

УДК 595.12:577.175.82

**НЕЙРОПЕПТИДЫ У ПЛОСКИХ ЧЕРВЕЙ
(ТРЕМАТОДЫ, ЦЕСТОДЫ, ТУРБЕЛЛЯРИИ):
ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ФУНКЦИЯ, РЕЦЕПТОРЫ***Т.А. Малютина, Н.Б. Теренина, Н.Д. Крещенко***Аннотация**

В статье анализируются данные об иммуноцитохимической локализации, физиологических эффектах и функциональном значении нейропептида FMRFамида (и FMRFамид-подобных веществ) у представителей плоских паразитических червей – взрослых и личиночных форм трематод и цестод, а также плоских свободноживущих червей – турбеллярий. Обсуждается вопрос о филогенетическом родстве исследуемых объектов, а также о возможности создания антигельминтных препаратов, биологической мишенью для которых могут быть нейропептидные рецепторы плоских паразитических червей (или отдельные звенья пептидергической системы этих организмов).

Ключевые слова: нейропептиды, иммуноцитохимия, плоские паразитические черви, цестоды, трематоды, турбеллярии, рецепторы.

Введение

Нейропептиды – биологически активные вещества, состоящие из различного числа аминокислотных остатков (от двух до нескольких десятков). Среди них различают олигопептиды, состоящие из небольшого числа аминокислотных остатков, и более крупные – полипептиды. Однако, по мнению специалистов, четкой границы между этими двумя группами веществ не существует. Еще более крупные аминокислотные последовательности, содержащие более сотни аминокислотных остатков, обычно называют регуляторными белками. Нейропептиды синтезируются, как правило, в нейронах центральной или периферической нервной системы животных.

Биосинтез пептидов в клетке, включая нейропептиды, подробно изучен у позвоночных животных. Синтез нейроактивных пептидов выглядит следующим образом: группирование аминокислот и других предшественников в крупные полипептидные прогормоны происходит в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. В аппарате Гольджи они превращаются в несколько меньшие прогормоны, которые, в свою очередь, расщепляются ферментами неспецифических протеаз на фрагменты, являющиеся активными пептидами, которые заключаются в пузырьки [1].

Многочисленными исследованиями установлено наличие нейропептидов в нервной системе всех животных. В организме человека и животных нейропептиды выполняют роль регуляторов разнообразных физиологических функций, участвуя в процессах обмена веществ и поддержания гомеостаза, действуя

на иммунные процессы, регулируя температуру тела, дыхание, мышечный тонус, организуя коммуникации между разными клетками с помощью специализированного химического сигнала. Кроме того, нейропептиды обладают способностью модулировать функции нервной и других клеток, принимать участие в осуществлении различных физиологических реакций в организме животных. Относительно недавно выявлены полифункциональные возможности нейропептидов, которые связаны со их способностью индуцировать выход определенной группы других пептидов, в результате чего первичные эффекты того или иного пептида развиваются во времени в виде цепных или каскадных процессов [2].

Нейропептиды, как и другие классические нейротрансмиттеры (например, ацетилхолин, серотонин, норадреналин), высоко специфичны в своих действиях, но различаются по силе и сложности воздействия.

Медиаторные функции нейропептидов наиболее подробно исследованы на позвоночных животных [2].

Наряду со сходством с классическими нейромедиаторами, нейропептиды отличаются от последних большей длительностью времени действия их физиологических эффектов, которые могут длиться минутами или даже часами. При этом нейропептиды могут диффундировать из мест высвобождения, перемещаться с помощью тока крови, действуя на расстоянии от тканевой мишени, а также выступать в качестве посредников во многих долго длящихся трофических эффектах (в течение нескольких дней) путем изменения состояния роста или дифференциации (разделения, разграничения) клеточных мишеней [2].

Учитывая всеобъемлющую роль нейропептидов в регуляции большинства физиологических функций у животных, в литературе высказывается мнение о том, что на самом деле существует мало биологических процессов, в которые не были бы включены нейропептиды.

Считается, что физиологическое воздействие нейропептидов на клетки-мишени реализуется через взаимодействие этих нейроактивных веществ с рецепторами, расположенными на поверхности клеток-мишеней. Это взаимодействие может быть либо локальным, либо на некотором расстоянии от места высвобождения нейропептидов и оно влечет за собой развитие физиологических событий, которые осуществляются либо при участии набора G-протеинов, активирующих вторичные мессенджеры, либо путем изменения мембранного потока ионов.

В настоящее время нейропептиды причисляют к классу универсальных химических регуляторов, имеющих ряд общих биохимических свойств и обладающих широким спектром физиологических эффектов.

Исследования физиологической роли нейропептидов у животных показали, что для проявления биологической активности большинство нейропептидов нуждается в наличии альфа-амидной группы в карбоси-терминальном окончании. Установлено, что амидирование пептидов осуществляется с помощью двух ферментов – пептидилглицин-альфа-гидроксилирующей монооксигеназы и пептидил-альфа-гидроксиглицин-альфа-амидирующей лиазы, которые у большинства эукариот экспрессируются как отдельные домены единого протеина пептидилглицин альфа-амидирующей монооксигеназы [3, 4].

Один из таких энзимов (пептидилглицин-альфа-гидроксилирующая монооксигеназа) идентифицирован у трематоды *Schistosoma mansoni*, и определена его локализация в сети аппарата Гольжи и в секреторных везикулах нервных отростков центральной и периферической нервных систем червя [5].

Настоящая статья посвящена анализу данных литературы о распределении короткого амидированного тетрапептида Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (FMRFамид) в тканях некоторых представителей паразитических и свободноживущих плоских червей, относящихся к типу *Platyhelminthes*, и попытке обобщить имеющиеся в литературе данные о физиологической роли и функциях нейропептидов, включая FMRFамид, у этих животных.

Такой выбор объектов обусловлен попыткой связать сходство в распределении нейропептидов на примере короткого нейропептида FMRFамида в тканях некоторых представителей паразитических и свободноживущих плоских червей с их филогенетическим родством.

Впервые нейропептид FMRFамид был выделен в 1977 г. из ганглиев моллюска *Macrocallista nimbosa* [6].

