

## **Экологические факторы и адаптивная значимость изменчивости иммунитета мелких млекопитающих**

Р. Л. ЛОХМИЛЛЕР, М. П. МОШКИН

*Факультет зоологии Оклахомского университета  
Стилвотер, ОК 74078, США*

*Институт систематики и экологии животных СО РАН  
630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 11, Россия*

### **АННОТАЦИЯ**

В обзоре дается анализ основных экологических факторов изменчивости иммунитета в природных популяциях животных. Обосновывается общеприкладная и научно-практическая значимость изучения популяционных механизмов защиты от инфекций, поскольку именно на уровне популяций разворачиваются пространственно-экологические и генетико-селекционные процессы, благодаря которым поддерживается паритет интересов в "бесконечной эволюционной гонке" хозяев и паразитов.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Одна из величайших истин теории эволюции заключается в том, что давление селективных факторов среды формирует жизненные циклы (life history) животных, разнообразие которых столь же велико, сколь велико число видов на планете [1]. Характер внешнесредовых влияний на динамику популяций определяется стратегиями адаптации, которые реализуются в рамках видоспецифических жизненных циклов. Теоретически животные стремятся оптимизировать распределение ресурсов между конкурирующими потребностями (размножением, ростом, выживанием и поддержанием жизнедеятельности) таким образом, чтобы увеличить продолжительность репродуктивной активности и достичь максимального уровня воспроизводства. Желание глубже понять механизмы, которыми определяются взаимоотношения между конкурирующими потребностями, служит сильной мотивацией для наблюдаемого в последние годы интенсивного развития

физиологической экологии. Одним из фундаментальных вопросов адаптивных стратегий, реализуемых в рамках жизненного цикла, является плата за приспособительные реакции, универсальной мерой которой могут служить изменения вероятности выживания особи на каждом этапе онтогенеза. Привлечение новых физиологических и, в частности, иммунологических подходов создает условия для механистического, основанного на анализе причинно-следственных отношений, объяснения эколого-эволюционных феноменов.

В настоящее время выделяют три основные системы иммуногенеза: конституциональную, фагоцитарную и лимфоидную [2–4]. Конституциональный иммунитет обеспечивает врожденную устойчивость к патогенам. Его внутри- и межвидовая изменчивость обусловлена, главным образом, генетико-селекционными процессами, разворачивающимися в популяциях под давлением конкретных возбудителей болезней. Фагоцитарный иммунитет является одной из первых линий защиты, предотвращающей раз-

витие попавших в циркуляцию патогенов. Фагоцитарные клетки поглощают чужеродные микроорганизмы и обеспечивают представление (presentation) на клеточной поверхности молекулярных фрагментов, образовавшихся при разрушении возбудителей болезни. Это, в свою очередь, дает толчок для вовлечения в иммунный ответ лимфоидной системы, функцией которой является биосинтез специфических иммуноглобулинов, способных связывать чужеродные вещества, обладающие антигенными свойствами. Лимфоидный, или индуцированный, иммунитет развивается по мере взаимодействия организма хозяина с возбудителями инфекций и их антигенами. Именно этот вид иммунитета в наибольшей степени подвержен модифицирующему влиянию различных факторов среды, с которыми сталкивается животное в течение своей жизни.

Возможность и необходимость привлечения иммунологических методов к оценке здоровья и иммунного статуса диких животных убедительно продемонстрирована исследованиями последних лет, выполненных на разных видах позвоночных, прежде всего на птицах. Идеи Гамильтона и Зук [5] и их развитие, в частности в гипотезе "иммунного гандикапа" [6], стимулировали множество эколого-физиологических исследований в области иммунологии и оценки риска заболевания диких животных. Эти работы породили ряд новых предположений, призванных объяснить критерии выбора брачных партнеров, особенности репродуктивных стратегий, половые и сезонные различия смертности, характер использования местообитаний и, наконец, механизмы динамики популяций [7, 8]. К сожалению, работы на млекопитающих отстают от интенсивно развивающихся эколого-иммунологических исследований других видов. Поэтому множество новых гипотез, объясняющих различные аспекты адаптивных стратегий, было предложено при изучении птиц, рыб или рептилий. Их экспериментальная проверка в приложении к важнейшим вопросам адаптации млекопитающих остается неразработанной. Цель данной статьи – привлечь внимание специалистов, работающих в области экологии грызунов, к проблемам полевой, экологической иммунологии. Хотя многие достижения экологической иммунологии не связаны с млекопитающими, мы надеемся "соблазнить" териологов

перспективами, которые открывает привлечение иммуно-физиологических и иммуно-генетических подходов к решению важнейших проблем видовых стратегий адаптации.

#### **ГИПОТЕЗА ЗИМНЕГО УСИЛЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ**

Сезонные изменения условий существования – один из важнейших факторов эволюционной экологии грызунов. Несмотря на всю значимость этого положения, многие проблемы годовых циклов, и в частности сезонные изменения смертности, изучены явно недостаточно. Следует отметить, что среди множества проблем популяционной экологии грызунов проблема выживаемости наименее ясна. Кто хоть однажды пытался оценить влияние внутри- и внепопуляционных факторов на выживаемость грызунов, знает, каких, поистине, Геркулесовых усилий требует это исследование, особенно в отношении ювенильной стадии развития. Уровень неонатальной смертности имеет, очевидно, критическое значение для демографических изменений в популяциях мелких млекопитающих. Вероятность выживания на разных стадиях онтогенеза не является постоянной величиной, она реально варьирует в зависимости от плотности, сезона и других факторов, воздействующих на популяции грызунов умеренной зоны [9]. В частности, для многих видов мелких млекопитающих хорошо известно увеличение смертности в зимний период. Внешнесредовые факторы, определяющие сезонные изменения выживаемости, в течение многих лет находятся в центре внимания экологов. Растущий объем данных литературы о сезонных ритмах иммунной системы позволяет предположить и ее участие в формировании годовых колебаний выживаемости отдельных видов мелких млекопитающих.

Становится все более очевидным, что сезонные изменения иммунного статуса характерны для многих видов млекопитающих умеренной зоны. В одном из последних обзоров Нельсон и Демас [10] высказали гипотезу, развивающую представление о сигнальных и физических факторах сезонной динамики [11] в отношении иммунного статуса зимующих особей. Согласно этой гипотезе, строгое следование фотопериодическим стимулам (сигнальный фактор) обес-

печивает внутреннюю перестройку организма, что позволяет снизить иммуносупрессивное действие физиологических механизмов стресса в условиях зимнего дефицита кормов и действия низких температур. Таким образом, предварительная подготовка снижает вероятность гибели животных в зимних условиях. В соответствии с предсказаниями гипотезы, укорочение продолжительности светового дня должно стимулировать иммунную систему мелких млекопитающих, а увеличение фотопериода, наоборот, подавлять.

Роль сигнальных факторов в сезонных изменениях иммунитета изучена в немногих контролируемых экспериментах. Так, в опытах на хомячках *Peromyscus maniculatus* показано, что зверьки, содержащиеся в условиях короткого светового дня, отличаются от особей, содержащихся при длинном световом дне, большей массой селезенки, более высокой иммунореактивностью [12], повышенным числом клеток белой крови [13], более быстрым заживлением ран [14], а также более выраженной пролиферацией Т-лимфоцитов (in vitro) в ответ на стимуляцию конканавалином А [15]. При исследовании некоторых видов птиц установлено, что изменения продолжительности светового дня модулируют реактивность механизмов гуморального и клеточного иммунитета [16]. Вместе с тем, вопреки предсказаниям гипотезы зимнего усиления иммунитета, лабораторные колонии *Microtus ochrogaster* не реагировали на укорочение фотопериода повышением массы селезенки и содержания сывороточного иммуноглобулина-G [14].

Значительно больше примеров сезонных изменений иммунного статуса получено при наблюдениях за популяциями млекопитающих (включая людей и домашних животных) в естественных условиях. И хотя в этих исследованиях трудно отделить эффекты укорочения фотопериода от действия многих других неконтролируемых факторов среды [10], их значимость для понимания механизмов сезонных адаптаций трудно переоценить. Колебания индуцированной лектином пролиферации лимфоцитов (in vitro) широко использовались при изучении сезонных ритмов клеточного иммунитета у собак [17], лабораторных мышей [18], коров [19] и людей [20]. Сезонные изменения

реакции гуморального иммунитета на антигенную стимуляцию, оцененные по содержанию антител в крови [21] или по изменениям субпопуляций лимфоцитов (Komada *et al.*, 1989), выявлены у здоровых людей. Брок [18] высказал предположение об увеличении частоты инфекционных заболеваний как отражении сезонного подавления иммунитета.

В исследованиях на разных видах животных отмечено определенное сходство сезонных изменений иммунитета. При этом, вопреки предсказаниям гипотезы Нельсона и Демаса [10], проявления зимней иммуносупрессии встречаются чаще, чем иммуностимуляции. Так, ряд авторов указывает на снижение зимой пролиферативного ответа лимфоцитов на добавление в культуральную среду митогенных факторов [17, 18]. Зимнее снижение циркулирующих иммуноглобулинов отмечено также при изучении природных популяций *Microtus arvalis* [22–24]. Связанные с временем года инволюция и восстановление размеров таких органов, как тимус [25–27] и селезенка [27–29], хорошо документированы для многих видов мелких млекопитающих.

Вместе с тем некоторые полевые исследования подтверждают гипотезу зимнего усиления иммунитета. В частности, увеличение массы тимуса отмечено в зимние месяцы у хлопкового хомяка *Sigmodon hispidus* [27] и у красной полевки *Clethrionomys rutilus* [25]. У хлопкового хомяка выявлено также зимнее увеличение количества лейкоцитов, клеточности селезенки, прироста концентрации IgM в ответ на введение чужеродных эритроцитов и пролиферативной реакции лимфоцитов [25].

Такие же данные получены нами при изучении сезонной динамики иммунореактивности у полевок рода *Clethrionomys* и у полевых мышей *Apodemus agrarius* населяющих лесопарковую зону Новосибирского научного центра [30–32]. Для всех видов характерен минимальный уровень гуморального иммунного ответа на стандартную дозу антигена в середине лета (июнь), который постепенно возрастал к осени (рис. 1). Однако осеннее повышение иммунореактивности сочеталось не со снижением стрессированности зверьков, как это предполагает гипотеза Демаса и Нельсона [10], а, наоборот, с достоверным ростом базальной кон-

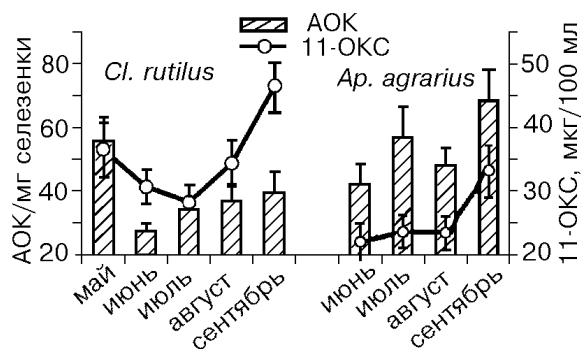


Рис. 1. Сезонные изменения силы гуморального иммунного ответа на стандартную дозу антигена (АОК) и базальной концентрации глюкокортикоидов в плазме крови (11-ОКС) у самцов красной полевки (*Cl. rutilus*) и полевой мыши (*Ap. agrarius*).

центрации глюкокортикоидов в плазме крови, являющихся одним из основных иммуносупрессоров, которые поступают в циркуляцию при стрессе [33–35]. Кроме того, анализ эндокринного статуса и выживаемости, проведенный на примере островной популяции рыжей полевки *Cl. glareolus* показал, что самцы, характеризующиеся в осенние месяцы высоким содержанием кортикостерона в фекалиях, имеют больше шансов дожить до весны следующего года по сравнению с особями, имеющими низкую адренкортикальную активность [36]. Таким образом, активация физиологических механизмов стресса в преддверии зимы не только не препятствует сезонному росту иммунореактивности, но и является одним из условий более успешного выживания в период зимовки, по крайней мере, особей мужского пола. Причиной этого может быть важная роль механизмов стресса, в том числе и адренкортикальной функции, в адаптации организма к внепопуляционным стрессорам, таким как холод и дефицит корма [37].

