичность). 6. Средство антител. 7. Дефекты компонентов комплемента, затрагивающие лизис, хемотаксис, опсонизацию. 8. Несовершенная популяция или активность.

модействия с клетками, выделяющими амины, имеют особое значение.

Генетический контроль иммунных ответов может, таким образом, действовать на различных уровнях, определяя качественно и количественно не только основные процессы специфического узнавания, но и те реакции, которые могут повлечь за собой узнавание (рис. 3). Исчерпывающее объяснение, как такой генетический контроль осуществляется, выходит за рамки данной статьи. Иммуногенетика является одной из наиболее быстро развивающихся областей современной иммунологии, о чем свидетельствует наличие обширной литературы [144, 215, 237, 217, 34, 115, 146, 309, 35, 373].

В дальнейшем будут обсуждаться только те аспекты иммуногенетики, которые соответствуют теме внутривидовой изменчивости в иммунитете против паразитов.

Способность иммунологического механизма позвоночных узнавать и реагировать на огромное разнообразие естественно встре-

чающихся и синтетических антигенов является одной из самых замечательных особенностей. С некоторого времени в медицине стало известно, что узнавание и ответное реагирование могут быть очень несовершенными в результате врожденных нарушений в различных компонентах иммунной системы [291, 324]. Дефициты могут проявляться или в реакциях образования антител, например болезнь Брутона (детская сцепленная с полом гипогаммаглобулинемия), или в клеточных реакциях, например синдром ди Георге (аплазия тимуса); также встречаются комбинированные дефициты. При отсутствии коррекции эти дефициты приводят к хронической инфекции и ранней смерти и явно не будут оказывать большого влияния на внутривидовую изменчивость в популяциях животных, хотя один из таких дефектов — аплазия тимуса у белых мышей, используется в качестве лабораторной модели селективной Т-клеточной недостаточности. Что более всего относится к делу, так это наличие ограниченных, определенных наследственностью дефектов в иммунологическом узнавании и ответной реакции, которые не снижают заметно выживаемость особей при нормальных условиях. Такие дефекты могут быть рассмотрены под тремя заголовками: 1) дефекты ответа на специфические антигены; 2) дефекты общего ответа на антигены; 3) дефекты иммунологически неспецифических эффекторных механизмов.

1. Дефекты ответа на специфические антигены — гены иммунного ответа. Хотя некоторое время назад было установлено, что отдельные особи или инбредные линии вида могут оказаться неспособными реагировать на те антигены, на которые другие представители вида полностью реагируют, только относительно недавно разгадана генетическая природа этого феномена. В основном специфические дефекты этого типа обусловлены отсутствием генов, кодирующих соответствующий участок связывания иммуноглобулинов, или генов, которые контролируют способность лимфоцитов нормально реагировать на соответствующие антигены.

Установлено [36, 215], что способность отдельных особей или инбредных линий мышей и морских свинок реагировать на различные антигены находится под контролем аутомомных доминантных генов, которым первоначально был присвоен термин «гены иммунного ответа» (*Ir*). Различные антигены были изучены в этом плане (табл. 4), однако наиболее успешным явилось использование полимеров из небольшого числа аминокислот с ограниченной гетерогенностью и специфичностью. Было показано [216], что у мышей *Ir*-гены, контролирующие ответы на некоторые синтетические полипептиды, были связаны с генами, кодирующими главные антигены гистосовместимости, и в настоящее время известно, что многие *Ir*-гены фактически локализованы в H_2 -комплексе [36, 35, 313].

Таблица 4. Антигены, в отношении которых известно, что иммунный ответ мышей находится под контролем H₂-сцепленного *Ir*-гена [35]

| | |
|---------------------------|--|
| Синтетические полипептиды | Линейные сополимеры <i>L</i> -аминокислот, глютаминной кислоты, лизина, тирозина, аланина, пролина, фенилаланина |
| Аллоантигены мыши | Разветвленные сополимеры <i>L</i> -аминокислот <i>IgA</i> } <i>Balb/c</i> миеломы <i>IgG</i> } <i>H</i> — <i>Y</i> ♂ антиген гистосовместимости Антиген <i>Thyl</i> тимocyта Антиген группы крови <i>Ea</i> 1 |
| Чужеродные антигены | Экстракт амброзии высокой Стафилококковая нуклеаза Антиген, связанный с трансплантацией лейкемии Овомукоид Овальбумин Бычий гамма-глобулин Лактатдегидрогеназа (субъединица В) |

Наличие *Ir*-генов, сцепленных с гистосовместимостью (H), также было продемонстрировано у морских свинок [97], крыс [22] и приматов [91]; имеются убедительные данные об их наличии у человека [187, 52].

Ir-гены, сцепленные с гистосовместимостью, контролируют реакции, проходящие под воздействием как антител, так и клеток, и их активность может быть измерена путем определения титров антител, клеточных реакций по интенсивности бляшкообразования и реакций гиперчувствительности замедленного типа, классического и кожно-базофильного типов.

Четко доказано, что *Ir*-гены контролируют реактивность на уровне лимфоцита, однако, такая активность не выражена на уровне макрофагов, и до сего времени остается спорным, проявляется ли экспрессия гена на уровне Т-клеток, В-клеток или на уровне обеих. Четко доказана экспрессия на уровне Т-клеток для ряда H-сцепленных *Ir*-генов. Например, животные, генетически неспособные реагировать на специфический антиген, могут реагировать, если антиген преподносится на молекуле — носителе иммуногенетических свойств [124, 95, 80]. Известно, что носителем узнавания являются Т-клетки; например, отсутствие ответа означает Т-клеточный дефект. Также наблюдали, что нечувствительные к специфическому антигену особи имеют столько же В-клеток, связывающих этот антиген, как и особи, имеющие клетки, чувствительные к воздействию специфического антигена [95]. Морские свинки — животные, у которых отсутствуют *Ir*-гены — являются истинно нечувствительными (ареактивными) к введению специфического антигена, однако мыши, ареактивные к определенным антигенам, более точно описаны как животные с низкой чувствительностью,

так как они способны к некоторому иммунному ответу. В опытах [228] было показано, что мыши, отличавшиеся низкой чувствительностью к синтетическому полипептиду (Т, G)-А-L (тирозин, глутаминовая кислота, аланин, лизин), могли продуцировать *IgM* антитела при введении разрешающей дозы, но не были способны переключаться на образование *IgG* нормальным путем, то есть у них обнаруживался дефект функции Т-клеток. Позднее были накоплены данные о том, что экспрессия *Ir*-генов может быть характерной на Т-хелперных клетках, так как показано, что у арсактивных мышей образуются супрессорные Т-клетки при стимулировании антигеном [166, 80]. Было высказано предположение о существовании класса генов-иммуносупрессоров, контролирующей супрессорную активность [80].

Несмотря на убедительное доказательство участия Т-клеток в экспрессии *Ir*-гена, имеются другие экспериментальные данные, подтверждающие точку зрения о том, что экспрессия может иметь место на В-клетках и, несомненно, в настоящее время имеется ряд генов, которые, как известно, определяют реактивность к Т-независимым антигенам [21, 368, 369], хотя это само по себе не является окончательным доказательством участия В-клеток в ответных реакциях. Много данных имеется в работах других исследователей [235, 237], которые на мышах показали экспрессию на В-клетках как несцепленных, так и сцепленных с H_2 *Ir*-генов. Очевидно, что участок дефекта может зависеть от антигена и выбранного штамма животных.

Характер продуктов *Ir*-генов и их связь с антигенами гистосовместимости все еще неясны, так же как и роль продуктов в детерминировании лимфоцит-кооперирующих иммунных ответов [169, 170, 42].

Связь *Ir*-генов с главным комплексом гистосовместимости означает, что для некоторых антигенов статус реагирующего или не реагирующего животного можно определить по типу гистосовместимости. Однако имеется много данных о корреляции типа гистосовместимости с иммунной реактивностью или восприимчивостью к заболеваниям, где не было продемонстрировано действия *Ir*-генов. Можно ожидать, что в дальнейшем будет обнаружено участие *Ir*-генов, но возможны и другие объяснения.

Локусы гистосовместимости контролируют разнообразные тканевые антигены, отдельные из которых распознаются серологически, другие только с помощью реакции аллогенных лимфоцитов в опытах *in vitro*, таких как смешанная лимфоцитарная реакция и лимфолизис, опосредованный клетками. Высказано интересное предположение о том, что неспособность организма реагировать на некоторые антигены может возникать, если тестируемый антиген имеет общие детерминанты с антигенами, присутствующими у жи-

вотного, к которым животное толерантно. Реальность такого предположения была продемонстрирована экспериментально на примере ответных реакций хозяев к опухолевым антигенам с использованием *in vitro* цитотоксической системы, опосредуемой Т-клетками [348], и это, вероятно, также относится к инвазии, где наличие таких антигенов будет облегчать течение инвазии и выживание возбудителя в организме животных-хозяев. Применительно к паразитологии эта идея обсуждалась Дэймнаном [77], который назвал этот феномен «молекулярной мимикрией». Значение феномена в плане полиморфизма локусов гистосовместимости рассматривалось Снеллом [323], который обсуждал возможную взаимосвязь между полиморфизмом и восприимчивостью к патогенам, которые имеют общие антигены гистосовместимости с хозяином, и пришел к заключению, что полиморфизм может поддерживаться под воздействием отбора, осуществляемого такими патогенами.

Какими бы ни были причины, связь типа гистосовместимости с заболеванием имеет практическое значение в медицине и потому широко изучается [231, 352]. К числу заболеваний, при которых обнаруживается HL-A-ассоциация, относят ряд заболеваний с вирусной и бактериальной этиологией, опухолевые заболевания, аутоиммунную болезнь, аллергию и другие нарушения иммунного состояния организма и некоторые инвазии с неизвестной этиологией. Оказывается, что среди основных паразитарных заболеваний человека HL-A-ассоциация зарегистрирована только в случае малярии [56].

Ir-гены, сцепленные с комплексом гистосовместимости, также были идентифицированы в последние годы. В отдельных случаях ген обнаруживал сцепление с полом [21, 236], в других случаях ген был аутосомным [114, 302]. Ген, изученный в одном из опытов [302], контролировал реактивность к системе группы крови *Eal* у мышей и отличался от большинства *Ir*-генов тем, что реактивность наследовалась как рецессивный признак. Главная группа не сцепленных с гистосовместимостью *Ir*-генов была представлена генами, сцепленными с аллотипом иммуноглобулинов, которые, как полагают, связаны с кодированием или идентичны генам зародышевой линии в различных участках молекулы иммуноглобулина и, таким образом, контролируют способность животного узнавать антигенные детерминанты на базальном уровне. *Ir*-гены этого типа определяются только при использовании антигенов, которые вызывают антитела ограниченной гетерогенности, такие как α -1,3-декстран [43] и пневмококковый С-углевод [311].

Экспериментальная демонстрация *Ir*-генов и анализ их активности проводились в первую очередь с использованием синтетических антигенов с ограниченной гетерогенностью, но использованы были более сложные мультidetерминантные антигены (табл. 4).

В последнем случае была выявлена необходимость использовать антигены в лимитированных иммунизирующих дозах, так что узнавались только главные иммуногенные детерминанты антигена. В этих условиях может быть определена активность *Ir*-гена. Так как маловероятно, что активность *Ir*-гена в природе ограничена, возможно, что реактивность на многие комплексные иммуногены генетически контролируется, но такой контроль не будет распознаваться из-за индивидуальной способности животного реагировать на некоторые, по крайней мере присутствующие антигенные детерминанты [196]. Однако есть много примеров, когда восприимчивость к заболеванию, включающая преимущественно ответную реакцию к комплексу иммуногенов, как полагают, определяется *Ir*-генами, например при лейкомогенных и других вирусных заболеваниях [190, 255, 78, 218], бактериальных инфекциях [272, 274] и аутоиммунных болезнях [116, 219, 314].

2. Нарушения общей реактивности к антигенам. Качественные нарушения ответной реакции, обсуждавшиеся выше, коррелируют с контролем, осуществляемым отдельными *Ir*-генами. Там, где контроль за реактивностью является полигенным, который, возможно, охватывает большинство случаев, нарушения оказываются по существу количественными, хотя повышенные или пониженные реактивности могут вызвать качественные различия. Одним из наиболее подробно изученных примеров этого рода является реакция образования антител у мышей разных линий в ответ на введение эритроцитов баранов (SRBC). Вариабельность в ответной реакции была известна в исследованиях, проведенных ранее [79], но наиболее полно она была изучена Биоджи и др. [40, 331]. Начиная с группы белых мышей, разводимых рэндоминизированно, разделенных на основании реакции образования антител в ответ на введение эритроцитов барана на высоко- и низкочувствительных животных, Биоджи проводил работу в двух направлениях, спаривая высокочувствительных мышей с высокочувствительными, а низкочувствительных — с низкочувствительными.

В течение первых шести поколений потомство отбирали на основании его антиреакции на введение эритроцитов барана, но впоследствии иммунизацию и селекцию проводили, используя эритроциты барана и эритроциты голубя в альтернативных (выборочных) генерациях, чтобы предотвратить какое-либо вмешательство селекции под действием антител, образуемых организмом матери. Хотя отсутствовала перекрестная реактивность между двумя видами эритроцитов, сильный ответ на SRBC коррелировал с сильным ответом к эритроцитам голубя, подобная картина наблюдалась у низкочувствительных животных. После получения девяти поколений линии мышей различались по титру антител в 30 раз, и это различие увеличивалось вплоть до 20-й генерации, после чего ли-

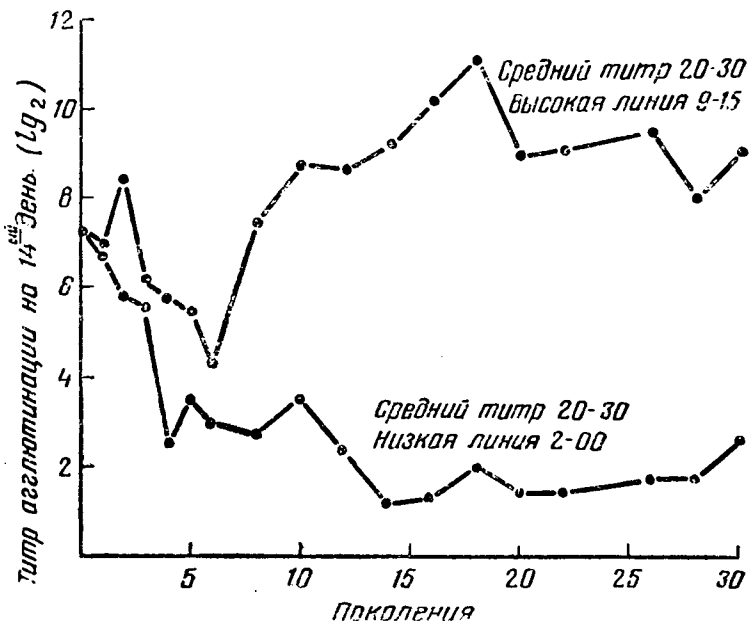


Рис. 4. Разделение с помощью селективного разведения линий мышей, дающих высокую и низкую анти-SRBC-реакцию агглютинации после инъекции 5×10^8 SRBC [331].

нии считали гомозиготными по отобранному признаку (рис. 4). Было установлено, что линии различались по реакции не только к эритроцитам барана и эритроцитам голубя, но также к O- и H-антигенам *Salmonella typhi*, к яичному альбумину, к пневмококковому полисахариду SIII, гемоцианину *Lytilus*, бычьему сывороточному альбумину, динитрофенилгиптену и T₄-бактериофагу. Селекцию проводили по генам, сцепленным с регуляцией синтеза иммуноглобулинов в целом, и не касались антигенной специфичности, хотя потом было обнаружено, что две линии не различались по ответной реакции к левану и декстрану В 1355. Селекция также оказала небольшое влияние на реакции с участием T-клеток. Как было установлено, фенотип «высокой чувствительности» является доминантным и его экспрессия осталась без изменений в поколении F₁. Анализ полученных данных и последующий эксперимент по селекции позволили предположить, что приблизительно 10 различных локусов контролируют образование антител. Это позволяет предположить [331], что локусы, о которых идет речь, включали сцепленные с гистосовместимостью и сцепленные с аллотипом Iг-гены. Кроме того, действует также и генетический контроль за

функцией макрофагов [150, 380]; макрофаги у особей с низкой чувствительностью были более активны и более эффективно разрушали антиген, чем макрофаги у особей с высокой чувствительностью.

Выведенные Биоджи линии мышей с низкой и высокой чувствительностью использовались для изучения иммунных реакций при трихинеллезе [268] и трипаносомозе [177]. Полученные при этих инвазиях результаты будут обсуждены в главе VI.

Полигенная система, изученная Биоджи, осуществляла контроль за общим уровнем образования антител. После иммунизации эритроцитами барана у мышей с высокой чувствительностью общая концентрация сывороточных иммуноглобулинов была в 6 раз выше, чем у мышей с низкой чувствительностью, а анализ показал, что уровни *IgM*, *IgG* и *IGA* были у всех повышены [39]. При введении яичного альбумина мыши высокочувствительной линии продуцировали значительно более высокие уровни антител *IgE* и *IgG* с кожной сенсибилизацией. В дополнение к этому примеру общего контроля за классом иммуноглобулинов, осуществляемого в ответ на стимулирование антигенами, имеется ряд известных примеров, где генетические факторы определяют, будет или нет образовываться специфический класс иммуноглобулинов. Имеется сообщение [315] о том, что мыши линии C57B1/10 дают преимущественно *IgM*-реакцию в ответ на повторные введения эритроцитов барана и в отличие от других штаммов они не могут переклеститься на образование *IgG*-антител. Полагают, что в данном случае также участвует полигенная система. Имеются данные о том, что у человека есть сцепленные с полом гены, которые регулируют количество *IgM*, присутствующих в сыворотке [135]. Генетически обусловленные дефекты в способности продуцировать *IgA*-антитела у человека также известны [142]. Благодаря компенсаторному увеличению уровня *IgM* в слизистой этот дефект не нарушает нормального хода жизни и не приводит к хронической инфекции поверхности слизистых оболочек. Много внимания уделяется вопросу генетического контроля за образованием реагиновых (*IgE*) антител у человека и животных из-за их клинического значения при аллергических заболеваниях. Так как паразитарные и особенно гельминтозные инвазии являются могущественными стимуляторами образования реагиновых антител [253], этой области генетического контроля придается особое значение в настоящем обзоре. Известно, что у людей имеет место предрасположенность к аллергии, и убедительные косвенные данные свидетельствуют о генетической базе аллергического состояния. При изучении сенной аллергии, ассоциированной с HL-A, было высказано предположение [187], что связь включала как HL-A-сцепленный *Ir*-ген, детерминирующий специфичность ответной реакции на аллергены, так

и второй, несцепленный ген, контролирующий образование реагиновых антител. Исследователи [213] пришли к заключению, что высокий уровень образования *IgE* наследовался как простой менделевский рецессивный признак; такой способ наследования также подразумевался и другими исследователями [303], изучавшими аллергию у собак. В течение некоторого времени экспериментальное изучение контроля образования *IgE* задерживалось из-за отсутствия подходящих моделей; иронизируя, можно сказать, что одной из причин этого отсутствия оказалась внутривидовая изменчивость в способности монтировать *IgE*-ответы. У мышей разных линий было обнаружено заметное изменение реактивности к фактору, повышающему чувствительность к гистамину (HSF), содержащемуся в вакцине, приготовленной из *Bordetella pertussis*. Мыши, дающие хорошую реакцию (высокий уровень *IgE*), быстро погибали от небольших количеств инъецированного гистамина, тогда как мыши с низкой чувствительностью выживали при введении более высоких доз этого препарата. Уардлов [363] пришел к заключению, что в передаче по наследству реактивности к HSF участвует простой доминантный аутосомный ген, однако другие исследователи [260] считали, что здесь имеет место полигенный контроль.

Внутривидовая изменчивость выработки антител *IgE* после стимуляции контролируемые антиген-адьювант препаратами зарегистрирована Ривольтеллой и Овари [280] и Левиным и Вацом [185]. Последние показали, что повторное введение небольших (0,1 μ кг) количеств антигена, адсорбированного на геле гидроксида алюминия, давало высокие титры антител *IgE* только у четырех из восьми инбредных линий мышей. Однократное введение большой дозы антиген-адьюванта вызывало реакцию у мышей всех линий. Кроме антител *IgE*, у мышей реагирующих линий в ответ на введение небольших доз антигенов вырабатывались еще антитела *IgG* (определяемые с помощью реакции гемагглютинации), в то же время у мышей нереагирующих линий образования антител *IgG* не происходило. Левин и Вац пришли к заключению, что различие в реактивности скорее отражало способность мышей реагировать на повторное введение небольших доз антигена, чем специфическую выработку *IgE*, хотя последняя превалировала. В последующих публикациях [186, 350] было высказано предположение, что выработка *IgE* в ответ на введение небольших доз антигена включала H_2 -сцепленные гены, определяющие специфическое узнавание антигена, и вторичный генетический контроль за образованием реагиновых антител. В экспериментальной системе, использованной Левиным и Вацом (гаптен — носитель — адьювант гидроокись алюминия), реагирующие мыши продуцировали антитела *IgG*₁ и кожно-сенсibiliзирующие антитела *IgE* при низких

дозах антигена; при высоких дозах антигена мыши некоторых не реагирующих линий вырабатывали как антитела IgG_1 , так и антитела IgE , другие — только IgG_1 , обнаруживая при этом полное отсутствие корреляции между генетическим контролем за двумя типами иммуноглобулинов.

Одна из линий мышей, использованная в этой работе, — SJL активно изучалась в последующем. Высказано предположение, что не сцепленный с H_2 контроль за выработкой реагиновых антител был выражен на уровне Т-клеток, так как в опытах Голлапудн и Кинд [120] отмечено, что включение в антиген конкавалина А (Т-клеточный митоген) может повысить уровни антител IgE преимущественно путем Т-стимулирования В-клеточной реакции. Установлено [367], что выработка антител IgE у мышей SJL активно подавляется неспецифическими супрессорными Т-клетками. Также известен факт низкого образования реагиновых антител при инвазировании мышей линии SJL *T. spiralis* (см. гл. VI, раздел Б).

Помимо сообщений о том, что инбредные мыши различаются по своей способности вырабатывать антитела IgE в ответ на стимулирование антигеном, есть указания относительно вариабельности в их чувствительности к пассивной кожной анафилаксии при введении IgE [82]. При постановке таких работ выбор линии мышей следует проводить осмотрительно. В проведенной работе была обнаружена вариабельность восприимчивости к PCA (пассивная кожная анафилаксия) под действием IgG_1 , однако при этом не было установлено корреляции с восприимчивостью к IgE PCA.

Макрофаги играют важную роль в инициации многих иммунных реакций [347]. Генетически детерминированные дефекты функции макрофагов оказывают заметное влияние на общую реактивность. Имеются данные, полученные на мышах, несущих *Ir*-гены реактивности к синтетическим полипептидам [109] и SRBC [380], о том, что способность макрофагов захватывать и переваривать антиген заметно различается у сильно- и слабореагирующих животных, однако выводы, сделанные из этих работ, прямо противоположны. Одни исследователи [109] нашли, что наиболее активными были макрофаги у сильнореагирующих животных, другие [380] — у слабореагирующих. Считают, что у людей нарушенный процесс переваривания антигена макрофагом является сопутствующим фактором при сцепленной с полом рецессивной иммунонедостаточности, известной под названием синдрома Вискотт-Олдрича [41].

Вариабельность активности макрофагов также подразумевает генетический контроль за сродством антител (способность соединяться с антигенными детерминантами). Известно, что инбредные линии мышей различаются по химическому составу антител, продуцируемых при тестировании антигенов [270], и селекция для характеристики антител высокого и низкого сродства успешно про-

водится на аутобредных животных [171]. Пассвейт и др. [263] показали, что у мышей, продуцирующих антитела низкого сродства, макрофаги менее активны, а Морган и Сутхилл [230] высказали предположение, что такая взаимосвязь возникает в результате отбора вследствие плохо обработанного антигена В-клеток, несущих рецепторы иммуноглобулинов с низким сродством. Как отметили Сутхилл и др. [18, 270], образование антител низкого сродства и нарушенный клиренс комплексов антиген — антитело могут участвовать в развитии иммунопатологических заболеваний, как, например, иммунная комплексная болезнь. Этот аспект генетически детерминированной иммунонедостаточности обсуждался [325] в связи с патологическими последствиями паразитарного заражения, в частности при малярийном нефротическом синдроме.

Показано также, что нарушенная функция макрофагов влияет на индуцирование толерантности к некоторым белковым антигенам у мышей. Обнаружено [199], что восприимчивость мышей линии DBA/2 к индуцированию толерантности бычьим гамма-глобулином, полученным путем ультрацентрифугирования, связана с неспособностью их макрофагов переваривать мелкие иммуногенные компоненты, присутствующие в антигене. Макрофаги мышей линии Balb/c, устойчивых к индуцированию толерантности, были способны переваривать мелкие иммуногенные компоненты антигена.

Конечный аспект генетически детерминированных воздействий на общую реактивность к антигенам и аспект, который может быть в некоторой степени применим к паразитарным инвазиям на уровне популяции, зависят от снижения с возрастом иммунологической компетенции. С возрастом животного отмечается тенденция к снижению активности гуморальных и клеточных реакций, при этом также может снизиться активность клеток-супрессоров [121, 249, 337]. Известно, что инбредные линии мышей иммунологически стареют по-разному и этот факт может влиять на внутривидовую изменчивость ответной реакции, когда мыши сравнимых возрастных групп подвергаются проверочному заражению.

3. Дефекты иммунологически неспецифических эффекторных механизмов. Макрофаги в дополнение к их роли в иницировании иммунных реакций являются главным компонентом эффекторных механизмов и обладают способностью как фагоцитарной, так и цитотоксической активности в ответ на специфические стимулы из антител и лимфокинов. Генетически детерминированные дефекты в этих активностях, хотя они качественно сходны с теми, которые обсуждались в предыдущем разделе, характеризуются нарушенной способностью бороться с патогенными организмами. Было установлено [24], что взрослые мыши линии *Princeton* были восприимчивы и погибали при заражении вирусом мышинного гепатита, в то время как мыши линии С3Н

были устойчивы; при этом устойчивость и восприимчивость контролировались одним доминантным генетическим фактором. Опыты *in vitro* показали, что макрофаги от мышей *Princeton* поддерживали репликацию вируса и были разрушены, в то время как макрофаги от мышей С3Н предупреждали размножение вирусов и очищали организм от инфекции. Подобные наблюдения с другими вирусами были сделаны Гудман и Копровски [122]; из их работы видно, что устойчивость макрофагов — явление специфическое в том смысле, что клетки от мышей какой-либо определенной линии могут быть устойчивы к одному вирусу и одновременно с этим восприимчивы к другому.

Аналогичная ситуация была описана Мединой и др. [223], которые обнаружили, что мыши С57В1/6J-линии были чувствительны к заражению *Salmonella typhimurium*, но врожденно устойчивы к *Listeria monocytogenes*, тогда как мыши линии А/Ж обнаруживали обратную зависимость. На основании исследований, использующих специфические бактериальные вакцины [BCG и неспецифический полинуклеотидный стимулятор поли (1:С)], было сделано заключение о том, что имеет место специфическое нарушение микробиоцидной активности макрофагов, так как даже с помощью неспецифического активирования не удавалось индуцировать устойчивость в макрофагах к тому виду бактерий, к которому эта линия мышей была генетически восприимчива.