В последующих исследованиях этими авторами была изучена фармакологическая активность нейропептида на целом ряде сердечных и других мышц и нейронов у различных видов моллюсков [7].

В 90-е годы прошлого столетия в литературе появились сообщения о выявлении в нервных структурах беспозвоночных животных ряда других коротких нейропептидов, родственных по химической структуре FMRFамиду – FMRFамид-подобных пептидов (FaRPs). К этим пептидам относятся нейропептид YIRFамид (выделен из турбеллярии *Bdelloura candida*), GYIRFамид (выделен из турбеллярий *Dugesia tigrina* и *B. candida*), RYIRFамид (выделен из наземной турбеллярии *Artioposthia triangulate*), GNFFRFамид (выделен из цестоды *Moniezia expansa*) [8–11].

Сведения о присутствии FMRFамида и FMRFамид-подобных пептидов в тканях плоских червей приведены в нескольких зарубежных обзорах [12–17].

Одним из крупнейших достижений современной нейробиологии явилась разработка иммуноцитохимических методов определения локализации и идентификации нейропептидов в нервной и других тканях. Эти методы оказались одинаково применимыми для исследований, как на позвоночных, так и на беспозвоночных животных, включая свободно живущих и паразитических червей.

Для определения локализации FMRF-подобных пептидов у плоских червей обычно используют различные антитела к RFамиду, GYIRF-амиду, GYRFамиду, GNFFRFамиду, FMRFамиду, анти-пероксидазный метод и другие известные методы определения локализации FMRF-подобных пептидов в биологических объектах.

В настоящее время сочетание иммуноцитохимических и радиометрических методов, использование конфокальной микроскопии, а также молекулярно-генетических методов являются основными инструментами для исследования распределения FaRP-активностей в тканях позвоночных и беспозвоночных животных.

В настоящей статье приводятся и анализируются данные об иммуноцитохимической активности и физиологических эффектах FMRFамида и FMRFамид-

подобных веществ, полученные при исследовании некоторых представителей плоских паразитических червей – взрослых и личиночных форм трематод и цестод, а также плоских свободноживущих червей – турбеллярий.

1. Результаты

1.1. Нейропептид FMRFамид у трематод.

Иммуноцитохимические исследования.

Использование антисыворотки к нейропептиду FMRFамиду показало наличие иммунореактивности к этому веществу в центральных и периферических отделах нервной системы нескольких видов трематод [14, 17].

В целом пептидергические нейроны и нервные волокна обнаружены в церебральных ганглиях, продольных нервных стволах, поперечных комиссурах взрослых и личиночных форм трематод (церкарий и метацеркарий). Иннервация пептидергическими волокнами обнаружена в прикрепительных и репродуктивных органах трематод. Предполагается, что существует иннервация пептидергическими компонентами чувствительных органов стенки тела этих паразитических организмов.

Сведения о наличии и локализации нейропептидов имеются в отношении ряда представителей как взрослых форм трематод (*Fasciola hepatica*, *Echinostoma caproni*, *Echinoparyphium aconiatum*, *Corrigia vitta*, *Cryptocotyle lingua*, *C. concavum*, *Schistosoma mansoni*, *Gorgoderina vitelliloba*, *Haplometra cylindracea*, *Bucephaloides gracilescens*) [14, 18–25], так и личиночных форм – метацеркарий *Apatemon cobitidis proterorhini* (Strigeidae), *Echinostoma caproni* (Echinostomatidae), *Bucephaloides gracilescens* (Bucephalidae), *Opisthorchis felineus* (Opisthorchidae), *Microphallus piriformis* (Microphallidae) [22, 26–28] и церкарий различных таксономических групп [22, 25, 29–34] трематод.

У печеночного сосальщика *F. hepatica* FMRFамид-иммунореактивные нервные клетки и волокна выявлены в центральных и периферических отделах нервной системы, включая церебральные ганглии, главные нервные стволы, поперечные комиссуры. Установлено, что нервные стволы направляют к ротовой присоске тонкие отростки, образующие плексус, который иннервирует боковые стороны ротовой присоски, стенку глотки и пищевода фасциолы [12, 35, 36].

FMRFамид-иммунореактивность выявлена в нервных элементах, иннервирующих различные структуры репродуктивной системы трематод, в том числе специализированную мускулатуру репродуктивной системы этих гельминтов. Учитывая сведения о способности FMRFамида-подобных нейропептидов вызывать сократительный эффект мускулатуры трематод, высказывается предположение о том, что эти нейропептиды могут координировать запуск сокращений оотипа и связанных с ним протоков у этих животных [14].

Сходная картина распределения FMRFамид-иммунореактивных нервных клеток и волокон в центральной и периферической нервной системе у *F. hepatica*, *S. mansoni* и других трематод, полученная различными исследователями в разное время, является дополнительным подтверждением тесной связи этого нейропептида с центральной и периферической нервными системами и органами и тканями, иннервируемыми ими у трематод.

Физиологические исследования.

Широкое распространение нейропептидов у трематод предполагает их важную роль в нервно-мышечной физиологии этих животных, включая участие этих веществ в регуляции сократительной активности мускулатуры тела, прикрепительных органов, репродуктивной системы, мышц экскреторной и пищеварительной систем трематод [12, 14].

В литературе имеются сведения о физиологических эффектах FMRFамида и FMRFамид-подобных пептидов, таких как RYIRFамид, GYIRFамид и GNFFRFамид, на интактные фасциолы и препарированные мышечные фрагменты их тела [37–39].

Экспериментально определены дозозависимые эффекты тестируемых нейропептидов на амплитуду и частоту сокращений изолированных мышечных препаратов трематод и интактных червей. Так, нейропептид FMRFамид в концентрациях 0.5 и 5 мМ вызывал достоверное увеличение амплитуды и частоты сокращений мышечных препаратов фасциолы, а пептид GYIRFамид в концентрациях 50 нМ, равных или больше, чем 3 мкМ, а также 0.5 и 5 мМ также вызывал значительное увеличение амплитуды и частоты сокращений изолированного мышечного фрагмента тела трематоды [39].