Противоречивость данных литературы о сезонных изменениях иммунитета отчасти объясняется различиями в методах. С одной стороны, показатели, отражающие текущий уровень функционирования иммунной системы (масса лимфоидных органов, содержание лимфоцитов в крови, концентрация иммуноглобулинов), как правило, снижаются в зимние месяцы, что может быть обусловлено колебаниями уровня паразитемии [38, 39] и изменениями репродук-

тивной активности животных [40]. С другой, способность организма к эффективной выработке антител в ответ на антигенные стимулы, наоборот, однозначно указывает на рост иммунореактивности зимой.

Привлечение хроноиммунологических данных к анализу взаимоотношений популяций мелких млекопитающих с их паразитическим окружением имеет исключительное значение для изучения видовых адаптивных стратегий. Дальнейшие лабораторные исследования, подобные экспериментам Нельсона и Демаса [10], также необходимы, поскольку они позволяют оценить дифференцированный вклад различных средовых факторов в сезонные изменения иммунитета. В частности, влияние сезонных колебаний фотопериода в полевых исследованиях маскируется действием множества других факторов – температуры, пищевых условий и т. д.

## ГИПОТЕЗА ИММУННОГО ГАНДИКАПА

### Общие принципы

В получившей большой резонанс статье Гамильтона и Зук [5] высказано предположение о том, что генетически детерминированная потенциальная устойчивость животных к паразитам коррелирует с развитием у них вторичных половых признаков, благодаря чему брачные партнеры получают достоверную информацию о резистентности своих избранников. Согласно предсказаниям гипотезы, развитие вторичных половых признаков, вовлеченных в половой отбор, должно коррелировать со степенью паразитарной нагрузки. Однако возможны и альтернативные объяснения данной взаимозависимости [41]. Так, если развитие вторичных половых признаков (например, орнамента) нарушается инфекционной болезнью, то самки могут использовать эти фенотипические изменения самцов как индикатор приспособленности и избегать скрещиваний с "недоброкачественными самцами", гарантируя, тем самым, большую приспособленность потомства. Как указывает Мёллер [42], гипотеза Гамильтона и Зук опирается на три положения:

- 1) паразиты отрицательно влияют на приспособленность хозяев;
- 2) устойчивость к заражению наследуется;

3) экспрессия вторичных половых признаков зависит от уровня здоровья или тяжести заболевания.

Если паразитические болезни оказывают прямое влияние на приспособленность самок и их потомков [43], то, согласно этим положениям, брачный подбор находится под сильным селекционным прессом.

Гипотетические предположения Гамильтона и Зук получили дальнейшее развитие в рамках теоретической модели, известной как гипотеза "иммунного гандикапа" [6]. В ней общие представления о "стартовой форе" (гандикапе), которую носители "хороших генов" используют для демонстрации своей конкурентоспособности [44], конкретизируются в приложении к иммунитету самцов. Значительные траты внутренних ресурсов на развитие демонстрационных орнаментов или на демонстрационные формы поведения являются своего рода гарантом достоверности сигналов об устойчивости к болезням у особей, позволяющих себе подобную расточительность. Согласно гипотезе Фольстада и Картера [6], необходимой платой за андрогензависимое развитие вторичных половых признаков служит временное подавление иммунитета. Гипотеза опирается на хорошо обоснованные представления об иммуносупрессивном действии мужских половых гормонов, повышающем риск заболевания [4, 45, 46].

Экспериментальная проверка этих гипотез проведена в исследованиях на разных видах позвоночных, причем в меньшей степени на млекопитающих. Исследования и дискуссии, связанные с гипотезой иммунного гандикапа, были особенно интенсивными в последние годы [41, 47, 48]. Основные положения гипотезы Гамильтона и Зук получили подтверждение в исследованиях на рыбах тех видов, для которых характерен выраженный половой диморфизм окраски или поведения (ритуал ухаживания), играющих важную роль в выборе брачных партнеров [49–53]. Влияние паразитов на демонстрационное поведение [54] и окраску хозяев [55] установлено также для нескольких видов ящериц. Вместе с тем Гамильтон и Пулин [48], проанализировав данные 199 исследований, нашли лишь слабое подтверждение гипотезы Гамильтона–Зук по отношению к большинству видов птиц и рыб.

Одним из ключевых предсказаний гипотезы иммунного гандикапа является иммуносупрессивное действие андрогенов, например тестостерона, выброс которых на определенных стадиях онтогенеза предопределяет развитие вторичных половых признаков. Как известно, мужские половые гормоны подавляют реакции клеточного и гуморального иммунитета млекопитающих благодаря цитокиноопосредованному влиянию на Т- и В-лимфоциты [56]. Следовательно, высокий уровень тестостерона, обеспечивающий успешную брачную демонстрацию, создает предпосылки для более высокой вероятности инфицирования самцов. Вместе с тем степень зараженности эктопаразитами ласточек *Hirundo rustica* отрицательно коррелировала с таким андрогензависимым признаком, как длина хвоста [57]. Причем самки предпочитали самцов с более длинными и симметричными хвостами. Вопреки предсказаниям гипотезы иммунного гандикапа, не было выявлено корреляции между уровнем тестостерона в крови и степенью зараженности самцов ласточек. В работах, выполненных на ласточках [58], черноголовых чайках *Larus ridibundus* [59] и ящерицах [60], исследована роль экзогенного введения тестостерона в формировании взаимозависимости между иммуносупрессией и развитием вторичных половых признаков. Результаты имели неоднозначный характер. Так, введение тестостерона молодым чайкам не подавляло реакцию гуморального иммунитета (повышение титра антител) на введение стандартной дозы антигена, но достоверно стимулировало их демонстрационное поведение [59].

Замечательным исключением, заполняющим пробел в изучении млекопитающих, служит исследование взаимозависимости иммунореактивности и репродуктивных стратегий у полевок с полигамным *Microtus pennsylvanicus* и моногамным *M. ochrogaster* размножением [61]. Различия между этими видами свидетельствуют о том, что эволюция систем размножения отражается на характере эндокринно-иммунных взаимоотношений. Авторы отмечают, что у полевок, как и у некоторых видов птиц, тестостерон не является ведущим фактором половых различий в устойчивости к инфекциям. Так, самцы *M. pennsylvanicus* обладали более выраженным иммунным ответом на бактериальные антигены, чем самки того же вида.

Анализ данных по 69 видам мелких млекопитающих, исследованных в юго-западных районах США, также показал, что самцы, как правило, имеют более высокий титр антител против вируса Sin Nombre по сравнению с самками [62].

Почему же иммуносупрессивный эффект тестостерона, негативно сказывающийся на выживаемости, поддерживается естественным отбором? И почему он отчетливо проявляется у одних видов и не проявляется у других? Различные точки зрения по первому вопросу суммированы в обзоре Пенна и Потса [63]:

1) подавление иммунитета является нежелательным побочным эффектом андрогенов [6];

2) андрогензависимая иммуносупрессия снижает риск аутоиммунной атаки развивающихся сперматозоидов [64, 65];

3) тестостерон обеспечивает перераспределение пластических и энергетических ресурсов между иммунной и генеративной системами, включая энергетическое обеспечение демонстративного поведения [66].

Еще одним обстоятельством, проливающим свет на эволюционную целесообразность парадоксального, на первый взгляд, снижения резистентности наиболее конкурентоспособных особей, а также ответом на вопрос о видовых особенностях андрогензависимой иммуносупрессии, может быть неодинаковое влияние половых гормонов на механизмы конституционального и индуцированного иммунитета. Врожденная резистентность, в отличие от весьма сложных, но относительно унифицированных реакций индуцированного иммунитета, обеспечивается широким спектром разнообразных защитных механизмов, – начиная от неспецифических защитных барьеров (свойства покровов, специфика пищеварения, фагоцитоз и т. д.) и кончая высокоспециализированными частными особенностями защиты организма от инфекционных болезней [3]. К последним можно отнести и половое поведение (моногамия или полигамия), влияющие на риск заражения венерическими болезнями, и специфические комбинации генов главного комплекса гистосовместимости, обеспечивающие устойчивость к определенным патогенам (см. раздел IV), и хорошо известный пример устойчивости к малярии гетерозигот по серповидно-клеточной анемии.

Многочисленные факты, свидетельствующие о видовой и внутривидовой врожденной устойчивости к болезням, содержатся в ряде монографий и обзоров [2, 3, 67]. Классическим примером наследственной устойчивости к болезням служит сравнительное изучение восприимчивости к чуме в популяциях полуденной песчанки, населяющих берега Волги. Особи, отловленные на левом берегу, устойчивы к заражению, а на правом, наоборот, высоковосприимчивы [68]. Гибриды первого поколения, полученные при скрещивании особей из разных популяций, характеризуются промежуточной резистентностью к чумному микробу. Кислородная недостаточность, развивающаяся на фоне чумной инфекции, является ведущей причиной гибели зараженных животных. Поэтому не удивительно, что песчанки, обладающие врожденной устойчивостью к чуме, отличаются от восприимчивых особей по качественным и количественным характеристикам кислород-транспортных белков, а также по активности ряда ферментов аэробного и анаэробного метаболизма [69]. В качестве примера видовой устойчивости к болезни можно указать на взаимодействие полевок рода *Clethrionomys* с вирусом клещевого энцефалита. Вирус, заражение которым людей и некоторых видов лабораторных животных приводит к тяжелому заболеванию нервной системы, вплоть до летального исхода, может длительное время персистировать в организме полевок без каких-либо клинических проявлений [70–73].

Исходя из многообразия механизмов, лежащих в основе врожденной устойчивости к болезням, трудно представить универсальные механизмы нейроэндокринной супрессии или стимуляции конституционального иммунитета. Поэтому временное (на период гона) андрогензависимое подавление индуцированного иммунитета может обеспечивать селективное преимущество особям, обладающим наследственной устойчивостью к наиболее вероятным для конкретных биотопов возбудителям болезней. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что адаптивная значимость иммунного гандикапа будет различной у стено- и эвритопных видов. Очевидно, что стенотопные виды, сталкивающиеся в ряду поколений с относительно постоянным набором возбудителей болезней, имеют достаточную коэволюционную

историю для формирования конституциональной резистентности или толерантности к местным видам паразитов. Поэтому андрогензависимая иммуносупрессия позволяет им эффективно перераспределять внутренние ресурсы в пользу размножения, а также способствует поддержанию в ряду поколений врожденной невосприимчивости к местным возбудителям инфекционных болезней. В свою очередь, эвритопные виды взаимодействуют с более широким, а главное, – менее прогнозируемым спектром возбудителей болезней, противостоять которым можно лишь при сохранении высокого уровня функциональной реактивности универсальных механизмов индуцированного иммунитета. Для этих видов принцип гандикапа, предполагающий иммуносупрессию как плату за развитие вторичных половых признаков, сопряжен с большим риском эпизоотии и гибели популяции. Возможно, именно характер взаимодействия популяций хозяев с возбудителями болезней, в частности степень постоянства паразитического окружения, с которым они сталкиваются в ряду поколений, объясняет противоречивость результатов, полученных при проверке гипотезы иммунного гандикапа на разных видах животных. Для проверки данного предположения требуется широкое сравнительное изучение сопряженной изменчивости иммунного статуса и степени развития вторичных половых признаков у стено- и эвритопных животных.

### **Иммунитет и демонстрации**

У большинства млекопитающих вторичные половые признаки выражены не так ярко, как у птиц и у рыб, и, возможно, принципы полового отбора, вытекающие из гипотез Гамильтона и Зук [5] и иммунного гандикапа, не столь существенны для этих видов. Тем не менее некоторые, пока еще немногочисленные, исследования указывают на применимость этих принципов в отношении млекопитающих. Так, анализ 38 опубликованных работ показал, что если вероятность заражения гельминтами одинакова у особей обоего пола, то самцы значительно чаще заражены членистоногими паразитами [74]. Большая зараженность самцов отражает гормонально зависимый половой диморфизм иммунной системы и указывает на целесообразность

более детальной разработки гипотезы иммунного гандикапа в отношении млекопитающих.