Неполноценные неспецифические эффекторные механизмы могут также включать дефекты в популяции полиморфноядерных лейкоцитов (PMN), хотя на сегодняшний день примеры известны только для человека [349]. Можно упомянуть два характерных дефекта — хронический грануломатоз, сцепленное с полом рецессивное заболевание, при котором фагоцитарные клетки не в состоянии продуцировать перекись водорода — главный фактор уничтожения патогенного начала фагоцитами и наследственные нейтропении, при которых снижено общее число полиморфноядерных лейкоцитов. Одна из разновидностей нейтропении, синдром «ленивых лейкоцитов», включает как качественные, так и количественные дефекты, при которых эти полиморфноядерные лейкоциты снижают подвижность и реакции хемотаксиса.

Важная область генетически детерминированной изменчивости неспецифических защитных механизмов включает дефекты или полиморфизм компонентов системы комплемента. Активация комплемента под влиянием взаимодействий антител — антиген приводит к множественным явлениям, имеющим значение в иммунном ответе, начиная с влияния на основные процессы узнавания антигена и до эффекторной активности, направленной против отдельных клеток-мишеней или целых организмов. Последствия, наступающие в результате дефектов в системе комплемента, зависят

от участвующих компонентов [16, 17]. Дефекты первичных компонентов (C_{142}) могут привести к нарушению процесса перемещения антигена; дефект в C_3 приводит к тяжелому иммунодефицитному заболеванию из-за нарушения лизиса и опсонизации патогенных микроорганизмов; дефекты на уровне C_5 , C_6 или C_7 могут привести к нарушению фагоцитарной или хемотактической активности и нарушению процесса лизиса. Недостаточности C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 известны у человека, C_4 — у морских свинок, C_5 — у мышей, а C_6 — у кроликов и хомяков. Отдельные дефекты в системе комплемента, как известно, связаны с гистосовместимостью у человека и мыши; в отношении последних имеются сведения о наличии простого генетического контроля [292].

4. Генетическая изменчивость иммунной реактивности и взаимосвязь хозяин — паразит. Возможное участие иммунологических механизмов в генетически детерминированной изменчивости ответной реакции и особенно в отсутствие реактивности к заражению паразитами в общих чертах обсуждали многие исследователи [327, 328, 76, 77, 87, 88]. В 1959 г. Спрент [327] высказал предположение о том, что установившаяся взаимосвязь хозяин — паразит может эволюционировать в направлении состояния пониженного иммунологического взаимодействия — процесс, который он назвал «адаптационной толерантностью» — на основании того, что антигены паразита подвергаются изменению в такой степени, что начинают напоминать антигены хозяина, и в результате избирательной облитерации тех участков в организме хозяина, которые связывают антиген паразита. В более поздней работе [328] этот исследователь развил идею в свете имевшихся в то время иммунологических знаний и фактически пришел к заключению, что невосприимчивость к паразитарным антигенам может возникнуть потому, что антигены паразита похожи на антигены хозяина, или потому, что имеют место генетически детерминированные специфические дефекты в узнавании и ответной реакции на уровне макрофага и лимфоцита.

Другой исследователь [76] предложил термин «затушеванные (замаскированные) антигены» для описания паразитарных антигенов, которые вызывают минимальную ответную реакцию у хозяина из-за их сходства с антигенами хозяина. Позднее, в 1964 г., этот автор исследовал более широкие аспекты «молекулярной мимикрии» у паразитов и высказал предположение о том, что паразиты могут синтезировать антигены хозяина в порядке «эволюционной хитрости» для противодействия эффективности иммунных ответов. Эта точка зрения была подтверждена ссылкой на примеры, в первую очередь из гельминтологии, о встречаемости антигенов хозяина в тканях паразита, но это явление, как известно, имеет место у многих болезнетворных организмов [161].

Следует отметить, что обсуждаемые идеи были выдвинуты прежде, чем было достигнуто серьезное понимание вопроса о генетическом контроле иммунных реакций, и интересно проследить, в какой степени концепция о генетически детерминированных дефектах в узнавании и ответной реакции согласуется с современными знаниями о функции *Ir*-гена. Точно так же гипотеза о невосприимчивости, обусловленной антигенным сходством, и идея о молекулярной мимикрии хорошо согласуются с позднее выдвинутыми предположениями об общем антигене гистосовместимости у хозяина и патогена. То, что вначале исследователи не выделили особо, вероятно, из-за отсутствия надлежащей информации, так это диапазон генетически контролируемой изменчивости иммунологической способности, потенциально имеющейся в популяциях хозяина и дающей возможность паразиту выживать у вида, который в других отношениях бывает неподходящим для этого и, наоборот, является резервуаром генетически детерминированной устойчивости у видов, которые в обычных условиях являются подходящими хозяевами. Эволюционное значение такой изменчивости в отношении как хозяина, так и паразита имеет, несомненно, большое потенциальное значение и будет вновь обсуждено в следующем разделе.

VI. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХОЗЯИН (ПОЗВОНОЧНОЕ) — ПАЗИТ: ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИОБРЕТЕННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХОЗЯИНА

A. ПАЗИТИЧЕСКИЕ ПРОСТЕЙШИЕ

Хотя нет причины полагать что внутривидовая изменчивость ответной реакции хозяина встречается реже при заражении простейшими, чем гельминтами или членистоногими (табл. 5), возможно, что она менее легко выявляется. Способность простейших размножаться в организме хозяина может в результате привести к различиям в восприимчивости между отдельными хозяевами, которая маскируется отбором и адаптацией в размножающейся популяции паразита. Адаптация в этом смысле не обязательно может подразумевать наличие антигенной изменчивости, несомненно возможной, и изменчивости, которая осложняет взаимодействие между генотипами хозяина и паразита. Доказательства существования внутривидовой изменчивости получены в исследованиях, проведенных с относительно немногими видами паразитов, и ограничивается почти исключительно видами, имеющими значение для медицины и ветеринарии.

1. Трипаносомозы крупного рогатого скота. Систематическое положение «пород» крупного рогатого скота исклю-

Т а б л и ц а 5. Взаимоотношения хозяин (позвоночное)— паразит, при которых показана генетически детерминированная внутривидовая изменчивость в восприимчивости и устойчивости

| Паразит | Хозяин | Источник |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|
| Простейшие | | |
| <i>Trypanosoma congolense</i> | Крупный рогатый скот | [59, 60, 83] |
| <i>T. vivax</i> | » » » | [287] |
| <i>T. brucei</i> | Мышь | [141, 66] |
| <i>T. cruzi</i> | » | [119, 211, 177] |
| <i>Plasmodium falciparum</i> | Человек | См. текст |
| <i>P. vivax</i> | » | [387, 47] |
| <i>P. cynomolgy</i> | » | [113] |
| <i>P. bastianelli</i> | » | [113] |
| <i>P. berghei</i> | Мышь | См. текст |
| <i>P. vinckei</i> | Крыса | [389] |
| <i>Leishmania donovani</i> | Мышь | [45, 321] |
| <i>Eimeria tenella</i> | Птица | См. текст и табл. 7 |
| <i>Eimeria brunetti</i> | } | [194, 264] |
| <i>Eimeria maxima</i> | | |
| <i>E. mivati</i> | | |
| <i>E. necatrix</i> | | |

чительно запутано. Хотя обычно считается, что имеется два различных вида крупного рогатого скота — *Bos tauros*, к которому относят европейские породы крупного рогатого скота, и *Bos indicus*, к которому относят горбатый скот зебу, нет уверенности в том, что это действительно истинные виды и что их перекрестное скрещивание дает полностью плодовитое потомство. Имеется ряд работ о различиях в относительной восприимчивости этих двух «видов» и их гибридов к трипаносомозам, и для удобства предлагается считать их примерами внутривидовой изменчивости. Многие породы домашнего скота сильно поражаются трипаносомозами, однако известно, что определенные африканские породы проявляют значительную устойчивость (иногда именуемую толерантностью) к патогенным воздействиям инвазии. Среди пород, описанных как «толерантные к трипаносомозу», выделяется н'дама — мелкий, восточноафриканский, зебувидный, низкорослый шортгорнский, мутуру и нубийский горный скот [266].

Причина этой устойчивости неизвестна, однако предположение, что в этот процесс включаются иммунологически обусловленные механизмы, исследовалось рядом ученых. В опыте [60] сравнивали способность крупного рогатого скота породы н'дама, ранее подвергнувшегося заражению трипаносомозом, противостоять этой инвазии с аналогичной способностью у не заражавшихся ранее животных. Ни у одного из обследованных животных породы н'дама

не было выявлено клинических признаков заболевания, однако животные, ранее подвергавшиеся заражению трипаносомозом, быстрее освобождались от паразитов в периферической крови, на основании чего было сделано заключение о том, что «толерантность к заражению трипаносомами является врожденным свойством скота породы н'дама... первичное заражение усиливает эту толерантность». Более тщательно контролируемые эксперименты [287] были проведены для сравнения относительных способностей противостоять заражению трипаносомами у ранее не инвазированных устойчивых (н'дама, мутури) и восприимчивых (зебу) пород. Скот каждой породы заражали трипаносомами (*T. brucei*, *T. congolense*, *T. vivax*) от отловленных в природе мух це-це и инвазии прерывали с помощью химиотерапии 8 нед спустя. Еще через 6 нед скот повторно подвергали проверочному заражению.

При первичном заражении были инвазированы животные всех пород и степень паразитемии была сходной, однако после вторичного заражения степень паразитемии была ниже у скота н'дама. Н'дама прибавляли в весе в течение обоих периодов заражения, тогда как у зебу отмечено снижение веса, особенно в период повторного заражения. Изменения в составе крови (число эритроцитов, уровень гемоглобина, величина гематокрита) были менее сильно выражены у н'дама по сравнению с другими породами. Ни одно животное не пало во время этих лимитированных периодов инвазирования, но при более интенсивных уровнях заражения среди зебу был отмечен падеж. Исследователи [287] с осторожностью использовали термины «развитие иммунитета» к трипаносомозной инвазии у скота породы н'дама и «способность противостоять воздействиям заражения» и указали на то, что резистентность породы можно объяснить физиологическими особенностями, например более высокие показатели здоровой крови (величина гематокрита, содержание гемоглобина) и отсутствие гемоглобина В. Однако другие исследователи [83, 84, 375] пришли к заключению, что в основе устойчивости лежат иммунологические процессы, и было показано, что у н'дама развивается высокий уровень и отмечается длительная выработка антител в ответ на заражение [269]. Имеются данные, подтверждающие, что устойчивость является генетически детерминированной, так как потомство, полученное от скрещивания н'дама и зебу, обладает устойчивостью к трипаносомозу; степень этой устойчивости занимает промежуточное положение между уровнями устойчивости родительских пород [59]. Эволюция устойчивого генотипа у н'дама и сходных пород, очевидно, шла под сильным влиянием отбора, осуществляемого трипаносомозом в зоне обитания мухи це-це в Африке.

2. Трипаносомозные инвазии у лабораторных грызунов. Сведения о демонстрации в лабораторных условиях

внутривидовой изменчивости в ответ на заражение трипаносомами ограничены, и не было проведено детального анализа ответственных за этот процесс механизмов.

Были отмечены различия в течении инвазии, вызванной *T. brucei*, у двух линий аутбредных швейцарских альбиносных мышей [141]. Мыши одной линии выживали дольше и обнаруживали больше ремиссий заболевания; на основании этого было высказано предположение, что различие может отражать или относительную скорость роста трипаносом у этих двух линий мышей или способность их продуцировать защитные антитела.

Заражение посредством *E. brucei* обычно приводит к массивному увеличению так называемого неспецифического *IgM*, и было сделано интересное сообщение о том, что существует различие между линиями мышей в размерах этого увеличения [66]. Из шести изученных линий у мышей одной (С57В1) линии обнаружено заметное увеличение сывороточного *IgM* до уровня, в 15 раз превышающего норму, у мышей другой линии (СЗН/mg) обнаружено очень незначительное увеличение, остальные четыре линии занимали промежуточное положение. Хотя не отмечено различий в восприимчивости к заражению (у мышей всех линий развилась тяжелая форма паразитемии), мыши линии СЗН/mg погибали значительно раньше, чем мыши других линий. Относительная устойчивость мышей линии С57В1 с точки зрения выживания после заражения была отмечена также и другими исследователями.

Увеличение уровня сывороточного *IgM*, обусловленное заражением трипаносомами, связано с глубокой иммунодепрессией, которая сопутствует тяжелой форме паразитемии. В опытах [66] на мышках как линии С57В1, так и СЗН при заражении отмечалось подавление реакции в ответ на введение эритроцитов барана.

Различия в восприимчивости мышей к *T. cruzi* описаны рядом исследователей [137, 271, 117, 210]. Среди мышей некоторых линий отмечен высокий процент гибели, особенно среди самцов, в то время как мыши других линий выживали при относительно невысоком проценте гибели (рис. 5). Одна из причин такого различия может заключаться в существовании межлинейных различий в способности наращивать эффективный иммунный ответ при заражении. Данные, подтверждающие это объяснение, получены из работы [211], в которой установлено заметное различие в степени иммунитета при заражении вирулентным штаммом *T. cruzi* после иммунизации штаммом с низкой вирулентностью. Из шести изученных линий мышей четыре были защищены с помощью иммунизирующего заражения, а две остались восприимчивыми. Еще более веское доказательство взаимосвязи между низкой иммунологической реактивностью и восприимчивостью к *T. brucei* было получено в работе [177] при экспериментальном заражении мышей

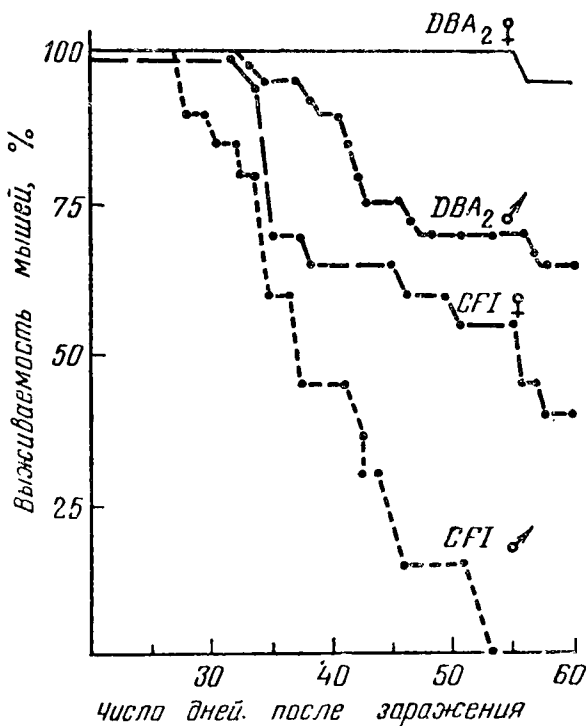


Рис. 5. Течение экспериментальной инвазии, вызванной *Trypanosoma cruzi* (при внутрибрюшинном введении), у самцов и самок мышей двух линий [118].

линий, дающих реакцию образования высокого и низкого уровней антител. Низкочувствительные мыши были более восприимчивы к заражению, о чем судили по укорочению времени выживания, повышенной смертности мышей, более высокой степени паразитемии и более низкой LD_{50} . У мышей этой линии титр анти-*T. cruzi* антител значительно ниже ($< 1 : 20$ по сравнению с $1 : 945$ у высокочувствительных мышей), но существенно то, что они могут быть защищены против инвазии путем пассивного переноса плазмы, взятой от иммунных аутбредных мышей. Эти результаты убедительно указывают, что восприимчивость низкочувствительной линии мышей является прямым следствием нарушения у них реакции образования антител и не включает никакие другие дефекты иммунологической реактивности. Остается проверить, будет ли это объяснение справедливо в отношении других примеров изменчивости мышей различных линий в ответной реакции на заражение *T. cru-*

зи. Имеются данные об участии клеточных ответных реакций при образовании иммунитета против *T. cruzi* [214], и так как известно, что нарушения в функции макрофагов лежат в основе других случаев внутривидовой изменчивости восприимчивости к патогенным началам, следует рассмотреть предположение о том, что изменчивость в активности макрофагов может также привести к изменчивости в восприимчивости *T. cruzi*.

3. М а л я р и я. В дополнение к хорошо установленному факту внутривидовой изменчивости в ответ на заражение малярией у человека, которая, как известно, связана с врожденными особенностями, такими как тип гемоглобина, имеется ряд примеров изменчивости у экспериментально зараженных лабораторных грызунов, которая может возникать в результате генетически детерминированной изменчивости иммунного ответа. Трудно определить, каков лежаций в основе механизм, потому что изменчивость ответной реакции хозяина может зависеть по крайней мере от одной из четырех возможностей: 1) изменчивость штамма паразита или антигенная изменчивость, встречающаяся в процессе течения инвазии; 2) изменчивость врожденных особенностей хозяина; 3) изменчивость неиммунного характера в ответных реакциях на заражение; 4) изменчивость иммунологических реакций.

Ряд ученых дают описание примеров изменчивости в процессе течения инвазии, вызванной *Plasmodium berghei*, у мышей некоторых линий [180, 50]. Подобные работы проводят многие исследователи [125—131, 242].

В их работах показано, что генетически детерминированная изменчивость зависит от: 1) степени заражения зрелых эритроцитов и 2) числа мышей, погибших в конце первой недели после заражения (табл. 6). Первоначально была выдвинута гипотеза о том, что устойчивость по данным выживаемости представляла простую функцию наследуемой способности мышей контролировать зара-

Т а б л и ц а 6. Течение инвазии, вызванной *Plasmodium berghei* (Kasapa штамм), у инбредных мышей [126]

| Линия мышей | Средний % заражения зрелых эритроцитов на 6-й день | 50% выживаемости, дни |
|--------------------------|--|-----------------------|
| STR/N | 5,8 | 12 |
| Balb/cANN | 17,1 | 12 |
| C57Bl/6JN | 16,7 | 22 |
| C3H/Hen | 25,3 | 6 |
| A/LN | 21,1 | 6 |
| DBA/2JN | 36,2 | 6 |
| Швейцарская (аутбредные) | 49,3 | 6 |

жение в зрелых эритроцитах в течение первой недели после заражения. Однако работа этих исследователей [126] позволила высказать предположение о том, что степень паразитемии и размеры гибели через неделю после заражения представляли собой «две частично зависящих переменных, по-видимому, под отдельным генетическим контролем». Имелось, таким образом, четыре главных категории, к которым можно отнести линии мышей: низкая степень паразитемии — низкая толерантность (то есть высокая смертность); низкая степень паразитемии — высокая толерантность; высокая степень паразитемии — низкая толерантность; высокая степень паразитемии — высокая толерантность.

Наследование устойчивости изучено [128] на гибридах, полученных от скрещивания мышей швейцарской линии (высокая степень паразитемии) с мышами линии STR (низкая степень паразитемии).

Было установлено, что средняя степень паразитемии у инвазированного F_1 занимала промежуточное положение между значениями родительских форм; средняя степень паразитемии у F_2 была не выше, чем у F_1 . Таким образом, не было получено доказательства о наличии относительно простого генетического контроля за уровнем паразитемии; этот вывод соответствовал данным опыта [242] и был подтвержден [129] в исследованиях на кроссах, полученных от скрещивания линий швейцарских мышей с мышами ряда инбредных линий.

С помощью относительной изменчивости ответной реакции на уровень паразитемии в зрелых эритроцитах был избежит один потенциальный источник изменчивости в этой системе, а именно доступность ретикулоцитов, которые *P. berghei* предпочитают. В более ранней работе заражение мышей проводили, используя инфицирующий материал, полученный от инвазированных мышей швейцарской линии. Исследователи [127] не исключали возможность того, что адаптация *P. berghei* у мышей отдельных линий была главным фактором в изменчивости средних показателей паразитемии, хотя они установили, что внутрилинейный пассаж с использованием мышей линии СЗН приводил к заметному падению уровня паразитемии с 24,5%, когда инвазионный материал был получен от мышей-доноров швейцарской линии, до 3,4%, когда материал получали от СЗН-доноров. Напротив, внутрилинейный пассаж приводил к заметному снижению процента гибели, который обычно наблюдался в течение первой недели после заражения.

Очевидно, имел место комплексный генетический контроль течения инвазии, вызванной *P. berghei*, который дополнялся влиянием сильных негенетических факторов. Даже если остановиться на изменчивости первоначальных уровней паразитемии, то имеется по крайней мере два источника изменчивости — перемешанная иммунная

реактивность и различия в пригодности эритроцитов, а если в качестве критерия взять гибель мышей, то, очевидно, должна быть учтена и изменчивость врожденной толерантности к патогенным воздействиям инвазии.

Изменчивость восприимчивости мышей к *P. berghei*, инициированная спорозонтами или инвазированной цельной кровью, была подтверждена в опытах [232].

Два интересных аспекта внутривидовой изменчивости к *P. berghei* описаны в двух работах [108, 132]. Первые исследователи установили, что, когда рэндоминизированно выведенных мышей линии CD₁ выращивали индивидуально, они проявляли бóльшую устойчивость к заражению, чем мыши, выращенные в группах по пяти голов, что, по-видимому, является результатом отсутствия стрессовых воздействий, вызываемых взаимосвязями мышь — мышь. Однако в аналогичных опытах никаких различий не было обнаружено у мышей ряда других линий. В одном из опытов [132] исследователи изучали течение инвазии на мышах линии новозеландские черные (NZB) и гибридах новозеландских черных с новозеландскими белыми (NZW). У многих мышей линии NZB, когда они выросли, развился ряд спонтанных аутоиммунных заболеваний, одним из которых явилась гемолитическая анемия, и как результат эти мыши имели высокий процент ретикулоцитов. Мыши линии NZB, зараженные в 8—9-месячном возрасте, быстро погибали, а мыши, зараженные в 1—4-месячном возрасте, выживали. Полагали, что ретикулоцитоз не является главным фактором ранней смертности, так как мыши, не имевшие аутоиммунной анемии, погибали так же быстро. Вполне возможно, что нарушенный клеточный иммунитет является одним из последствий старения этих мышей и был ответствен за более высокую восприимчивость у мышей более старшего возраста.

Отбор по фенотипической устойчивости к *P. berghei* был проведен в двух опытах [277, 300]. Первые исследователи вели отбор среди мышей, устойчивых к заражению, по протокольным данным повторного заражения и окончания химиотерапии. В родительской генерации мышей была 100%-ная смертность, если не проводили обработки против инвазии, вызванной дозой 10⁶ паразитов, однако в каждой отобранной генерации отмечено увеличение препатентного периода и времени развития инвазии, а также сокращение срока, необходимого для индуцирования устойчивости к заражению. Во втором опыте [300] проводили отбор на протяжении семи поколений и повысили выживаемость с 16 до 84%.

Была проведена аналогичная работа [389] по селекции крыс, восприимчивых и устойчивых к заражению *P. vinckei*. Через 16 генераций у мышей полученной линии с низкой восприимчивостью была обнаружена незначительная паразитемия при дозе зараж-

ния, которая приводила к развитию 60—70% паразитемии и вызывала высокую смертность среди крыс высокочувствительной линии.

4. Лейшмания. Экспериментальные исследования курса инвазии и развития устойчивости к *Leishmania tropica* у мышей дали противоречивые результаты и позволили высказать предположение [214] о том, что одной из причин является внутривидовая изменчивость. В исследованиях [46, 45] такую внутривидовую изменчивость выявили у мышей, инвазированных *L. donovani*. В первоначальной работе на семи линиях мышей исследователи нашли, что ответная реакция мышей любой из линий была постоянной и что можно было выявить две разные категории ответной реакции по влиянию на рост паразитов в первую неделю после заражения. У мышей устойчивых линий общее число паразитов в печени оставалось ниже 100 единиц Лейшмана-Донавана (LDU); у мышей восприимчивых линий число паразитов поднималось примерно до 800 LDU. Исследователь [45] расширил эти опыты, доведя число линий мышей до 18, и нашел, что все линии мышей были четко устойчивыми или восприимчивыми без какого-либо наложения. Наследование устойчивости и восприимчивости проводили в F_1 , F_2 и генерациях, полученных при обратном скрещивании. Результаты позволяют с полным основанием предположить, что устойчивость контролируется единичным геном или группой сцепленных генов (рис. 6). Никаких доказательств наличия H_2 -сцепления или ассоциации с известными *Ir*-генами обнаружено не было, однако имеется наблюдение, что устойчивость или восприимчивость к *L. donovani* у изученных линий мышей точно соответствует устойчивости или восприимчивости к *Salmonella typhimurium*.

Автор исследований пришел к выводу, что этот феномен представляет собой пример естественной устойчивости, так как не было никаких доказательств того, что устойчивость связана со способностью наращивать иммунный ответ; однако, устойчивость мышей не изменялось после удаления тимуса. Другие исследователи [272], изучавшие генетически детерминированную устойчивость и восприимчивость к *S. typhimurium* у мышей различных линий, нашли строгую корреляцию между устойчивостью и способностью давать реакцию гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение антигена *S. typhimurium*. Было замечено, что клеточные иммунные реакции являются важным элементом в выработке устойчивости к этим паразитам [273]. Однако исследователь [45] допускал возможность изменчивости в состоянии иммунной реактивности (см. [51]) при объяснении дивергенции в течении инвазии у мышей восприимчивых линий после первоначального периода заражения. Мыши некоторых линий не осво-

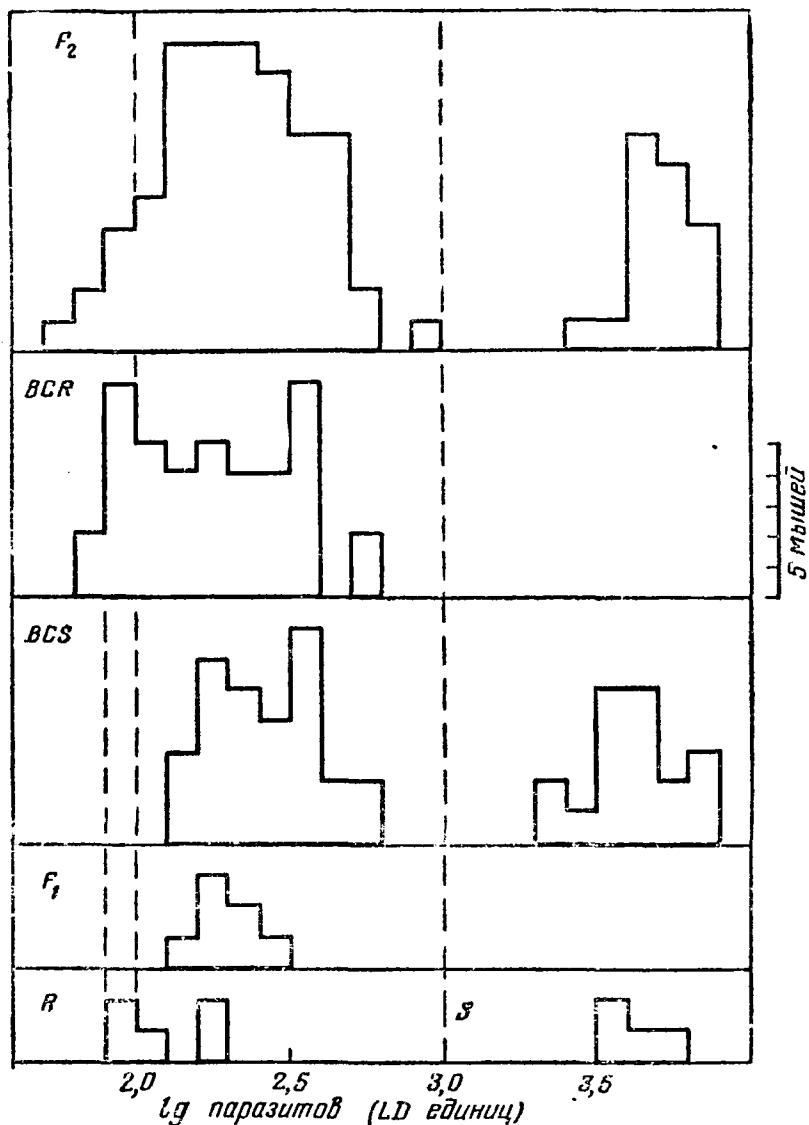


Рис. 6. Гистограмма, показывающая число паразитов в печени (в LD-единицах) на 14—16-й день после заражения *Leishmania donovani* у мышей, полученных путем скрещивания особей устойчивой (R) и восприимчивой (S) линий и обратного скрещивания F₁ с R- и S-родителями [45].