Эффект нейропептида RYIRFамида в концентрациях 0.5 и 5 мМ выражался только в увеличении частоты сокращения изолированного мышечного препарата [38]. В то же время этот нейропептид, по данным других авторов, в концентрации 10 мкМ стабильно увеличивал частоту и амплитуду спонтанных сокращений мышечных препаратов фасциолы, а в пороговой концентрации, равной 1 нМ, увеличивал частоту спонтанных сокращений [37]. Показано также, что нейропептид GNFFRFамид в концентрациях 5 нМ – 5 мМ не оказывал эффекта на двигательную активность *in vitro* препаратов *F. hepatica* либо слабо увеличивал частоту спонтанных сокращений мышечных препаратов трематоды [37].

Физиологический эффект нейропептида GYIRFамида и RYIRFамида на двигательную активность мышечных препаратов фасциолы был подтвержден другими авторами [40, 41], которые показали, что эти нейропептиды в концентрациях 5–7 мкМ вызывают возбуждающую реакцию мышечного препарата фасциолы, обладающего спонтанной двигательной активностью. Эффект выражается в увеличении частоты и амплитуды сокращений мускулатуры червя.

Установлено, что добавление в инкубационную среду ингибиторов протеаз, (предотвращающих деградацию нейропептидов), таких как иодацетамид, Z-Phe-Arg-AMC, E-64 и др., в концентрации 100 мкМ вызывает увеличение спонтанных сокращений мускулатуры *F. hepatica* [41]. На изолированных мышечных волокнах другой трематоды – *S. mansoni* – исследован фармакологический эффект нейропептидов FMRFамида, RYIRFамида и GNFFRFамида [42]. Метод получения изолированных мышечных волокон впервые описан в экспериментальной работе [43]. Эксперименты, выполненные на таких препаратах, дают возможность получить наиболее однозначные и достоверные результаты по сравнению с интактными червями или мышечными фрагментами их тела.

Установлено, что FMRFамид в концентрации 1 мкМ вызывает сокращение у 75% тестируемых мышечных волокон шистосом. Нейропептид RYIRFамид был максимально эффективен в концентрации 100 нМ и вызывал сокращение

80% тестируемых мышечных волокон трематод. Показано, что нейропептид GNFFRFамид в концентрации 10 мкМ вызывает сокращение у 75% тестируемых мышечных волокон [42].

Исследование активности специфических антагонистов FMRFамид-рецепторов позвоночных животных показало, что d-изомер FMRFамида препарат FMR-d-Фамид существенно блокирует фармакологическое воздействие нейропептидов FMRFамида, RYIRFамида и GNFFRFамида на мышечные волокна шистосомы. Установлено также, что удаление из инкубационной среды ионов Ca^{2+} предотвращает сократительные эффекты нейропептидов на мускулатуре шистосом, а классические блокаторы кальциевых каналов (никардипин, верапамил, дилтиазем) не влияют на эффекты нейропептидов, в то время как блокатор кальциевых каналов никардипин в концентрации 10 мкМ угнетает сокращения изолированных мышечных волокон, индуцированные высокой концентраций ионов K^+ в инкубационной среде [42].

Нейропептидный рецептор.

Долгое время вопрос о наличии у плоских червей специфического(их) нейропептидного(ых) рецептора(ов) – структуры, распознающей нейропептиды, был исключительно гипотетичным.

Однако относительно недавно было установлено, что фармакологический эффект нейропептида GYIRFамида на спонтанную мышечную активность препаратов фасциолы реализуется или может быть реализован через G-протеин-связанный рецептор при участии вторичных мессенжеров фосфолипазы C и протеинкиназы C [39].

В дальнейшем в результате применения современных методов молекулярной биологии у трематоды *S. mansoni* было выявлено большое количество пептидных G-протеин-связанных рецепторов, посредством которых может быть осуществлен физиологический эффект нейропептидов [44]. В то же время до сих пор ни один из тестированных на шистосоме нейропептидов не выделен из тканей трематод. Этот факт объясняют в литературе рядом методических трудностей, связанных как с самой процедурой выделения нейропептидов и получением анти-сывороток к нейропептидам, так и сложным морфологическим строением плоских паразитических червей, их препарированием, малыми размерами тела и проблемой получения достаточного количества биологического материала для биохимических исследований.

1.2. Нейропептид FMRFамид у цестод.

Иммуноцитохимические исследования.

Первые сведения о наличии FMRFамидной иммунореактивности у паразитических ленточных плоских червей были получены в экспериментах на цестодах *Diphyllbothrium dendriticum* (процеркоид, плероцеркоид, взрослые формы) и *Schistocephalus solidus* [45–47].

Так, у цестоды *D. dendriticum* положительная реакция выявлена в нервных волокнах, иннервирующих сколекс, в главных нервных стволах, в периферической нервной сети и в нервных терминалях на внутренней стороне ботридий.

У цестоды *Schistocephalus solidus* FMRFамид-иммунореактивность была обнаружена в различных отделах центральной и периферической нервных систем

паразита и имела сходную картину в распределении нейропептида FMRFамида с цестодой *D. dendriticum*.

Кроме того, пептидергические компоненты выявлены в центральных и периферических отделах нервной системы у взрослых и личиночных форм цестод других таксономических групп, в том числе отр. Cyclophyllidea у взрослых форм *Echinococcus granulosus* [48], *Hymenolepis diminuta* [49], *Moniezia expansa* [50], *Echinococcus multilocularis* [51], личиночных форм *E. multilocularis* и *Echinococcus granulosus* (протосколексы) [48, 52], *Hymenolepis diminuta* (цистицеркоиды) [53], *Mesocestoides corti* (тетратиридии) [54], отр. Pseudophyllidea у *Triaenophorus nodulosus* [55], отр. Spatheobothriidea у взрослых форм *Cyathocephalus truncatus* [56], отр. Tetraphylidea у *Proteocephalus exigius* [57], отр. Caryophyllidea у *Caryophyllaeus laticeps* [58].

Иммуноцитохимическое определение FMRFамида у цестоды *Cyathocephalus truncatus* выявило положительную иммунореактивность к FMRFамиду в области головных ганглиев, в волокнах, идущих от ганглия к краю сколекса, в продольных нервных стволах, многочисленных комиссурах между ними, в сети нервных волокон поверхности тела [56]. Кроме того, FMRFамид-положительные волокна и мелкие клетки обнаружены в различных отделах репродуктивной системы цестоды, в том числе вокруг отверстия цирруса, а также вблизи утеро-вагинального атриума.