В целом, для грызунов характерны сравнительно небольшие половые различия массы тела. При этом индивидуальные размеры не всегда коррелируют с развитием вторичных половых признаков [75]. Однако было бы неправильно ограничивать половые демонстрации ("ornaments") лишь морфологическими признаками. Запах, демонстрационное поведение, агрессивность, владение территорией и другие гормонально зависимые атрибуты пола могут быть использованы самками при выборе брачного партнера [50]. Небольшие размеры и скрытый образ жизни существенно затрудняют изучение репродуктивных стратегий грызунов, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что многие из вышеперечисленных свойств вовлечены в половой отбор [76]. В частности, ольфакторные сигналы, продуцируемые андрогензависимыми железами, достаточно широко используются в брачном подборе [76, 77]. Если продуцирование ольфакторных стимулов сопряжено с энергетическими затратами, а по логике вещей так и должно быть, то изменение запаховых сигналов при заражении будет информировать самок о "качестве" потенциальных партнеров.

Несмотря на то что паразитизму и болезням отводится существенная роль в регулировании популяционной плотности грызунов [78], влиянию инфекций на хемокоммуникацию мелких млекопитающих посвящены лишь единичные работы. Этот пробел начал заполняться лишь в самое последнее время, прежде всего благодаря пионерным работам Кавальерса и соавторов. Они впервые показали, что запах самцов, зараженных кокцидией *Eimeria vermiformis* или нематодой *Heligmosomoides polygyrus*, становится менее привлекательным для самок по сравнению с запахом здоровых особей [79–82]. Важно отметить, что снижение ольфакторной привлекательности удается обнаружить до появления клинических признаков болезни. Следующим важным шагом на пути к пониманию механизмов реагирования на ольфакторные сигналы зараженных особей стало изучение опиоидной системы животных – акцепторов запаха [79, 83–85]. Экспозиция в течение 1–30 мин запахом зараженных особей существенно снижает болевую чувствительность интактных мышей,

которая может быть восстановлена введением налоксона, что свидетельствует об ответственности эндогенных опиоидов за анальгезирующий эффект. Поскольку активация опиоидной системы мозга является одним из проявлений стресса, то авторы не исключают вовлечения других звеньев неспецифической адаптивной реакции организма в ответ на запах зараженного животного.

Снижение запаховой привлекательности обнаружено также при заражении самцов домашних мышей вирусом гриппа [86]. При этом оказалось, что пробы мочи, взятые у интактных самцов, обладают большей запаховой привлекательностью для самок по сравнению с пробамии воды. Вместе с тем пробы инфицированных самцов не отличаются по привлекательности от запаха воды. Иными словами, вирусная инфекция снижает привлекательность запаха, но не делает его аверсивным.

Стройный ряд фактов, свидетельствующих о снижении запаховой привлекательности зараженных самцов, был нарушен при изучении ольфакторных эффектов вируса клещевого энцефалита [87]. Подстилка, собранная от самцов лабораторных мышей через 6 сут после введения им субклинической дозы вируса, в большей степени, чем подстилка контрольных самцов, привлекала внимание самок, находившихся в стадии эструса. Установленная в этом же эксперименте способность вируса клещевого энцефалита передаваться половым путем от зараженных отцов потомству [88] указывает на реальное эпидемическое значение роста запаховой привлекательности инфицированных самцов. Парадоксальный эффект вируса клещевого энцефалита отчасти может быть объяснен тем, что мыши рода *Mus* и происходящие от них лабораторные мыши не имеют устойчивых биоэкологических связей с данным возбудителем болезни.

Обсуждая пути модификации запаха зараженных животных, Пенн и Поттс [63] указывают на несколько возможных причин. Во-первых, изменение состава летучих компонентов, выделяемых с мочой и потом, может быть следствием изменений обмена веществ зараженных животных. Во-вторых, некоторые паразитические организмы, например гельминты, могут добавлять собственные метаболиты в экскременты, модифицируя тем самым запах подстилки инвазированных животных. В-третьих, инфекции отражаются на сопутствующей микрофлю-

ре, которая также вносит свой вклад в запах хозяина [89–91]. В-четвертых, многие инфекции сопровождаются изменением эндокринного статуса, который, в свою очередь, влияет на механизмы хемокоммуникации инфицированных животных. Так, повышение запаховой привлекательности при введении самцам вируса клещевого энцефалита сопровождается увеличением базальной концентрации тестостерона в плазме крови [87], а такие возбудители болезни, как вирус гриппа, вирус Менго, вирус Нью Касла, стимулируют гипофизарно-надпочечниковую систему [92–95], высокая функциональная активность которой сочетается с уменьшением запаховой привлекательности [96]. Наконец, в-пятых, практически любая инфекция активирует иммунную систему хозяев. Кавальерс и Коул [80, 81], опираясь на известную роль генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) в формировании ольфакторного фенотипа [97, 98], указывают на возможный вклад в изменение запаха зараженных животных усиления экспрессии этих генов при инфекции.

Участие иммунитета в механизмах хемокоммуникации заслуживает особого внимания. В отличие от разнообразных, видоспецифических путей прямого воздействия патогенов на запах зараженных животных, стимуляция иммунной системы любыми чужеродными антигенами, в том числе и антигенами возбудителей болезни, приводит в действие достаточно универсальный комплекс внутренних процессов. Благодаря действию лимфокинов в иммунный ответ вовлекаются многие звенья нейроэндокринной системы, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипофизарно-гонадную системы [94, 99], влияние которых на хемокоммуникацию не вызывает сомнения. Такой механизм распознавания инфекционного статуса является, подобно "карантинному флагу", лишь общим предупреждением об инфекционной опасности, что значительно упрощает восприятие жизненно важной информации. В качестве одного из подходов к изучению собственных влияний механизмов иммунитета на ольфакторные стимулы можно использовать генерализованное стимулирование иммунной системы нереплицируемыми антигенами, введение которых не вызывает каких-либо патологических эффектов. Кроме того, введением различных лимфокинов можно



анализировать вклад в модификацию запаха отдельных звеньев иммунной системы.

В серии исследований, выполненных на лабораторных мышах, мы использовали для неспецифической активации механизмов иммунитета эритроциты барана, которые широко применяются иммунологами при оценке силы гуморального иммунного ответа [100]. Во всех экспериментах подстилку из клеток, в которых содержали экспериментальных самцов, брали через 5–6 сут после введения суспензии эритроцитов. На основе предложенной Скеллинком и Брауном [101] методики распознавания запаховых отличий (*habituation-dishabituation test*) показано, что запах подстилки антигенстимулированных мышей отличается от запаха подстилки, собранной от тех же самых особей до введения им чужеродных антигенов (Вагнер, Петровский, личное сообщение). При этом самки в состоянии эструса отдают предпочтение запаху интактных самцов по сравнению с таковым самцов, иммунная система которых была активирована введением эритроцитов барана [87]. Наконец, стремление самцов к прямым агрессивным контактам, повышающим риск взаимного заражения, достоверно ниже при попарном ссаживании двух особей на арене с подстилкой, взятой от экспериментальных животных, чем от контрольных [102]. Таким образом, изменения хемокоммуникации под влиянием экспериментальной активации иммунной системы направлены на ограничение прямых контактов между животными.

В рамках обсуждаемой проблемы остается открытым вопрос о влиянии иммунитета и зараженности на способность самок сделать "правильный выбор" партнера. В детальном исследовании, выполненном на рыбах *Gobiomorphus breviceps*, показано, что зараженность самок смягчает давление полового отбора по отношению к вторичным половым признакам самцов [103]. Ярко выраженная стрессовая реакция контрольных самок лабораторных мышей на запах самцов, инфицированных либо нематодой *H. polygyrus*, либо кокцидией *Eimeria vermiformis*, становится практически нерегистрируемой при исследовании инвазированных самок (заражение *H. polygyrus*). Критерием стресса служила опиодзависимая анальгезия, величина которой находится в обратной зависи-

мости от привлекательности ольфакторных стимулов [84, 85]. Имеются также эксперименты, свидетельствующие об изменении полового поведения инфицированных самок лабораторных мышей [104]. Однако реальный микроэволюционный вклад этих изменений полового поведения не известен. Мы полагаем, что изучение этологических последствий заражения мелких млекопитающих может иметь существенное значение в понимании механизмов полового отбора и эволюции репродуктивных систем.

### **Иммунитет и агрессивность**

Важнейшим андрогензависимым признаком, с которым тесно сопряжены такие показатели приспособленности самцов, как размеры индивидуального участка, запаховая привлекательность для самок, наконец, общий репродуктивный успех, является агрессивность [96, 105–107]. Склонность к проявлению агрессии возрастает при повышенной секреции тестостерона [108–110], который, как известно, обладает иммуносупрессивным эффектом [4, 111]. Согласно этим фактам, агрессивность и иммунореактивность самцов должны находиться в реципрокных отношениях. Однако предположения, вытекающие из механизмов действия андрогенов, противоречат таковым, основанным на анализе центральной регуляции иммунитета и социального поведения. В экспериментах, выполненных, главным образом, на домовых мышах, установлено, что у агрессивных самцов функциональная активность норадренергической и, отчасти, дофаминергической систем мозга преобладает над таковой серотонинергической системы [108, 112–114]. В свою очередь, с дофаминергическими механизмами связано стимулирование, а с серотонинергическими – подавление гуморального иммунного ответа на введение чужеродных антигенов [115, 116]. Иными словами, анализ центральной регуляции поведения и иммунитета позволяет предположить одностороннюю изменчивость агрессивности и иммунореактивности.

Обе точки зрения имеют экспериментальные подтверждения. Так, в опытах на мышах аутбредной линии CFLP показано, что повышенная агрессивность и более высокий уровень тестостерона в крови самцов сочетаются с пони-

женной иммунореактивностью и большей восприимчивостью к заражению кровепаразитом *Babesia microti* [117, 118]. Устойчивость самцов к данной инфекции снижается при регулярных предъявлениях подстилки других мышей, особенно особей другого пола. Наибольший иммуносупрессивный эффект запаховая стимуляция вызывает у высокоранговых особей [119]. При экспериментальном инвазировании нематодой *H. polygyrus* у высокоранговых мышей этой линии установлена положительная взаимозависимость между агрессивностью и степенью их зараженности гельминтами [120]. Прямо противоположные результаты получены в экспериментах на мышах линии C57Bl [121, 122]. Опыт многократных побед в экспериментальных социальных конфликтах стимулировал гуморальный иммунный ответ на введение стандартной дозы антигена (эритроциты барана), а опыт побежденных, наоборот, подавлял.

В наших исследованиях, выполненных на мышах аутбредной линии ICR, показано, что взаимоотношения иммунореактивности и иммунного статуса во многом зависят от условий эксперимента. При содержании самцов в течение двух месяцев группами по 5 особей установлено, что доминанты превосходят субординантных особей по реакции гуморального иммунитета на введение эритроцитов барана (рис. 2). В другом опыте самцов, содержащихся такими же группами, 5 раз в неделю рассаживали в индивидуальные боксы (8 × 4 × 4 см) и через 1,5 ч возвращали в свои же клетки. Два месяца спустя была исследована реакция гуморального иммунитета. И оказалось, что в этом случае доминанты характеризуются значительно меньшей иммунореактивностью по сравнению с субординантами. Одной из причин различных отношений социального статуса и иммунитета могут быть неодинаковые затраты доминантов на поддержание иерархической структуры во внутрипопуляционных группировках. В первом эксперименте доминанты демонстрировали в среднем  $0,8 \pm 0,4$  акта агрессии (атаки и укусы) за 15 мин наблюдения. Во втором количество атак и укусов возрастало после полуторачасовой изоляции и возвращении в общую клетку до  $4,1 \pm 1,1$  за 15 мин ( $P < 0,01$  по критерию Манн-

Whitney). Пост агрессии в данном случае был необходим для восстановления status quo, нарушенного изоляцией особей друг от друга.