бождались от инвазии; у них сохранялась тяжесть течения и усиливалась зараженность, в результате которой наступала гибель. У мышей других линий была четкая иммунная реакция, и они освобождались от инвазии; реакция гиперчувствительности у таких мышей была замедленного типа. В последнем случае тимэктомия ухудшала степень защитной иммунной реакции.

Внутривидовая изменчивость ответной реакции на инвазию, вызываемую *L. donovani*, описана в одной из работ [321]. Аутбредные белые мыши швейцарской линии были устойчивы и выживали при заражении. Однако после 10 генераций неселективного инбридинга ответная реакция на заражение изменилась, и в то время как 30% мышей вели себя подобно родительскому стаду, 70% из них погибли от инвазии. Было высказано предположение о том, что имела место генетически обусловленная недостаточность иммунитета в клетках в отношении восприимчивости мышей, так как было показано, что мыши погибали после внутривенного заражения *Mycobacterium bovis*.

5. Кокцидиоз. Давно известно, что породы кур различаются по своей восприимчивости к заражению видами *Eimeria*, особенно к заражению *E. tenella*, который может вызвать высокий падеж, и что эта вариабельность есть результат наследственных особенностей.

Еще в 1934 году было сообщение [143], о том, что направленное скрещивание родительских пар, устойчивых к кокцидиозной инвазии (*E. tenella*), приводило к получению потомства, значительно более устойчивого, чем потомство, полученное от случайного скрещивания. В этом сообщении были данные по оценке устойчивости в зависимости от изменений в содержании гемоглобина и показателей подсчета лейкоцитов и эритроцитов, а также от числа цыплят, погибших после заражения. Опыты по направленному разведению позднее проводились многими исследователями, большинство из которых в качестве критерия устойчивости использовали способность цыплят раннего возраста к выживанию в течение более 10 дней после экспериментального заражения определенным (стандартным) числом ооцист (табл. 7).

Наследование устойчивости было проанализировано в опытах двух исследователей [58, 293], оба из которых обнаружили, что скрещивание устойчивых и восприимчивых родительских особей дает F_1 с промежуточной степенью устойчивости; однако в одном из опытов [58] промежуточная степень устойчивости была обнаружена у потомства, полученного при обратном скрещивании с устойчивой родительской особью. Оба исследователя пришли к выводу, что наследование включает множественные генетические факторы, не проявляющие полной доминантности и действующие аддитивно; они полагали, что сцепленность с полом, влияние материнского

Т а б л и ц а 7. Данные экспериментов, в которых проводился специальный отбор цыплят на устойчивость и восприимчивость к *Eimeria tenella*

| Неотселекционированный контроль | Линия, отселекционированная на устойчивость | Линия, отселекционированная на восприимчивость | Источник |
|---------------------------------|---|--|----------|
| 67,5 | 40,0 | 87,8 | [58] |
| Данные не приведены * | 22,0 | 79,6 | [159] |
| 62,1 | 59,8** | 84,2 | [293] |
| 62,1 | 14,1*** | 55,0 | |
| 34,0 | 15,0 | 72,0 | [234] |
| Данные не приведены | 38,0 | 91,0 | [301] |

- * То же самое стадо, что и в первом опыте [58].
- ** Селекция спустя один год.
- *** Среднее за последующие 3 года.

организма и цитоплазматическая наследуемость не влияли на устойчивость.

Как указывалось во введении к главе V, использование в качестве критерия устойчивости выживаемости особей после заражения допускает ряд возможных объяснений. На примерах, приведенных в таблице 7, ясно, что устойчивость к кокцидиозу может включать врожденную устойчивость к развитию паразита, врожденную толерантность к разрушению слизистой и к геморрагиям, связанным с инвазией, или ответные иммунные реакции, ингибирующие размножение паразитов. Из этих сообщений не представляется возможным сделать заключение о том, что устойчивость зависит от какого-либо одного из этих факторов, хотя высказано категорическое заявление [160] о том, что генетическая устойчивость к *E. tenella* является показателем способности хозяина противостоять летальным воздействиям инвазии. В другой работе высказано предположение о возможном влиянии на устойчивость иммунологических механизмов резистентности. В опытах [264] было получено много интересных данных о последствии селекции на устойчивость и восприимчивость к *E. tenella* в стаде белых леггорнов с коротким гребнем. С подобным стадом ранее проводили эксперимент в университете штата Висконсин [58]. В проведенных исследованиях было установлено, что одна из линий, отселекционированная на устойчивость к *E. tenella*, была также устойчива к *E. brunetti* и *E. maxima*, но проявляла только среднюю (промежуточную) степень устойчивости к *E. necatrix*. Вторая линия, отселекционированная на восприимчивость к *E. tenella*, была высокоустойчива к другим трем видам, а третья линия LS была устойчива к *E. tenella*, но восприимчива к *E. brunetti*, *E. maxima* и

E. necatrix. Таким образом, имелся заметный элемент специфичности в устойчивости, который мог быть объясним с позиций иммунологии.

Проведено детальное изучение [194] развития инвазий, вызванных *Eimeria*, у цыплят четырех пород: красный род-айланд (RIR), коричневый (BL) и белый леггорн (WL) и светлый суссекс (LS). Цыплята последней породы были более восприимчивы, чем красный род-айланд, к *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima* и *E. mivati*, но не к *E. tenella*; цыплята пород леггорн были более восприимчивы, чем красный род-айланд, ко всем видам. Устойчивость определяли в показателях падежа, привеса и выхода ооцист; были отмечены большие различия в общем выходе ооцист у цыплят разных пород после первичного заражения стандартной дозой. Отмечены также заметные различия в развитии иммунитета к реинвазии. У цыплят породы красный род-айланд приобретенная устойчивость к *E. tenella* была значительно более слабой, а потомство от кросса реагировало так же, как более резистентный родитель (табл. 8). Хотя две породы не показали различий в общем

Т а б л и ц а 8. Развитие иммунитета к *Eimeria tenella* у цыплят разных пород, подвергнутых повторному заражению [38]

| Порода | Выделение ооцист (× 10 ⁶ на птицу) | | | | | | | |
|---|---|--------|-------------|--------|---------------|-------|---------------|-----|
| | 1-е заражение | | 2-заражение | | 3-е заражение | | 4-е заражение | |
| | общий доход | RI* | общий выход | RI* | общий выход | RI* | общий выход | RI* |
| Светлый суссекс | 24,7 | 54 800 | 78,3 | 15 670 | 0,07 | 1,4 | 0 | 0 |
| Красный род-айланд | 29,9 | 53 900 | 173,4 | 34 680 | 16,7 | 330,0 | 0 | 0 |
| Светлый суссекс × Красный род-айланд | 23,2 | 46 400 | 67,6 | 13 540 | 0,02 | 0,4 | 0 | 0 |

$$* RI = \frac{\text{число выделенных ооцист}}{\text{число заданных ооцист}}$$

выходе ооцист при первичном заражении *E. tenella*, отмечены значительные различия после заражения *E. maxima* и в меньшей степени после заражения *E. brunetti*. Таким образом, вновь выявился элемент специфичности в устойчивости. Цыплята породы красный род-айланд были более устойчивы, чем линия 151 породы белый леггорн, к первичному заражению *E. mivati*. Однако, если цыплят породы красный род-айланд одновременно заражали вирусом болезни Марека, они становились такими же восприимчивыми, как и цыплята породы белый леггорн [38]. Сопутствующая инфекция

также снижала устойчивость у цыплят красный род-айланд к повторному заражению *E. mivati*. Хотя авторы учитывали, что ряд факторов может способствовать этому взаимодействию, по-видимому, существенным является то, что болезнь Марека, как известно, оказывает депрессивное действие на иммунную реактивность цыпленка и, следовательно, может препятствовать развитию устойчивости к кокцидиозу.

Дополнительные данные об участии иммунных реакций в генетически детерминированной устойчивости к кокцидиозу были получены в результате необычных экспериментальных подходов. В последние годы разработаны методики, позволяющие провести заражение *E. tenella* развивающихся куриных эмбрионов. Эту методику использовали для сравнения развития данного паразита у эмбрионов трех линий породы белый леггорн [195]. Первоначально линии были отселекционированы на восприимчивость (линия S) или устойчивость (линии C и K) к болезни Марека, и было обнаружено, что линия S также наиболее восприимчива к эмбриональному заражению *E. tenella*; 39,7% эмбрионов погибло по сравнению с 17,4 и 11,1% у линий S и K соответственно. Однако картина восприимчивости была обратной, если линии тестировали, когда цыплятам было 20 дней: линия S была значительно более устойчива, чем линия C. Эти результаты могут означать, что генетические различия в восприимчивости, обнаруженные у вылупившихся цыплят, связаны с развитием иммунологической активности; они также указывают на факторы, ответственные за линейную изменчивость, обнаруженную среди инвазированных эмбрионов.

Сделано несколько попыток скоррелировать изменчивость в устойчивости с другими особенностями организма хозяина. В опытах [57] было замечено, что у генетически устойчивых линий обнаруживается относительно более высокое выделение кортикостерона в период инвазии, в то время как другие исследователи [351] показали, что восприимчивость не изменялась у линий, выращенных в безмикробных условиях. Хотя наличие у цыплят иммунитета к реинвазии *Eimeria* четко установлено, до сих пор неясна картина участвующих механизмов и поэтому невозможно делать какие-либо предположения относительно вероятной взаимосвязи специфических иммунологических дефектов с обнаруженной генетически детерминированной изменчивостью.

6. Другие простейшие. Многие данные производственных опытов [23, 106, 164, 266] указывают на то, что существует изменчивость в устойчивости к заражению *Babesia* у разных пород скота, и это подтверждается экспериментально. Было обнаружено [75], что после инокуляции *B. bigemina*, ответная реакция к которой у скота разных пород была сходной, наблюдались только легкие симптомы у чистопородных африкандеров и зебу, однако

тяжелая форма заболевания отмечена у скота британских пород. Автор одного сообщения [26] также описал различия в реакции скота на заражение *Theileria*, хотя он считал, что изменчивость больше связана с местной селекцией, чем с устойчивостью породы. Очевидно, что изменчивость в устойчивости как к *Babesia*, так и к *Theileria* в полевых условиях может находиться под заметным влиянием изменчивости в восприимчивости хозяина к клещу-переносчику; этот аспект будет рассмотрен отдельно.

Б. ГЕЛЬМИНТЫ

1. Дигенетические трематоды. Почти все, что известно о внутривидовой изменчивости в ответной реакции на заражение дигенетическими сосальщиками, получено при лабораторных исследованиях с *Schistosoma mansoni* у ряда видов (табл. 9). *S. mansoni* достигает половой зрелости в организме ряда хозяев, однако известно, что существует значительная измен-

Т а б л и ц а 9. Взаимоотношения хозяин (позвоночное)— паразит, показывающие генетически детерминированную внутривидовую изменчивость восприимчивости и устойчивости

| Паразит | Хозяин | Источник |
|------------------------------------|----------------|--------------------------|
| Дигенетические трематоды | | |
| <i>Schistosoma mansoni</i> | Мышь | [332, 335] |
| <i>Schistosoma mansoni</i> | Крыса | [102] |
| <i>Schistosoma mansoni</i> | Хомяк | [317] |
| <i>Schistosoma mansoni</i> | Обезьяна-резус | [318, 319, 62] |
| <i>Fasciola hepatica</i> | Крыса | [153] |
| Цестоды | | |
| <i>Echinococcus multilocularis</i> | Мышь | [386, 197, 6] |
| <i>Hymenolepis citelli</i> | Оленья мышь | [366] |
| <i>Hymenolepis nana</i> | Мышь | [145, 341, 388] |
| <i>Taenia taeniaeformis</i> | » | См. текст |
| <i>Taenia taeniaeformis</i> | Крыса | [256] |
| Нематоды | | |
| <i>Enterobius vermicularis</i> | Человек | [70, 71] |
| <i>Necator americanus</i> | » | [316, 173, 174, 183] |
| <i>Ascaridia galli</i> | Птица | См. текст |
| <i>Cooperia oncophora</i> | Овца | [179] |
| <i>Haemonchus contortus</i> | » | См. текст |
| <i>Nematodirus battus</i> | » | [305] |
| <i>Oesophagostomum radiatum</i> | » | [307] |
| <i>Ostertagia circumcincta</i> | » | [330, 304, 305, 306, 19] |
| <i>Trichostrongylus axei</i> | » | [294] |

чивость в способности церкариев проникать через кожу разных животных [332]. Поэтому факторы, которые могут определять восприимчивость, делятся на влияющие на проницаемость (врожденные факторы) и на влияющие на последующее развитие (приобретенные факторы). Было проанализировано [335] развитие инвазии у мышей четырех линий путем сравнения как способности церкариев проникать через кожу хозяина, так и предела, до которого проникшие церкарии были способны развиваться. Результаты анализа показали, что врожденные и приобретенные факторы действовали независимо; безволосые мыши, которые были наименее подходящими для проникновения церкариев, оказались наиболее удобной средой для развития гельминтов. Природа приобретенных факторов, ответственных за развитие гельминтов у других мышей, не была определена в этой работе, но можно предполагать, что иммунологические реакции включались в этот процесс, так как известно, что они действуют у многих видов хозяев [320].

Доказательства того, что изменчивость в иммунологической активности встречается в пределах вида хозяина, получены рядом исследователей, хотя многие данные не подтверждены и выявлены случайно в ходе экспериментов, предназначенных для изучения других аспектов иммунитета против шистосом. Авторы сообщений [62, 318, 319] комментировали непредсказанные результаты, полученные, когда иммунизировали обезьян-резус путем первичного заражения церкариями или путем пересадки взрослых гельминтов. У отдельных обезьян развивался сильный иммунитет в ответ на повторное заражение, в то время как у других процесс повторного заражения шел нормально. Изменчивость также отмечена у крыс двух линий при экспериментальном заражении [102]. Было отмечено, что у крыс одной из этих двух линий было больше гельминтов при всех уровнях заражения (200—1000 церкариев). Для определения числа прижившихся гельминтов крыс убивали через 4 нед после заражения. Поскольку в опытах было установлено, что крысы одной из линий освобождались от гельминтов в период между четвертой и восьмой неделями, возможно, что различие между линиями крыс в степени инвазии через 4 нед после заражения отражало различие в способности этих животных давать эффективный иммунный ответ — так, как это происходит в системе грызун — нематода. Проводя анализ развития приобретенного иммунитета к *S. mansoni* у двух линий хомяков, авторы исследований [317] нашли, что в то время как у хомяков одной линии развивалась высокая резистентность к повторному заражению после однократного первичного заражения, у хомяков другой линии не было обнаружено статистически достоверного уровня иммунитета к реинвазии в большинстве экспериментов. Однако, в противопо-

ложность этим сообщениям, другие исследователи [312] не нашли значительного различия в степени иммунитета к повторному заражению у пяти линий мышей.

Патогенное последствие шистосомозных инвазий, как известно, связано с развитием реакций замедленной гиперчувствительности на яйца паразита, и таким образом, следует ожидать, что изменение в реактивности организма отразится на изменении степени тяжести инвазии. Сообщалось [61] о заметных различиях у мышей различных линий в характере патологических изменений при инвазии. Например, у мышей линии СЗН обнаружены в более сильной степени фиброз стенок портальной вены и в меньшей степени гиперплазия желчного протока, чем у мышей швейцарской и С56В1 линий.

Несмотря на очень значительный объем работы по фасциозной инвазии у многих видов хозяев, только совсем недавно появилось сообщение о внутривидовой изменчивости в ответной реакции. Обнаружено [153], что инбредные *Piebald Virol Glaxo* (PVG) крысы оказались значительно более восприимчивыми к заражению, чем инбредные *Sprague Dawley* (SD) крысы, если выводы основывались на числе гельминтов, обнаруженных через 3 мес после заражения. Однако через 7—8 мес крысы линии PVG освобождались от гельминтов и были устойчивы к повторному заражению, в то же время у крыс линии SD все еще сохранялась их первичная инвазия. Исследователи [153] подчеркивали, что в данном случае может быть ряд объяснений изменчивости, наблюдаемой у крыс этих линий, и что неспособность крыс линии SD освободиться от гельминтов не означает, что эти животные могут быть менее легко иммунизированы.

2. Цестоды. В предыдущем разделе было обращено внимание на то, что из всех гельминтов цестоды являются группой, наиболее интимно затрагиваемой физико-химическими особенностями окружающей их среды; вариабельность, существующая между хозяевами, в процессе инвазии может поэтому отражать внутривидовую изменчивость врожденных особенностей хозяина и его пригодность для развития и созревания этих паразитов. Однако известно, что цестоды вызывают развитие сильных защитных иммунных реакций у своих хозяев, и, таким образом, изменчивость также может затрагивать и приобретенные особенности хозяина (табл. 9). Некоторое время признавалось, что лярвальные цестоды у хозяев — млекопитающих обладают сильной иммуногенностью, однако представление о том, что взрослые кишечные гельминты также вызывают и затрагиваются иммунными реакциями, признано недавно.

Проведен ряд исследований по внутривидовой изменчивости при развитии лярвальных инвазий, вызываемых, в частности, двумя видами — *Echinococcus multilocularis* и *Taenia taeniaeformis*.

При заражении этими цестодами развитие инвазии начиналось с момента проглатывания яйца и проникновения онкосферы через стенку кишечника для дальнейшего развития, заканчивающегося в печени; экспериментальное заражение может быть проведено также путем введения цист. Оба вида этих цестод могут использовать в качестве своих промежуточных хозяев ряд видов грызунов, однако изменчивость изучалась почти исключительно на мышах.

В первоначальных опытах [386] попытки заразить мышей *E. multilocularis* дали противоречивые результаты, и исследователи стали изучать вопрос о том, что изменчивость в популяции мышей разных линий может быть ответственна за вариабельность получаемых данных. В опытах изучили в целом 10 линий мышей и обнаружили, что, хотя первоначально инвазия развивалась у представителей всех линий, имелись заметные различия в линиях по числу инвазированных мышей; эти различия составляли от 8 до 100%. Развитие личинок проходило нормально, и только у мышей двух линий личинки достигли стадии инвазионных протосколексов. У мышей этих линий (AKR, dba) наблюдалась только слабая тканевая реакция, тогда как у восьми других линий мышей, неподходящих для развития *T. multilocularis*, отмечены заметные реакции.

В одном из опытов [197] изучали рост подкожно инъецированных цист *E. multilocularis* у семи линий мышей и была обнаружена широкая изменчивость. После 120-дневного роста вес цист у мышей наиболее восприимчивой линии (C57L) был равен 22,9% веса тела, в то время как у мышей наименее восприимчивой линии (CBA₁) вес цист достигал только 3,6% веса тела. Не только показатели скорости роста варьировали между изучаемыми линиями мышей, но также свойства цист, которые становились инвазионными у мышей определенных линий, проникая в брюшную и грудную полости. Рост цист был также прослежен у мышей гибридных линий; в одной гибридной линии (C57L×АНе) рост цист был почти таким же большим, как у наиболее восприимчивых родителей (C57L) этого кросса; в другой гибридной линии (C57B1×DBA₂) рост был меньше у потомства, чем у исходных родителей.

Восприимчивость C57 мышей впоследствии была подтверждена [6]. У наиболее восприимчивых из трех испытанных линий (C57B1) отмечена более низкая приживаемость при заражении одной и пятью цистами и более низкая скорость роста, чем у мышей линии C57L. У мышей линии C57B1 также отмечена более слабая реакция образования антител в ответ на заражение; сыворотка крови этих мышей имела более низкий титр при постановке реакции непрямой гемагглютинации и меньше полос преципитации при постановке проб по Оухтерлони. Было ли это различие в

реакции образования антител каким-либо образом связано с различием линий мышей в восприимчивости или просто отражало общую антигенную нагрузку, пока не доказано; о роли антител при эхинококкозе также ничего неизвестно.

Развитие *Echinococcus granulosus* у аутбредных мышей мало изучено [267], но получены некоторые данные, наводящие на мысль об изменчивости среди различных линий мышей, однако полученные данные подлежат проверке. Несомненно, изменчивость во всех известных примерах не была такой заметной, как в системе мышь — *E. multilocularis*.

Инвазии, вызываемые личинками (*Cysticercus fasciolaris*) *Taenia (-Hydatigera) taeniaeformis*, изучались у мышей разных линий многими исследователями [92, 256, 259, 110, 63]; некоторые из исследователей относительно изучали изменчивость мышей различных линий. Оказалось, что изменчивость менее очевидна при установлении первичной приживаемости и инвазировании печени, чем при последующем развитии и выживании личинок. Было показано [259], что из семи испытанных линий мышей нормальное развитие стробилоцерков наблюдали только у мышей двух линий (А и АКР); у мышей остальных линий заметные тканевые реакции были связаны с гибелью и распадом личинок в печени. В противоположность данным [386], полученным при инвазировании мышей *E. multilocularis*, было отмечено [259], что мыши линии ДВА высокоустойчивы к *T. taeniaeformis*. В опытах [110] обнаружены только две линии мышей, в организме которых личинки развивались до стадии стробилоцерка; у мышей трех других линий личинки погибали после проникновения в печень. Помимо работы на этих трех определенных линиях мышей, в данном опыте проведены исследования на дикой домовый мыши и было обнаружено, что отдельные особи варьировали от высокочувствительных до исключительно устойчивых.

Наиболее детальное исследование по изменчивости у разных линий мышей провел Оливер [256], который судил о развитии личинок по их размеру и внешнему виду. Всего было изучено четыре инбредных и четыре аутбредных линии мышей, и все они оказались восприимчивыми к первичному заражению, хотя и по-разному. Две линии мышей отнесены к категории хороших хозяев: в их организме личинки были крупнее, две линии — к категории умеренно хороших хозяев, а три — к категории несомненно плохих; у мышей одной аутбредной линии обнаружена значительная вариабельность (табл. 10). В последующих опытах [257] обнаружено, что различия в восприимчивости были заметны только у мышей не старше 6 нед; мыши старше 10-недельного возраста считались резистентными к заражению, если оценку проводили по данным развития личинок.

Таблица 10. Развитие *Taenia taeniaeformis* у мышей разных линий [256]

| Категория хозяина | Линия мышей | Результаты, полученные на 26–31-й день после заражения | |
|-------------------|-------------------|--|-----------------------------|
| | | среднее число личинок, развившихся из скормленных яиц, % | средний диаметр личинки, мм |
| Хорошая | A/LN * | 27,1 | 4,7 |
| | СЗН | 32,6 | 3,3 |
| Умеренно хорошая | CFW | 29,7 | 2,8 |
| | Valb/c × DBA | 24,1 | 3,6 |
| Несомненно плохая | Швейцарская белая | 9,4 | 1,0 |
| | С57В1/6J * | 11,2 | 1,1 |
| | Valb/c * | 0,9 | 1,5 |
| Нестабильная | НИН | 25,9 | 2,1 |

* Инбредная линия.

Особенность изучаемых линий к восприимчивости и возрастную устойчивость в системе мышь — *T. taeniaeformis* определяли путем введения кортизона восприимчивым (A/LN) и устойчивым (С57В1) мышам [257]. Длительное введение препарата снимало резистентность у взрослых мышей обеих линий и резистентность у молодых линий мышей линии С57В1, так же как в дальнейшем повышало восприимчивость у молодых мышей линии А/ЛН. Путем изменения времени введения кортизона удалось показать, что между 4 и 12 днями после заражения существует критический период, когда препарат наиболее эффективно снижает резистентность хозяина. Ограниченная обработка в продолжение 16 дней опыта мышей линии С57В1 перманентно снимала резистентность, личинки развивались нормально и выживали вплоть до 92 дней.

Эти результаты позволяют с уверенностью предположить, что устойчивость к *T. taeniaeformis*, а отсюда и внутривидовая изменчивость в этой системе имеют иммунологическую основу; эта точка зрения подтверждается другими исследователями [63], которые установили, что резистентность мышей линии С57В1 снималась с помощью облучения (400 рад), проведенного за 24 ч перед заражением. У облученных мышей развивалось в 5 раз больше цист и $\frac{2}{3}$ из них превращались в стробилоцерков. Облучение мышей линии СЗН не привело к изменению числа стробилоцерков, которые развились после заражения.

В опыте [256] также изучали восприимчивость крыс четырех линий к *T. taeniaeformis*. Так же как и в случае с мышами, у линий крыс отмечена незначительная степень изменчивости при первичном заражении, но имели место существенные различия в после-

дующем развитии. В очень детальном исследовании [33] были также выявлены различия в восприимчивости крыс разных линий к инвазии, и некоторые из этих различий коррелировали с развитием саркомы печени.

Хотя и прежде было известно [225, 53] о том, что у грызунов развивается стойкий иммунитет к *T. taeniaeformis*, только недавно выяснены взаимодействующие механизмы. Имеются сообщения [184, 240], что крысы и мыши могут быть защищены от инвазии путем пассивного переноса сыворотки крови от инвазированных животных; в обоих случаях защита осуществляется с помощью антител 7S λ -фракции. Было обнаружено [241], что перенесенные антитела оказывались эффективными после того, как лярвальные цестоды проникали через стенку кишечника, но не были эффективны через 5 дней после заражения, когда печеночные стадии быстро становились нечувствительными к антителам. Было показано, что разрушение паразитов под воздействием антител было компонент-зависимым и личинки более старшего возраста выделяли антикомплементарные факторы, которые могут быть ответственны за их продолжительное выживание. Таким образом, данные, полученные в работах [257, 63] этих исследователей, становятся объяснимыми. В одной из работ установлено, что иммуносупрессия обеспечивает приживание личинок во время критического восприимчивого периода [63]. Одним из предположений поэтому является то, что штаммовая изменчивость в ответ на заражение *T. taeniaeformis* может включать нарушения ответа антител к инвазии или нарушения активности комплемента.

Имеется только несколько сообщений по сравнению изменчивости у мышей различных линий при заражении взрослыми цестодами. Есть данные [145] о том, что швейцарско-вебстерская линия мышей, полученных из двух разных местностей, проявляла различную ответную реакцию при заражении *Hymenolepis nana*. В одном из опытов у мышей был отмечен более высокий процент выявления цистицеркоидов по отношению к числу яиц, использованных при заражении; взрослые гельминты у этих мышей были большего размера и более плодовиты.

Очевидно, что изменчивость в этой системе может включать врожденные факторы, влияющие на выход личинок из яиц, а также на рост гельминтов, однако возможно, что может быть включена некоторая иммунологическая изменчивость. Изменчивость у мышей различных линий в процессе инвазии *H. nana* также известна [388, 341].