У взрослой формы *E. multilocularis* специфическое для нейропептида FMRFамида окрашивание выявляется в нервных волокнах ганглиев сколекса, в продольных стволах, идущих вдоль тела. Показано, что волокна, содержащие FMRFамид, иннервируют мускулатуру хоботка и присосок червя. Иммуноспецифическая реакция к FMRFамиду отмечена также в области репродуктивного отверстия паразита [51].

У плероцеркоида *Phyllobothrium caudatum* иммунореактивность к нейропептиду FMRFамиду выявлена в сколексе, в центральной нервной системе, в продольных нервных стволах, число которых составляет 5–6 пар, и в поперечных комиссурах, связывающих их. Густая сеть из FMRFамидергических нервных волокон обнаружена в ботридиях плероцеркоида [59].

Полученные данные о наличии иммунореактивности в нервных структурах, иннервирующих соматическую мускулатуру тела и специализированную мускулатуру прикрепительных и репродуктивных органов цестод, дают основание предположить, что функциональное значение нейропептида FMRFамида у цестод может быть связано с регуляцией активности мускулатуры тела, прикрепительных и репродуктивных органов этих ленточных паразитов.

Физиологические исследования.

В современной литературе представлено относительно мало сведений о чувствительности соматической и специализированной мускулатуры ленточных паразитов к FMRFамиду и FMRFамид-подобным нейропептидам.

В экспериментах на интактных личинках (тетратиридиях) цестоды *Mesocestoides corti* исследована фармакологическая активность нейропептидов GNFFRFамида (пороговая концентрация 100 нМ), YIRFамида (пороговая концентрация 10 мМ) и GYIRFa (пороговая концентрация 30 мМ) [60].

Установлено, что все тестируемые нейропептиды обладают дозозависимыми возбуждающими эффектами на соматическую мускулатуру тетратиридий. При этом наиболее эффективным из исследованных нейропептидов оказался GNFFRFамид. На основании этих данных высказано предположение о структурной консервативности FMRFамид-подобных нейропептидов цестод, учитывая тот факт, что нейропептид GNFFRFамид был выделен впервые именно из ткани цестод (*Moniezia expansa*) [60].

Нейропептидный рецептор.

В современной литературе отсутствуют прямые данные, подтверждающие наличие нейропептидных рецепторов на мускулатуре цестод. Однако более высокая чувствительность мускулатуры личинок цестод *M. corti* к нейропептиду GNFFRFамиду, выделенному из тканей цестод, по сравнению с нейропептидами, выделенными из турбеллярий (YIRFамид и GYIRFамид), может служить косвенным доказательством наличия FMRFамид-подобных рецепторов у цестод, хотя строгая идентификация и подтверждение специфичности таких рецепторов на(в) мускулатуре ленточных червей требуют специальных исследований.

1.3. Нейропептид FMRFамид у турбеллярий.

Иммуноцитохимические исследования.

FMRFамидная иммунореактивность выявлена в нервной системе у ряда свободноживущих плоских червей (турбеллярий), среди которых можно отметить следующие виды: *Microstomum lineare* [61], *Stenostomum leucops* [62], *Microdalyella fusca*, *Protostoma marmoratum*, *Typhloplana viridata*, *Gyratrix hermaphroditus*, *Archila unipunktata* [63], *Polycelis nigra* [63, 64], *Convoluta paradoxa*, *Notoplana atomata*, *Temnocephala minor*, *Syndesmis franciscana*, *Pterastericol australis*, *Bdellasimilis barwicki*, *Polycelis felina* [65], *Dugesia (Girardia) tigrina* [66–69], *Arthiopostia triangulata*, *Dendrocoelum lacteum* [64, 70], *Bdelloura candada* [71, 72], *Planaria torva* [73], *Procerodes littoralis* [66, 74], *Castrella truncata* [75], *Microstomum lignano* [76], *Schmidtea mediterranea* [77], *Polycelis tenuis* [69, 70].

Исследования, проведенные на планариях (Turbellaria, Tricladida), выявили в центральной и периферической нервных системах этих животных присутствие FMRF-иммунопозитивных клеток и волокон [66–68, 73, 74, 78].

В центральной нервной системе многих видов планарий FMRF-подобная иммунореактивность выявлена, в частности, в нервных клетках и волокнах парного головного (церебрального) ганглия, в парных вентральных нервных стволах, простирающихся вдоль боковых сторон тела, в дорзальных нервных стволах (тех видов, у которых эти стволы ярко выражены), в поперечных комиссурах, соединяющих нервные стволы. У планарий *P. littoralis*, *B. candida*, *P. tenuis*, головной ганглий интенсивно окрашен антителами к GYIRFамиду или FMRFамиду [66, 69, 70, 74, 80]. Тела FMRFамид-иммунопозитивных нервных клеток обычно располагаются на периферии головного ганглия, в то время как его центральную область занимает плотное скопление отростков, так называемый «нейропиль», иммунопозитивных к FMRFамиду, GYIRFамиду или RFамиду [66, 67, 70].

Установлено, FMRFамид-иммунопозитивные клетки, находящиеся вокруг нервных узлов, которые образуются на пересечении продольных нервных стволов и поперечных комиссур, являются в основном биполярными и мультиполярными

нейронами с множеством разветвляющихся отростков, простирающихся в разных направлениях [77].

Периферическая нервная система планарий, сформированная из двух нервных сетей – субэпителиальной и субмышечной, иннервирует все периферические органы тела (глотку, разветвленный слепой кишечник, половые органы) и осуществляет контроль жизнедеятельности всех важных органов и систем червя, включая пищеварительную, мышечную, репродуктивную системы.

В периферической нервной системе планарий *P. tenuis*, *G. tigrina* и *S. mediterranea* FMRF-иммунопозитивная окраска была выявлена в многочисленных нервных волокнах и телах нейронов [77].

У планарий выявлена интенсивная окраска к FMRFамиду и GYIRFамиду в автономной глоточной нервной системе, включая нервные структуры якорного аппарата глотки, который удерживает глотку в глоточном кармане и обеспечивает ее подвижность в процессе нагнетания пищи в кишечник [66, 68–70, 76, 79, 80].