Итак, в зависимости от условий социальной среды отношения между иммунным и иерархическим статусами особей могут приобретать прямо противоположный характер. Но это лишь одна сторона явления, отражающая параллельные влияния нейроэндокринных механизмов на иммунитет и поведение животных. Другая связана с тем, что первичные изменения иммунного статуса могут через механизмы обратных связей с системами нейроэндокринной регуляции повлиять на поведение животных. Действительно, введение мышам линии CFLP антитимусной сыворотки вызывает снижение концентрации иммуноглобулинов и силы гуморального иммунного ответа на эритроциты барана. При этом происходит компенсаторное уменьшение концентрации такого иммуносупрессивного гормона, как тестостерон, и падение агрессивности экспериментальных животных [123]. Подавление иммунитета в результате заражения мышей нематодой *H. polygyrus* также отражается на их социальном поведении. Причем степень снижения агрессивности высокоранговых особей находится в прямой зависимости от уровня паразитарной нагрузки (Barnard et al., in press). В более ранних работах показано, что экспериментальное заражение

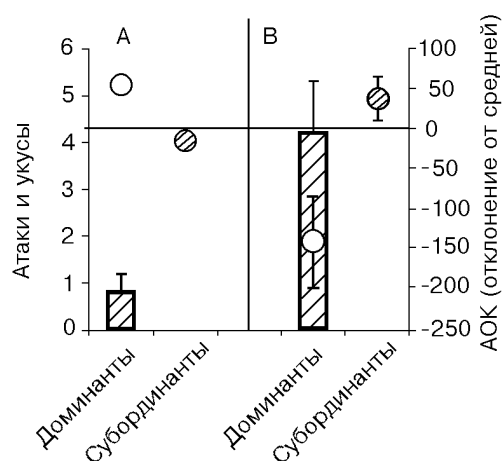


Рис. 2. Иммунореактивность (кружки) и уровень внутригрупповой агрессии (столбики) у самцов лабораторных мышей разного иерархического ранга в зависимости от условий содержания:

А – стабильные группы по 5 особей; В – группы, членов которых 5 раз в неделю изолировали друг от друга на 1,5 ч.

мышей данным гельминтом снижает способность самцов к доминированию во вновь формируемых группировках, но не влияет на уже сложившиеся иерархические отношения [124]. Однако инфицирование далеко не всегда приводит к уменьшению социальной конкурентоспособности самцов. Например, уменьшение осторожности мышей при токсоплазмозе, наоборот, повышает их агрессивность и как следствие обеспечивает большую частоту доминирования инфицированных особей [125].

Сложные, зачастую противоречивые, отношения между агрессивностью и иммунным статусом животных не дают оснований для простого переноса закономерностей, полученных в экспериментальных исследованиях, на природные популяции животных. Поэтому комплексное одновременное изучение поведения, иммунитета и зараженности диких животных в естественной среде обитания имеет самостоятельное значение для анализа сопряженной изменчивости социальной конкурентоспособности и устойчивости к инфекциям. Взаимозависимость показателей зараженности и социальной конкурентоспособности, а также зараженности и уровня тестостерона в крови исследована у некоторых видов копытных – *Odocoileus virginianus* [126] и *Rangifer tarandus* [127].

В природных популяциях грызунов выявлены значительные видовые отличия в характере сопряженной изменчивости агрессивности и иммунореактивности особей [30]. Агрессивные самцы красной полевки обладают меньшей силой гуморального иммунного ответа на введение чужеродных антигенов по сравнению с миролюбивыми особями. На возможное участие андрогенов в становлении этой взаимозависимости указывает различие по массе гонад между самцами, различающимися по склонности к внутривидовой агрессии. Иные отношения между агрессивностью и иммунореактивностью складываются у самцов полевой мыши, у которых агрессивные особи либо не отличаются, либо, как в случае с неполовозрелыми самцами, превосходят неагрессивных особей по величине гуморального иммунного ответа на антигенный стимул. Возможно, характер сопряженной изменчивости агрессивности и иммунореактивности отражает видовую специфику регуляции поведения и иммунитета, которая, в свою оче-

редь, может быть связана с экологическими особенностями видов. В частности, полевая мышь относится к более эвритопным животным, чем красная полевка [128]. Поэтому большая защищенность индуцированного иммунитета от супрессивного действия внутривидовых факторов может служить одним из механизмов, который позволяет этим животным успешно противостоять более широкому спектру паразитов, встреча с которыми неизбежна при освоении новых биотопов.

### ИММУНИТЕТ И ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ

Из обилия генетических признаков гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) характеризуются исключительным полиморфизмом. При этом они оказывают существенное влияние на индивидуальные темпы старения животных [129,130]. Млекопитающие умеренной зоны подвержены давлению отбора по генам МНС класса I, поскольку именно с этими генами связана их приспособленность к прессу паразитов [131, 132]. Многие гены класса I отражаются на восприимчивости к болезням, проявляющимся в старости [133]. Анализ возможных взаимоотношений между демографией, иммунореактивностью, устойчивостью к болезням, частотой гетерозигот по МНС генам и популяционной регуляцией представляется крайне интересным [7], особенно в связи с гипотезой старения (senescence hypothesis), предложенной Бунстрой [134]. Согласно этой гипотезе, снижение численности флуктуирующих популяций мелких млекопитающих обусловлено сдвигом демографической структуры в сторону старых особей. В частности, такие изменения демографии наблюдаются на следующий год после пика популяционной плотности.

Кроме возрастного снижения плодовитости следствием старения популяции может быть рост заболеваемости. Возрастное подавление иммунитета, возможно, играет существенную роль в механизме послепикового падения численности [135]. В литературе практически отсутствуют данные, посвященные возрастным изменениям иммунитета в природных популяциях грызунов. Эта информация крайне необходима для развития эволюционных взглядов на старение и естественный отбор. Одним из

подходов к оценке взаимозависимых изменений иммунитета и демографии, предсказываемых гипотезой старения [134], могло бы быть изучение частоты аллелей МНС локуса у молодых и старых животных в фазы пика и снижения популяционной плотности.

Реальность кратковременных изменений частоты МНС генов подтверждают исследования, выполненные на полунатуральных популяциях домовых мыши [136], в которых показано действие отбора в пользу гетерозигот, обусловленного ассортативным скрещиванием. Вопрос о том, могут ли изменения структуры репродуктивных демов, наблюдаемые у некоторых видов грызунов в фазы пика и депрессии численности, нарушать сложившуюся стратегию полового отбора по генам МНС комплекса, требует самого тщательного изучения.

#### **ИММУНИТЕТ И КОМПРОМИСС (TRADE-OFF) ЖИЗНЕННЫХ ИНТЕРЕСОВ (ГИПОТЕЗА КОМПЕНСАТОРНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ)**

Угроза паразитов приспособленности хозяев рассматривается в качестве ведущей силы естественного отбора, поддерживающей разнообразие защитных (иммунных) механизмов в популяциях позвоночных. Как и развитие вторичных половых признаков, становление защитных сил организма требует определенных энергетических затрат. Вещество и энергия, поступающие в организм с пищей, распределяются на облигатные (поддержание жизнедеятельности) и факультативные (рост и размножение) потребности. Пищевой дефицит оказывает однонаправленное иммуносупрессивное действие на диких позвоночных [137–141]. В соответствии с классическими представлениями о реципрокном взаимодействии различных компонентов приспособленности, затраты на иммунитет должны быть сбалансированы с другими жизненно важными потребностями организма. В одном из обзоров Шелдон и Ферхольст [6] проанализировали последние работы, посвященные механизмам компромиссного распределения ресурсов, половому отбору, устойчивости к болезням и популяционной регуляции. Авторы отмечают интенсивное накопление данных по различным таксономическим группам позвоночных, которые поддерживают представление о реципрокных отношениях между репродук-

тивными усилиями и иммунитетом. Мы предлагаем обозначить эти представления как гипотезу "компенсаторной иммуносупрессии", которая может послужить материалистической основой для понимания причин параллельного роста плодовитости и платы за воспроизводство [6] – центральной теоремы эволюционной экологии.

Эту пленительную своей ясностью концепцию практически полностью игнорируют специалисты в области экологии мелких млекопитающих. Основные факты в поддержку гипотезы реципрокной иммуносупрессии получены на птицах и лишь частично могут быть дополнены исследованиями млекопитающих. Содержание паразитических организмов в крови американской пустельги *Falco sparverius* коррелировало с их затратами на воспроизводство, что, в свою очередь, могло быть обусловлено увеличением вероятности заражения, а также пониженным сопротивлением к латентным инфекциям, поскольку значительная часть ресурсов организма была затрачена на рождение и выкармливание потомства [142]. Подобные результаты получены при изучении большой синицы, *Parus major* [143]. Увеличение размера кладки на одно яйцо повышало зараженность плазмодием *Plasmodium* в 2,5 раза. Такая же зависимость установлена между заражением родителей кровепаразитом *Haemoproteus* и общей массой неоперившегося выводка большой синицы [144]. Авторы отмечают также, что отношение гетерофилы/лимфоциты, отражающее напряженность механизмов иммунитета, возрастает пропорционально репродуктивному вкладу родителей. Совсем недавно Деренберг и соавторы [145] показали, что величина гуморального иммунного ответа зябликов *Taeniopygia guttata* на комплекс клеточных антигенов снижается пропорционально росту репродуктивного усилия. Таким образом, самки, вкладывающие значительные ресурсы в потомство, рискуют на этом закончить свое участие в воспроизводстве. Это положение находит поддержку в ряде обзорных статей, в которых отмечается, что паразитизм потенциально снижает репродуктивный успех [146, 147] и повышает метаболические затраты хозяев [148, 149]. Похоже, иммуносупрессия и как следствие повышение восприимчивости к болезням, продемонстрированные на многих видах птиц, служат примером адаптивного перераспределения ресурсов, которое обеспечи-

вает воспроизводство, но снижает продолжительность жизни [145].

Является ли компромисс между воспроизводством и сохранением здоровья общим свойством адаптивной стратегии грызунов? Существует ли отрицательная корреляция между текущим репродуктивным успехом и иммунитетом, а также будущим репродуктивным успехом у мелких млекопитающих? Это вполне вероятно, если энергетические затраты на воспроизводство у млекопитающих такие же, как и у птиц [150–152]. Действительно, энергетические потребности беременных и лактирующих самок грызунов столь значительны, что, как правило, превосходят максимальные возможности материнского организма к ассимиляции энергии корма [153, 154].

Ответы на вопрос о сопряженной изменчивости иммунитета и репродуктивного успеха можно найти лишь в единичных исследованиях, посвященных экологии размножения грызунов. Так, в популяциях полевков рода *Clethrionomys* и полевой мыши, исследуемых нами в лесопарковой зоне Новосибирского научного центра [30, 32], установлено значительное подавление реакции гуморального иммунитета самок во время беременности и лактации. Кроме того, иммунный ответ беременных самок находился в обратной зависимости от числа эмбрионов (рис. 3).

Подавление иммунитета при беременности во многом определяется повышенной секрецией таких иммуносупрессоров, как прогестерон и

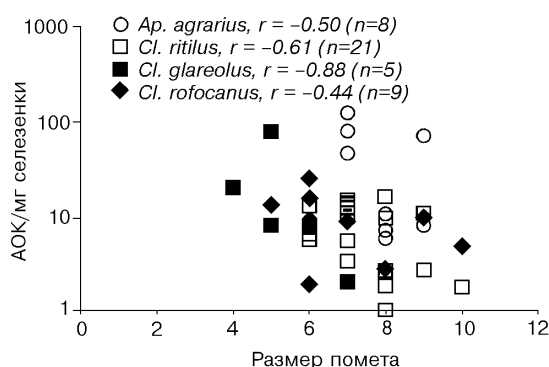


Рис. 3. Зависимость силы гуморального иммунного ответа (АОК) беременных самок от размера помета. Средний коэффициент корреляции, полученный на основе z-преобразования [216], равен  $-0,56$  ( $p < 0,01$ ).