В двух из наиболее значительных сообщений [365, 366] о внутривидовой изменчивости в связи с инвазией имеются данные об естественном инвазировании мышей *Hymenolepis citelli* и экспериментальном с помощью *Peromyscus maniculatus*. У диких популя-

ций оленьей мыши отмечены как низкое распространение (1,4%), так и низкая интенсивность (3—4 гельминта на инвазированную особь) инвазии. Для того чтобы исследовать предположение о том, что иммунный ответ зависит от уровня инвазии, проведена серия лабораторных заражений оленьей мыши, в результате чего было отмечено, что мыши проявляли 100%-ную восприимчивость при первичном заражении; у большинства мышей развивалась защитная резистентность и они освобождались от взрослых гельминтов [366]. Однако у некоторых мышей эта реакция не проявлялась, а сохранялась первоначальная степень заражения и восприимчивости к повторному заражению. В последующей статье эти исследователи [366] сообщили об опытах по селективному разведению с использованием как устойчивых, так и восприимчивых животных и о результатах иммунологической реактивности каждой исследованной линии мышей к *H. citelli*. Основные выводы, вытекающие из этой работы, были следующими.

1. Устойчивость контролируется простым аутосомальным доминантным геном.

2. Устойчивость передается лимфоидными клетками, полученными от резистентных доноров, но не через сыворотку крови.

3. Устойчивость является тимус-зависимой.

Результаты проведенных опытов имеют важное значение в понимании экологических взаимоотношений в системе хозяин — паразит и система с использованием мышей определенных инбредных линий при инвазировании *H. citelli*, дающих иммунный ответ [148], несомненно, оправдывает себя в дальнейших исследованиях.

3. Нематоды. Внутривидовая изменчивость восприимчивости к нематодам по сравнению с другими группами гельминтов относительно хорошо подтверждена в опытах (табл. 9). Это связано с тем, что взаимоотношения хозяин — нематода более доступны для изучения в условиях лаборатории и что нематодозные инвазии имеют существенное экономическое значение при разведении таких животных, как овцы, по генетике которых ведутся обширные исследования. Также вероятно, что генетически обусловленная изменчивость ответной реакции хозяина может быть более легко изучена, особенно в случае, когда паразит менее зависим от хозяина. Нематоды в отличие от дигенетических трематод и цестод изолированы кутикулой от многих воздействий окружающей их среды, и возможно, что при этих обстоятельствах иммунологически обусловленная антипаразитарная активность будет легче распознаваться.

А. Человек. В ряде сообщений [1] даны описания расовых различий в восприимчивости к инвазии, однако только для двух рас существует реальное доказательство того, что разные уров-

ни инвазии обусловлены генетическими факторами, а не факторами окружающей среды. Рядом работ показано, что представители черной расы значительно более устойчивы к заражению анкилостомами, чем представители белой расы [316, 173, 174]. Эта устойчивость была очевидной в отношении не только обширности, но и интенсивности инвазии. Авторы исследований [173] обнаружили в Северной Каролине, что в популяциях, живущих в одной и той же местности, было инвазировано 22,1% белого и только 4% негритянского населения; интенсивность инвазии была выше в популяции белых. Подобные данные были сообщены и другими [183] исследователями, проводившими обследование населения в Южной Каролине. Так как анкилостома *Necator americanus*, о которой идет речь, происходила из Африки и была завезена в Америку при торговле рабами, различная восприимчивость негритянского населения в Америке должна отражать селекцию по устойчивому генотипу у местного африканского населения, хотя основа резистентности неизвестна.

Расовое различие в сравнительном аспекте продемонстрировано в связи с заражением острицами *Enterobius vermicularis* [70, 71]. При сравнительном анализе большого числа проб получили, что процент инвазирования среди белого населения составлял 41,5%, а среди негритянского населения — 12,9%. Эта разница была ниже, если сравнение проводили только среди детей (72 и 51%), но была аналогичной, если сравнение проводили среди взрослого населения (30 и 7%). Инвазия, вызванная острицами, обычно считается самой обыкновенной в районах умеренного климата, и поэтому до некоторой степени удивительно, что расовые различия оказались столь заметными.

Б. Домашние животные. Об изменчивости реакции на заражение нематодами у многих домашних животных имеется ряд сообщений, но наиболее обстоятельно это изучено на птицах и овцах, особенно на последних. В исследованиях [1—5] впервые изучали реакции кур разных пород на заражение *Ascaridia galli* (-*A. lineata*). Используя в качестве критерия данные подсчета числа и показатель длины гельминтов, обнаруженных после заражения, было выявлено значительное различие между породами и показано, что путем направленного отбора можно получить потомство, которое будет более резистентным к заражению, чем неотселекционированное стадо. В другом исследовании [279] не удалось обнаружить различий в устойчивости при сравнительном изучении местных египетских и улучшенных стандартных пород кур.

Давно известно, что отдельные породы овец и отдельные особи внутри породы выживали лучше других в условиях, где трихостронгилезная инвазия является обычной. Этот феномен подтвержден рядом исследований, проведенных на спонтанно и эксперимен-

тально инвазированных животных. Помимо сообщений о вариабельности общей восприимчивости к трихостронгилятам [134], обнаружены различия в реакции при заражении *Haemonchus contortus* [377, 378, 379, 295, 101, 162, 276, 20, 15], *Ostertagia circumcincta* [330, 304, 305, 19], *Nematodirus battus* [305], *Trichostrongylus colubriformis* [149], *T. axei* [294], *Oesophagostomum radiatum* [307] и *Cooperia oncophora* [179].

У последних шести видов изменчивость оценивали по показателю подсчета обнаруженных гельминтов, числу выделенных с калом яиц и продуктивности хозяина, однако в случае с *H. contortus* критерий резистентности включал также способность овец противостоять патологическим воздействиям инвазии, особенно способность поддерживать в норме уровень ряда гематологических показателей, таких как величина гематокрита (PCV) и содержание гемоглобина. Как было указано, такие критерии могут отражать те или другие врожденные и приобретенные особенности организма хозяина. Поэтому основное внимание было обращено на взаимосвязь между типом гемоглобина овец и степенью резистентности к *H. contortus*. Впервые было высказано предположение о связи между этими двумя показателями и указано, что частота встречаемости гемоглобина типа А (НбА), была значительно выше у овец породы ромни-марш в Новом Южном Уэльсе, который считается эндемичным по гемонхозу, чем у овец в самой Англии, где эта порода была выведена. Было установлено, что овцы с НбА более устойчивы к *H. contortus*, что выражается в поддержании более высокого уровня гемоглобина и величины гематокрита [100, 162, 276, 14, 20], однако база взаимосвязи является предметом обсуждения. Показано [100], что тип гемоглобина связан с объемом эритроцитов и, следовательно, с величиной гематокрита. На основании этого сделано предположение о том, что устойчивость к *H. contortus* отражает более высокую толерантность в способности гельминтов к гематофагии. Кроме того, известно, что НбА ассоциируется с рядом физиологических признаков (таких как более высокое сродство с кислородом, более высокая способность увеличивать минутный объем сердца в условиях стресса, вызываемого недостатком кислорода, образование НбС в условиях тяжелой формы анемии), которые могут обеспечить более высокую устойчивость к патофизиологическим воздействиям инвазии. Однако также показано, что у овец с НбА приживается меньше гельминтов как в полевых, так и в экспериментальных условиях [101, 162, 20] и это связано с более высокой частотой встречаемости и эффектом самоосвобождения у инвазированных овец [19, 15].

Исследование ответной реакции овец разных пород и типа гемоглобина в связи с инвазией *H. contortus* показало [20], что анализ динамики патофизиологических процессов, лежащих в основе

вторичных последствий инвазии, является наиболее подходящим путем для изучения взаимосвязи между генетическими факторами и резистентностью. Основной вывод в данной работе состоял в том, что доминирующий фактор в устойчивости к патологическим последствиям инвазии заключался в изменении тяжести течения гельминтоза (что отражалось через иммунологически основанное воздействие на приживаемость гельминтов) и что как тип гемоглобина, так и породные особенности были важны в этом отношении.

Сравнение овец пород шотландская черномордая и финский дорсет показало, что в пределах каждой породы овцы с HbA были более устойчивы, чем овцы с HbB; овцы с HbA/B занимали промежуточное положение. В целом шотландские черномордые овцы были более устойчивы, чем овцы породы финский дорсет. Различия были наиболее очевидны при среднем уровне инвазии (350 личинок/кг⁻¹; рис. 7), но более сглажены при сильной степени заражения (1400 личинок/кг⁻¹). После более слабого инвазирования у овец породы шотландская черномордая было зарегистрировано меньше гельминтов, чем у овец породы финский дорсет с одним и тем же типом Hb, а в пределах каждой породы — у овец с HbA-аллелем. У овец с HbA отмечено более сильное снижение величины гематокрита, чем у овец с HbB, это было также справедливо и в отношении числа эритроцитов и содержания гемоглобина; овцы с HbAB занимали промежуточное положение. По мере развития инвазии анемия становилась по преимуществу макроцитарной и гипохромной, особенно у овец с HbB. Патофизиологические исследования показали, что желудочно-кишечные геморрагии были самыми тяжелыми у овец с HbB и хорошо коррелировали с показателем числа обнаруженных гельминтов. Размеры кровопотерь отражались на степени эритропоэтической активности и гиперкатаболизма альбумина у овец с HbB обеих пород и особенно у овец породы финский дорсет, имевших такой тип гемоглобина.

Способность овец противостоять заражению *H. contortus* выражается не только через механизмы, регулирующие развитие и созревание популяций гельминта, но также через развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа, которые приводят к выделению из организма гельминтов (самоосвобождение). Было замечено [20], что самоосвобождение было скорее признаком породы, чем признаком типа гемоглобина, так как самоосвобождение после повторного заражения наблюдалось у шести из восьми овец породы шотландская черномордая и только у одной из восьми овец породы финский дорсет. Высказано предположение [19] о том, что самоосвобождение, индуцированное выпасом на свежей зеленой траве [14], также зависело от породы, однако наиболее эффективно это проявлялось у овец с HbA.

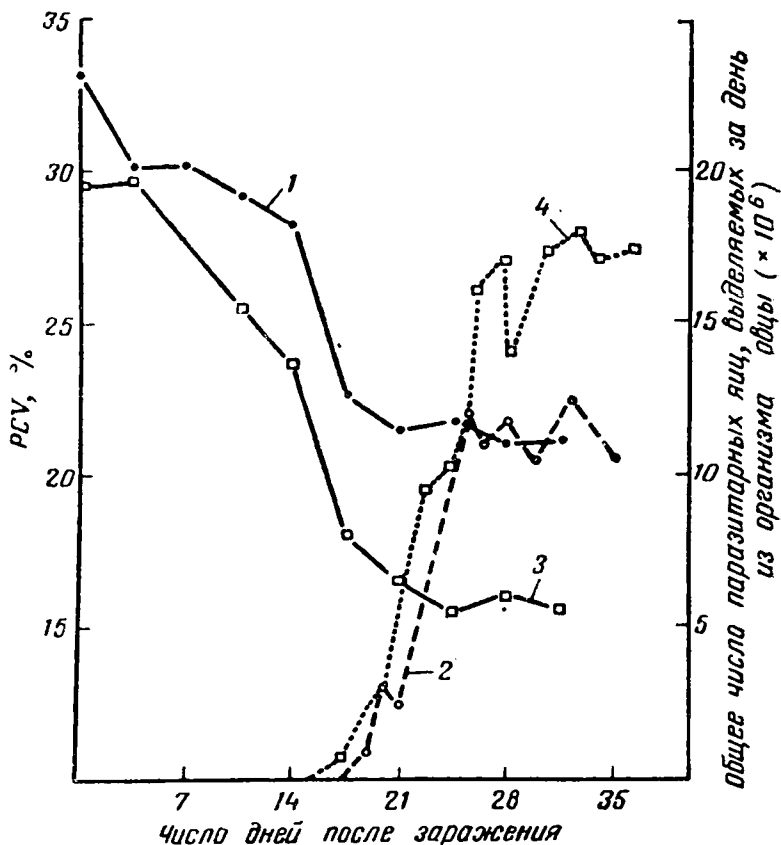


Рис. 7. Изменения гематокрита (PCV) и общего числа паразитарных яиц, выделяемых с калом, у шотландских черномордых овец (имеющих разный тип гемоглобина) после заражения их *Haemonchus contortus* (350 личинок/кг⁻¹) [19].

Изменение величины PCV (1) и показателя подсчета паразитарных яиц (2) у овец, имеющих гемоглобин типа А, и аналогичных показателей (3—4) у овец, имеющих гемоглобин типа В.

В опытах, проведенных этими исследователями, сделана попытка проанализировать факторы, которые приводят к внутривидовой изменчивости в параметрах, связанных с инвазией. Полученные выводы о том, что устойчивость, связанная с HbA, базируется в конечном счете на иммунологически основанной способности контролировать тяжесть гельминтозной инвазии, были сделаны, по-видимому, благодаря чувствительности использованной ме-

тодики, которая позволила им контролировать первичные изменения в физиологическом состоянии инвазированного хозяина, что позволило увязать эти данные с показателем числа гельминтов. Это подтверждается результатами исследования ответных реакций овец с разными типами гемоглобина на введение ряда антигенов с целью определения повышения их общей иммуночувствительности [55]. Определение участия антител в ответе инвазированного организма на введение эритроцитов кролика и определение антиген-связывающей способности антител после введения сывороточного альбумина человека фактически подтверждает мысль, что это и есть тот самый случай.

Следовательно, возможно, что генетически детерминированная устойчивость к заражению *H. contortus* включает определенный иммунологический компонент, который осуществляет свое влияние путем контролирования уровня приживаемости гельминтов; однако при этом неиммунологические компоненты также должны играть важную роль. Так как инвазия *H. contortus* оказывает сильное влияние на организм овец при селекции, распределение особей с HbA или HbA/B в отарах может служить еще одним примером паразитарного полиморфизма, аналогичного полиморфизму, обусловленному геном серповидноклеточной анемии и малярией. Тип гемоглобина может широко коррелировать с устойчивостью к паразитарной инвазии. Например, было показано [294], что овцы породы дорсет (все с HbA) более устойчивы к *T. axei*, чем овцы породы шотландская черномордая (HbV или HbA/B). В другом сообщении [287] было высказано предположение о возможной роли типа гемоглобина в устойчивости скота н'дама к трипанозомозу.

Наличие четко установленных различий в восприимчивости овец к заражению нематодами ставит вопрос о возможности направленного отбора для получения потомства с повышенной устойчивостью [133]. В опытах [378, 379] подтверждена возможность разведения животных, устойчивых к *H. contortus*, и доказано, что устойчивость наследуется как простой доминантный признак. Имеются сообщения [304, 306] об успешной работе по отбору овец на устойчивость и восприимчивость к *Ostertagia circumcincta*. Потомство, отселекционированное на устойчивость к *O. circumcincta*, было также устойчиво к заражению *H. contortus*.

Имеется несколько сообщений о породных различиях в устойчивости к заражению нематодами у других видов. Отмечено существование индивидуальных различий в устойчивости коз к заражению *H. contortus*; наследуемый характер повышенной устойчивости был продемонстрирован в опытах по селективному разведению [364]. Вариации в уровнях инвазии, вызванной *Trichostrongylus* spp., у чистопородных и кроссбредных коз были отмечены

в одном из опытов [155]. В другом исследовании [163] сравнили уровни инвазии у поросят пород дюрок, гемпшир и дюрокХгемпшир после экспериментального и спонтанного заражений *Strongyloides ransomi* и *Ascaris suum* соответственно. Все три группы показали отчетливые подъемы в выделении яиц гельминтов с калом при заражении *S. ransomi*, однако у поросят породы дюрок отмечено самое быстрое и наиболее полное освобождение кишечника от инвазии с четвертой по пятую неделю после заражения. У поросят породы гемпшир поддерживался более высокий уровень выделения яиц, чем у поросят породы дюрок; кроссбредные поросята занимали промежуточное положение. Породные различия в степени инвазии *A. suum* представляли обратную картину, однако кроссбредные поросята вновь занимали промежуточное положение. В связи с тем что использованные в опыте поросята не были освобождены от гельминтов перед экспериментальным заражением, природа ответов организма на заражение *S. ransomi* осталась невыясненной, однако авторы пришли к заключению о существовании генетически детерминированных различий в пороговых уровнях и степени реакции в ответ на заражение. Вариабельность в развитии иммунитета к *Strongyloides papillosus* у ягнят отмечалась и раньше [346].

В. Лабораторные животные. Нематодные инвазии у хозяев-грызунов широко используются в качестве лабораторных модельных систем, и благодаря этому внутривидовая изменчивость стала известной при многих взаимосвязях хозяин — паразит (табл. 9). В случае кишечных нематод изменчивость хозяина чаще всего оценивается с помощью различий в тяжести гельминтозной инвазии у животных, убитых в определенные сроки после заражения; такая изменчивость зарегистрирована среди особей, полученных при рэндоминизированном скрещивании пород, и среди особей разных инбредных линий. Тяжесть гельминтозной инвазии, однако, определяется как уровнем, при котором инвазии первоначально устанавливаются, так и эффективностью последующих реакций хозяина; показатель подсчета числа выделенных гельминтов облегчает выявление причин изменчивости. Наиболее полный анализ проведен с относительно немногими видами животных, и обобщение в основном ограничится этими видами и видами, с которыми проведены эксперименты по селективному разведению.

Из нематод, которые стимулируют четко выраженные иммунные ответы, ведущие к изгнанию первичной инвазии, только у двух (*Trichuris muris* и *Trichinella spiralis*) внутривидовая изменчивость ответа хозяина изучена в некоторых деталях. Удивительно, что очень мало известно об изменчивости ответной реакции хозяина на *Nippostrongylus brasiliensis* — нематоду, наиболее экстенсивно изучаемую во всех лабораториях. Изменчивость у крыс-хо-

зьев наиболее детально изучена не только в опытах Грэхэма и Портера [123, 168], но и других исследователей.

Сведения о внутривидовой и межвидовой изменчивости у мышей были приведены в сообщении [251], в котором отмечено, что изменчивость была менее выражена, если инвазии развивались в результате прямого переноса половозрелых гельминтов в кишечнике, а не в результате введения личинок третьей стадии. Хотя мышь является естественным хозяином *Trichuris muris*, при лабораторном заражении особей рэндоминизированных линий часто наблюдалась значительная изменчивость в выживаемости и созревании гельминтов [172, 54]. Межвидовая изменчивость у мышей также наблюдалась в другом опыте [384]. Заражение мышей *T. muris* стимулирует четко выраженный иммунный ответ, который приводит к изгнанию гельминтов [353], и теперь известно, что изменения в тяжести гельминтозной инвазии, как и в случае инвазии у мышей рэндоминизированных линий, являются следствием индивидуальных различий в иммунной реактивности. При введении иммунодепрессантов эта изменчивость сводилась к минимуму; путем изменения времени начала обработки против гельминтов стало возможным показать, что изменчивость при первоначальном приживлении гельминта в организме хозяина мало способствовала различиям в тяжести гельминтозной инвазии; эти изменения становились очевидными в более поздние сроки инвазии [355, 356].

Изменчивость, наблюдаемая среди мышей, полученных при рэндоминизированном разведении линий, соответствует изменчивости мышей инбредных линий, каждая из которых отличается по скорости освобождения от инвазии в определенные, характерные для линии сроки. Поэтому внутрелинейные различия в степени тяжести инвазии становятся очевидными при убое мышей через определенные интервалы после заражения. Вероятно, эти изменения больше связаны с наращиванием иммунного ответа (рис. 8), чем с обусловленными наследственностью различиями, обеспечивающими условия для укоренения инвазии. Кроссы между линиями показывают, что более высокая устойчивость к *T. muris* (более быстрое освобождение от гельминтов) наследуется как доминантный признак; потомство F_1 характеризовалось таким же интервалом времени, необходимым для освобождения

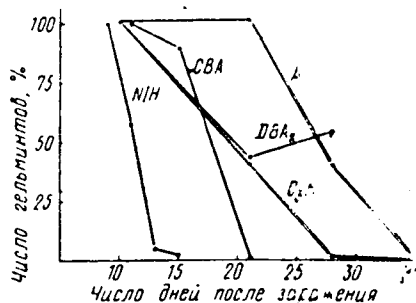


Рис. 8. Течение инвазий, вызванных экспериментальным заражением *T. muris* мышей разных инбредных линий.

от гельминтов, как и родительские линии с наиболее быстрым временем изгнания.

В этих опытах [355, 356] наблюдали, что самая устойчивая к *T. muris* линия мышей реагирует на более низкий порог инвазии, чем более слабо реагирующая линия. Это наблюдение наводит на мысль, что здесь может иметь место генетический контроль за уровнем, при котором узнавание антигена становится эффективным, и что антиген может участвовать в одной или обеих стадиях процесса изгнания, то есть в начальной (контролируемой антителами) или в последующей фазе (контролируемой лимфоидными клетками) [357]. Альтернативный (или дополнительный) контроль может осуществляться до некоторой степени и в период образования антител во время начальной фазы. Изменение способности наращивать контролируемую антителами ответную реакцию объясняет ряд различий во времени изгнания гельминтов у мышей отдельных линий. Так, у мышей линии NIH, освобождение от инвазии будет происходить менее чем за 15 дней, а у линии DBA₂ — более чем через 35 дней, если допустить, что, прежде чем произойдет ответ на уровне клетки, необходим определенный уровень антител. Это предположение подтверждается наблюдениями, в которых установлено, что изгнание гельминтов было ускорено у двух линий мышей, отличавшихся соответственно быстрым и более медленным освобождением от гельминтов при введении иммунной сыворотки [308].

Анализ базиса генетически обусловленной реактивности (восприимчивости) к *T. muris* также проводился на основании селекции линий мышей, выведенных из аутбредной популяции*. У не-отселекционированных особей этой популяции отсутствует способность к изгнанию из организма *T. muris*, что позволяет гельминтам достигать половой зрелости [354]. Этот признак легко определяется [358], и можно вести селекцию на восприимчивость и невосприимчивость и вывести отличающиеся друг от друга линии (табл. 11). Результаты селекции, как и данные по испытанию F₁ и потомства, полученного при обратном скрещивании, показали, что восприимчивость наследуется как доминантный признак и, по-видимому, находится под контролем небольшого числа генов. Как было указано, использование термина «невосприимчивый» (ареактивный) в отношении мышей, которые не изгоняли из кишечника *T. muris*, не означает полного отсутствия ответа на инвазию. Так как известно, что процесс освобождения организма от *T. muris* представляет собой серию взаимосвязанных иммунологических явлений, невосприимчивость как фенотипический признак может быть связана с дефектами на отдельном этапе процесса от-

* Имсеется в виду популяция мышей Schofield.— Прим. ред.

Таблица 11. Селекция на восприимчивость (ареактивность) и устойчивость (реактивность) к *Trichuris muris* в линии рандоминизированно разводимых мышей аутбредной популяции [358]

| Генерация* | Ареактивная линия | | Реактивная линия | |
|----------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|
| | число мышей в опыте | число ареактивных особей, % | число мышей в опыте | число реактивных особей, % |
| Родители | 36 | 28 | 36 | 72 |
| S ₁ | 19 | 30 | 39 | 95 |
| S ₂ | 41 | 27 | 52 | 100 |
| S ₃ | 79 | 75 | 20 | 100 |
| S ₄ | 47 | 79 | 25 | 100 |
| S ₅ | 40 | 88 | 13 | 100 |
| S ₆ | 20 | 75 | 76 | 100 |

* Из 83 мышей F₁, проверенных в опыте, устойчивых к данной инвазии было 92%.

ветной реакции на инвазию. Инвазированные невосприимчивые мыши продуцируют циркулирующие антипаразитарные антитела [353], и, как показано с помощью сыворотки, полученной из крови таких явно инвазированных мышей, иммунитет передается неинвазированным реципиентам [359]. Эти наблюдения могут навести на мысль, что невосприимчивые к инвазии мыши названной аутбредной популяции имеют дефект вырабатываемого в клетке компонента изгнания, однако равным образом возможно, что у этих мышей образование адекватных уровней защитных антител задерживается до того периода, когда гельминты уже больше не могут быть подвержены действию антител. Попытки решить этот вопрос путем переноса лимфоцитов облученным мышам-реципиентам или гибридам, полученным от скрещивания восприимчивых особей с невосприимчивыми, не имели успеха, и исходная невосприимчивая линия погибла из-за неправильных условий разведения.

Известно также, что внутривидовая изменчивость ответной реакции встречается у мышей, инвазированных *Trichinella spiralis*.

Хотя различия в процессе инвазии у этого хозяина очевидны из данных многих исследований [361], только недавно установлена роль факторов, относящихся к особенностям хозяина, а не к условиям экспериментов. Имеются сведения [93] о различиях в интенсивности изгнания гельминтов у двух линий мышей. В отдельных деталях была изучена [361] ответная реакция инбредной НИН линии мышей, у которых, как и в случае с *T. muris*, быстро развивался иммунитет и начиналось изгнание взрослых *T. spiralis* примерно через 10 дней, то есть значительно раньше, чем почти у всех особей других линий, кроме особей обычных однопометных безволосых мышей [298]. Исследование было проведено

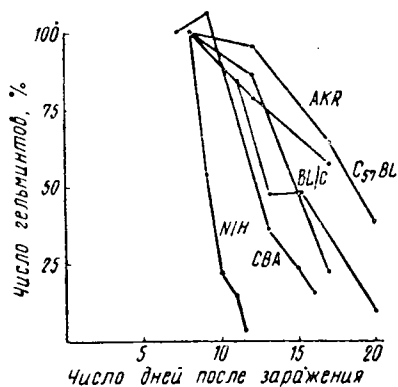


Рис. 9. Течение инвазий у мышей инбредных линий при экспериментальном заражении *Trichinella spiralis*.

на ряде линий мышей и было выявлено, что существует спектр иммунной восприимчивости как между инбредными линиями (рис. 9), так и внутри рэндомизированно разводимых линий. В предварительных экспериментах по разведению установлено, что скорость изгнания из организма этих гельминтов наследуется как доминантный признак, так же как и в отношении *T. muris*.

Хотя иммунологические и генетические механизмы, лежащие в основе изменчивости ответной реакции у мышей различных линий к *T. spiralis*, все еще не выяснены, однако сделана попытка

определить, будет ли иммунитет к этому виду коррелировать с генетическим контролем образования антител. В опытах [268] наблюдали за течением инвазии у мышей двух линий, среди особей которых в течение многих генераций вели селекцию по уровням образования антител. Хотя между этими двумя линиями заметные различия в анафилактической, контролируемой антителами реакции были очевидны, никаких других различий в подсчете личинок, выделенных из мышц, установлено не было. Поэтому сделано заключение о том, что антитела не включаются в процесс развития иммунитета против *T. spiralis*. Однако в задачи эксперимента не входило проведение какого-либо сравнения показателей подсчета выделенных взрослых гельминтов.

Позднее взаимосвязь между анафилактическим, контролируемым антителами ответом и иммунитетом к *T. spiralis* изучалась у мышей ряда линий [268]. Особи разных линий давали различную реакцию образования реактивных антител в ответ на заражение; среди особей четырех линий, представленных мышами с высокой и низкой чувствительностью, отмечены различия в показателе подсчета взрослых гельминтов, выделенных спустя 7 дней после заражения. У всех линий были сходные, хотя и замаскированные внутригрупповыми различиями показатели освобождения организма от гельминтов, и авторы пришли к выводу, что не существует никакой корреляции в показателях освобождения от гельминтов и образованием реактивных антител. Однако была обнаружена обратная корреляция между уровнем образования реактивных антител и показателем подсчета выделенных из мышц

личинок; мыши линии SJL имели самый низкий уровень *IgE* и самый высокий показатель числа выделенных личинок, у мышей линии DBA отмечена обратная картина. Авторы не пришли ни к какому выводу относительно возможной причинной взаимосвязи. Как и в предварительных исследованиях по анафилактическим ответам, была очевидной связь с H-2-типом антигенов, однако интересно заметить, что в этом случае устанавливали связь, используя комплексный и неидентифицированный антиген (экстракт из личинок *T. spiralis*).