FMRF-подобные иммунопозитивные нервные элементы (волокна, нервные клетки) выявлены в мускулатуре стенки тела планарий *B. candida*, *G. tigrina*, *S. mediterranea* [68, 72, 78, 79], в разветвленных отделах кишечника и репродуктивной системы плоского червя *Polycelis tenuis* [69], а также вокруг фоторецепторных органов у *G. tigrina* и *S. mediterranea*, расположенных на переднем конце тела над церебральным ганглием, и фоторецепторов, окаймляющих передний отдел тела у *P. tenuis* [77].

Физиологические исследования.

Первые физиологические исследования на единичных мышечных клетках турбеллярий по определению фармакологической активности нейропептидов и других биологически активных веществ были начаты в 1994 г. [82]. В результате исследований на изолированных мышечных волокнах планарий *Bdelloura candida* не было обнаружено какого-либо эффекта от воздействия на мышечные волокна пептидов FMRFамида и SDPFLRFамида в концентрации 10 мкМ [72].

Однако в последующих работах был выявлен дозозависимый эффект пептидов GYIRFамида, RYIRFамида, YIRFамида на изолированные мышечные волокна *Bdelloura candida*, который выражался в сократительной реакции мышечных волокон червя [82].

Фармакологические эффекты FMRFамид-подобных нейропептидов GYIRFамида, YIRFамида и GNFFRFамида довольно подробно изучены на изолированных мышечных клетках планарии *Procerodes littoralis* [83]. Установлено, что все испытанные вещества вызывали дозозависимую сократительную реакцию изолированных мышечных волокон червя. Так, GYIRFамид в концентрации 10 мкМ вызывал сокращение у более 70% мышечных волокон, используемых в экспериментах, YIRFамид в концентрации 10 мкМ – примерно у более 70% мышечных волокон, а GNFFRFамид в концентрации 10 мкМ – только примерно у 30% мышечных волокон.

Эти данные могут свидетельствовать о том, что нейропептидный(е) рецептор(ы) свободно живущих и паразитических плоских червей наряду со сходством имеют фармакологические отличия и не являются идентичными.

На мышечных волокнах планарии *P. littoralis* был испытан препарат GYIR-d-Фамид, являющийся аналогом нейропептида GYIRФамида и обладающий конкурентными свойствами по отношению к пептидным рецепторам. Показано, что GYIR-d-Фамид в концентрациях 1–1000 мкМ не имел никакого эффекта на изолированные мышечные волокна планарии, но будучи введенным в инкубационную среду в концентрации 100 мкМ вместе с GYIRФамидом (10 мкМ) вызывал значительное достоверное уменьшение сократительных ответов мышечных волокон. Сходное достоверное уменьшение сократительных реакций мышечных волокон на YIRФамид и GNFFRФамид было отмечено при добавлении в инкубационную среду 100 мкМ GYIR-d-Фамида. Уменьшение сократительных реакций мышечных волокон в ответ на воздействие YIRФамида и GNFFRФамида в присутствии GYIR-d-Фамида указывает на способность последнего связывать мышечные нейропептидные рецепторы планарий. Кроме того, способность GYIR-d-Фамида ослаблять эффекты на мышечных волокнах всех трех испытанных нейропептидов может свидетельствовать о слабой фармакологической избирательности нейропептидного рецептора(ов) планарий по отношению к ингибиторам таких рецепторов.

В последние 10–12 лет начаты исследования по определению роли FMRF-амида и FMRFамид-подобных нейропептидов в регенеративных процессах различных органов у планарий [84–86]. Следует отметить, что свободноживущие представители плоских червей, планарии, давно используются в качестве удобной биологической модели для исследования регуляторных функций нейропептидов на процессы морфогенеза и развития [87].

Нейропептидный рецептор.

Впервые пептидный G-протеин-связанный рецептор (GPCR) был идентифицирован у планарий *Girardia tigrina* (Turbellaria, Dugesidae), и было показано, что он активируется различными FMRF-подобными пептидами, среди которых наибольшей активностью отличался пептид GYIRФамид [88].

Установлено также, что сократительный эффект FMRFамид-подобных пептидов на мускулатуре планарий *P. littoralis* реализуется посредством G-протеин связанного рецептора и двух вторичных мессенджеров, одним из которых является цАМФ и протеинкиназа А, а вторым – фосфоинозитол дифосфат (4,5) и протеинкиназа С [89].

2. Обсуждение

Многочисленные сообщения о выявлении нейропептидов, в частности олигопептидов (состоящих из небольшого числа остатков альфа-аминокислот, соединенных пептидными связями), в нервных, мышечных, репродуктивных и других структурах тела у различных представителей типа *Platyhelminthes*, опубликованные за последние 15–20 лет, свидетельствуют о широком распространении коротких нейропептидов в центральной и периферической нервных системах плоских свободноживущих и паразитических червей. Такое представление нейропептидов в нервной системе плоских червей служит одним из важных аргументов, подтверждающих существующую точку зрения о том, что примитивные нервные системы по существу являются пептидергическими по своей природе [90].

Известно, что нервная система плоских червей всегда была трудна для анатомических исследований и ее невозможно было описать с помощью традиционного окрашивания с использованием метиленового синего или окрашивания по Гольджи либо с помощью импрегнации золотом и хлоридом серебра, и она не поддавалась ультраструктурной реконструкции с помощью серийных срезов [90]. Основная трудность заключается в том, что все структуры нервной системы плоских червей погружены в паренхиматозную ткань, поэтому практически невозможно препарировать нервные структуры плоских червей и свободно отделить их от остальной части тела. Поэтому большинство опубликованных данных представляет собой результаты иммуоцитохимических исследований, проведенных на нескольких видах свободноживущих плоских червей, включая планарий, и паразитических червей – трематод и цестод. Эти исследования были существенно усилены за счет применения конфокальной сканирующей лазерной микроскопии, позволяющей видеть исследуемые нейрональные элементы и структуры в трехмерном изображении [22, 32, 91].