глюкокортикоиды [155]. Значимость этих гормонов для успешного вынашивания потомства существенно возрастает в условиях кормового дефицита [156–158]. По данным Евсикова и соавторов [159], концентрации прогестерона и глюкокортикоидов в плазме крови беременных самок водяной полевки были минимальными в годы, благоприятные по кормовым условиям. Но они существенно возрастали при снижении емкости кормовых угодий, наблюдаемом во время засухи. В неблагоприятные годы до 30 % самок имели срывы беременности на постимплантационной стадии развития [160]. В этих условиях самки, успешно вынашивающие потомство, характеризовались более высоким содержанием в крови иммуносупрессивных гормонов, глюкокортикоидов и прогестерона по сравнению с особями, у которых отмечался срыв беременности. Эти данные косвенно свидетельствуют об увеличении риска инфекционных заболеваний как платы за воспроизводство при ухудшении кормовой базы популяции.

В зависимости от видовых стратегий адаптации иммуносупрессия как плата за воспроизводство может в большей степени отражаться на самцах. Многим видам млекопитающих свойственна меньшая продолжительность жизни особей мужского пола. Этот половой диморфизм приобретает крайние формы у некоторых сумчатых Австралии и выражается в практически полном вымирании самцов сразу после окончания сезона размножения [161–163]. Первым звеном в цепи событий, приводящих к гибели мужской половины населения, служит сезонное повышение секреции андрогенов. Помимо собственного иммуносупрессивного эффекта тестостерон оказывает также ингибирующее влияние на биосинтез транскортина печенью, что, наряду со стрессирующим действием межсамцовой агрессии, обостряющейся в период гона, создает предпосылки для многократного увеличения концентрации свободных глюкокортикоидов [161, 162]. Совместное действие андрогенов и глюкокортикоидов приводит к подавлению иммунитета и обострению инфекционных болезней у самцов [163]. Позитивным для популяции итогом массовой гибели самцов можно считать снижение конкуренции за ре-

сурсы в наиболее напряженные периоды воспроизводства.

### УСЛОВИЯ ОБИТАНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

Зараженность среды возбудителями болезней, приводящую к росту пищевых потребностей, необходимых для обеспечения защитных сил организма, рассматривают в качестве одного из критических факторов, ограничивающих географическое распределение животных [164]. Отличия территорий по обилию и видовому составу патогенной фауны и флоры, как правило, отражаются и на других характеристиках биогеоценозов. Это положение иллюстрируют результаты анализа географической изменчивости титра антител к вирусу Sin Nombre, в котором использованы данные по 69 видам мелких млекопитающих юго-западного региона США [62]. В результате установлены отчетливые различия между девятью биомами. Наименьшее распространение вируса характерно для регионов с экстремальными климатическими условиями (пустыни и альпийская тундра).

Недавно Пирсма [164] предложил гипотезу "иммунологической специализации", объясняющую особенности географического распределения морских птиц. Гипотетическая модель учитывает затраты, связанные с обеспечением быстрого роста молодняка и с миграциями на значительные расстояния, характерными для птиц, размножающихся на Арктическом побережье. Автор обращает внимание на тот факт, что некоторые виды перелетных птиц выбирают для поселения морские и арктические экосистемы, характеризующиеся низким уровнем зараженности, что позволяет высвободить часть энергетических ресурсов, затрачиваемых на иммунитет, для обеспечения быстрых темпов роста и миграций. Снижение риска заражения в этих местообитаниях связано со смывом и разбавлением возбудителей болезней морской водой, а также с ограничением обмена патогенами в условиях сурового арктического климата. Длительные миграции не свойственны мелким млекопитающим, но вполне вероятно, что подобные эколого-иммунологические закономерности действуют и в отношении представителей этих видов,

населяющих столь же суровые регионы, в каких живут морские птицы. Хотя широтные изменения размеров помета не просто обосновать в отношении мелких млекопитающих [165], подобные закономерности могут служить примером перераспределения пищевых ресурсов между иммунитетом и репродукцией в соответствии с моделью Пирсмы [164]. Репродуктивная стратегия многих видов грызунов, характеризующаяся общей тенденцией к уменьшению числа, но к увеличению размера выводков по мере продвижения на север, рассматривается как адаптация к короткому сезону размножения [166].

Дополнительные примеры, поддерживающие гипотезу об иммунологических основах пространственного распределения млекопитающих, получены при изучении полиморфизма МНС локуса. Продукты экспрессии генов МНС комплекса играют ключевую роль в реакциях иммунной системы [167]. Поддержанию разнообразия по МНС генам придается ведущее значение в защите от инфекционных болезней [167]. Ограниченный МНС полиморфизм у видов, ведущих одиночный образ жизни, таких как слепыш *Spalax ehrenbergi* [168], бобр *Castor fiber* [169], сирийский хомячок *Mesocricetus auratus* [170], лось *Alces alces* [171], рассматривается как возможное следствие сниженного риска заражения возбудителями трансмиссивных болезней. Пониженную вероятность встречи с патогенами в сочетании с меньшим риском латеральной трансмиссии инфекций также привлекают для объяснения ограниченного МНС полиморфизма у морских млекопитающих, в частности у китов [172] и морского слона *Virounga leonina* [173]. Гетерозиготность по генам МНС класса II в популяциях норного грызуна *S. ehrenbergi* коррелирует с зараженностью экто- и эндопаразитами, а также с климатическими условиями. Гетерозиготность максимальна в зонах теплого и влажного климата и минимальна в условиях сухого и жаркого климата полупустынь [168]. Авторы предложили гипотезу пространственно-временной экологической селекции для объяснения географической изменчивости МНС полиморфизма.

Опираясь на представленные выше исследования, можно предположить, что мелкие млекопитающие, населяющие северные, обедненные паразитическими организмами регионы,

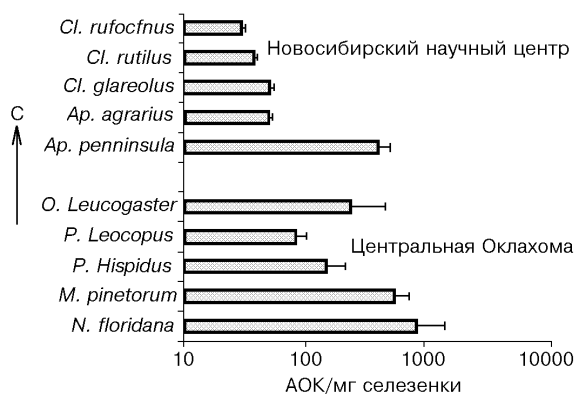


Рис. 4. Межвидовые различия иммунореактивности (АОК) в зависимости от продвижения северной границы ареала в холодные климатические районы. Используются данные Лохмиллера и соавторов, полученные при изучении грызунов Центральной Оклахомы [174], и Мошкина и соавторов, полученные при изучении грызунов Западной Сибири [30, 32].

будут обладать меньшим развитием органов иммунной системы (например, тимуса) и меньшей иммунореактивностью по сравнению с особями из регионов, более насыщенных возбудителями болезней. Для проверки данного предположения можно привлечь лишь единичные исследования, в которых сравнение иммунореактивности разных видов грызунов выполнено одинаковыми методами. Так, среди пяти видов диких грызунов, отловленных в Центральной Оклахоме, наибольшая сила гуморального иммунного ответа на стандартную дозу антигена (эритроциты барана) отмечена у *Neotoma floridana* [174] – вида, ареал которого не поднимается выше центральных и южных штатов США [175]. Вместе с тем *Peromyscus leocopus*, ареал которого простирается вплоть до южных районов Канады, характеризуется минимальной иммунореактивностью (рис. 4). Такое же распределение иммунореактивности в зависимости от продвижения видовых ареалов в холодные арктические регионы получено для пяти видов грызунов, отловленных в лесопарковой зоне Новосибирского научного центра. Максимум иммунореактивности отмечен у азиатской лесной мыши *Apodemus penninsula*, северная периферия ареала которой захватывает южную подзону темнохвойной сибирской тайги, хотя вдоль берегов крупных рек (Лены и Алдана) и Охотского побережья вид проникает и в более северные районы [176, 177]. Минимальным гу-

моральным иммунным ответом характеризуется красно-серая полевка, ареал которой простирается вплоть до арктического побережья [176, 178]. Особого внимания заслуживают межвидовые различия иммунореактивности у лесных полевок. Будучи близкородственными видами, они занимают практически одинаковые экологические ниши, но отчетливо различаются и по проникновению в наиболее суровые в климатическом отношении районы крайнего северо-востока Сибири, и по силе гуморального иммунного ответа на антигенную стимуляцию.

Учитывая связь между устойчивостью к болезням, МНС гетерозиготностью и условиями обитания, мы также предполагаем наличие клинальной изменчивости МНС гетерозиготности в популяциях мелких млекопитающих. Еще одно предсказание, вытекающее из необходимости распределения ресурсов между механизмами иммунитета и другими физиологическими функциями, заключается в том, что по аналогии с содержанием в стерильных (pathogen-free) лабораторных условиях, уменьшение пресса паразитов в северных регионах также будет приводить к увеличению темпа роста потомков. Ряд подобных предположений можно выдвинуть и в отношении социальной организации животных. Например, у строго территориальных видов, таких как мешотчатый гофер или сибирский цокор, для которых характерен меньший риск заражения по сравнению с социальными видами, иммунологические признаки могут иметь большое сходство с таковыми у видов, населяющих северные регионы. В связи со сказанным большой интерес представляет изучение взаимозависимости между подземным образом жизни и эволюцией механизмов иммунитета. В целом наши предсказания доступны для экспериментальной проверки, осуществление которой может внести весомый вклад в развитие физиологической экологии мелких млекопитающих.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ГРЫЗУНОВ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ДИНАМИКИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИЙ

Изучение экологических факторов изменчивости иммунитета представляет значительный интерес не только для разработки теоретических проблем популяционной экологии мелких млекопитающих, но и для решения важных

практических задач, связанных с мониторингом и прогнозированием эпидемического состояния природных очагов инфекций, в поддержании которых участвуют многие виды грызунов. Имунный статус хозяев является важным средовым фактором для паразитических организмов. Приведенные ниже примеры свидетельствуют о том, что изменения в природных популяциях грызунов, являющихся носителями инфекций, часто предшествуют обострению эпидемической ситуации.

Анализируя экологические условия, складывающиеся во время эпидемий хантавируса в США, Питерс и Олшейкер [179] отмечают, что, согласно наблюдениям индейских знахарей, рост заболеваемости всегда совпадал с периодами интенсивного размножения белоногих хомячков *P. leucopus* – переносчиков возбудителя болезни. Такая же картина складывается и при анализе многолетней динамики заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Среднем Предуралье [180, 181]. Авторы отмечают, что 13 подъемам заболеваемости, зарегистрированным за 25 лет наблюдений, в 12 случаях предшествовало зимнее размножение рыжей полевки – основного переносчика вируса ГЛПС на данной территории. В литературе имеются также указания на обострение эпидемической ситуации в очагах клещевого энцефалита (КЭ), которое наступает вслед за пиком численности грызунов [71, 182, 183].

Эти фенологические совпадения могут быть следствием комплекса взаимообусловленных событий, в основе которых лежит иммуносупрессивное действие половых гормонов. Как известно, пик численности природных популяций грызунов достигается прежде всего благодаря увеличению темпов полового созревания сеголеток и максимальному вовлечению самок в воспроизводство [184–186]. В свою очередь, и созревание, и беременность, и лактация временно подавляют механизмы индуцированного иммунитета. Очевидно, иммуносупрессия естественных хозяев создает благоприятные условия для активации латентных инфекций и распространения возбудителей болезни. Это предположение нуждается в проверке, для реализации которой требуется комплексный мониторинг основных звеньев конкретных паразитарных систем, включающий в себя оценку иммунного статуса популяций хозяев.