В противоположность *T. muris* и *T. spiralis* нематода *Nematospiroides dubius* не вызывает у мышей при первичном заражении спонтанной реакции, направленной на изгнание гельминтов, хотя развитие иммунитета может стимулироваться первичным заражением и рядом приемов вакцинации. Тем не менее ярко выраженная внутривидовая изменчивость известна в этой системе и ее изучению уделяют большое внимание.

Детальное изучение первичных инвазий у двух инбредных линий мышей было проведено еще в 1943 г. [329]. Молодые (32-дневные) животные были инвазированы, и у мышей линии A-W отмечена как более высокая приживаемость инвазии, так более высокая смертность по сравнению с мышами линии C57. После заражения 500 личинками все особи линии C57 погибли через 18 дней, тогда как ни одна мышь линии A-W не погибла в течение 32 дней. Различия в приживаемости взрослых гельминтов были значительными, но не разительными: $478 \pm 2,5$ и $444 \pm 2,8$ соответственно. Мыши старшего, 5-месячного возраста противостояли инвазии намного лучше, и только две из 26 мышей линии A-W погибли, однако в этом случае приживаемость взрослых гельминтов была выше у мышей линии C57 ($459 \pm 2,1$), чем у особей A-W ($411 \pm 3,6$). Наблюдалось [329], что нахождение личинок в слизистой кишечника было продолжительнее у мышей линии A-W, чем у особей C57, и этим можно объяснить различия в смертности мышей, так как время нахождения личинок в слизистой связано с ярко выраженной тканевой реакцией. Поэтому ясно, что резистентность к *N. dubius* может быть измерена или способностью к выживанию под влиянием инвазии в определенный период, или снижением числа взрослых гельминтов; не обязательно, чтобы оба показателя совпадали.

Подобные наблюдения сделаны в других опытах [191, 192]. При сравнительном изучении мышей пяти линий [192] обнаружены значительные различия в устойчивости к патогенным воздействиям инвазии. Заражение 600 личинками приводило к гибели 50% поголовья (LD_{50}); у наиболее восприимчивых мышей линии C3H — в течение 14 дней, а у наиболее резистентных особей линии Webster — в течение 40 дней. Не отмечено значительных различий показателя взрослых гельминтов, прижившихся у мышей этих двух

линий, однако у мышей линии СЗН гельминты паразитировали дольше. Потомство F₁, полученное при скрещивании мышей линий СЗН и Webster, обладало более высокой резистентностью к инвазии (меньше мышей погибло), чем в любой из родительских линий.

На основании гистопатологических данных [191] исследователь пришел к заключению, что мышцы линии СЗН обладали «врожденной инвалидизацией» благодаря более низкой резистентности тканей к механическим и химическим воздействиям со стороны личинок и более слабому цитопозу ретикулоэндотелиальных клеток в процессе заживления. Однако отдельные данные этих опытов позволяют предположить, что различие было истинным. У мышей линии СЗН обнаружена заметная инфильтрация полиморфноядерных лейкоцитов только в течение первых 24 ч после заражения, а заживление поврежденных участков наступало на 3 дня раньше, чем у мышей линии Webster. Таким образом, возможно, что более высокая резистентность, то есть более быстрая и обширная ответная реакция на инвазирование личинками, влечет за собой более высокую смертность, а более низкая устойчивость способствует выживанию. Однако очевидно, что определенный процент гибели также связан с популяцией взрослых гельминтов и причины, лежащие в основе различной гибели мышей, пораженных одинаковым числом гельминтов, нелегко обнаружить.

Иммунитет на инвазию *N. dubius* можно стимулировать с помощью повторного заражения, однако мыши разных линий проявляют значительную изменчивость к уровню полученной защиты и к числу необходимых иммунизирующих заражений [74]. В отдельных линиях, полученных от кросса аутбредных особей ICR/CD₁ и инбредных Balb/c, развивался сильный иммунитет только после двукратного заражения, в то время как особям других линий требовалось по крайней мере трехкратное заражение. Аналогичное расположение показателей изменчивости у разных линий было очевидным, когда мышей иммунизировали путем подкожного или внутрибрюшинного введения вакцины, приготовленной из неактивных личинок гельминта, однако у одной линии (СЗН/HEJ) иммунитет совсем не развивался.

Результаты опытов [74] по ряду вопросов противоречат результатам, представленным другими исследователями. В исследовании [297] не удалось стимулировать развитие иммунитета при подкожном введении субстрата прошедших линьку личинок у особей двух инбредных линий (С57В1/6J и Balb/c), но удалось достичь высоких уровней защиты в опыте на аутбредных швейцарско-вебстерских мышах. Было предложено два объяснения отсутствия ответа у инбредных мышей — или то, что мыши были ареактивны после вакцинации избыточным количеством субстрата личинок, или что осо-

би этих линий имели тканевые антигены, которые перекрестно реагировали с антигенами, присутствующими в субстрате личинок *N. dubius*. Позднее [198] было показано, что особей линий C57Bl/6J и Balb/c можно иммунизировать путем повторного заражения через рот, как это было сделано и в первоначальном опыте [74]. Следовательно, различие между линиями мышей заключается в способности этих животных вырабатывать иммунитет при подкожном заражении.

Имеется сообщение [209] об успешной иммунизации мышей четырех аутбредных линий при проведении прерванной первичной инвазии и отмечены различия как в установлении иммунизирующей инвазии, так и в степени стимулируемой резистентности. Однако автору этого сообщения не удалось стимулировать какую-либо резистентность к заражению у пяти инбредных линий. Вероятно, существует внутривидовая изменчивость ответной реакции хозяина к *N. dubius*, но она не всегда обнаруживается исследователями. Из факторов, которые могут завуалировать проявление внутривидовой изменчивости, условия содержания животного и изменения в популяции паразита имеют, по-видимому, важное значение. Сопутствующие инвазии могут резко изменять реактивность к *N. dubius*, и известно, что условия культивирования паразита заметно влияют на вирулентность и иммуногенность [140].

Селективное разведение лабораторных грызунов с целью выведения резистентных и восприимчивых линий, особенно к заражению нематодами, проведено в двух системах, помимо описанной выше системы мышь — *T. murius*. У аутбредных морских свинок обнаружена значительная изменчивость иммунного ответа на заражение *Trichostrongylus colubriformis*. В целях изучения механизмов иммунитета использовали селективное разведение для получения линий, резко отличающихся по иммунному ответу [296]. В настоящее время известны результаты селекции по четырем поколениям, и они указывают на различия между двумя линиями по такому показателю, как общее число яиц, выделяемых с калом (рис. 10). Выделение взрослых гельминтов наблюдали также у животных третьей и четвертой генерации. Никаких различий по числу гельминтов не было выявлено в группах свинок, убитых через 7 дней. Однако впоследствии было отмечено резкое снижение числа гельминтов у животных резистентной линии. У животных восприимчивой линии не было обнаружено снижения числа гельминтов вплоть до третьей недели; среднее число гельминтов у них на 14-й и 21-й день после заражения составило 1000 и 39,8 по сравнению с 263 и 1,4 у резистентных животных.

Известно, что изгнание *T. colubriformis* из организма у морских свинок включает реакцию гиперчувствительности, за которую ответственны амины, и имеется четкое доказательство непосред-

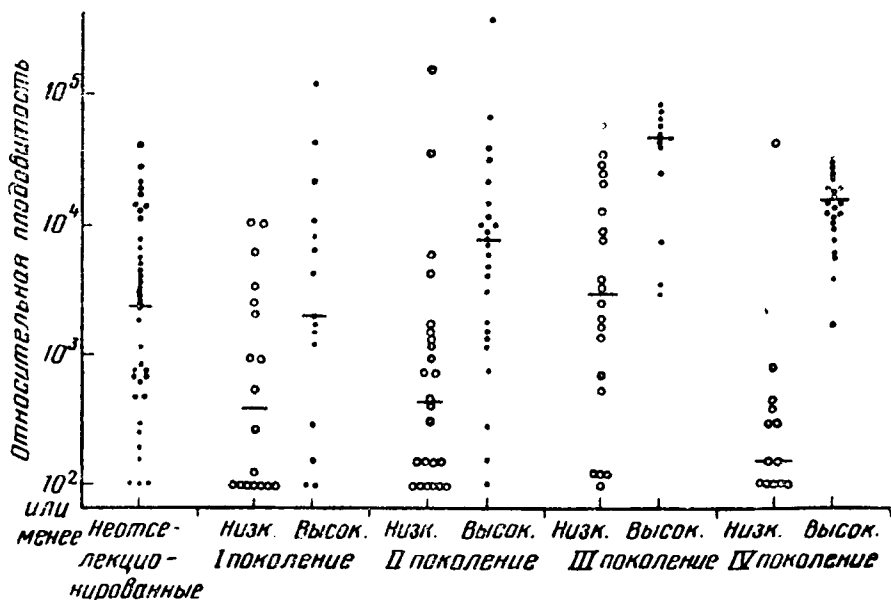


Рис. 10. Отбор на восприимчивость и устойчивость морских свинок к заражению *Trichostrongylus colubriformis*. Цифры указывают на относительную плодовитость гельминтов (число яиц в 1 ч (кала×дни) у отдельных животных из двух селекционных линий [296].

венного влияния этих соединений на гельминтов. Следовательно, генетически детерминированные различия во времени изгнания гельминтов из организма хозяина могут указывать на существование контроля над образованием гиперчувствительности к антигенам гельминта. Было показано [296], что различие в восприимчивости между двумя отселекционированными линиями снижалось, если организм животных обediaлся Т-лимфоцитами в результате тимэктомии и обработки антилимфоцитарной сывороткой, хотя обе линии обнаруживали повышенную восприимчивость.

Отбор крыс на восприимчивость к *Brugia pahangi* проводился [338] с целью получения лабораторной модели для изучения филяриатоза. Родительское стадо состояло из рэндомизированно отобранных белых крыс, и селективное разведение вели на протяжении пяти генераций, используя, насколько это было возможно, пары животных, обнаруживающих положительную микрофиляремию. В результате отбора имело место значительное увеличение процента животных, у которых после заражения развитие инвазии шло до стадии взрослых гельминтов (от 16 до 71%), но более слабое увеличение отмечено в проценте животных с положительной

микрофиляремией (от 12 до 29). Даже после получения четырех генераций особи с положительной микрофиляремией оказались в потомстве, полученном от родителей с отрицательной микрофиляремией. Высказано предположение о том, что контроль за восприимчивостью носит многофакторный характер и влияет на иммунологические механизмы резистентности. В другом исследовании [105] применили дифференциальный подход к проблеме выявления подходящего лабораторного штамма хозяина. В данном исследовании наблюдали за течением инвазии, вызванной *B. pahangi*, у крыс ряда линий. Было обнаружено, что три линии были сильно восприимчивы к инвазии, две — умеренно восприимчивы и одна линия была резистентной; крысы давали отрицательную реакцию как на микрофилярмию, так и на наличие взрослых гельминтов. В повторном эксперименте, в котором было использовано большее число крыс, восприимчивость крыс линии Lewis была подтверждена, но не была подтверждена абсолютная резистентность крыс линии Buffalo, хотя они оказались значительно менее восприимчивыми, чем крысы линии Lewis.

Как и в отношении многих других примеров внутривидовой изменчивости, природа различий между линиями крыс; восприимчивых или устойчивых к филяридам, неизвестна. Хотя исследователи [338] высказали предположение, что иммунологические факторы являются важными, однако не исключена роль врожденных факторов. Было показано [376], например, что у мышей разных штаммов, инвазированных *Litomosoides carinii*, имели место очень значительные различия в показателе подсчета числа личинок, которые успешно мигрировали из участка заражения в плевральную полость. Так как о механизме иммунитета к филяридозной инвазии известно очень мало, то о механизмах, которые могут быть под генетическим контролем, можно только догадываться.

В. ПАРАЗИТИРУЮЩИЕ ЧЛЕНИСТОНОГИЕ

Известно, что эктопаразитические кровососущие членистоногие вызывают ряд изменений в коже хозяина [37] и во многих случаях делают организм хозяина неподходящим для их дальнейшего питания, то есть хозяин приобретает резистентность. Иммунологические реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, иницированные антигенами, присутствующими в слюне и других секретах паразита, являются главными компонентами таких изменений [342, 285, 7, 382]. Данные этих исследований говорят о том, что многочисленные зарегистрированные примеры внутривидовой изменчивости ответной реакции при инвазировании членистоногими включают генетически детерминированную изменчивость иммунной реактивности (табл. 12).

Таблица 12. Взаимосвязи хозяин (позвоночные)— паразит, показывающие генетически детерминированную внутривидовую изменчивость восприимчивости и резистентности

| Паразит | Хозяин | Источник |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|
| Членистоногие | | |
| Пауки | | |
| Иксодовые клещи | Крупный рогатый скот | [107] |
| <i>Boophilus microplus</i> | » » » | [383, 285, 283] |
| <i>Ornithonyssus sylviarum</i> | Птица домашняя | [136] |
| Насекомые | | |
| <i>Melophagus ovinus</i> | Овца | [243, 244] |
| <i>Polyplex serrata</i> | Мышь | [33, 67] |

Как известно, восприимчивость пород крупного рогатого скота к заражению клещами переменна; например, британские породы, такие как герефорды, фризы и шортгорны, инвазируются значительно сильнее, чем зебувидный тип скота или помеси зебу с британскими породами [285, 107, 288]. Хотя высказано предположение о том, что такие врожденные факторы, как особенности строения кожи и шерстного покрова, могут способствовать изменчивости [107]; другие исследователи не смогли обнаружить этой корреляции [383, 285]. Одним из детальных серийных исследований реакций животных на заражение клещами является работа [285], в которой изучалась устойчивость шортгорнов, зебу и помесей зебу×шортгорн к заражению клещом *Boophilus microplus*. В этом исследовании получены отдельные доказательства наличия врожденной устойчивости у зебу, однако было сделано заключение о том, что приобретенная устойчивость, проявляющаяся в развитии реакций гиперчувствительности на введение антигенов из слюны клеща, является наиболее важным элементом в устойчивости к заражению клещом. У шортгорнского скота приобретенная устойчивость была хуже выражена, чем у помесных животных, однако имела место значительная индивидуальная изменчивость внутри каждой породы. В одном из исследований [383] указано на индивидуальные различия в устойчивости, а в другом [288], проведенном по устойчивости крупного рогатого скота к *Boophilus microplus*, сделано заключение о том, что каждое животное способно развивать специфический уровень резистентности, в соответствии с которым приживалось определенное число клещей, и что на приобретение иммунитета влияет уровень резистентности, который достигается очень быстро. Этот исследователь [288] привел данные о том, что уровень резистентности у отдельных особей является наследуемым признаком.

Также описана внутривидовая изменчивость ответной реакции хозяина на паразитических насекомых. В ряде опытов [243, 244] наблюдали, что отдельные овцы различаются по своей способности проявлять резистентность к рунцу овечьему (*Melophagus ovinus*), что вновь подтвердило, что резистентность была приобретена в результате изменений в коже хозяина в процессе инвазии, вызванной паразитом. Детальные данные об исследовании резистентности и изменчивости в линиях мышей, инвазированных вошью *Polyplax serrata*, были приведены в двух сообщениях [33, 67]. В норме мыши способны контролировать уровень заражения путем чистки кожи и шерстного покрова, однако когда у них удаляли конечности, то развивалась тяжелая форма заболевания. Характерно, что инвазия дает картину увеличения и последующего снижения популяции вшей. В проведенных опытах было отмечено, что когда группы белых мышей (линия RML) с удаленными конечностями были заражены, в каждой из них были отдельные особи, у которых развивались тяжелые по форме и продолжительные по времени инвазии, а также особи, которые только поддерживали низкие по численности, временные популяции этих паразитов. В одном из этих опытов [67] изучали инвазии у мышей ряда линий и были отмечены значительные различия в восприимчивости по достигнутому уровню заражения и числу погибших мышей (рис. 11). Было обнаружено, что мыши линии С57В1 были наиболее восприимчивы, так как среди них отмечен высокий процент гибели. Исследователи показали, что у мышей после лечения инсектицидами устойчивость к реинвазии не развивалась.

Пути наследования резистентности изучали путем скрещивания мышей восприимчивых и резистентных линий; при этом было показано, что резистентность наследовалась как доминантный признак [67].

В непродолжительном эксперименте по селекции с использованием резистентных мышей линии RML не удалось показать повышения резистентности у потомства; изучены были только две генерации. Результаты экспериментов по разведению дают основание предположить о существовании полигенного контроля у многих линий.

Природа устойчивости к *Polyplax* не была установлена, однако было показано [33], что устойчивость, по-видимому, проявляется в большей степени локально (на месте заражения) и не затрагивает организм в целом. Было принято во внимание, что изменения окружающих условий, например накопление детрита, не были главными факторами в развитии устойчивости; по-видимому, в процесс должна включаться иммунологически обусловленная устойчивость. Интересно отметить, что генетически детерминированная изменчивость ответной реакции мышей к *Polyplax* была оче-

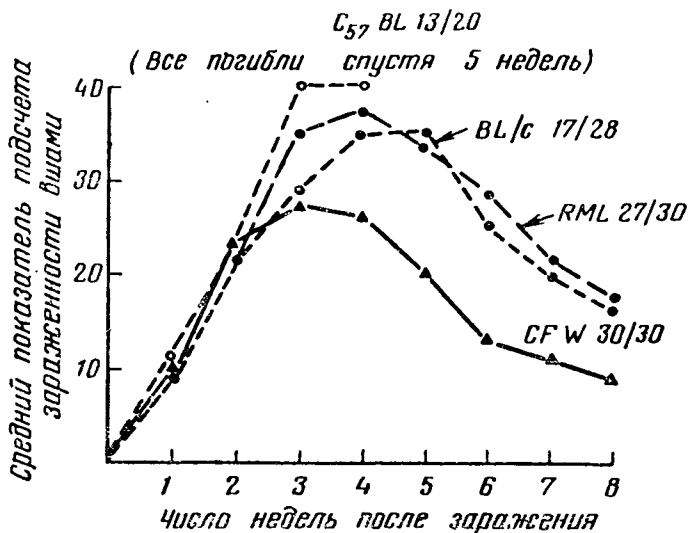


Рис. 11. Восприимчивость мышей разных линий к заражению вшами *Polyplax serrata*. Цифры в числителе после каждой линии указывают на число выживших вшей, а в знаменателе — на общее число инвазированных.

Показатели подсчета зараженности вшами получены при использовании произвольной шкалы в соответствии с которой: 10 — редко, 20 — от мало до умеренно, 30 — много и 40 — очень много [67].

видной только при невозможности чистки кожи и шерстного покрова, существенного неспецифического защитного механизма.

Если реакции гиперчувствительности являются фактором, лежащим в основе резистентности и в соответствии с этим изменчивости, то тогда имеется ряд уровней, на которых может действовать генетический контроль: от Т-клеточной функции до фагоцитарной активности и активности клеток, выделяющих амины. Неспецифический дефект в регулировании гиперчувствительности под влиянием антител, вероятно, может иметь место, особенно у людей; часто наблюдается, что отдельные лица очень сильно различаются по аллергическому ответу на укусы эктопаразитов [37].

ВИИ. ВЫВОДЫ — ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИВИДОВОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ НА ЗАРАЖЕНИЕ

Основная цель данного обзора — обосновать, по возможности полнее, встречаемость генетически детерминированной внутривидовой изменчивости ответной реакции хозяина на заражение пара-

зитами и указать на некоторые факторы, благодаря которым может осуществляться генетический контроль. Однако существование и повсеместность распространения феномена поднимают вопрос о его причастности ко многим аспектам паразитологии, и обзор будет неполным, если некоторые из них не будут кратко рассмотрены.

Экология паразитов. Известно сравнительно мало факторов, которые регулируют динамику популяций, а роли иммунных реакций в детерминировании общих уровней трансмиссии и заражения не уделяется большего внимания [44, 176, 360]. Однако имеются ограниченные данные о том, что у особей диких популяций хозяев могут развиваться уровни иммунитета, сравнимые с уровнями, обнаруживаемыми у лабораторных животных [32, 366], и, таким образом, особи, которые по какой-либо причине неспособны реагировать на инвазию, должны играть важную роль в трансмиссии и выживании паразита. Изменчивость ответной реакции может иметь физиологическую основу и поэтому является очевидной в пределах групп популяций хозяина, определяемых возрастом, полом и статусом воспроизводства, или иметь генетическую основу и поэтому распространяться во всей популяции. Так как дикие популяции состоят из аутбредных особей, разумно допустить, что они будут проявлять степень изменчивости в иммунной реактивности, которую проявляют лабораторные популяции, и это предположение подтверждается экспериментальными заражениями диких мышей *Taenia taeniaeformis* [110] и *Trichuris muris* [32] и оленьей мыши *Hymenolepis citelli* [366]. Существование генетической детерминированной пониженной реактивности и отсутствие реактивности к заражению могут быть важными факторами в распространении популяций паразитов, когда большинство паразитов обнаруживается у малого числа инвазированных хозяев. Это также может помочь наиболее полно объяснить природу многих паразитарных инвазий, таких как инвазии у мелких грызунов, так как трансмиссия должна быть наиболее эффективной только среди инвазированных особей. Вероятность этого обсуждалась [366] в плане доказательства изменчивости ответной реакции хозяина — оленьей мыши к *Hymenolepis citelli*, и это предположение рассматривалось как одно из ряда объяснений наиболее частого распространения *Capillaria hepatica* [182].

Эволюционные аспекты. Существование внутривидовых различий в устойчивости и восприимчивости имеет значение для эволюции обоих членов цепи хозяин — паразит. О значении паразитов в поддержании полиморфизма в популяции хозяина уже упоминалось, и этот вопрос в отдельных деталях обсуждался еще в одной работе [77]. Там, где селекция с участием паразитов идет интенсивно, устойчивые генотипы могут распространиться по всей

популяции [290, 28]. Равным образом паразит способен реагировать на сильное влияние отбора и выживание менее устойчивых особей популяции, резистентных в других отношениях, может привести к эволюции штаммов, которые не отвергаются хозяином.

Одним из следствий этого взаимодействия является эволюция штамм — линейная специфичность при некоторых взаимосвязях хозяин — паразит, например шистосомы у их промежуточных хозяев, однако могут быть и другие примеры расширения ряда инвазируемых хозяев.

Экспериментальные исследования по иммунитету. Внутривидовая изменчивость ответной реакции к инвазиям подчеркивает значение использования строго определенных линий вида хозяина и отбора (селекции) животных, чьи иммунологические характеристики подходят для экспериментального решения вопроса. Использование инбредных животных, где возможно, снижает некоторую вариабельность наследования в экспериментальных системах хозяин — паразит и исключает одну из трудностей в выявлении дифференцированных ответов, особенно там, где качественные или количественные различия малы. Если нет возможности использовать инбредные линии, то следует принять во внимание четко выраженные различия в ответной реакции на заражение между аутбредными животными. В равной мере при установлении различий между линиями животных в устойчивости или восприимчивости следует остерегаться экстраполяции результатов, полученных на животных одной отдельной линии. Параметры, которые определяют ответные реакции на заражение, являются скорее обычными характерными особенностями линии, а не вида хозяина и должны быть установлены для каждого используемого вида.

Знание наследственной природы внутривидовой изменчивости дает возможность селективного выведения линий животных с четко дифференцированными ответами на определенную инвазию и позволяет проанализировать механизмы, лежащие в основе устойчивости.

Как показано в данном обзоре, такой подход используется применительно к большому ряду паразитов у беспозвоночных и позвоночных хозяев. Кроме того, в настоящее время имеется возможность использования в качестве экспериментальных хозяев животных с широким рядом генетически детерминированных иммунологических особенностей. Использование безволосых мышей в качестве хозяина, у которого отсутствует Т-клеточная реактивность, является исключительным примером; можно также указать на использование в последнее время новых линий мышей, выведенных в лаборатории Бюджи [39, 40]. Эти линии мышей характеризуются высоким и низким уровнями образования антител при иммун-

ных ответах на заражение *Trypanosoma cruzi* [177] и *Trichinella spiralis* [268].

Контроль за паразитарными болезнями. На симпозиуме, посвященном вопросу будущего нематодологии, один из исследователей [336] заметил: «Кажется невероятным, что мы долгое время пренебрегали изучением генетики хозяина при его заражении паразитическими нематодами. В животноводстве, например, разведение линий, более устойчивых к нематодам, надо полагать, дело более стоящее, чем лечение антигельминтиками». Это высказывание в основном не получило поддержки, так как есть ряд причин, мешающих выведению устойчивых линий. Возможно, что основным препятствием является необходимость обязательной экономической целесообразности выведения линий животных, резистентность к паразиту которых связывается с другими показателями качества, такими как рост шерсти, надой молока и мясная продуктивность. Тем не менее полученные данные о том, что существуют генотипы, обладающие устойчивостью к таким имеющим экономическое значение паразитарным заболеваниям, как кокцидиоз, трипанозомоз и гемонхоз, заслуживают широкой проверки. Удивительно мало известно о базе резистентности у животных различных генотипов, и анализ участвующих иммунологических факторов может быть полезен как для понимания патогенеза заболевания, так и для решения, будет ли возможно путем гибридизации или селекции передать устойчивость другим линиям животных, обладающих полезными признаками.

В медицинской паразитологии знание и понимание основы расовой и индивидуальной изменчивости в восприимчивости будут способствовать развитию эффективных химиотерапевтических или иммунологических мер контроля заболеваний. Важной и пока еще относительно неизученной областью является связь генетически детерминированной иммунной реактивности и паразитарной инвазии у отдельных лиц по мере развития патологических изменений. В данном случае понимание этой связи может способствовать правильному выбору мероприятий, предназначенных для снижения тяжести таких изменений.