Анализ литературы показал, что с помощью современных иммуоцитохимических и радиоиммунометрических методов исследования пептидергические нервные элементы выявлены на всех стадиях жизненного цикла плоских паразитических червей. Так, у трематод они обнаружены в мирацидиях и церкариях трематоды *S. mansoni* [32], а также в мирацидиях, церкариях и редиях *F. hepatica* [31].

У цестод пептидергические нервные клетки были выявлены у процеркоидов, плероцеркоидов и цистицеркоидов *Diphyllobotrium dendriticum* [45, 46], *Hymenolepis diminuta* [53], *Trilocularia acanthiaevulgaris* [92] и других видов цестод.

Широко представленная FMRFамидная иннервация таких органов и тканей, как соматическая мускулатура и специализированная мускулатура прикрепительных органов, репродуктивных органов (у паразитических червей), выделительные и пищеварительные структуры (у планарий и трематод), покровные ткани (тегумент у цестод и трематод), глотка (планарии, трематоды), однозначно указывает на важную биологическую роль нейропептида в обеспечении жизнедеятельности плоских свободноживущих и паразитических представителей типа *Platyhelminthes*.

В то же время большинство авторов публикаций приходит к общему мнению о том, что конкретная(ые) физиологическая(ии) функция(ии) и механизм действия нейропептидов, включая FMRFамид и FMRFамид-подобные пептиды, у плоских червей четко не определены.

Возможно, что одной из причин трудности определения физиологической функции нейропептидов, в том числе FMRFамида и FMRFамид-подобных пептидов, у плоских червей является полифункциональность этих нейроактивных веществ. Полифункциональность нейропептидов и взаимное перекрывание функций между различными нейропептидами были впервые выявлены в многочисленных исследованиях на более высокоорганизованных животных [2].

Хотя к настоящему времени не так много представлено сведений, объясняющих физиологическую роль нейропептидов у плоских червей, тем не менее, к обсуждению этого вопроса можно было бы отнести следующее.

Анализ представленных в литературе данных показывает, что функциональная роль нейропептидов больше изучена у свободноживущих плоских червей турбеллярий, чем у паразитических червей.

Установлено, что нейросекреторные вещества, в частности нейропептиды, могут быть вовлечены в контролирование регенерации и половой продукции у некоторых видов планарий, в том числе могут стимулировать созревание и дифференциацию гамет из необластов [93]. Недавно показано, что нейропептид FMRФамид в концентрациях 1.10^{-8} – 1.10^{-6} М ускоряет срок восстановления пищевой реакции вновь сформированной глотки *Girardia tigrina*, что может свидетельствовать о регуляторной роли нейропептидов в процессе восстановления функции глотки в ходе регенерации у планарий [85, 86].

Учитывая сведения о локализации FMRФамид-иммунопозитивных нейронов и их отростков в таких отделах тела планарий, как кончик головы, фоторецепторы, аурикулы, боковые края тела, ротовое отверстие, репродуктивная система (если есть), в которых, вероятно, локализованы разнообразные рецепторные структуры, высказывается предположение о том, что нейропептиды, возможно, принимают непосредственное участие в регулировании сложных поведенческих реакций у планарий, включая ориентацию в среде обитания, обнаружение и ловлю добычи, питание, реакцию на свет, химический состав воды [94].

В отношении возможной физиологической роли нейропептидов у плоских паразитических червей на примере шистосом можно выделить следующее.

Физиологический механизм, посредством которого FMRФамид и FMRФамид-подобные пептиды реализуют сократительное действие на изолированные мышечные волокна шистосом, пока полностью не раскрыт, хотя установлено, что для проявления биологической активности нейропептиды должны иметь в своей формуле амидированный С-терминальный остаток, а инкубационная среда обязательно должна содержать внеклеточный Ca^{2+} [42].

Установлено, что FMRФамид и FMRФамид-подобные пептиды не влияют на двигательную активность интактных шистосом *in vitro* [42]. Этот факт авторы объясняют тем, что исследованные пептиды не способны проникать через тегумент червей и, возможно, по этой причине не достигают своих рецепторов, а разрушаются протеазами паразитов. В то же время высокая чувствительность изолированных мышечных волокон шистосом к FMRФамид и FMRФамид-подобным пептидам свидетельствует о том, что рецепторы, узнающие эти вещества, локализованы на мышечных волокнах червя.

Многочисленные исследования, проведенные на плоских паразитических червях, продемонстрировали обильную пептидную иммунореактивность в различных отделах их центральной и периферической нервных систем. В периферической нервной системе иммунореактивность выявлена главным образом в нервных плексусах, которые иннервируют соматическую мускулатуру, присоски и мышечные волокна, которые обслуживают выделительную и репродуктивную системы, предполагаемые сенсорные органы, а также волокна, связанные с гонадами [95, 96]. У трематоды *S. mansoni* пептидная иммунореактивность выявлена в выстилке гинекофорного канала и в нервах, иннервирующих дорзальные бугорки у самца [97].

Таким образом, с большой долей вероятности можно говорить о том, пептидергические элементы вовлечены в регуляцию двигательной активности соматической мускулатуры тела червей, прикрепительных органов (присосок), а также специализированной мускулатуры, которая ответственна за приток яйцеклеток и

желточных клеток в яичную камеру и за выход вновь образованных яиц в матку, что может предполагать наличие и участие нейропептидрегулируемого механизма продукции яиц у плоских паразитических червей [90, 95, 96, 98].

В связи с проблемой резистентности паразитических червей к ряду известных антипаразитарных препаратов и необходимостью поиска новых лекарственных средств, которые могли бы эффективно и направленно воздействовать на наиболее уязвимые компоненты нервной системы плоских паразитических червей, в литературе давно обсуждается вопрос о возможности использования отдельных звеньев пептидергической системы паразитов в качестве нейрофизиологических мишеней для новых лекарственных веществ [42, 91, 98].

С теоретической точки зрения из многообразия предполагаемых способов ограничения паразитарной инвазии, вызываемой плоскими паразитическими червями, наиболее реальными путями вмешательства в деятельность пептидергической системы плоских паразитов может быть создание лекарственных веществ, препятствующих синтезу собственных нейропептидов, способность к которому обнаружена у этих паразитов [90].