Мониторинг такого рода осуществляется в лесопарковой зоне Новосибирского научного центра, территория которой является природным очагом КЭ. Многолетние колебания эпидемической активности этого очага отчетливо проявляются в динамике заболеваемости местных жителей. При этом ни колебания численности таежных клещей (переносчиков инфекции), ни их зараженности вирусом КЭ не коррелируют с динамикой заболеваемости населения [187]. Наиболее тесная связь с межгодовыми изменениями заболеваемости отмечена для колебаний гемагглютинирующей активности вируса КЭ, косвенно отражающей его вирулентность. За период с 1980 по 1997 г. зарегистрировано три пика на кривой многолетней динамики титров гемагглютинации, которые точно совпадают с подъемами заболеваемости населения. Межгодовые изменения гемагглютинирующей активности свежевыделенных изолятов вируса КЭ сочетаются с соответствующими различиями по нейровирулентности, оцененной на собранном в очаге коллекционном материале [30].

Согласно данным литературы, патогенность вируса КЭ существенно возрастает при его размножении в организме теплокровных животных и снижается при размножении в клещах [188]. Степень участия популяций-прокормителей в воспроизводстве вируса достаточно надежно отражает доля зверьков, содержащих антитела к антигенам данного возбудителя болезни. Доля серопозитивных особей, оцененная в целом по всем видам грызунов, отловленных на исследуемой территории, достигала пиковых значений за один год до всплеска заболеваемости населения и пика гемагглютинирующей активности свежевыделенных изолятов вируса КЭ [187]. Иными словами, максимальной энцефалитоопасности очага предшествовало более широкое вовлечение теплокровных животных в размножение возбудителя болезни. Сопоставление доли серопозитивных зверьков с динамикой иммунореактивности и демографии в популяциях красной полевки и полевой мыши показало, что у обоих видов максимальная доля особей, содержащих антитела к вирусу КЭ, приходится на год, следующий за пиком численности, и совпадает с минимальной реакцией гуморального иммунитета на стандартную дозу антигена [30]. Таким образом, полученные данные подтверждают предположение о том, что



связанное с популяционной динамикой подавление иммунитета грызунов — естественных хозяев возбудителей болезни — создает предпосылки для обострения эпидемической ситуации в природных очагах инфекционных болезней.

#### **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИММУНИТЕТА В ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

Как следует из анализа литературы, изменчивость иммунного статуса животных формируется под давлением самых разнообразных экологических факторов, эффекты которых интегрируются на уровне организма и могут быть сведены к иммуномодулирующему действию относительно небольшого числа гормонов и нейромедиаторов. Так, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является одним из универсальных механизмов приспособительного ответа на энергетический дефицит при беременности и голодании, а также на рост энергообмена при неблагоприятных климатических условиях. Кроме того, уровень глюкокортикоидов резко возрастает и при эмоциогенных стрессах, например при внутривидовой агрессии [189–191]. Не удивительно, что действие факторов разной природы зачастую приводит к однонаправленным изменениям иммунного статуса. Вместе с тем внутри и внепопуляционные стрессоры тормозят половое созревание животных и ограничивают выброс половых стероидов [105, 192], которые, как и глюкокортикоиды, обладают иммуносупрессивным эффектом. Поэтому попытка прогнозировать итог взаимодействия всего лишь двух нейроэндокринных систем наталкивается на значительные трудности. Изменчивость физиологических процессов, развертывающихся во время полового созревания или при развитии стресс-синдрома, может существенно варьировать в конкретных популяциях грызунов. Не меньшую вариабельность можно ожидать и на уровне чувствительности иммунокомпетентных органов к модулирующим эффектам гормонов и нейромедиаторов. Поэтому концептуальные модели изменчивости иммунитета в природных популяциях животных, безусловно сформулированные на основе убедительных экспериментальных данных, будут оставаться всего лишь упражнениями в формальной логике, если в их

основу не будут положены, с одной стороны, строгие количественные оценки вариабельности и эффективности иммуномодулирующих факторов, а с другой — не будут проведены прямые полевые исследования иммунореактивности животных и ее взаимозависимости с комплексом внутри- и внепопуляционных событий.

Для корректной оценки иммунного статуса животных в полевых исследованиях требуются адекватные методы и экспериментальная техника. К счастью, именно для лабораторных грызунов, основных модельных объектов исследования реакций иммунной системы на внешнесредовые стрессоры, разработаны стандартные методы, которые могут быть с успехом применены при изучении экологических факторов изменчивости иммунитета в природных популяциях мелких млекопитающих. Иммунные реакции организма осуществляются чрезвычайно сложной физиологической системой, которая, наряду с классическими гуморальным и клеточным звеньями, содержит ряд неспецифических компонентов — разнообразные субпопуляции лимфоцитов, множество растворимых медиаторов. И все это тесно взаимодействует в процессах индукции и регуляции реакций хозяина, направленных против тех или иных инфекционных агентов. В этой связи охарактеризовать иммунный статус организма невозможно без набора (батарей) тестов, дающих относительно полную картину функционального состояния различных звеньев иммунной системы. Другой очень важный вопрос, требующий решения в экологических исследованиях, заключается в выяснении взаимозависимостей между иммунофизиологическими изменениями и изменениями устойчивости к болезням и выживанием. Это не столь легкая задача, как может показаться на первый взгляд. Мы полагаем, что набор взаимосвязанных тестов, применяемых в токсикологических исследованиях грызунов, может быть использован во многих экологических исследованиях [193–195]. Эти тесты, включающие в себя: оценку гематологических показателей, определение массы основных иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), постановку реакции гиперчувствительности замедленного типа, измерение митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов, определение силы гуморального иммунного отве-

та на стандартную дозу антигена – дают достаточно полную характеристику иммунной системы и охватывают гуморальные, клеточные и неспецифические механизмы иммунитета. Многие из этих тестов, используемых в иммунологии [193, 196], позволили вскрыть причины устойчивости животных к конкретным болезням [194, 197], а также установить изменения иммунного статуса животных на территориях антропогенного загрязнения [198] и/или техногенных катастроф [199].

При планировании полевых исследований неизбежно возникает дилемма – число тестов или число объектов. Очевидно, что для анализа экологических факторов изменчивости иммунитета эта задача должна решаться в пользу последнего. Поэтому возникает проблема выбора наиболее информативных подходов. Как отмечалось выше, образование антигенспецифичных иммуноглобулинов является результатом сложной цепи событий, развертывающихся в системе индуцированного иммунитета в ответ на заражение. Поэтому для оценки силы иммунного ответа часто используют либо измерение титра антител в сыворотке крови, либо определение числа клеток, продуцирующих антигенспецифические иммуноглобулины. Из всего многообразия методов, которыми располагает современная иммунология, до настоящего времени сохраняет актуальность проба Эрне, основанная на определении антителообразующих клеток селезенки (АОК), число которых резко возрастает при введении чужеродных антигенов. Современные модификации этой методики широко используются в экспериментальной биологии и медицине для оценки иммунорезистентности животных [100, 200, 201]. Изменение количества АОК при антигенной стимуляции хорошо коррелирует с реактивностью других звеньев иммунной системы. Анализ случайно выбранных публикаций, посвященных иммуномодулирующим эффектам средовых или фармакологических факторов, показывает, что достоверное повышение или уменьшение числа АОК (или титра гемагглютининов), как правило, совпадает с соответствующими изменениями показателей, отражающих реактивность механизмов клеточного иммунитета (гиперчувствительность замедленного типа), а также с изменениями титра иммуноглобулинов [120, 123,

196, 202–215]. Таким образом, при ограниченных методических возможностях можно рекомендовать тест Эрне в качестве интегральной характеристики функциональной реактивности механизмов гуморального иммунитета, которая, впрочем, может быть дополнена другими подходами к определению функционального состояния отдельных звеньев иммунной системы.

Недостаточная подготовка в иммунологии не должна быть решающим ограничением в стремлении исследовать проблемы экологической иммунологии млекопитающих. Многие иммунологические тесты достаточно просты в исполнении и в то же время достаточно информативны. Еще больший прогресс при меньших затратах времени может быть достигнут при кооперации с профессиональными иммунологами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. S. C. Stearns, *The Evolution of Life Histories*, N. Y. Oxford University Press, 1992.
2. У. Бойд, *Основы иммунологии*, М., Мир, 1969.
3. С. Н. Румянцев, *Конституциональный иммунитет и его молекулярно-экологические основы*, Л., Наука, Ленингр. отд-ние, 1983.
4. Ch. J. Grossman, *Science*, 1985, 227, 257–261.
5. W. D. Hamilton and M. Zuk, *Ibid.*, 1982, 218, 384–387.
6. I. Folstad and A. J. Karter, *American Naturalist*, 1992, 139, 603–622.
7. R. L. Lochmiller and C. B. Dabbert, *Trends in Comparative Biochemistry and Physiology*, 1993, 1, 823–855.
8. B. C. Sheldon and S. Verhulst, *Trends in Ecology and Evolution*, 1996, 11, 317–321.
9. L. L. Getz, L. E. Simms, B. McGuire, and M. E. Snarski, *Oikos*, 1997, 80, 362–370.
10. R. J. Nelson and G. E. Demas. *Quarterly Review of Biology*, 1996, 71, 511–548.
11. Н. Р. Деряпа, М. П. Мошкин, В. С. Посный, *Проблемы медицинской биоритмологии*, М., Медицина, 1985.
12. G. E. Demas and R. J. Nelson, *Journal of Biological Rhythms*, 1996, 11, 94–102.
13. J. M. Blom, J. M. Gerber, and R. J. Nelson, *American Journal of Physiology (RICP)*, 1994, 36, R596–R601.
14. R. J. Nelson, J. B. Fine, G. E. Demas, and C. Moffatt, *Ibid.*, 1996, 39, R571–R577.
15. G. E. Demas, S. L. Klein, and R. J. Nelson, *Journal of Comparative Physiology A*, 1996, 179: 6, 819–825.
16. J. D. Kirby, and D. P. Froman, *Poultry Science*, 1991, 70, 2375–2378.
17. M. Shifrine, L. Rosenblatt, N. Taylor et al., *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, 1980, 11, 219–231.
18. M. A. Brock, *Journal of Immunology*, 1983, 130, 2586–2588.
19. F. F. Soper, C. C. Muscoplat, and D. W. Johnson, *American Journal of Veterinary Research*, 1978, 39, 1039.