Как показывает этот обзор, проведено много исследований по вопросу внутривидовой изменчивости восприимчивости и устойчивости к паразитарной инвазии, однако приведено относительно мало анализов механизмов контроля или средств экспрессии такой изменчивости. Если путем привлечения внимания к обсуждаемому аспекту взаимосвязи хозяин — паразит данный обзор стимулирует интерес и дальнейшие исследования, то он послужит полезной целью, как несомненно и то, что понимание природы внутривидовой изменчивости может расширить возможности научного поиска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ackert J. E. (1942). Natural resistance to helminthic infections. *Journal of Parasitology* 28, 1—24.
2. Ackert J. E., Wilmoth J. H. (1934). Resistant and susceptible strains of white Minorca chickens to the nematode, *Ascaridia lineata* (Schneider). *Journal of Parasitology*, 20, 323—324.
3. Ackert J. E., Eisenbrandt L. L., Glading B., Wilmoth J. H. (1933). On the comparative resistance of six breeds of chickens to the nematode *Ascaridia lineata* (Schneider). *Journal of Parasitology*, 20, 127.
4. Ackert J. E., Eisenbrandt L. L., Wilmoth J. H., Glading B., Pratt I. (1935). Comparative resistance of five breeds of chickens to the nematode *Ascaridia lineata* (Schneider). *Journal of Agricultural Research*, 50, 607—624.
5. Ackert J. E., Pratt I., Freeman A. E. (1936). Resistant and susceptible groups of white leghorn to the nematode *Ascaridia lineata* (Schneider). *Anatomical Records*, 67, (1 Suppl) 130.
6. All-Khan Z. (1974). Host-parasite relationship in echinococcosis. I. Parasite biomass and antibody response in three strains of inbred mice against graded doses of *Echinococcus multilocularis* cyst. *Journal of Parasitology*, 60, 231—235.
7. Allen J. R. (1973). Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. *International Journal of Parasitology*, 3, 195—200.
8. Allison A. C. (1954). Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malaria. *British Medical Journal*, 1, 290—294.
9. Allison A. C. (1957). Malaria in carriers of the sickle-cell trait and in newborn children. *Experimental Parasitology*, 6, 418—447.
10. Allison A. C. (1963). Inherited factors conferring resistance to protozoa. In "Immunity to Protozoa" (P. C. C. Garnham A. E. Pierce, I. Roitt, eds), pp. 109—122. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
11. Allison A. C. (1964). Polymorphism and natural selection in human populations. *Cold Spring Harbor Symposium of Quantitative Biology*, 29, 137—149.
12. Allison A. C. (1963). Genetic factors in resistance against virus infections. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 17, 280—294.
13. Allison A. C. (1975). Interactions of genetic predisposition, acquired immunity and environmental factors in susceptibility to disease. In "Man-made Lakes and Human Health" (N. F. Standley and M. P. Alpers, eds), pp. 401—420. Academic Press, London and New York.
14. Allonby E. W., Urquhart G. M. (1973). Self-cure of *Haemonchus contortus* under field conditions. *Parasitology* 66, 43—53.
15. Allonby E. W., Urquhart G. M. (1976). A possible relationship between haemonchosis and haemoglobin polymorphism in Merino sheep in Kenya. *Research in Veterinary Science*, 20, 212—214.
16. Alper C. A., Rosen F. S. (1971). Genetic aspects of the complement system. *Advances in Immunology* 14, 251—290.

17. Alper C. A., Rosen F. S. (1974). The role of complement *in vivo* as revealed by genetic defects. In "Progress in Immunology II" (L. Brent and H. Holborow, eds), Vol. I, pp. 201—208. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
18. Alpers J. H., Steward M. W., Soothill J. F. (1972). Differences in immune elimination in inbred mice. The role of low affinity antibody. *Clinical and Experimental Immunology*, 12, 121—132.
19. Altaif K. I. "Genetic resistance of helminth infections in sheep". Ph.D. Thesis, University of Glasgow.
20. Altaif K. I., Dargie J. D. (1976). Genetic resistance of sheep to *Haemonchus contortus*. "Proc. Int. Symp. in Nuclear Techniques in Animal Production and Helath". pp. 449—462. I. A. E. A., Vienna.
21. Amsbaugh D. F., Hansen C. T., Prescott B., Barthold D. R., Baker P. J. (1972). Genetic control of the antibody response to type III Pneumococcal polysaccharide in mice. I. Evidence that an X linked gene plays a decisive role in determining responsiveness. *Journal of Experimental Medicine*, 136, 931—949.
22. Armerding D., Katz D. H., Benacerraf B. (1974). Immune response genes in inbred rats. II. Segregation studies of the GT and GA genes and their linkage to the major histocompatibility locus. *Immunogenetics*, 1, 340—351.
23. Arnold R. M. (1948). Resistance to tick-borne disease. *Veterinary Record*, 60, 426.
24. Bang F. B., Warwick A. (1960). Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*, 46, 1065—1075.
25. Barbosa F. S., Barreto A. C. (1960). Differences in susceptibility of Brazillian strains of *Austratorbis glabratus* to *Schistosoma mansoni*. *Experimental Parasitology*, 9, 137—140.
26. Barnett S. F. (1963). The biological races of the bovine *Theileria* and their host-parasite relationship. In "Immunity to Protozoa". P. C. C. Garnham A. E. Pierce and I. Roitt, eds.), pp. 180—195. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
27. Barr R. A. (1975). Evidence for genetical control of invertebrate immunity and its field significance. In "Invertebrate Immunity" K. Maramorosch and R. E. Shope eds), pp. 129—135. Academic Press, London and New York.
28. Bartlett B. R., Ball J. C. (1966). The evolution of host suitability in a polyphagous parasite with special reference to the role of parasite egg encapsulation, *Annals of the Entomological Society of America*, 59, 42—45.
29. Bash P. F. (1975). An interpretation of snail-trematode infection rates: specificity based on concordance of compatible phenotypes. *International Journal of Parasitology*, 5, 449—452.
30. Basch P. F. (1976). Intermediate host specificity in *Schistosoma mansoni*. *Experimental Parasitology*, 39, 150—169.
31. Backett E. B., Macdonald W. W. (1971). The survival and development of subperiodic *Brugia malayi* and *B. pahangi* larvae in a selected strain of *Aedes aegypti*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, 339—346.
32. Behnke J. M., Wakelin D. (1973). The survival of *Trichuris muris* in wild populations of its natural hosts. *Parasitology*, 67, 157—164.
33. Bell J. F., Clifford C. M., Moore G. J., Raymond G. (1966). Effects of limb disability on lousiness in mice. III Gross aspects of acquired resistance. *Experimental Parasitology*, 18, 49—60.
34. Benacerraf B., Dorf M. (1974). Genetic control of specific immune responses. In "Progress in Immunology II" (L. Brent and J. Holborow, eds), Vol. 2, pp. 181—191. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.

35. Benaceraff B., Katz D. H. (1975). The histocompatibilitylinked immune response genes. *Advances in Cancer Research*, 21, 121—173.
36. Benacerraf B., McDevitt H. O. (1972). Histocompatibilitylinked immune response genes. *Science, New York*, 175, 273—279.
37. Benjamini E., Feingold B. F. (1970). Immunity to arthropods. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 1061—1134. Appleton-Century-Crofts, New York.
38. Biggs P. M., Long P. L., Kenzy S. G., Rootes D. G. (1968). Relationship between Marek's disease and coccidiosis. II. The effect of Marek's disease on the susceptibility of chickens to coccidial infection. *Veterinary Record*, 83, 284—289.
39. Biozzi G., Asofsky R., Lieberman R., Stiffel C., Mouton D., Benacerraf B. (1970). Serum concentrations and allotypes of immunoglobulins in two lines of mice genetically selected for "high" or "low" antibody synthesis. *Journal of Experimental Medicine*, 132, 752—764.
40. Biozzi G., Stiffel C., Mouton D., Bouthillier Y., Decreusefond C. (1971). Genetic regulation of the function of antibody producing cells. In "Progress in Immunology" (B. Amos, ed.), pp. 529—545. Academic Press, London and New York.
41. Blaese R. M., Strober W., Brown R. S., Waldmann T. A. (1968). The Wiskott-Aldrich syndrome, a disorder with a possible defect in antigen processing or recognition. *Lancet* *i*, 1056—1060.
42. Blanden R. V., Hapel A. J., Jackson D. C. (1976). Mode of action or Ir genes and the nature of T cell receptors for antigens. *Immunochemistry*, 13, 179—191.
43. Blomberg B., Geckeler W. R., Weigert M. (1972). Genetics of the antibody response to dextran in mice. *Science, New York*, 177, 178—180.
44. Bradley D. J. (1972). Regulation of parasite populations. A general theory of the epidemiology and control of parasitic infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66, 697—708.
45. Bradley D. J. (1974). Genetic control of natural resistance to *Leishmania donovani* in mice. *Nature, London*, 250, 353.
46. Bradley D. J., Kirkley J. (1972). Variation in susceptibility of mouse strains to *Leishmania donovani* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66, 527—528.
47. Bray R. S. (1958). The susceptibility of Liberians to the Madagascar strain of *Plasmodium vivax*. *Journal of Parasitology*, 44, 371—373.
48. Brewer G. J., Powell R. D. (1965). A study of the relationship between the content of adenosine triphosphate in human red cells and the course of falciparum malaria: a new system that may confer protection against malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 54, 741—745.
49. Brown K. N. (1976). Specificity on host-parasite interaction. In "Receptors and Recognition" (P. Cuatrecasas and M. F. Greaves, eds.), Vol. 1, pp. 118—175. Chapman and Hall, London.
50. Bruce-Chwatt L. J. (1965). Les souches de souris résistantes au *Plasmodium berghei*. *Annales de la Société Belge de Médecine tropicale*, 45, 299—312.
51. Bryceson A. D. M. (1975). Mechanisms of disease in leishmaniasis. Thirteenth Symposium of the British Society for Parasitology ("Pathogenic Processes in Parasitic Infection"). pp. 85—100. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
52. Buckley C. E., Dorsey F. C., Corley R. D., Ralph W. B., Woodbury M. A., Amos D. B. (1973). HL-A-linked human immune response genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 70, 2157—2161.
53. Campbell D. H. (1936). Active immunization of albino rats with protein

- fractions from *Taenia taeniaeformis* and its larval form *Cysticercus fasciolaris*. *American Journal of Hygiene*, 23, 104—113.
54. Campbell W. C. (1963). Spontaneous cure in *Trichuris muris* infections in albino mice and its suppression by cortisone. *Journal of Parasitology*, 49, 628—632.
 55. Cuperlovic K., Altaif K. I., Dargie J. D., Mulligan W. (1975). A possible relationship between haemoglobin polymorphism and the immune response of sheep. *Proceedings of the Second European Multicolloquium Parasitology (Trogir)*.
 56. Cepellini R. (1972). Associations between HL-A type and specific disease entities. In "Genetic Control of Immune Responsiveness" (H. O. McDewitt and M. Landy, eds.), pp. 356—357. Academic Press, London and New York.
 57. Challey J. R. (1966). Changes in adrenal constituents and their relationship to corticosterone secretions in chickens selected for genetic resistance and susceptibility to caecal coccidiosis. *Journal of Parasitology*, 52, 967—974.
 58. Champion L. R. (1954). The inheritance or resistance to cecal coccidiosis in the domestic fowl. *Poultry Science*, 33, 670—681.
 59. Chandler R. L. (1952). Comparative tolerance of West African N'dama cattle to trypanosomiasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 46, 127—134.
 60. Chandler R. L. (1958). Studies on the tolerance of N'dama cattle to trypanosomiasis. *Journal of Comparative Pathology*, 68, 253—260.
 61. Cheever A. W. (1965). A comparative study of *Schistosoma mansoni* infections in mice, gerbils, multimammate rats and hamsters. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14, 227—238.
 62. Cheever A. W., Powers K. G. (1972). *Schistosoma mansoni* infection on rhesus monkeys: comparison of the course of heavy and light infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 46, 301—309.
 63. Ciccarone P., Ferretti G., Gabriele F., Marconi C. (1973). [Development of larval forms of *Hydatigera taeniaeformis* in pre-irradiated mice.] *Parassitologia*, 15, 314—315. Abstracted in *Helminthological Abstracts* 1975, 55, 1886.
 64. Clark E. W., Ball G. H. (192). The free amino acids in the whole bodies of culicid mosquitoes. *Experimental Parasitology*, 1, 339—346.
 65. Clarke B. (1976). The ecological genetics of host-parasite relationships. Fourteenth Symposium of the British Society for Parasitology ("Genetic Aspects of Host-Parasite Relationships"). pp. 87—103. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
 66. Clarkson M. J. (1976). IgM in *Trypanosoma brucei* infection of different strains of mice. *Parasitology*, 73, viii.
 67. Clifford C. M., Bell J. F., Moore G. J., Raymond G. (1967). Effects of limb disability on lousiness in mice. IV Evidence of genetic factors in susceptibility to *Polyplax serrata*. *Experimental Parasitology*, 20, 56—57.
 68. Cohen S., Sadun E. H. (eds.) (1976). "Immunology of Parasitic Infections". Blackwell Scientific Publications, Oxford.
 69. Coutts W., Silva-Infunza F. (1957). Quoted by Honigberg, 1970.
 70. Cram E. B. (1940). Studies on oxyuriasis. XXIV Comparative findings in the white and negro races. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, 7, 31—35.
 71. Cram E.-B. (1943). Studies on oxyuriasis. XXVIII Summary and conclusions. *American Journal of Disease of Children*, 65, 46—59.
 72. Cuckler A. C. (1970). Coccidiosis and histomoniasis. In "Immunity to Parasitic Animals". (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 371—397. Appleton-Century-Crofts New York.

73. Curtis M. R., Dunning W. F., Bullock F. D. (1933). Genetic factors in relation to the etiology of malignant tumours. *American Journal of Cancer*, 17, 894—923.
74. Cypess R. H., Zidian J. L. (1975). *Helignosomoides polygyrus* (-*Nematosprioides dubius*): the development of self-cure and/or protection on several strains of mice. *Journal of Parasitology*, 61, 819—824.
75. Daly G. D., Hall W. T. K. (1955). A note on the susceptibility of British and some Zebu type cattle, to tick fever (Babesiosis). *Australian Veterinary Journal*, 31, 152.
76. Damian R. T. (1962). A theory of immunoselection for eclipsed antigens of parasites and its implications for the problem of antigenic polymorphism in Man. *Journal of Parasitology*, 48, (Sect. 2), 16.
77. Damian R. T. (1964). Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *American Naturalist*, 98, 129—149.
78. Darnell M. G., Koprowski H., Lagerspetz K. (1974). Genetically determined resistance to infection with Group B Arboviruses. I. Distribution of the resistance gene among various mouse populations and characteristics of gene expression. *Journal of Infectious Diseases*, 129, 240—247.
79. Davidson I., Stern K. (1954). Heterohaemoantibodies in inbred strains of mice. *Journal of Immunology*, 72, 216—223.
80. Debre P., Kapp J. A., Benacerraf B. (1975a). Genetic control of specific immune suppression. I. Experimental conditions for the stimulation of suppressor cells by the co-polymer L-glutamic acid ⁵⁰-L-tyrosine⁵⁰ (GT) in nonresponder Balb/c mice. *Journal of Experimental Medicine*, 142, 1436—1446.
81. Debre P., Kapp J. A., Dorf M. F., Benacerraf B. (1975b). Genetic control of specific immune suppression. II. H-2 linked dominant genetic control of immune suppression by the random copolymer L-glutamic acid ⁵⁰-L-tyrosine⁵⁰ (GT). *Journal of Experimental Medicine*, 142, 1447—1454.
82. de Souza C. M., Sauerbronn Maia L. C., Vaz N. M. (1974). Susceptibility to cutaneous anaphylaxis in bred strains of mice. *Journal of Immunology*, 112, 1369—1372.
83. Desowitz R. S. (1959). Studies on immunity and host-parasite relationships. I. The immunological response of resistant and susceptible breeds of cattle to trypanosomal challenge. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 53, 293—313.
84. Desowitz R. S. (1970). African trypanosomes. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 551—596. Appleton-Century-Crofts, New York.
85. Desowitz R. S., Challappa W. J. (1965). Fate of transplanted third stage *Brugia pahangi* larvae in normally susceptible mosquito hosts. *Journal of Parasitology*, 51, 195—199.
86. Dewitt W. B. (1954). Susceptibility of snail to geographic strains of *Schistosoma japonicum*. *Journal of Parasitology*, 40, 453—456.
87. Dincen J. K. (1963a). Immunological aspects of parasitism. *Nature, London*, 197, 268—269.
88. Dincen J. K. (1963b). Antigenic relationship between host and parasite. *Nature, London*, 197, 471—472.
89. Dipcolu O. O., Adam K. M. G. (1974). On the use of membrane feeding to study the development of *Trypanosoma brucei* in *Glossina*. *Acta Tropica*, 31, 185—201.
90. Donges J. (1974). A formula for the mean infection success per miracidium and a method of proving the homogeneous susceptibility of snail populations to trematode infection. *International Journal of Parasitology*, 4, 403—407.

91. Dorf M. E., Balner H., Loes de Groot, Benacerraf B. (1974). Histocompatibility-linked immune response genes in the rhesus monkey. *Transplantation Proceedings*, 6, 119—123.
92. Dorf M. E., Balner H., Loes de Groot M., Benacerraf B. (1974). Histocompatibility-linked immune response genes in the rhesus monkey. *Transplantation Proceedings*, 6, 119—123.
93. Dow C., Jarrett W. F. H. (1960). Age, strain and sex differences in susceptibility to *Cysticercus fasciolaris* in the mouse. *Experimental Parasitology*, 10, 72—74.
93. Duckett M. G., Denham D. A., Nelson G. S. (1970). A difference in the longevity and distribution of adult *Trichinella spiralis* in two strains of laboratory mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 64, 25.
94. Duke B. O., Lewis D. L., Moore P. J. (1966). *Onchocerca-Simulium* complexes. i. Transmission of forest and Sudan-savanna strains of *Onchocerca volvulus*, from Cameroon, by *Simulium damnosum* from various West African bioclimatic zones. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 60, 318—336.
95. Dunham E. K., Unanue E. R., Benacerraf B. (1972). Antigen binding and capping by lymphocytes of genetic-responder mice. *Journal of Experimental Medicine*, 136, 403—408.
96. Dunn M. C., Brown H. W. (1973). Comparison of the susceptibility of CF1, C57 Brown, C3H, C57 Black and DBA 2 strains of mice to *Aspicularis tetraptera*. *Journal of Parasitology*, 49, (Sect. 2). 32—33.
97. Ellman L., Green I., Martin W. J., Benacerraf B. (1970). Linkage between the Poly-L-lysine gene and the locus controlling the major histocompatibility antigens in strain 2 guinea pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 66, 322—328.
98. Esslinger J. H. (1962). Behaviour of microfilariae of *Brugia pahangi* in *Anopheles quadrimaculatus*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 11, 749—758.
99. Evans J. V., Blunt M. H. (1961). Variation in the gene frequencies of potassium and haemoglobin types in Romney Marsh and Southdown sheep established away from their native environment. *Australian Journal of Biological Science*, 14, 100—108.
100. Evans J. V., Whitlock J. H. (1964). Genetic relationship between maximum haematocrit values and haemoglobin type in sheep. *Science, New York*, 145, 1318.
101. Evans J. V., Blunt M. H., Southcott W. H. (1963). The effects of infection with *Haemonchus contortus* on the sodium and potassium concentration in the erythrocytes and plasma, in sheep of different haemoglobin types. *Australian Journal of Agricultural Research*, 14, 549—558.
102. Fadl A. M. (1971). The susceptibility of London-hooded and Wistar rats to experimental infection with *Schistosoma mansoni*. *Journal of Helminthology*, 45, 111—116.
103. Files V. S. (1951). A study of the vector-parasite relationships in *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*, 41, 254—269.
104. Files V. S., Gram E. B. (1949). A study of the comparative susceptibility of snail vectors to strains of *Schistosoma mansoni*. *Journal of Parasitology*, 35, 555—560.
105. Fox E. G., Schacher J. F. (1976). A comparison of syngenetic laboratory rat strains as hosts for *Brugia pahangi*. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 70, 523.
106. Francis J. (1966). Resistance of Zebu and other cattle to tick infestation and babesiosis with special reference to Australia: an historical review. *British Veterinary Journal*, 122, 301—307.

107. Francis J., Little D. A. (1964). Resistance of droughtmaster cattle to tick infestation and babesiosis. *Australian Veterinary Journal*, 40, 247—253.
108. Friedman S. B., Glasgow L. A. (1973). Interaction of mouse strain and differential housing upon resistance to *Plasmodium berghei*. *Journal of Parasitology*, 59, 851—854.
109. Gallily R., Eliahu H. (1974). Uptake and degradation of a polypeptide antigen by stimulated and unstimulated macrophages from responder and nonresponder mice. *Immunology*, 26, 603—612.
110. Гагарин В. Г., Душкин В. А., Солоненко И. Г. и Зеленцов А. Г. (1972). О заражаемости линейных и нелинейных мышей стробилоцерками *Hydatigera taeniaeformis* (Batsch, 1786). Бюллетень Всесоюзного ордена Трудового Красного Знамени института гельминтологии им. К. И. Скрябина, вып. 8, стр. 17—19.
111. Garnham P. C. C. (1964). Factors influencing the development of protozoa in their arthropodan hosts. Second Symposium of the British Society for Parasitology ("Host-Parasite Relationships in Invertebrate Hosts"). pp. 33—50. Blackwell Scientific Publication, Oxford.
112. Garnham P. C. C. (1966). "Malaria Parasites and other Haemosporidia". Blackwell Scientific Publication, Oxford.
113. Garnham P. C. C. (1970). Primate malaria. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 767—791. Appleton-Century-Crofts, New York.
114. Gasser D. L. (1969). Genetic control of the immune response in mice. I. Segregation data and localization of the fifth linkage group of a gene affecting antibody production. *Journal of Immunology*, 103, 66—70.
115. Gasser D. L., Silvers W. K. (1974). Genetic determinants of immunological responsiveness. *Advances in Immunology*, 18, 1—66.
116. Gasser D. L., Newlin C. M., Palm J., Gonatas N. K. (1973). Genetic control of susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Science New York*, 181, 872—873.
117. Goble F. C. (1951). Studies on experimental Chagas' disease in mice in relation to chemotherapeutic testing. *Journal of Parasitology*, 37, 408—414.
118. Goble F. C. (1966). Pathogenesis of blood protozoa. In "Biology of Parasites" (E. J. L. Soulsby, ed.), pp. 237—254. Academic Press, London and New York.
119. Goble F. C. (1970). South American trypanosomes. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 597—689. Appleton-Century-Crofts, New York.
120. Gollapudi V. S. S., Kind L. S. (1975). Phenotypic correction of low reagin production: a genetic defect in the SJL mouse. *Journal of Immunology*, 114, 906—907.
121. Good R. A., Yunis E. (1974). Association of autoimmunity immunodeficiency in man, rabbits and mice. *Federation Proceedings*, 33, 2040—2050.
122. Goodman T., Koprowski H. (1962). Study of the mechanism of innate resistance to virus infection. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 59, 333—373.
123. Graham G. L., Porter D. A. (1934). Strains of *Nippostrongylus muris* and their behaviour in various strains of rats. *Journal of Parasitology*, 20, (Suppl.), 323.
124. Green I., Paul W. E., Benacerraf B. (1966). The behaviour of hapten-poly-L-lysine conjugates as complete antigens in genetic responder and as haptens in non-responder guinea pigs. *Journal of Experimental Medicine*, 123, 859—879.
125. Greenberg J. (1956). Differences in the course of *Plasmodium berghei* infections in some hybrid and backcross mice. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 5, 19—28,

126. Greenberg J., Kendrick L. P. (1957a). Parasitaemia and survival in inbred strain of mice infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of Parasitology*, 43, 413—419.
127. Greenberg J., Kendrick L. P. (1957b). Some characteristics of *Plasmodium berghei* passed within inbred strains of mice. *Journal of Parasitology*, 43, 420—427.
128. Greenberg J., Kendrick L. P. (1958). Parasitaemia and survival in mice infected with *Plasmodium berghei*. Hybrids between Swiss (high parasitemia) and STR (low parasitemia) mice. *Journal of Parasitology*, 44, 492—498.
129. Greenberg J., Kendrick L. P. (1959). Resistance of malaria in hybrids between Swiss and certain other strains of mice. *Journal of Parasitology*, 45, 263—267.
130. Greenberg J., Nadel E. M., Coatney G. R. (1953). The influence of strain, sex and age of mice on infection with *Plasmodium berghei*. *Journal of Infectious Diseases*, 93, 96—100.
131. Greenberg J., Nadel E. M., Coatney G. R. (1954). Differences in survival of several inbred strains of mice and their hybrids infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of Infectious Diseases*, 95, 114—116.
132. Greenwood B. M., Greenwood A. M. (1971). Malaria infection in adult NZB mice and in adult (NZB×NZW) F₁ hybrid mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, 581—585.
133. Gregory P. W. (1937). The possibility of establishing within breeds lines of sheep that are genetically resistant to stomach worms. *Proceedings of the American Society for Animal Production*, 10, 316—324.
134. Gregory P. W., Miller R. F., Stewart M. A. (1940). An analysis of environmental and genetic factors influencing stomach-worm infection in sheep. *Journal of Genetics*, 39, 391—400.
135. Grunbacher F. J. (1972). Human X chromosome carries quantitative genes for immunoglobulin M. *Science, New York*, 176, 311—312.
136. Hall R. D., Gross W. B. (1975). Effect of social stress and inherited plasma corticosterone levels in chickens on populations of the northern fowl mite *Ornithonyssus sylviarum*. *Journal of Parasitology*, 61, 1096—1100.
137. Hauschka T. S. (1947). Sex of host as a factor in Chagas' disease. *Journal of Parasitology*, 33, 399—404.
138. Hawking F. (1953). Milk diet. P-amino benzoic acid, and malaria (*P. berghei*). *British Medical Journal*, 1, 1201—1202.
139. Healy G. R., Gleason N. M. (1966). Studies on the parhogenicity of various strains of *Entomoliteba histolytica* after prolonged cultivation, with observations in strain differences in the rats employed. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 15, 294—299.
140. Hepler D. I., Lueker D. C. (1974). Enhancement of virulence and immunogenicity of *Nematospiroides dubius*. *Journal of Parasitology*, 60, 1057—1058.
141. Herbert W. J., Lumsden W. H. (1976). Differences in the response of mice of two strains to infection with trypanosomes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 61, 140—141.
142. Heremans J. F. (1974). Immunoglobulin A. In "The Antigens" (M. Sela, ed.), Vol. 2, pp. 365—522. Academic Press, London and New York.
143. Herrick C. A. (1934). The development of resistance of the protozoan parasite, *Eimeria tenella*, by the chicken. *Journal of Parasitology*, 20, 329—330.
144. Herzenberg L. A., McDevitt H. O., Herzenberg L. A. (1968). Genetics of antibodies. *Annual Review of Genetics*, 2, 209—244.