Другой реальной мишенью могут быть нейропептидные рецепторы, посредством которых пептиды осуществляют свое воздействие, например, на мышечные клетки трематод и цестод.

Ранее отмечалось, что низкие концентрации тетрапептида FMRFамида, пептидов RYIRFамида и GNFFRFамида вызывают сокращение мышечных фрагментов тела фасциолы, изолированных мышечных волокон шистосомы и соматической мускулатуры интактных личинок (тетраперидий) цестоды *Mesocostoides corti* [41, 42, 60].

В результате физиологических исследований было установлено, что антагонист FMRFамидных рецепторов – FMR-d-Фамид – резко снижает способность нейропептидов вызывать сокращение мышечных волокон шистосомы. Эти данные могут быть взяты за основу для создания лекарственных веществ, конкурирующих с эндогенными нейропептидами за взаимодействие с пептидным рецептором соматической мускулатуры плоских паразитов.

Такой же эффект, вероятно, антагонисты типа FMR-d-Фамида могут иметь и на нейропептидных рецепторах мускулатуры прикрепительных органов плоских паразитов. Конечным результатом воздействия таких потенциальных антипаразитарных веществ может стать снижение двигательной активности соматической мускулатуры тела паразитов и открепление червей от биологического субстрата. Поводом к такому предположению служат данные о выявлении обильной иммунореактивности в нервных волокнах, иннервирующих мускулатуру ротовой и брюшной присосок трематод [12, 35, 36]. Аналогичным способом, теоретически, можно вмешаться и в нейропептидрегулируемый механизм продукции и продвижения яиц по специализированным отделам половой системы у плоских паразитических червей.

Любой из предполагаемых способов воздействия на пептидергический компонент нервной системы паразитических плоских червей при возможности его реализации будет способствовать снижению паразитарной инвазии их хозяев – человека и животных – и паразитарного загрязнения окружающей среды.

Полифункциональность нейропептидов и трудности в определении основных физиологических функций этих веществ, выявленные первоначально в физиологических исследованиях на высокоорганизованных животных, вероятно, свойственны и нейропептидами, обнаруженным с помощью современных иммунохимических, радиометрических и молекулярных методов, в центральной и периферической нервных системах относительно примитивных животных, относящихся к типу *Platyhelminthes*.

Оценка физиологических функций нейропептидов может значительно осложняться и в результате того, что протеолитическая деградация нейропептидов, как известно, часто не является простым их разрушением, а может привести к образованию нового биоактивного вещества пептидной природы, активность которого не совпадает с активностью исходного нейропептида [2].

В связи с этим становится частично объяснимым тот факт, что выявленные обильные пептидные иммунореактивности в нервных структурах у плоских паразитических червей до сих пор не могут быть однозначно сопоставимы с их физиологической функцией у исследованных паразитических организмов.

Литература

1. *Шенерд Г.* Нейробиология. – М.: Мир, 1987. – Т. 2. – 368 с.
2. *Ашмарин И.П., Каменская М.А.* Нейропептиды в синаптической передаче // Итоги науки и техники. Сер. Физиология человека и животных. – М: ВИНТИ, 1988. – Т. 34. – 184 с.
3. *Eipper B.A., Stoffers D.A., Mains R.E.* The biosynthesis of neuropeptides: peptide alpha-amidation // *Annu Rev. Neurosci.* – 1992. – V. 15. – P. 57–85.
4. *Eipper B.A., Milgram S.L., Husten E.J., Yun H.Y., Mains R.E.* Peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase: a multifunctional protein with catalytic, processing, and routing domains // *Protein Sci.* – 1993. – V. 2, No 4. – P. 489–497.
5. *Mair G.R., Niciu M.J., Stewart M.T., Brennan G., Omar H., Halton D.W., Mains R., Eipper B.A., Maule A.G., Day T.A.* A functionally atypical amidating enzyme from the human parasite *Schistosoma mansoni* // *FASEB J.* – 2004. – V. 18, No 1. – P. 114–121.
6. *Price D.A., Greenberg M.J.* Structure of a molluscan cardioexcitatory neuropeptide // *Science.* – 1977. – V. 197. – P. 670–671. – doi: 10.1126/science.877582.
7. *Price D.A., Greenberg M.J.* The pharmacology of the molluscan cardioexcitatory neuropeptide FMRFamide // *Gen. Pharmacol.* – 1980. – V. 11, No 2. – P. 237–241.
8. *Maule A., Shaw C., Halton D., Thim L.* GNFFRFamide: a novel FMRFamide-immunoreactive peptide isolated from the sheep tapeworm, *Moniezia expansa* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – V. 193, No 3. – P. 1054–1060.
9. *Maule A.G., Shaw C., Halton D.W., Curry W.J., Thim L.* RYIRFamide: a turbellarian FMRFamide-related peptide (FaRP) // *Regul. Pept.* – 1994. – V. 50, No 1. – P. 37–43.
10. *Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Baguna J.* GYIRFamide: a novel FMRFamide-related peptide (FaRP) from the triclad turbellarian, *Dugesia tigrina* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – V. 209, No 2. – P. 689–697.
11. *Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Blair K.L., Brennan G.P., Price D.A., Anderson P.A.* Isolation, localization, and bioactivity of the FMRFamide-related neuropeptides GYIRFamide and YIRFamide from the marine turbellarian *Bdelloura candida* // *J. Neurochem.* – 1996. – V. 67, No 2. – P. 814–821.