20. C. Choughnet, P. Deloron, J. P. Lepers et al., *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 43, 234–242.
21. M. Shifrine, and L. Rosenblatt, *Journal of Immunology*, 1981, 127, 393.
22. A. Dobrowolska, A. Rewkiewicz-Dziarska, I. Szaeska, and J. Gill, *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, 1974, 5, 347–354.
23. A. Dobrowolska, and J. Gromadzka-Ostrowska, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1983, 74, 427–434.
24. A. Dobrowolska, and K. A. Adamczewska-Andrzejewska, *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, 1991, 22, 1–19.
25. J. A. Sealander, and L. K. Bickerstaff, *Canadian Journal of Zoology*, 1967, 45, 253–260.
26. M. D. Kendall, and G. I. Twigg, *Journal of Zoology* (London), 1981, 194, 323–329.
27. R. L. Lochmiller, and S. S. Ditchkoff, *Biological Rhythm Research*, 1998, 29, 1–7.
28. J. W. Goertz, *Journal of Mammalogy*, 1965, 46, 699–700.
29. J. Newson, *British Journal of Haematology*, 1962, 8, 296–302.
30. М. П. Мошкин, А. К. Добротворский, В. Н. Бахвалова и др., *Бюл. МОИП* (принято к печати).
31. А. К. Dobrotvorsky, М. Р. Moshkin, V. V. Panov, V. V. Mak, *Acarina*, 1997, 5, 91–98.
32. М. Р. Moshkin, А. К. Dobrotvorsky, V. V. Mak et al., *Oikos*, 1998, 82, 131–138.
33. И. Г. Акмаев, *Успехи физиол. наук*, 1996, 27: 1, 3–20.
34. B. N. Dracott, C. E. T. Smith, *Immunology*, 1979, 38, 429–435.
35. X. Peng, C. M. Lang, C. K. Drodzdowicz et al., *Animals*, 1989, 23, 302–306.
36. G. Bujalska, L. Gerlinskaya, L. Grika et al., *Pol. Ecol. Stud.*, 1994, 20: 3–4, 305–310.
37. М. П. Мошкин, Проблемы терморегуляции и температурной адаптации, Новосибирск, 1992, 141–157.
38. J. R. Seed, A. J. Pinter, P. U. Ashman et al., *American Midland Naturalist*, 1978, 100, 126–134.
39. R. A. Watkins, S. E. Moshier, W. D. O'Dell, and A. J. Pinter, *Journal of Protozoology*, 1991, 38, 573–576.
40. A. Cockburn, *Functional Ecology*, 1992, 6, 364–370.
41. M. C. Garvin, and J. V. Remsen, Jr. *Auk*, 1997, 114, 179–191.
42. A. P. Moller, *Evolution*, 1990, 44, 771–784.
43. T. Lehmann, *Parasitology Today*, 1993, 9, 8–13.
44. A. Zahavi, *Journal of Theoretical Biology*, 1975, 53, 205–214.
45. В. А. Козлов, И. Г. Цырлова, *Докл. АН СССР*, 1978, 238: 2, 747–749.
46. J. Alexander, W. H. Stimson, *Parasitology Today*, 1988, 4, 193–198.
47. A. F. Read, and P. H. Harvey, *Nature*, 1989, 339, 618–620.
48. W. J. Hamilton, and R. Poulin, *Behaviour*, 1996, 134, 299–320.
49. C. E. J. Kennedy, J. A. Endler, S. L. Poynton, and H. McMinn, *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 1987, 21, 291–295.
50. H. McMinn, *American Zoologist*, 1990, 30, 245–249.
51. M. Milinski, and T. C. M. Bakker, *Nature*, 1990, 344, 330–333.
52. F. Skarstein, and I. Folstad, *Oikos*, 1996, 76, 359–367.
53. T. Bronseth, and I. Folstad, *Canadian Journal of Zoology*, 1997, 75, 589–594.
54. J. J. Schall, and M. D. Dearing, *Oecologia*, 1987, 73, 389–392.
55. H. Lefcort, and A. R. Blaustein, *Journal of Zoology* (London), 1991, 224, 491–499.
56. N. J. Olsen, and W. J. Kovacs, *Endocrine Reviews*, 1996, 17, 369–384.
57. N. Saino, and A. P. Moller, *Animal Behavior*, 1994, 48, 1325–1333.
58. N. Saino, A. P. Moller, and A. M. Bolzern, *Behavioral Ecology*, 1995, 6, 397–404.
59. A. F. H. Ross, T. G. G. Groothuis, and V. Apanius, *American Naturalist*, 1997, 150, 201–219.
60. A. Salvador, J. P. Veiga, J. Martin et al., *Behavioral Ecology*, 1996, 7, 145–150.
61. S. L. Klein, and R. J. Nelson, *American Naturalist*, 1998, 151, 59–67.
62. J. N. Mills, T. G. Ksiazek, B. A. Ellis et al., *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 56, 273–284.
63. D. Penn, W. Potts, *Trends in Ecology and Evolution*, in press.
64. N. Hillgarth, M. Ramenofsky, and J. Wingfield, *Behav. Ecol.*, 1997, 8, 108–109.
65. I. Folstad, and F. Skarstein, *Ibid.*, 109–112.
66. C. Wedekind, and I. Folstad, *American Naturalist*, 1994, 143, 936–938.
67. В. П. Эфроимсон, *Иммуногенетика*, М., Наука, 1971.
68. М. И. Леви, П. И. Зинин, А. И. Штельман и др., *Бюл. эксперим. биол. мед.*, 1963, 82: 7, 75–79.
69. Л. А. Аванян, Е. В. Смирнова, Т. А. Мнацаканян, *Актуальные вопросы иммунологии*, М., Медицина, 1981, т. 1, 87.
70. С. П. Чунихин, Г. Н. Леонова, *Экология и географическое распространение арбовирусов*, М., Медицина, 1985.
71. Н. М. Окулова, *Биологические взаимосвязи в лесных экосистемах на примере природных очагов клещевого энцефалита*, М., Наука, 1986.
72. Д. К. Львов, *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*, М., Медицина, 1989, 95–114.
73. V. N. Bachvalova, A. K. Dobrotvorsky, O. V. Morozova et al., *Abstr. 6th Intern. conf. Rodens@ Spatium*, 1998, (Acre, Israel), 12.
74. G. Schalk, and M. R. Forbes, *Oikos*, 1997, 78, 67–74.
75. K. Ralls, *American Naturalist*, 1977, 111, 917–938.
76. J. O. Wolff, *Biology of New World Microtus* (ed. R. H. Tamarin), Special Publication of American Society of Mammalogists, 1985, 8, 340–372.
77. F. J. Jannett, *Journal of Mammalogy*, 1978, 59, 772–779.
78. J. P. Descoteaux, and S. Mihok. *Journal of Wildlife Diseases*, 1986, 22, 314–319.
79. M. Kavaliers, D. D. Colwell, *Ethology*, 1993, 95, 202–212.
80. M. Kavaliers, D. D. Colwell, *Proc. R. Soc. Lond. B*, 1995, 261, 31–35.
81. M. Kavaliers, D. D. Colwell, *Anim. Behav.*, 1995, 50, 1161–1169.
82. M. Kavaliers, D. D. Colwell, K.-P. Ossenkopp, T. S. Perrot-Sinal, *Behav. Ecol. Sociobiol.*, 1997, 40, 373–384.
83. M. Kavaliers, D. D. Colwell, *Brain. Res.*, 1993, 623, 316–320.
84. M. Kavaliers, D. D. Colwell, E. Choleris *Proc. R. Soc. Lond. B*, in press.
85. M. Kavaliers, D. D. Colwell, E. Choleris, *Behavioral Neurosci.*, in press.

86. D. Penn, G. Schneider, K. White et al., *Ethology*, in press.
87. L. A. Gerlinskaya, M. P. Moshkin, Unpublished Abstr. XXV Intern. Ethol. Conf., 1997 (Vienna), 606 PT.
88. Л. А. Герлинская, В. Н. Бахвалова, О. В. Морозова и др., *Бюл. экпер. биол. и мед.*, 1997, **123**: 3, 327–328.
89. В. Е. Соколов, Н. А. Ушакова, А. В. Шубкина, Т. В. Перфилова, *Докл. РАН*, 1992, 323, 980–983.
90. R. Brown, *Int. J. Immunopharmac.*, 1995, 17, 655–661.
91. N. A. Ushakova *Adv. in the Biosci.*, 1995, 93, 253–257.
92. A. J. Dunn, M. L. Powell, W. V. Moreshead et al. *Brain. Behav. Immun.*, 1987, 1, 216–230.
93. A. J. Dunn, M. L. Powell, C. Meitin, P. A. Small, *Physiol. Behav.*, 1989, 45, 591–594.
94. A. J. Dunn, *Ciba Found. Symp.*, 1993, 172, 226–242.
95. P. Clausing, A. Naemish, B. J. Gunter, *Experim. Animal Sci.*, 1994/95, 37, 79–89.
96. L. A. Gerlinskaya, O. A. Rogova, O. F. Yakushko, V. I. Evsikov, *Adv. in the Biosci.*, 1995, 93, 297–302.
97. K. Yamazaki, E. A. Boyse, V. Mike et al., *J. Exp. Med.*, 1976, 21, 1324–1335.
98. D. Penn, W. Potts, *Adv. Immunol.*, 1998, in press.
99. K. S. Madden, D. L. Felten, *Physiol. Rev.*, 1995, **75**: 1, 77–106.
100. A. J. Cunningham, A. Szenberg, *Immunology*, 1968, 14, 599–600.
101. H. M. Schellinck, R. E. Brawn, *Adv. in the Biosci.*, 1995, 93, 427–436.
102. M. P. Moshkin, I. E. Kolosova, V. V. Mak, D. V. Petrovsky, Unpublished Abstr. XXV Intern. Ethol. Conf. 1997 (Vienna), 607 PT.
103. R. Poulin, *Proceedings of the Royal Society of London*, 1994, 256B, 183–806.
104. J. C. Edwards, and C. J. Barnard. *Animal Behavior*, 1987, 35, 533–540.
105. Е. В. Науменко, Экологическая физиология, Л., Наука, Ленингр. отд-ние, 1979, т. 2, 318–342.
106. F. M. Rosenfeld, E. Le Boulange, R. Rasmont, *Can. J. Zool.*, 1987, 65, 1464–1478.
107. V. I. Evsikov, G. G. Nazarova, M. A. Potapov, *Adv. in Biosci.*, 1995, 93, 303–307.
108. Е. В. Науменко, А. В. Осадчук, Л. И. Серова, Г. Т. Шубкина, Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников, Новосибирск, Наука, Сиб. отд-ние, 1983.
109. М. П. Мошкин, В. И. Евсиков, Ю. М. Плюснин и др., *Экология*, 1984, 4, 46–53.
110. P. F. Brain, N. J. Bowden, L. G. Kelleway, *J. Endocrinol.*, 1980, 87, 4–5.
111. Е. А. Коренева, Е. К. Шхинек, Гормоны и иммунная система. Л., Наука, Ленингр. отд-ние, 1988.
112. Н. К. Попова, Е. В. Науменко, В. Г. Колпаков, Серотонин и поведение, Новосибирск, 1978.
113. Л. И. Серова, Катехоламины головного мозга в регуляции уровня тестостерона и тестостерон-зависимой формы поведения. Автореф. дис... д-ра биол. наук, Новосибирск, 1992.
114. L. H. Tecott, S. H. Barondes, *Curr. Biol.*, 1996, **6**: 3, 238–240.
115. Л. В. Девойно, Р. Ю. Ильюченко, Нейромедиаторные системы в психонейроиммунотуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды, Новосибирск, 1993.
116. L. Devoino, G. Idova, E. Alperina, M. Cheido, *Brain Res.*, 1994, 633, 267–274.
117. C. J. Barnard, J. M. Behnke, J. Sewell, *Parasitology*, 1994, 108, 487–496.
118. C. J. Barnard, J. M. Behnke, J. Sewell, *Ethology*, 1996, 102, 63–84.
119. F. V. Smith, C. J. Barnard, J. M. Behnke, *Anim. Behav.*, 1996, 52, 141–153.
120. C. J. Barnard, J. M. Behnke, A. R. Gage et al., *Proc. R. Soc., Lond. B*, in press.
121. Е. Л. Альперина, Т. А. Павина, *Бюл. экпер. биол. и мед.*, 1996, **122**: 11, 541–547.
122. L. Devoino, E. Alperina, N. Kudryavtseva, N. Popova, *Brain, Behav., and Immunity*, 1993, 7, 91–96.
123. C. J. Barnard, J. M. Behnke, A. R. Gage et al., *Physiol. Behav.*, 1997, **61**: 6, 907–917.
124. W. J. Freeland, *Science*, 1981, **213**: 24, 461–462.
125. M. A. Arnott, J. P. Cassella, P. P. Aitken, *J. Hay Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1990, 84, 149–156.
126. M. Mulvey, and J. M. Aho, *Oikos*, 1993, 66, 187–192.
127. I. Folstad, A. C. Nilssen, O. Halvorsen, and J. Anderson, *Ibid.*, 1989, 55, 87–92.
128. Сообщества мелких млекопитающих Барабы (Ред. А. А. Максимов), Новосибирск, Наука, Сиб. отд-ние, 1978.
129. C. E. Finch, Longevity, Senescence, and the Genome, Chicago, The University of Chicago Press, IL, 1990.
130. R. L. Walford, Molecular Biology of Aging (C. Finch and T. E. Johnson, eds), New York, Alan R. Liss, Inc., 1990, 31–41.
131. D. Wakelin, *Mammal Review*, 1987, 17, 135–141.
132. J. Klein, and C. O'Huigin. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 1994, 346, 351–358.
133. M. D. Crew, *Genetica*, 1993, 91, 225–238.
134. R. Boonstra, *Evolutionary Ecology*, 1994, 8, 196–219.
135. V. M. Dilman, *Journal of Theoretical Biology*, 1986, 118, 73–81.
136. W. K. Potts, C. J. Manning, and E. K. Wakeland, *Nature*, 1991, 352, 619–621.
137. R. L. Lochmiller, M. R. Vestey, and D. Nash, *Journal of Wildlife Diseases*, 1992, 28, 1–9.
138. R. L. Lochmiller, M. R. Vestey, and S. T. McMurry, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1992, 104A, 593–599.
139. R. L. Lochmiller, M. R. Vestey, and J. C. Boren, *Auk*, 1993, 110, 503–510.
140. M. R. Vestey, R. L. Lochmiller, and S. T. McMurry, *Can. J. Zool.*, 1992, 71, 579–586.
141. R. L. Davis, R. L. Lochmiller, and W. D. Warde, *Journal of Mammalogy*, 1995, 76, 912–924.
142. J. Wiehn, E. Korpimaki, K. L. Bildstein, and J. Sorjonen, *Ethology*, 1997, 103, 304–317.
143. A. Oppliger, P. Christe, and H. Richner, *Nature*, 1996, 381, 565.
144. I. Ots, and P. Horak, *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1996, 263, 1443–1447.
145. C. Deerenberg, V. Arpanius, S. Daan, and N. Bos., *Ibid.*, 1997, 264, 1021–1029.
146. A. P. Moller, K. Allander, and R. Duffa, Population Biology of Passerine Birds: an Integrated Approach (J. Blondel, A. Gosler, J. D. Lebreton, and R. H. McCleary, eds), Berlin, Springer-Verlag, 1990, 269–280.
147. J. E. Loye, and M. Zuk, Bird-parasite Interactions. Ecology, Evolution, and Behavior, Oxford, Oxford University Press, 1991.
148. J. J. Schall, A. G. Bennett, and R. W. Putnam, *Science*, 1982, 217, 1057–1059.
149. D. T. Booth, D. H. Clayton, and B. A. Block, *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1993, 253, 125–129.
150. P. A. Randolph, J. C. Randolph, K. Mattingly, and M. M. Foster, *Ecology*, 1977, 58, 31–45.