145. Heyneman D. (1962). Studies on helminth immunity. I. Comparison between luminal and tissue phases of infection in the white mouse by *Hymenolepis nana* (Cestoda: Hymenolepididae). *Amerikan Journal of Tropikal Medicine and Hygiene*, 11, 46—63.
146. Hildemann W. H. (1974). Genetics of immune responsiveness. *Annual Review of Genetics*, 7, 19—36.
147. Honigberg B. M. (1970). Trichomonads. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.), Vol. 2, pp. 469—550. Appleton-Century-Crofts, New York.
148. Hopkins C. A., Stallard H. E. (1974). Immunity to intestinal tape-worms: the rejection of *Hymenolepis citelli* by mice. *Parasitology*, 63—76.
149. Horak I. G., Clark R., Gray R. S. (1968). The pathological physiology of helminth infestations. III. *Trichostrongylus colubriformis*. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 35, 195—223.
150. Howard J. G., Courtenay B. M., Desaynard C. (1974). Equivalent responsiveness to branched polysaccharides and their dinitrophenyl conjugates in the Biozzi high and low responder lines of mice. *European Journal of Immunology*, 4, 453—457.
151. Huff C. G. (1929). The effect of selection upon susceptibility to bird malaria in *Culex pipiens* Linn. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 23, 427—442.
152. Huff C. G. (1931). The inheritance of natural immunity to *Plasmodium cathemerium* in two species of *Culex*. *Journal of Preventative Medicine*, 5, 249—259.
153. Hughes D. L., Harness E., Doy T. G. (1976). The establishment and duration of *Fasciola hepatica* infections in two strains of rats and the development of acquired resistance. *Research in Veterinary Science*, 20, 207—211.
154. Hynes H. B., Nicholas W. L. (1958). The resistance of *Gammarus* spp. to infection by *Polymorphus minutus* (Goege, 1782) (Acanthocephala). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 52, 376—383.
155. Isakovich J., Camacaro A. (1973). [Occurrence of gastrointestinal parasites among goats at the experimental farm for goat production at Loma de Leon Venezuela.] *Barquisimeto Venezuela: Ministerio de Agricultura y Cria (C. I. A. R. C. O.) Estacion Experimental et Cuji*. Abstracted in *Helminthology Abstracts*, 1975, 44, 40.
156. Jackson G. J., Herman R., Singer I. (Eds.) (1970) "Immunity to Parasitic Animals", Vol. 2, Appleton-Century-Croft, New York.
157. Jacobs R. L. (1964). Role of p-amino benzoic acid in *Plasmodium berghei* infection in the mouse. *Experimental Parasitology*, 15, 213—225.
158. Jarrett E. E. E., Urquhart G. M. (1971). Immunity to nematode infections. *International Review of Tropical Medicine*, 4, 53—96.
159. Jeffers T. K. (1968). Quoted by Visco and Burns, 1972.
160. Jeffers T. K., Challey J. R., McGibbon W. H. (1970). Response of several lines of fowl and their single-cross progeny to experimental infection with *Eimeria tenella*. *Avian Diseases*, 14, 203—210.
161. Jenkin C. R. (1963). Heterophile antigens and their significance in the host parasite relationship. *Advances in Immunology*, 3, 351—376.
162. Jilek A. F., Bradley R. E. (1969). Hemoglobin types and resistance to *Haemonchus contortus contortus* in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 30, 1773—1778.
163. Johnson J. C., Stewart T. B., Hale O. M. (1975). Differential responses of Duroc, Hampshire, and crossbred pigs to a superimposed experimental infection with the intestinal threadworm *Strongyloides ransomi*. *Journal of Parasitology*, 61, 517—524.

164. Johnston L. A. Y. (1967). Epidemiology of bovine babesiosis in Northern Queensland. *Australian Veterinary Journal*, 43, 427—432.
165. Kagan I. G., Geiger S. J. (1965). The susceptibility of three strains of *Australorbis glabratus* to *Schistosoma mansoni* from Brazil and Puerto Rico. *Journal of Parasitology*, 51, 622—627.
166. Kapp J. A., Pierce C. W., Schlossman S., Benaccerraf E. (1974). Genetic control of immune responses *in vitro*. V. Stimulation of suppressor T cells in non-responder mice by the terpolymer L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰ (GAT). *Journal of Experimental Medicine*, 140, 648—659.
167. Kartman L. (1953). Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Experimental Parasitology*, 2, 27—78.
168. Katiyar J. C., Sen A. B. (1969). Susceptibility of different strains of white rats to *Nippostrongylus brasiliensis* (Travassos, 1914) infection. *Indian Journal of Helminthology*, 21, 81—85.
169. Katz D. H., Benaccerraf B. (1975). The function and interrelationships of T-cell receptors, IR genes and other histocompatibility gene products. *Transplantation Review*, 22, 175—195.
170. Katz D. H., Benaccerraf B. (Eds.) (1976) "The Role of Products of the Histocompatibility Gene Complex in Immune Responses". Academic Press, London and New York.
171. Katz F. E., Steward M. W. (1975). The genetic control of antibody affinity in mice. *Immunology*, 29, 543—548.
172. Keeling J. E. D. (1961). Experimental trichuriasis. I. Antagonism between *Trichuris muris* and *Aspicularis tetraptera* in the albino mouse. *Journal of Parasitology*, 47, 641—646.
173. Keller A. E., Leathers W. S., Ricks H. C. (1934). An investigation of the incidence and intensity of infestation of hookworm in Mississippi. *American Journal of Hygiene*, 19, 629—656.
174. Keller A. E., Leathers W. S., Knox J. C. (1937). The present status of hookworm infestation in North Carolina. *American Journal of Hygiene*, 26, 437—454.
175. Kendall S. B., Parfitt J. F. (1959). Studies on the susceptibility of some species of *Lymnaea* to infection with *Fasciola gigantica* and *F. hepatica*. *Annals of Tropical Medicine and Hygiene*, 53, 220—227.
176. Kennedy C. R. (1975). "Ecological Animal Parasitology". Blackwell Scientific Publications, Oxford.
177. Kierszenbaum F., Howard J. G. (1976). Mechanisms of resistance against experimental *Trypanosoma cruzi* infection: the importance of antibodies and antibody forming capacity in the Biozzi high and low responder mice. *Journal of Immunology*, 116, 1208—1211.
178. Kilama W. L., Craig G. B. (1969). Monofactorial inheritance of susceptibility to *Plasmodium gallinaceum* in *Aedes aegypti*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 63, 419—432.
179. Kloosterman Z. (1974). Genetical variation in resistance to *Cooperia oncophora* between calves of the Dutch Friesian breed. *Proceedings of the Third International Congress of Parasitology*, Vol. 2, 734—735.
180. Kretschmar W. (1962). Resistenz und Immunität bei mit *Plasmodium berghei* infizierten Mäusen. *Zeitschrift für Tropenmedezin und Parasitologie*, 13, 159—175.
181. Lackie A. M. (1975). Yje activation of infective stages of endoparasites of vertebrates. *Biological Reviews*, 50, 285—323.
182. Layne J. N., Griffo J. V. (1961). Incidence of *Capillaria hepatica* in populations of the Florida deer mouse *Peromyscus floridanus*. *Journal of Parasitology*, 47, 31—37.

183. Leathers W. S., Keller A. E., Wyman B. F. (1936). A state-wide in estigation of hookworm in South Carolina. *American Journal of Hygiene*, 23, 600—614.
184. Leid R. W., Williams J. F. (1974). The immunological response of the rat to infection with *Taenia taeniaeformis*. I. Immunoglobulin classes involved in passive transfer of resistance. *Immunology*, 27, 195—208.
185. Levine B. B., Vaz N. N. (1970a). Effect of combinations of inbred strain, antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy. *International Archive of Allergy and Applied Immunology*, 39, 156—171.
186. Levine B. B., Vaz N. A. (1970b). Two kinds of genetic control of reagin production in the mouse. *Journal Investigation*, 49, 58 (abstract).
187. Levine B. B., Stember R. H., Fotino M. (1972). Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes. *Science, New York*, 178, 1201—1203.
188. Lewert R. M., Lee C. L. (1957). The collagenase enzymes of skin-penetrating helminths. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 6, 473—477.
189. Lewert R. M., Mandkowitz S. (1963). Innate immunity to *Schistosoma mansoni* relative to the state of connective tissue. *Annals of the New York Academy of Science*, 113, 54—62.
190. Lilly F., Pincus T. (1973). Genetic control of murine viral leukemogenesis. *Advances in Cancer Research*, 17, 231—277.
191. Liu S.-K. (1965). Pathology of *Nematosprioides dubius*: I Primary infections in C3H and Webster mice. *Experimental Parasitology*, 17, 136—147.
192. Liu S.-K. (1966). Genetic influence on resistance of mice to *Nematosprioides dubius*. *Experimental Parasitology*, 18, 311—319.
193. Livingstone F. B. (1971). Malaria and human polymorphisms. *Annual Review of Genetics*, 5, 33—64.
194. Long P. L. (1968). The effect of breed of chickens on resistance to *Eimeria* infections. *British Poultry Science*, 9, 71—78.
195. Long P. L. (1970). Some factors affecting the severity of infection with *Eimeria tenella* in chicken embryos. *Parasitology*, 60, 435—447.
196. Lozner E. G., Sachs D. H., Shearer G. M. (1974). Genetic control of the antibody response to Staphylococcal nuclease. I IR—NASE: Control of the antibody response to nuclease by the IR region of the mouse H-2 complex. *Journal of Experimental Medicine*, 139, 1204—1214.
197. Lubinsky G. (1964). Growth of the vegetatively propagated strain of larval *Echinococcus multilocularis* in some strains of Jackson mice and in their hybrids. *Canadian Journal of Zoology*, 42, 1099—1103.
198. Lueker D. C., Hepler D. I. (1975). Differences in immunity to *Nematosprioides dubius* in inbred and outbred mice, *Journal of Parasitology*, 61, 158—159.
199. Lusic M. L., Cowing C., Leskowitz S. (1975). Strain differences in case of tolerance induction to bovine γ -globulin: dependence on macrophage function. *Journal of Immunology*, 114, 503—506.
200. Luzzatto L. (1972). Comments on blood enzyme deficiencies. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, 39, 100—106.
201. Luzzatto L. (1974). Genetic factors in malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 50, 195—202.
202. Luzzatto L., Nwachoko-Jarrett E. S., Reddy S. (1970). Increased sickling of parasitized erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet*, 1, 319—322.
203. Macdonald W. W. (1962a). The selection of a strain of *Aedes aegypti* susceptible to infection with semi-periodic *Brugia malayi*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 56, 368—372.

204. Macdonald W. W. (1962b). The genetic basis of susceptibility to infection with semi-periodic *Brugia malayi* in *Aedes aegypti*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 56, 373—382.
205. Macdonald W. W. (1963). Further studies on a strain of *Aedes aegypti* susceptible to infection with sub periodic *Brugia malayi*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 57, 452—460.
206. Macdonald W. W. (1967). The influence of genetic and other factors on vector susceptibility to parasites. In "Genetics of Insect Vectors of Disease" (J. W. Wright and R. Pal, eds.), pp. 567—584. Elsevier, Amsterdam.
207. Macdonald W. W. (1976). Mosquito genetics in relation to filarial infections. Fourteenth Symposium of the British Society for Parasitology ("Genetic Aspects of Host-Parasite Relationships"). pp. L-24. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
208. Macdonald W. W., Ramachandran C. P. (1965). The influence of the gene *f^m* (filarial susceptibility, *Brugia malayi*) on the susceptibility of *Aedes aegypti* to seven strains of *Brugia*. *Wuchereria and Dirofilaria*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 59, 64—73.
209. Manger B. R. (1976). Studies on the resistance of mice to *Nematospiroides dubius* Baylis, 1962. *Parasitology*, 73, xiii.
210. Mareuse M., Wigand R., Piroth M. (1964). Über die Resistenz von Mäusen gegenüber *Trypanosoma cruzi*. *Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie*, 15, 279—288.
211. Marr J. S., Pike E. H. (1967). The protection of mice by "Corpus Christi" strain of *Trypanosoma cruzi* when challenged with "Brasil" strain. *Journal of Parasitology*, 53, 657—659.
212. Marsh D. G. (1975). Allergens and the genetics of allergy. In "The Antigens" (M. Sela, ed), Vol. 3, pp. 271—359. Academic Press, London and New York.
213. Marsh D. G., Bias W. B., Ishizaka K. (1974). Genetic control of basal serum immunoglobulin E level its effect on specific reaginic sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 71, 3588—3592.
214. Mauel J., Enhin R. (1974). Cell mediated and humoral immunity to protozoan infections. *Transplantation Reviews*, 19, 121—146.
215. McDevitt H. O., Benacerraf B. (1969). Genetic control of specific immune responses. *Advances in Immunology*, 11, 31—74.
216. McDevitt H. O., Chinitz A. (1969). Genetic control of the antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science, New York*, 163, 1207—1208.
217. McDevitt H. O., Landy M. (Eds.) (1972). "Genetic Control of Immune Responsiveness". Academic Press, London and New York.
218. McDevitt H. O., Oldstone M. B. A., Pincus T. (1974). Histocompatibility linked genetic control of specific immune responses to viral infection. *Transplantation Reviews*, 19, 209—225.
219. McFarlin D. E., Chung-Ling Hsu S., Slemenda S. B., Chou S. C-H and Kibler R. F. (1975). The immune response against an encephalitogenic fragment of guinea pig basic protein in the Lewis and Brown Norway strains of rat. *Journal of Immunology*, 115, 1456—1458.
220. McGhee R. B. (1950). The ability of the avian malaria parasite *Plasmodium lophurae*, to infect erythrocytes of distantly related species of animals. *American Journal of Hygiene*, 52, 42—47.
221. McGhee R. B., Sullivan J. S. (1971). *Plasmodium gallinaceum*: variation in susceptibility of dove erythrocytes. *Experimental Parasitology*, 30, 356—362.
222. McGreevy P. B., McClelland G. A. H., Lavoipierre M. M. J. (1974). Inheritance of susceptibility to *Dirofilaria immitis* infection in *Aedes aegypti*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 68, 97—109.

223. Medina S., Vas S. I., Robson H. G. (1975). Effect of non specific stimulation on the defence mechanisms of inbred mice. *Journal of Immunology*, 114, 1720—1725.
224. Micks D. W. (1949). Investigations on the mosquito transmission of *Plasmodium elongatum* Iluff, 1930. *Journal of the National Malaria Society*, 8, 206—218.
225. Miller H. M. (1931). Immunity of the albino rat to superinfestation with *Cysticercus fasciolaris*. *Journal of Preventative Medicine*, 5, 453—464.
226. Miller L. H., Mason S. J., Dvorak J. A., McGinniss N.H., Rothman I. K. (1975). Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. *Science, new York*, 189, 561—563.
227. Miller M. J., Neel J. V., Livingstone F. B. (1956). Distribution of parasites in the red cells of sickle-cell trait carries infected with *Plasmodium falciparum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50, 294—296.
228. Mitchell G. F., Grumet F. C., McDevitt H. O. (1972). Genetic control of the immune response. The effect of thymectomy on the primary and secondary antibody responses of mice to Poly-L (Tyr, Glu)-, poly-D, L-Ala-, -poly,-L-Lys. *Journal of Experimental Medicine*, 135, 126—135.
229. Moose J. W., Williams J. E. (1963). Susceptibility of *Oncomelania formosana* from three different areas for Taiwan to infection with Formosan strain of *Schistosoma japonicum*. *Journal of Parasitology*, 49, 702—703.
230. Morgan A. G., Soothill J. F. (1975). Relationship between macrophage clearance of PVP and affinity of anti-protein antibody response in inbred mouse strains. *Nature, London*, 254, 711—712.
231. Morris P. J. (1974). Histocompatibility systems, immune response, and disease in Man. *Contemporary Topics in Immunobiology*, 3, 141—169.
232. Most H., Nussenweig R. S., Vanderberg J., Hermand R., Yoeli M. (1966). Susceptibility of genetically standardized (JAX) mouse strains to sporozoite and blood-induced *Plasmodium berghei* infections. *Military Medicine*, 131, (Suppl), 915—918.
233. Motulsky A. G. (1975). Glucose-6-phosphate dehydrogenase and abnormal haemoglobin polymorphism—evidence regarding malarial selection. In "The Role of Natural Selection in Human Evolution" (F. M. Salzano, ed.), pp. 271—291. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
234. Moultrie F., Edgar S. A., King D. F. (1954). Quoted by Cuckler, 1970.
235. Mozes E. (1974). Cellular and molecular analysis of genetic control of the immune response in mice. In "Progress in Immunology II" (L. Brent and J. Holborow, eds.), Vol. 2, pp. 191—201. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
236. Mozes E., Fuchs S. (1974). Linkage between the immune response potential to DNA and the X chromosome. *Nature London*, 249, 167—168.
237. Mozes E., Shearer G. M. (1972). Genetic control of immune responses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 59, 168—200.
238. Mueller J. F. (1966). The laboratory propagation of *Spirometra mansonioides* (Mueller, 1935) as an experimental tool. VII Improved techniques and additional notes on the biology of the parasite (Cestoda). *Journal of Parasitology*, 52, 437—443.
239. Munoz J., Bergman R. K. (1968). Histamine-sensitizing factors from microbial agents with special reference to *Bordetella pertussis*. *Bacterial Reviews*, 32, 103—126.
240. Musoke A. J., Williams J. F. (1975a). Immunoglobulins associated with passive transfer of resistance to *Taenia taeniaeformis* in the mouse. *Immunology*, 28, 97—101.

241. Musoke A. J., Williams J. F. (1975b). The immunological response of the rat to infection with *Taenia taeniaeformis*. V Sequence of appearance of protective immunoglobulins and the mechanism of action of 7S 2a antibodies. *Immunology*, 29, 855—866.
242. Nadel E. M., Greenberg J., Jay G. E., Coatney G. R. (1955). Back-cross studies on the genetics of resistance to malaria in mice. *Genetics*, 40, 620—626.
243. Nelson W. A. (1962). Development in sheep of resistance to the ked *Melophagus ovinus* (L.). I. Effects of seasonal manipulation of infections. *Experimental Parasitology*, 12, 41—44.
244. Nelson W. A., Bainborough A. R. (1963). Development in sheep of resistance to the ked *Melophagus ovinus* (L.) III Histopathology of sheep skin as a clue to the nature of resistance. *Experimental Parasitology*, 13, 118—127.
245. Newton W. L. (1952). The comparative tissue reaction of two strains of *Australorbis glabratus* to infection with *Schistosoma mansoni*. *Journal of Parasitology*, 38, 362—366.
246. Newton W. L. (1953). The inheritance of susceptibility to infection with *Schistosoma mansoni* in *Australorbis glabratus*. *Experimental Parasitology*, 2, 242—257.
247. Newton W. L., Wright W. H., Pratt I. (1945) Experiments to determine potential mosquito vectors of *Wuchereria bancrofti* in the continental United States. *American Journal of Tropical Medicine*, 25, 253—261.
248. Noblet R., Weathersby A. B. (1973). *Plasmodium gallinaceum*: effects of various compounds on immunity of susceptible *Aedes aegypti* and refractory *Culex pipiens pipiens*. *Experimental Parasitology*, 34, 417—425.
249. Nordin A. A., Makinodan T. (1974). Humoral immunity in aging *Federation Proceedings*, 33, 2033—2035.
250. Obiamive B. A., Macdonald W. W. (1973). Evidence of a sex-linked recessive gene, *sb*, controlling susceptibility to *B. pahangi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 67, 32—33.
251. Ogilvie B. M. (1971). *Nippostrongylus brasiliensis* in mice: an explanation for the failure to induce worm expulsion from passively immunized animals. *International Journal of Parasitology*, 1, 161—167.
252. Ogilvie B. M. (1974). Immunity to parasites (helminths and arthropods). In "Progress in Immunology II" (L. Brent and J. Holborow, eds.), Vol. 4, pp. 127—135. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
253. Ogilvie B. M., Jones V. E. (1969). Reaginic antibodies and helminth infections. In "Cellular and Humoral Mechanisms in Anaphylaxis and Allergy" (H. Z. Movat, ed.), pp. 13—22. Karger, Basel.
254. Ogilvie B. M., Jones V. E. (1973). Immunity in the parasitic relationship between helminths and hosts. *Progress in Allergy*, 17, 93—144.
255. Oldstone M. B. A., Dixon F. J., Mitchell G. F., McDevitt H. O. (1973). Histocompatibility-linked genetic control of disease susceptibility. Murine lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Journal of Experimental Medicine*, 137, 1201—1212.
256. Olivier L. (1962a). Studies on natural resistance to *Taenia taeniaeformis*. I. Strain differences in susceptibility of rodents. *Journal of Parasitology*, 48, 373—378.
257. Olivier L. (1962b). Studies on natural resistance to *Taenia taeniaeformis* in mice. II. The effect of cortisone. *Journal of Parasitology*, 48, 758—762.
258. Olson D., Pimental D. (1974). Evolution of resistance in a host population to attacking parasite. *Environmental Entomology*, 3, 621—624.
259. Orihara M. (1962). Studies on *Cysticercus fasciolaris*, especially on differences of susceptibility among uniform strains of the mouse. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 10, 37—55.

260. Ovary Z., Caiazza S. S. (1975). Further studies on the inheritance of responsiveness to pertussis HSF in mice. *International Archive Allergy and Applied Immunology*, 48, 11—15.
261. Pal R. (1967). Genetics of insect vectors of disease. *World Health Organization Chronicle*, 21, 343—350.
262. Pan C.-T. (1963). Generalized and focal tissue responses in the snail *Austrolorbis glabratus*, infected with *Schistosoma mansoni*. *Annals New York Academy of Science*, 113, 475—485.
263. Passwell J. H., Steward M. W., Soothill J. F. (1974). Intermouse strain differences in macrophage function and its relationship to antibody responses. *Clinical and Experimental Immunology*, 17, 159—167.
264. Patterson L. T., Johnson L. W., Edgar S. A. (1961). The comparative resistance of several inbred lines of S. C. white leghorns to certain infectious disease. *Poultry Science*, 40, 1442.
265. Павловский Е. Н. (1966). "Natural nidity of Transmissible Diseases." University of Illinois Press, Urbana.
266. Пауне W. J. A. (1979). "Cattle Production in the Tropics". Vol. 1. Longman, London.
267. Pennoit-De Cooman E., De Rycke P. H. (1970). Experimental secondary echinococcosis of *Echinococcus granulosus*. 1. Development in different strains of mice. *Zeitschrift für Parasitkunde*, 34, 362—372.
268. Perrudet-Badoux A., Binaghi R. A., Biozzi G. (1975). *Trichinella* infestation in mice genetically selected for high and low antibody production. *Immunology*, 29, 387—390.
269. Petit J.-P. (1974). Le trypanotolerance. In "Les Moyens de Lutte contre les Trypanosomes et leurs Vecteurs". Colloque 12—15 Mars, 1974, pp. 255—256. Institut d'Elevage et de Medecine Veterinaire des Pays tropicaux.
270. Petty R. E., Steward M. W., Soothill J. F. (1972). The heterogeneity of antibody affinity in inbred mice and its possible immunopathologic significance. *Clinical and Experimental Immunology*, 12, 231—241.
271. Pizzi T., Agosin M., Christen R., Huccker G., Neghme A. (1949). Quoted by Goble, F. C. 1970.
272. Plant J., Glynn A. A. (1974a). Natural resistance to *Salmonella* infection, delayed hypersensitivity and Ir genes in different strains of mice. *Nature, London*, 248, 345—347.
273. Plant J., Glynn A. A. (1974b). Reply to D. J. Bradley. *Nature, London*, 250, 354.
274. Plant J., Glynn A. A. (1976). Genetics of resistance to infection with *Salmonella typhimurium* in mice. *Journal of Infectious Diseases*, 133, 72—78.
275. Poinar G. O. (1969). Arthropod immunity to worms. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and J. Singer, eds.), Vol. I, pp. 173—211. Appleton-Century-Crofts, New York.
276. Radhakrishnan C. V., Bradley R. E., Loggins P. E. (1972). Host responses of worm-free Florida and Rambouillet lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *American Journal of Veterinary Research*, 33, 817—823.
277. Ramakrishnan S. P., Bruce-Chwatt L. J., Prakash S., Chowdury D. S., Pattanayak S., Singh D., Dhar S. K. (1964). Selection of a strain of albino mice refractory to *Plasmodium berghei* infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 31, 393—397.
278. Read C. P. (1958). Status of behavioural and physiological "resistance". Rice Institute Pamphlet, 45, 36—54.
279. Reid W. M. (1955). Comparative resistance of imported standard breeds and native Egyptian strains of poultry to *Ascaridia galli*. *Poultry Science*, 34, 30—35.

280. Revoltella R., Ovary Z. (1969). Reaginic antibody in different mouse strains. *Immunology*, 17, 45—54.
281. Richards C. S. (1970). Genetics of a molluscan vector of schistosomiasis. *Nature*, London, 227, 806—810.
281. Richards C. S. (1970). Genetics of a molluscan vector of schistosomiasis. *Nature*, London, 227, 806—810.
282. Richards C. S. (1973). Susceptibility of adult *Biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22, 748—756.
283. Richards C. S. (1975). Genetic factors in susceptibility of *Biomphalaria glabrata* for different strains of *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*, 70, 231—241.
284. Richards C. S., Merritt J. W. (1972). Genetic factors in the susceptibility of juvenile *Biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 21, 425—434.
285. Riek R. F. (1962). Studies on the reactions of animals to infection with ticks. VI Resistance of cattle to infestation with the tick *Boophilus microplus* (Canestrini). *Australian Journal of Agricultural Research*, 13, 532—550.
286. Rivera-Ortiz C.-I., Nussenzweig R. (1976). *Trichinella spiralis*: anaphylactic antibody formation and susceptibility in strains of inbred mice. *Experimental Parasitology*, 39, 7—17.
287. Roberts C. J., Gray A. R. (1973). Studies on trypanosome-resistant cattle. II The effect of trypanosomiasis on N'dama, Maturu and Zebu cattle. *Tropical Animal Health Production*, 5, 220—233.
288. Roberts J. A. (1968). Acquisition by the host of resistance to the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini). *Journal of Parasitology*, 54, 657—662.
289. Rockefeller Foundation (1950). Quoted by Garnham, 1964.
290. Rodriguez P. H., Craig G. B. (1973). Susceptibility to *Brugia pahangi* in geographic strains of *Aedes aegypti*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22, 53—61.
291. Rosen F. S. (1972). Immunological deficiency disease. In "Clinical Immunobiology" (F. H. Bach and R. A. Good, eds.), Vol. 1, pp. 271—289. Academic Press, London and New York.
292. Rosenberg L. T., Tachibana D. K. (1969). On mouse complement. Genetic variants. *Journal of Immunology*, 103, 1143—1148.
293. Rosenberg M. M., Alicata J. E., Palafox A. L. (1964). Further evidence of heredity, resistance and susceptibility to cereal coccidiosis in chickens. *Poultry Science*, 33, 972—980.
294. Ross J. G. (1970). Genetic differences in the susceptibility of sheep to infection with *Trichostrongylus exei*. A comparison of Scottish Blackface and Dorset breeds. *Researches in Veterinary Science*, 11, 465—468.
295. Ross J. G., Lee R. P., Armour J. (1959). Haemonchosis in Nigerian Zebu cattle: the influence of genetical factors in resistance. *Veterinary Record*, 71, 27—31.
296. Rothwell T. L. W. (1976). Personal communication.
297. Rubin R., Lucker D. C., Flom J. O., Anderson S. (1971). Immunity against *Nematospiroides dubius* in CFW Swiss Webster mice protected by subcutaneous larval vaccination. *Journal of Parasitology*, 57, 815—817.
298. Ruitenber E. J., Steerenberg P. A. (1974). Intestinal phase of *Trichinella spiralis* in congenitally athymic (nude) mice. *Journal of Parasitology*, 60, 1056—1057.
299. Saoud M. F. A. (1966). Susceptibility of some planorbid snails to infection with *Schistosoma rodhaini* from Kenya. *Journal of Helminthology*, 40, 379—384.

300. Scheepers-Biva M., Bafort J., Vincke I. H. (1967). Untersuchungen sur Resistenzbildung gegen *Plasmodium berghoi* bei Mäusen. *Zeitschrift für Tropenmedizin Parasitologie*, 18, 45—48.
301. Schildt C. S., McGibbon W. H. (1953). Quoted by Cuckler, 1970.
302. Schmitt-Verhulst A. M., Mozes E., Sela M. (1974). Genetic control of the immune response to a thymus independent synthetic polypeptide. *Immunogenetics*, 1, 357—369.
303. Schwartzman R. M., Rockey J. H., Halliwell R. E. (1971). Canine reaginic antibody. Characterization of the spontaneous anti-ragweed and induced antidinitrophenyl reaginic antibodies of the atopic dog. *Clinical and Experimental Immunology*, 9, 549—569.
304. Scrivner L. H. (1964a). Breed resistance to ostertagiasis in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 144, 883—887.
305. Scrivner L. H. (1964b). Transmission of resistance to ovine ostertagiasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 144, 1024—1027.
306. Scrivner L. H. (1967). Genetic resistance to ostertagiasis and haemonchiasis in lambs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 151, 1443—1446.
307. Seiffert G. W. (1971). Ecto- and endoparasitic effects on the growth rates of Zebu cross brods and British cattle in the field. *Australian Journal of Agricultural Research*, 22, 839—850.
308. Selby G. R., Wakelin D. (1973). Transfer of immunity against *Trichuris muris* in the mouse by serum and cells. *International Journal of Parasitology*, 3, 717—722.
309. Sercarz E. E., Williamson A. R., Fox C. F. (Eds.) (1974). "The Immune System-Genes, Receptors, Signals". Proc. III ICN—UCLA Symposium on Molecular Biology, Academic Press, London and New York.
310. Sheldon A. J. (1937). Some experimental studies on *Strongyloides ratti*. *American Journal of Hygiene*, 25, 39—52.
311. Sher A., Cohn M. (1972). Inheritance of an idiotypic associated with the immune response of inbred mice to phosphorylcholine. *European Journal of Immunology*, 2, 319—326.
312. Sher A., Mackenzie P., Smithers S. R. (1974). Decreased recovery of invading parasites from the lungs as a parameter of acquired immunity to schistosomiasis in the mouse. *Journal of Infectious Diseases*, 130, 626—633.
313. Shreffler D. C., Cheller S. D. (1975). The H-2 major histocompatibility complex and the I immune response region: genetic variation, function and organization. *Advances in Immunology*, 20, 125—195.
314. Silver D. M., Lane D. P. (1975). Dominant non-responsiveness in the induction of autoimmunity to liver-specific F antigen. *Journal of Experimental Medicine*, 142, 1455—1460.
315. Silver D. M., McKenzie I. F. C., Winn H. J. (1972). Variations in the responses of C57 BL/10J and A/J mice to sheep red blood cells. I Serological characterization and genetic analysis. *Journal of Experimental Medicine*, 136, 1063—1071.
316. Smillie W. G., Augustine D. L. (1925). Intensity of hookworm infestation in Alabama. Its relationship to residence, occupation, age, sex and race. *Journal of the American Medical Association*, 85, 1958—1963.
317. Smith M. A., Clegg J. (1976). Different levels of acquired immunity to *Schistosoma mansoni* in two strains of hamster. *Parasitology*, 73, 47—52.
318. Smithers S. R., Terry R. J. (1965). Naturally acquired resistance to experimental infections of *Schistosoma mansoni* in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Parasitology*, 55, 701—710.

319. Smithers S. R., Terry R. J. (1967). Resistance to experimental infection with *Schistosoma mansoni* in rhesus monkeys induced by the transfer of adult worms. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 61, 517—533.
320. Smithers S. R., Terry R. J. (1969). The immunology of schistosomiasis. *Advances in Parasitology*, 7, 41—93.
321. Smrkovski L. L., Larson C. L., Songandares-Bernal F. (1974). Fatal visceral leishmaniasis in a strain of Swiss mice. *Journal of Parasitology*, 60, 718—719.
322. Smyth J. D., Haslewood G. A. D. (1963). The biochemistry of bile as a factor in determining host specificity in intestinal parasites with particular reference to *Echinococcus granulosus*. *Annals of the New York Academy of Science*, 113, 234—260.
323. Snell G. D. (1968). The H-2 locus of the mouse: observations and speculations concerning its comparative genetics and its polymorphism. *Folia Biologica, Praha*, 14, 335—346.
324. Soothill J. F. (1974). Immunity deficiency states. In "Clinical Aspects of Immunology" (3rd edition) (R. R. A. Coombs, P. H. G. Gelland J. J. Lachman, eds.), pp. 649—687. Blackwell Scientific Publishers, Oxford.
325. Soothill J. F., Smith M. D., Morgan A. G. (1975). Immunodeficiency and the allergic aspects of parasitic infection. Thirteenth Symposium of the British Society for Parasitology ("Pathogenic Processes in Parasitic Infection"). pp. 59—68. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
326. Soulsby E. J. L. (Ed.) (1972). "Immunity to Animal Parasites". Academic Press, London and New York.
327. Sprent J. F. A. (1959). Parasitism, immunity and evolution. In "The Evolution of Living Organisms" (G. S. Leeper, ed.), pp. 149—165. Melbourne University Press, Melbourne, Australia.
328. Sprent J. F. A. (1969). Evolutionary aspects of immunity in zooparasitic infections. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.). Vol. 1, pp. 3—62; North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
329. Spurlock G. M. (1943). Observations on host-parasite relations between laboratory mice and *Nematospiroides dubius* Baylis. *Journal of Parasitology*, 29, 303—311.
330. Stewart M. A., Miller R. F., Douglas J. R. (1937). Resistance of sheep of different breeds to infection by *Ostertagia circumcincta*. *Journal of Agricultural Research*, 55, 923—930.
331. Stiffel C., Mouton D., Bouthillier Y., Heumann A. M., Decreusefond C., Mevel J. C., Biozzi G. (1974). Polygenic regulation of general antibody synthesis in the mouse. In "Progress in Immunology II" (L. Brent and J. Holborow, eds.), Vol. 2, pp. 203—212. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
332. Stirewalt M. A. (1956). Penetration of host skin by cercariae of *Schistosoma mansoni*. I. Observed entry into skin of mouse, hamster, rat, monkey and man. *Journal of Parasitology*, 42, 565—580.
333. Stirewalt M. A. (1963). Seminar on immunity to parasitic helminths. IV. Schistosome infections. *Experimental Parasitology*, 13, 18—44.
334. Stirewalt M. A. (1966). Skin penetration mechanisms of helminths. In "Biology of Parasites" (E. J. L. Soulsby, ed.), pp. 41—59. Academic Press, London and New York.
335. Stirewalt M. A., Shepperson J. R., Lincicome D. R. (1965). Comparison of penetration and maturation of *Schistosoma mansoni* in four strains of mice. *Parasitology*, 55, 227—235.

336. Stoll N. R. (1962). The future of nematology symposium. Biology of nematodes parasitic in animals. *Journal of Parasitology*, 48, 830—838.
337. Stutman O. (1974). Cell mediated immunity and aging. *Federation Proceedings*, 33, 2028—2032.
338. Sucharit S., Macdonald W. W. (1973). *Brugia pahangi* in small laboratory animals: attempts to increase susceptibility of white rats to *Brugia pahangi* by host selection. *S. E. Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 4, 71—77.
339. Taliaferro W. H., Stauber L. A. (1969). Immunology of protozoan infections. In "Research in Protozoology" (T.-T. Chen, ed.), Vol. 3, pp. 506—564. Pergamon Press, Oxford.
340. Taylor A. E. R. (Ed.) (1968). Sixth Symposium of the British Society for Parasitology ("Immunity to Parasites"). Blackwell Sci. Pub. Oxford.
341. Thomas H. (1975). Reinfektion und Rezidiv bei *Hymenolepis nana* — Infektion. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 46, 25—33.
342. Trager W. (1939). Further observations on acquired immunity to the tick *Dermacentor variabilis*. *Journal of Parasitology*, 25, 137—139.
343. Trager W. (1942). A strain of the mosquito *Aedes aegypti* selected for susceptibility to the avian malaria parasite *Plasmodium lophurae*. *Journal of Parasitology*, 28, 457—465.
344. Tripp M. R. (1963). Cellular responses of molluscs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 113, 467—474.
345. Townson H. (1971). Mortality of various genotypes of the mosquito *Aedes aegypti* following the uptake of microfilariae of *Brugia pahangi*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 65, 93—106.
346. Turner J. H. (1959). Experimental stryglyoidiasis in sheep and goats. II. Multiple infections: development of acquired resistance. *Journal of Parasitology*, 45, 76—86.
347. Unanue E. R. (1972). The regulatory role of macrophages in antigenic stimulation. *Advances in Immunology*, 15, 95—165.
348. Vachek H., Kolsch E. (1974). The genetic control of T cell mediated immunity. I. Characterization of a mouse strain whose low responsiveness in inherited as a recessive trait. *Immunology*, 27, 507—515.
349. Valdimarsson H. (1975). Immunity and immunity deficiency. In "The Immune System: A Course on the Molecular and Cellular Basis of Immunity" (M. J. Hobart and I. McConnell, eds.), pp. 317—332. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
350. Vaz N. M., Phillips-Quagliata J. M., Levine B. B., Vaz E. M. (1971). H-2-linked genetic control of immune responsiveness to ovumucoid. *Journal of Experimental Medicine*, 134, 1335—1348.
351. Visco R. J., Burns W. C. (1972). *Eimeria tenella* in bacteria-free chicks of relatively susceptible strains. *Journal of Parasitology*, 58, 586—588.
352. Vladutiu A. O., Rose N. R. (1974). HL-A antigens: associations with disease. *Immunogenetics*, 1, 305—328.
353. Wakelin D. (1967). Acquired immunity to *Trichuris muris* in the albino laboratory mouse. *Parasitology*, 57, 515—524.
354. Wakelin D. (1969). Studies on the immunity of albino mice to *Trichuris muris*. The stimulation of immunity by chemically abbreviated infections. *Parasitology*, 59, 549—555.
355. Wakelin D. (1970). The stimulation of immunity and the induction of unresponsiveness to *Trichuris muris* in various strains of laboratory mice. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 35, 162—168.
356. Wakelin D. (1975a). Genetic control of immune responses to parasites: immunity to *Trichuris muris* in inbred and randombred strains of mice. *Parasitology*, 71, 51—60.

357. Wakelin D. (1975b). Immune expulsion of *Trichuris muris* mice during a primary infection: analysis of the components involved. *Parasitology*, 70, 397—405.
358. Wakelin D. (1975c). Genetic control of immune responses to parasites: selection for responsiveness and non-responsiveness to *Trichuris muris* in random-bred mice. *Parasitology*, 71, 377—384.
359. Wakelin D. (1975d). Genetic control of immunity to parasites. *Parasitology*, 71, xxv.
360. Wakelin D. (1976). Host responses. In "Ecological Aspects of Parasitology" (C. R. Kennedy, ed.), pp. 115—141. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
361. Wakelin D., Lloyd M. (1976). Immunity to primary and challenge infections of *Trichinella spiralis* in mice: a re-examination of conventional parameters. *Parasitology*, 72, 173—182.
362. Ward R. A. (1963). Genetic aspects of mosquitoes to malaria infections. *Experimental Parasitology*, 13, 328—341.
363. Wardlaw A. C. (1970). Inheritance of responsiveness to pertussis HSF in mice. *International Archives Allergy and Applied Immunology*, 38, 573—589.
364. Warwick B. L., Berry R. O., Turk R. D., Morgan C. O. (1949). Selection of sheep and goats for resistance to stomachworms, *Haemonchus contortus*. *Journal of Animal Science*, 8, 609—610.
365. Wassom D. L., Guss V. M., Grundmann A. W. (1973). Host resistance in a natural host-parasite system. Resistance to *Hymenolepis citelli* by *Peromyscus maniculatus*. *Journal of Parasitology*, 59, 117—121.
366. Wassom D. L., Dewit C. W., Grundmann A. W. (1974). Immunity to *Hymenolepis citelli* by *Peromyscus maniculatus*: genetic control and ecological implications. *Journal of Parasitology*, 60, 47—52.
367. Watanabe N., Kojima S., Ovary Z. (1976). Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I Non specific suppressor T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 143, 833—845.
368. Watson J., Riblet R. (1974). Genetic control of responses to bacterial lipopolysaccharides in mice. I. Evidence for a single gene that influences mitogenic and immunogenic responses to lipopolysaccharides. *Journal of Experimental Medicine*, 140, 1147—1161.
369. Watson J., Riblet R. (1975). Genetic control of responses to bacterial lipopolysaccharides in mice. II. A gene that influences a membrane component involved in the activation of bone-marrow-derived lymphocytes by lipopolysaccharides. *Journal of Immunology*, 114, 1462—1468.
370. Weathersby A. B. (1960). Further studies on exogenous development of malaria in the haemoceols of mosquitoes. *Experimental Parasitology*, 10, 211—213.
371. Weathersby A. B., McCall J. W. (1968). The development of *Plasmodium gallinaceum* Brumpt in the haemoceols of refractory *Culex pipiens pipiens* Linn. and susceptible *Aedes aegypti* (Linn). *Journal of Parasitology*, 54, 1017—1022.
372. Webster J. M. (1975). Aspects of the host-parasite relationship of plant parasitic nematodes. *Advances in Parasitology*, 13, 225—250.
373. Weigert M., Potter M., Sachs D. (1975). Review: Genetics of the immunoglobulin variable region. *Immunogenetics*, 1, 511—523.
374. Weimann C. J. (1970). Cestodes and acanthocephala. In "Immunity to Parasitic Animals" (G. J. Jackson, R. Herman and I. Singer, eds.) Vol. 2, pp. 1021—1059. Appleton-Century-Crofts, New York.
375. Weitz B. G. F. (1970). Infection and resistance. In "The African Trypanosomiasis" (H. W. Mulligan, ed.), pp. 97—124. George Allen and Unwin, London.

376. Wenk P. (1967). Der Invasionsweg der Metazyklischen Larven von *Litomosoides carinii* Chandler 1931 (Filariidae). *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 28, 240—263.
377. Whitlock J. H. (1955). A study of inheritance of resistance to trichostrongylidosis in sheep. *Cornell Veterinarian*, 45, 422—439.
378. Whitlock J. H. (1958). The inheritance of resistance to trichostrongylidosis in sheep. I. Demonstration of the validity of the phenomena. *Cornell Veterinarian*, 48, 127—133.
379. Whitlock J. H., Madsen H. (1958). The inheritance of resistance to trichostrongylidosis in sheep. II. Observations on the genetic mechanism in trichostrongylidosis. *Cornell Veterinarian*, 48, 134—145.
380. Wiener E., Bandiere A. (1974). Differences in antigen handling by peritoneal macrophages from the Biozzi high and low responder lines of mice. *European Journal of Immunology*, 4, 457—463.
381. Wijers D. J. B. (1958). Factors that may influence the infection rate of *Glossina palpalis* with *Trypanosoma gambiense*. I. The age of the fly at the time of the infected feed. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 52, 385—390.
382. Wikel S. K., Allen J. R. (1976). Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance. *Immunology*, 30, 311—316.
383. Wilkinson P. R. (1955). Observations on infestations of undipped cattle of British breeds with the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini). *Australian Journal of Agricultural Research*, 6, 655—665.
384. Worley D. E., Meisenhelder J. E., Sheffield H. G., Thompson P. E. (1962). Experimental studies on *Trichuris muris* in mice with an appraisal of its use for evaluating anthelmintics. *Journal of Parasitology*, 48, 433—437.
385. Wright C. A. (1974). Snail susceptibility or trematode infectivity. *Journal of Natural History*, 8, 545—548.
386. Yamashita J., Ohbayashi M., Kitamura Y., Suzuki K., Okugi M. (1958). Studies on echinococcosis. VIII. Experimental *Echinococcus multilocularis* in various rodents; especially on the difference of susceptibility among uniform strains of the mouse. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 6, 135—155.
387. Young M. D., Eyles D. E., Burgess R. W., Jeffery G. M. (1955). Experimental testing of the immunity of negroes to *Plasmodium vivax*. *Journal of Parasitology*, 41, 315—318.
388. Зеленцов А. Г. и Солоненко И. Г. (1973). *Hymenolepis nana* in the seven inbred strains of mice. In "Materials of the International Conference on Hymenolepididae", Warszawa, 14—16 Sept., 1973. Warsaw Polish Academy of Sciences Parasitological Committee (1973), 146.
389. Zuckerman A. (1968). Basis of host cell-parasite specificity. In "Infectious Blood Diseases of Man and Animals. Diseases caused by Protista". (D. Weinman and M. Ristic, eds.), pp. 23—26. Academic Press, London and New York.
390. Allonby E. W., Preston J. M. (1978). A comparison of the pathogenesis of *Haemochus contortus* infections in Red Masai and Merino sheep. *Veterinary Parasitology* (in the press).
391. Allonby E. W., Urquhart G. M. (1976). A possible relationship between haemonchosis and haemoglobin polymorphism in Merino sheep in Kenya. *Research in Veterinary Science*, 20, 212—214.
392. Al-Sammarræ S. A., Sewell M. M. H. (1977). The relative susceptibilities of Soay and Blackface sheep to natural infection with *Dictyocaulus filaria*. *Researches in Veterinary Science*, 23, 383—384.

393. Altaif K. I., Dargie J. D. (1978a). Genetic resistance to helminths: the influence of breed and haemoglobin type on the response of sheep to primary infections with *Haemonchus contortus*. *Parasitology*, 77 (in the press).
394. Altaif K. I., Dargie J. D. (1978b). Genetic resistance to helminths: the influence of breed and haemoglobin type on the response of sheep to reinfection with *Haemonchus contortus*. *Parasitology*, 77 (in the press).
395. Altaif K. I., Dargie J. D. (1978c). Genetic resistance to helminths: a comparison of the development of *Ostertagia circumcincta* infections in Scottish Blackface sheep of different haemoglobin type. *Research in Veterinary Science*, 24, 391—393.
396. Bradley D. J. (1977). Regulation of *Leishmania* populations within the host. II. Genetic control of acute susceptibility of mice to *Leishmania donovani* infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 30, 130—140.
397. Bradley D. J., Kirkley J. (1977). Regulation of *Leishmania* populations within the host. I. The variable course of *Leishmania donovani* infections in mice. *Clinical and Experimental Immunology*, 30, 119—129.
398. Brown A. R., Crandall C. A., Crandall R. B. (1977). The immune response and acquired resistance to *Ascaris suum* infection in mice with an X-linked B lymphocyte defect. *Journal of Parasitology*, 63, 950—952.
399. Cuperlovic K., Altaif K. L., Dargie J. D. (1978). Genetic resistance to helminths: a possible relationship between haemoglobin type and the immune responses of sheep to non-parasitic antigens. *Research in Veterinary Science*, 25 (in the press).
400. Cypess R. H., Lucia H. L., Zidian J. L., Rivera-Ortiz C. I. (1977). *Heligmosomoides polygyrus*: temporal, spatial and morphological population characteristics in LAF₁/I mice. *Experimental Parasitology*, 42, 34—43.
401. Dineen J. K., Gregg P., Lascelles A. K. (1978). The response of lambs to vaccination at weaning with irradiated *Trichostrongylus colubriformis* larvae: segregation into 'responders' and non-responders'. *International Journal of Parasitology*, 8, 59—62.
402. Dobson C., Owen M. E. (1977). Influence of serial passage on the infectivity and immunogenicity of *Nematospiroides dubius* in mice. *International Journal of Parasitology*, 7, 463—466.
403. Kamei K., Sato K., Tsunematsu K. (1976). A strain of mouse highly susceptible to *Toxoplasma*. *Journal of Parasitology*, 62, 714.
404. Kemp D. H., Koudstaal D., Roberts J. A., Kerr J. D. (1976). *Boophilus microplus*: the effect of host resistance on larval attachments and growth. *Parasitology*, 73, 123—136.
405. Mason S. J., Miller L. H., Shiroishi T., Dvorak J. A., McGinniss M. II. (1977). The Duffy blood determinants: their role in the susceptibility of human and animal erythrocytes to *Plasmodium knowlesi* malaria. *British Journal of Haematology*, 36, 327—336.
406. Mitchell G. F. (1977). Studies on immune responses of parasite antigens in mice. V. Different susceptibilities of hypothyroid and intact mice to *Babesia rodhaini*. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 53, 385—388.
407. Mitchell G. F., Goding J. W., Rickard M. D. (1977). Studies on immune responses to larval cestodes in mice. Increased susceptibility if certain mouse strains and hypothyroid mice to *Taenia taeniaeformis* and analysis of passive transfer of resistance with serum. *Australian Journal of Experimental Biological and Medical Sciences*, 55, 165—186.
408. Mitchell G. F., Hogarth-Scott R. S., Edwards R. D., Moore T. (1976). Studies on immune responses to parasite antigens in mice. III. *Nippostrongylus brasiliensis* infections in hypothyroid nu/nu mice. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 52, 95—104.

409. Mitchell G. F., Hogarth-Scott R. S., Edwards R. D., Le-wers H. M., Cousins G., Moore T. (1976). Studies on immune responses to parasite antigens in mice. I. *Ascaris suum* larvae numbers and responses to phosphorylcholine in infected mice of various strains and in hypothymic nu/nu mice. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 52, 64—78.
410. Murray R. K., Murray M., Morrison W. I., McIntyre W. I. M. (1978). Trypanosomiasis in N'dama and Zebu cattle I and II. *Veterinary Parasitology* (in the press).
411. Obiamiwe B. A. (1977a). Susceptibility to *Brugia pahangi* of geographical strains of *Culex pipiens fatigans*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 71, 367—370.
412. Obiamiwe B. A. (1977b). The fate of ingested *Brugia pahangi* microfilariae in susceptible and refractory strains of *Culex pipiens* and *Aedes aegypti*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 71, 375—377.
413. Page C. J., Craig G. B. (1975). Variation in filarial susceptibility among East African populations of *Aedes aegypti*. *Journal of Medical Entomology*, 12, 485—493.
484. Preston J. M., Allonby E. W. (1978). The susceptibility of different breeds of sheep and goats to *Haemonchus contortus* infection in East Africa. *Veterinary Parasitology* (in the press).
415. Richards C. S. (1977). *Schistosoma mansoni*: susceptibility reversal with age in the snail host *Biomphalaria glabrata*. *Experimental Parasitology*, 42, 165—168.
416. Rothwell T. L. W., Le Jambre L. F., Adams D. B., Love R. J. (1978). *Trichostrongylus columbriformis* infection of guinea-pigs: genetic basis for variation in susceptibility to infection among outbred animals. *Parasitology*, 76, 201—209.
417. Sercarz E. S., Herzenberg L. A., Foz C. F. (Eds.) (1977) "Regulatory Genetics of the Immune System". Proc. VII CN — UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology Academic Press, London and New York.
418. Terwedow H. A., Craig G. R. (1977). *Waltonella flexicauda*: development controlled by a genetic factor in *Aedes aegypti*. *Experimental Parasitology*, 41, 272—282.
419. Urganhart G. M. (1978). The application of immunity in the control of parasitic disease. *Veterinary Parasitology* (in press).
420. Whitelaw A., Miller J. F. A. P., Mitchell G. F., Cox K. O., Howard R. H. (1977). Studies on immune responses to parasite antigens in mice. VI. Delayed type hypersensitivity to blood cells from *Plasmodium berghei*-infected mice. *Cellular Immunology*, 32, 216—222.
421. Zielke E., Kuhlrow F. (1977). Inheritance of susceptibility for infection with *Wuchereria bancrofti* in *Culex pipiens fatigans*. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 28, 68—70.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Предисловие к русскому изданию | 3 |
| I. Введение | 5 |
| II. Восприимчивость, устойчивость и пути их наследования | 7 |
| III. Взаимоотношения хозяин (беспозвоночное)— паразит | 9 |
| А. Возбудители малярии и комары | 10 |
| Б. Филляриды и комары | 11 |
| В. Шистосомы и моллюски | 13 |
| Г. Другие примеры взаимоотношений хозяин (беспозвоночное)— паразит | 15 |
| IV. Взаимоотношения хозяин (позвоночное)— паразит: генетический контроль, опосредуемый через врожденные особенности организма хозяина | 17 |
| А. Паразитические простейшие | 17 |
| Б. Гельминты | 21 |
| В. Паразитические членистоногие | 23 |
| V. Приобретенные особенности организма хозяина и устойчивость к инвазии | 24 |
| А. Механизмы защитного иммунитета | 26 |
| Б. Генетический контроль иммунного ответа | 27 |
| VI. Взаимоотношения хозяин (позвоночное)— паразит: генетический контроль приобретенных особенностей хозяина | 41 |
| А. Паразитические простейшие | 41 |
| Б. Гельминты | 55 |
| В. Паразитирующие членистоногие | 77 |
| VII. Выводы — значение внутривидовой изменчивости ответной реакции на заражение | 80 |
| Список литературы | 84 |

Д. УЭЙКЛИН

**Генетический контроль восприимчивости и устойчивости
к паразитарным болезням**

Зав. редакцией А. Т. Докторов

Редактор В. Н. Брусов

Художник А. А. Рабовская

Художественный редактор О. М. Соркина

Технические редакторы Т. Э. Прушинская, Л. А. Бычкова

Корректор А. И. Болдуева

ИБ № 3325

Сдано в набор 26.08.82. Подписано к печати 22.11.82. Формат 60×84^{1/16}. Бумага тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 6,51. Усл. кр. отт. 6,72. Уч.-изд. л. 7,93. Изд. № 78. Тираж 4000 экз. Заказ № 4220. Цена 55 коп.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Колос», 107807, ГСП, Москва, Б-53, ул. Садовая-Спасская, 18.

Типография им. Смирнова Смоленского облуправления издательств, полиграфии и книжной торговли, г. Смоленск, пр. им. Ю. Гагарина, 2.

**В 1983 ГОДУ
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «КОЛОС»
ВЫХОДИТ В СВЕТ КНИГА:**

Понд У. Дж., Хаупт К. А. **БИОЛОГИЯ СВИНЬИ.**
Пер. с англ., США, 1978, 2 р. 20 к.

В книге дана биологическая и генетическая оценка свиньи как важнейшего сельскохозяйственного животного. Рассмотрены различные аспекты поведения свиней. Анализируется пренатальное и постнатальное развитие. Подробно описана физиология размножения свиньи. Суммируются данные по важнейшим системам жизнеобеспечения свиней — крови и иммунологической защиты организма. Освещаются вопросы, связанные с кормлением и содержанием свиней разных возрастных групп.

Для научных работников.

**В 1983 ГОДУ
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «КОЛОС»
ВЫХОДИТ В СВЕТ КНИГА:**

Куна Т. Дж. **КОРМЛЕНИЕ ЛОШАДЕЙ.** Пер. с англ., США, 1980, 1 р. 40 к.

В книге собран обширный материал о потребности лошадей разного возраста и продуктивности в питательных веществах, дана оценка кормов и пастбищ, а также рассмотрены другие факторы, влияющие на работоспособность и продуктивность этих животных. Описана техника кормления жеребят, растущего молодняка, спортивных лошадей, маток и жеребцов.

Для специалистов-коневодов.

**В 1983 ГОДУ
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «КОЛОС»
ВЫХОДИТ В СВЕТ КНИГА:**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВКУСОВЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В КОРМЛЕНИИ ЖИВОТНЫХ.
Пер. с англ., нем., франц. (Под ред. Бикеля Г.), ФРГ,
1980, 1 р. 50 к.

В сборнике подробно освещены вопросы теории и практики кормления животных с использованием вкусовых веществ и ароматизаторов, особенно при выращивании молодняка сельскохозяйственных животных. Показаны перспективные направления исследований по этой проблеме.

Для научных работников. Представляет интерес также для специалистов по кормлению животных.

**В 1983 ГОДУ
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «КОЛОС»
ВЫХОДИТ В СВЕТ КНИГА:**

**НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВА-
НИИ ПИТАНИЯ ЖИВОТНЫХ.** Пер. с англ. (Под ред.
Хейерсайна У.), Англия, 2 р. 10 к.

В сборнике приведены результаты исследований по определению аминокислотной потребности высокопродуктивных лактирующих коров. Рассмотрено протеиновое энергетическое обеспечение свиноматок и поросят. Дана биоэкономическая модель производства мяса индеек.

Для научных работников в области питания сельскохозяйственных животных.

55 коп.