151. J. S. Millar, *Ibid.*, 1978, 59, 1055–1061.
152. R. L. Lochmiller, J. B. Whelan, and R. L. Kirkpatrick, *Journal of Mammalogy*, 1982, 63, 475–481.
153. J. Weiner, *Acta Theriologica*, 1989, **34**: 1, 3–35.
154. J. Weiner, *Trends Ecol. Evol.*, 1992, **7**: 11, 384–388.
155. R. B. Heap, and A. P. F. Flint, *Hormonal Control of Reproduction.*, 1984, Vol. 3. (C. R. Austin and R. V. Short, Eds), Cambridge Univ. Press, England (p. 193–244 in the Russian edition: Moscow, Mir, 1987).
156. W. K. Morishige, and J. H. Leathem, *Fertility and Sterility*, 1973, 24, 527–533.
157. B. M. White, A. A. Gidley-Baird, and C. W. J. Emmens, *Endocrinol.*, 1980, 86, 155–164.
158. R. Khurana, and P. K. Paul, *Ind. J. Exp. Biol.*, 1983, 21, 289–291.
159. В. И. Евсиков, Л. А. Герлинская, М. П. Мошкин, *Сиб. экол. журн.*, 1999, 1.
160. В. И. Евсиков, Г. Г. Назарова, В. Г. Рогов, Там же.
161. A. J. Bradley, I. R. McDonald, A. K. Lee, *Gen. Comp. Endocr.*, 1980, 40, 188–200.
162. A. J. Bradley, *Ibid.*, 1987, 67, 85–100.
163. A. K. Lee, McDonald, Oxford Review of Reproductive Biology, Oxford, Oxford Univ. Press, 1985, 261–304.
164. T. Piersma, *Oikos*, 1997, 80, 623–631.
165. B. L. Keller, *Biology of New World Microtus* (R. H. Tamarin, ed). Special Publication No. 8, American Society of Mammalogists, 1985, 725–778.
166. T. A. Vaughan, *Mammalogy*, Philadelphia, Saunders College Publishing, PA, 1978.
167. J. Klein, *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*, New York, John Wiley & Sons, 1986.
168. E. Nevo, and A. Beiles, *Experientia*, 1992, 48, 512–515.
169. H. Ellegren, G. Hartman, M. Johansson, and L. Andersson, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1993, 90, 8150–8153.
170. A. G. Darden, and J. W. Streilein, *Immunogenetics*, 1984, 20, 603–622.
171. H. Ellegren, S. Mikko, K. Wallin, and L. Andersson, *Molecular Ecology*, 1996, 5, 3–9.
172. J. Trowsdale, V. Groves, and A. Arnason, *Immunogenetics*, 1989, 29, 19–24.
173. R. W. Slade, *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1992, 249, 163–171.
174. R. L. Lochmiller, M. R. Vestey, and S. T. McMurry, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1991, 100A, 1, 139–143.
175. R. E. Hall, K. R. Kelson, *The Mammals of North America*, N. Y., The Ronald Press Comp., 1959.
176. Б. С. Юдин, В. Г. Кривошеев, В. Г. Беляев, *Мелкие млекопитающие севера Дальнего Востока*, Новосибирск, Наука, Сиб. отд-ние, 1976.
177. Ф. Б. Чернявский, *Млекопитающие крайнего северо-востока Сибири*, М., Наука, 1984.
178. Н. А. Бобринский, Б. А. Кузнецов, А. П. Кузякин, *Определитель млекопитающих СССР*, М., Просвещение, 1965.
179. C. J. Peters, M. Olshaker, *Virus Hunter: Thirty Years of Battling Hot Viruses Around the World*, N. Y., 1997.
180. А. Д. Бернштейн, Н. С. Апекина, Л. Ф. Копылова и др., *Зоол. журн.*, 1987, **66**: 96, 1397–1406.
181. А. Д. Бернштейн, Л. Ф. Копылова и др. *РЭТ-Инфо*, 1997, **2**: 22, 10–12.
182. С. А. Шилова, *Мед. паразитол. и паразитар. болезни*, 1961, 3, 296–301.
183. П. Е. Золотов, Р. И. Кузнецов, *Паразитология*, 1967, **1**: 3, 246–249.
184. Т. В. Кошкина, *Популяционная регуляция численности грызунов*. Автореф. дис. д-ра биол. наук, Свердловск, 1974.
185. В. И. Евсиков, М. П. Мошкин, *Сиб. экол. журн.*, 1994, **1**: 4, 331–346.
186. G. Vujlska, *EPPO Bull.*, 1977, 7, 411–414.
187. А. К. Добротворский, В. Н. Бахвалова, Н. Н. Харитоновна, В. Ф. Сапегина, *Сиб. экол. журн.*, 1994, **1**: 4, 369–376.
188. С. П. Чунихин, И. Н. Решетников, В. Н. Ляпустин, *Мед. паразитол. и паразитар. болезни*, 1986, 6, 58–61.
189. Г. Селье, *Очерки об адапционном синдроме*, М., 1960.
190. А. Д. Горизонтов, *Гомеостаз*, М., 1976, 428–458.
191. J. J. Christian, *Physiological Mammalogy*. Vol. 2. (W. V. Mayer and R. G. Van Gelder, eds), New York – London, Academic Press, 1963, 189–353.
192. J. J. Christian, *Biol. Reprod.*, 1971, 4, 248–294.
193. M. I. Luster, A. E. Munson, P. T. Thomas et al., *Fundamental and Applied Toxicology*, 1988, 10, 2–19.
194. *Biologic Markers in Immunotoxicity*, National Research Council, Washington, National Academy Press, 1992.
195. B. A. Weeks, D. P. Anderson, A. P. DuFour et al., *Biomarkers: Biochemical, Physiological, and Histological Markers of Anthropogenic Stress* (R. J. Huggett, R. A. Kimerle, P. M. Mehrle, and H. L. Bergman, eds). Boca Raton, Florida, USA, Lewis Publishers, 1992, 211–234.
196. J. H. Dean, M. I. Luster, G. A. Boorman, and L. Lauer, *Pharmacological Reviews*, 1982, 34, 137–148.
197. E. R. Heise, *Environmental Health Perspectives*, 1982, 43, 9–19.
198. А. В. Пронин, Т. Н. Николаева, А. В. Деева, *Экологическая безопасность и устойчивое развитие Самарской области*, Тольятти, 1997, 3, 262–268.
199. А. В. Пронин, А. В. Деева, Т. Н. Николаева и др., *Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье среды* (ред. В. М. Захаров, Е. Ю. Крысанова), М., 1996, 92–102.
200. А. С. Соловьев, *Иммунология*, 1994, 4, 21–23.
201. D. Goundasheva, M. Andronova, V. Ivanov, *J. Vet. Med.*, 1994, **41**: 10, 670–674.
202. A. E. Munson, V. M. Sanders, K. F. Douglas et al., *Environmental Health Perspectives*, 1982, 43, 41–52.
203. В. Г. Фомина, Т. В. Давыдова, К. Д. Плещитый и др., *Тез. докл. IV Всесоюз. симпозиума "Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза"*, Суздаль, 1986, 162–163.
204. В. С. Сускова, Л. В. Сутюшева, Там же, 68–69.
205. М. Г. Климов, Там же, 42–43.
206. И. И. Долгушин, А. В. Зурочка, А. В. Власов и др., *Тез. докл. I Всесоюз. иммунол. съезда*, М., 1989, 1, 302.
207. А. И. Конопля, Л. С. Авдеева, Е. Н. Конопля, Там же, 319.
208. Н. Ф. Громова, Ж. П. Граудиня, Л. Е. Полуэктова, И. А. Симанавигус, Там же, 294.
209. А. И. Яковлев, А. Г. Прокопенко, Там же, 267.
210. Г. К. Баймуканова, В. М. Писарев, Л. А. Певницкий и др. *Тез. докл. I съезда иммунологов России*, Новосибирск, 1992, 28–29.
211. Yuo Yun-Man, Cheng Xiu-Juan, Yuan Wen Xue, *Acta Pharmacol. Sin.*, 1993, **14**: 5, 401–404.
212. К. Д. Долгов, А. В. Вохминцев, В. И. Пешкин, В. И. Ратников, *Тез. докл. IV Всесоюз. симпозиума "Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза"*, Суздаль, 1986, 106–107.
213. Feng Yan-Xi, Yiu Fa, Bian Di, Hu Jian, *Acta pharmacol. Sin.*, 1994, **15**: 5, 473–476.

214. В. Л. Тартаковский, О. А. Клименко, Р. К. Аджиева, А. Г. Аминов, Там же, 70–71.
215. И. А. Волчегородский, В. Э. Цейликман, О. Л. Колесников, *Изв. АН. Сер. Биол.*, 1998, 2, 242–249.
216. Д. У. Снедекор, Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии, М., Изд-во с.-х. литературы, 1961.

### **The Adaptive Significance of the Variability of Immunocompetence in Populations of Small Mammals**

ROBERT L. LOCHMILLER and MIKHAIL P. MOSHKIN

According to theory, animals should attempt to optimize the allocation of resources among the competing demands for reproduction, growth, survival, and of course maintenance, so as to maximize lifetime reproductive output. Trade-offs between immunocompetence and other life-history attributes have received much of this research interest because of the potential returns to our understanding of population processes in a changing environment.

The main modern hypotheses about ecological factors and evolutionary reasons of wide range variability of immunocompetence in population of animals are reviewed in this paper.