12. Day T.A., Maule A.G. Parasitic peptides! The structure and function of neuropeptides in parasitic worms // *Peptides*. – 1999. – V. 20, No 8. – P. 999–1019.
13. Maule A.G., Mousley A., Marks N.J., Day T.A., Thompson D.P., Geary T.G., Halton D.W. Neuropeptide signaling systems – potential drug targets for parasite and pest control // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – V. 2, No 7. – P. 733–758.
14. Halton D.W., Maule A.G. Flatworm nerve–muscle: structural and functional analysis // *Can. J. Zool.* – 2004. – V. 82, No 2. – P. 316–333. – doi: 10.1139/z03-221.
15. Mousley A., Marks N.J., Maule A.G. Neuropeptide signalling: a repository of targets for novel endectocides? // *Trends Parasitol.* – 2004. – V. 20, No 10. – P. 482–487.
16. McVeigh P., Kimber M.J., Novozhilova E., Day T.A. Neuropeptide signalling systems in flatworms // *Parasitology*. – 2005. – V. 131. – P. S41–S55.
17. Halton D.W., Gustafsson M.K.S. Functional morphology of the platyhelminth nervous system // *Parasitology*. – 1996. – V. 113. – P. S47–S72.
18. Gustafsson M.K.S. Immunocytochemical demonstration of neuropeptides and serotonin in the nervous system of adult *Schistosoma mansoni* // *Parasitol. Res.* – 1987. – V. 74, No 2. – P. 168–174.
19. McKay D.M., Halton D.W., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Occurrence and distribution of putative neurotransmitters in the frog-lung parasite *Haplometra cylindracea* (Trematoda: Digenea) // *Parasitol. Res.* – 1990. – V. 76, No 6. – P. 509–517.
20. Magee C.A., Cahir M., Halton D.W., Johnston C.F., Shaw C. Cytochemical observations on the nervous system of adult *Corrigia vitta* // *J. Helminthol.* – 1993. – V. 67, No 3. – P. 189–199.
21. McKay D.M., Halton D.W., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Cytochemical demonstration of cholinergic, serotonergic and peptidergic nerve elements in *Gorgoderina vitelliloba* (Trematoda: Digenea) // *Int. J. Parasitol.* – 1991. – V. 21, No 1. – P. 71–80.
22. Šebelová Š., Stewart M.T., Mousley A., Fried B., Marks N.J., Halton D.W. The musculature and associated innervation of adult and intramolluscan stages of *Echinostoma caproni* (Trematoda) visualised by confocal microscopy // *Parasitol. Res.* – 2004. – V. 93, No 3. – P. 196–206.
23. Mair G.R., Maule A.G., Day T.A., Halton D.W. A confocal microscopical study of the musculature of adult *Schistosoma mansoni* // *Parasitology*. – 2000. – V. 121, Pt. 2. – P. 163–170.
24. Stewart M.T., Marks N.J., Halton D.W. Neuroactive substances and associated major muscle systems in *Bucephaloides gracilescens* (Trematoda: Digenea) metacercaria and adult // *Parasitol. Res.* – 2003. – V. 91, No 1. – P. 12–21.
25. Теренина Н.Б., Толстенков О.О., Густафссон М., Осипова О.С., Куклин В.В., Куклина М.М. Нервная и мышечная система церкарий и взрослых форм трематод *Cryptocotyle lingua* и *C. concavum* (Heterophyidae) // *Рос. паразитол. журн.* – 2010. – № 1. – С. 22–29.
26. Stewart M.T., Mousley A., Koubková B., Šebelová Š., Marks N.J., Halton D.W. Gross anatomy of the muscle systems and associated innervation of *Apatemon cobitidis proterorhini* metacercaria (Trematoda: Strigeidea), as visualized by confocal microscopy // *Parasitology*. – 2003. – V. 126, Pt. 3. – P. 273–282.
27. Теренина Н.Б., Толстенков О.О., Густафссон М., Мовсесян С.О. Серотонинергические компоненты в нервной системе метацеркарий *Microphallus piriformis* (Odhner, 1905): Trematoda, Microphallidae // *Рос. паразитол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 93–98.
28. Terenina N., Gustafsson M., Tolstenkov O., Movsesyan S. Serotonin and neuropeptide immunoreactivities in metacercariae of some trematodes // XI European Multicolloquium of Parasitology EMOP 11: *Int. Proc. – Bologna, Italy: Editografica*, 2013. – P. 73–76.

29. Сербина Е.А., Толстенков О.О., Теренина Н.Б. Церкарии *Sphaerostomum globiporum* (Rudolphi, 1802): Trematoda, Orescoelidae – биология, распространение, морфо-функциональная характеристика // Труды Центра паразитологии. ИПЭЭ РАН. – М.: Наука, 2012. – Т. 47. – С. 230–238.
30. Pan J.Z., Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Johnston C.F. Serotonin and neuropeptide immunoreactivities in the intramolluscan stages of three marine trematode parasites // Parasitol. Res. – 1994. – V. 80, No 5. – P. 388–395.
31. Теренина Н.Б. Нейромедиаторы у гермафродитного поколения трематод // Междунар. науч. конф. «Современные проблемы общей паразитологии». – М., 2012. – С. 347–351.
32. Skuce P.J., Johnston C.F., Fairweather I., Halton D.W., Shaw C. A confocal scanning laser microscope study of the peptidergic and serotonergic components of the nervous system in larval *Schistosoma mansoni* // Parasitology. – 1990. – V. 101, Pt. 2. – P. 227–234.
33. Terenina N.B., Tolstenkov O., Fagerholm H.P., Serbina E.A., Vodjanitskaja S.N., Gustafsson M.K.S. The spatial relationship between the musculature and the NADPH-diaphorase activity, 5-HT and FMRFamide immunoreactivities in redia, cercaria and adult *Echinoparyphium aconiatum* (Digenea) // Tissue Cell. – 2006. – V. 38, No 2. – P. 151–157.
34. Tolstenkov O.O., Akimova L.N., Terenina N.B., Gustafsson M.K.S. The neuromuscular system in freshwater furcocercaria from Belarus. II Diplostomidae, Strigeidae, and Cyathocotylidae // Parasitol. Res. – 2012. – V. 110, No 2. – P. 583–592.
35. Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Smart D. Regulatory peptides in helminth parasites // Adv. Parasitol. – 1994. – V. 34. – P. 163–227.
36. Mousley A., Maule A.G., Halton D.W., Marks N.J. Inter-phyla studies on neuropeptides: the potential for broad-spectrum anthelmintic and/or endectocide discovery // Parasitology. – 2005. – V. 131S. – P. S143–S167.
37. Marks N.J., Johnson S., Maule A.G., Halton D.W., Shaw C., Geary T.G., Moore S., Thompson D.P. Physiological effects of platyhelminth RFamide peptides on muscle-strip preparations of *Fasciola hepatica* (Trematoda: Digenea) // Parasitology. – 1996. – V. 113, Pt 4. – P. 393–401.
38. Graham M.K., Fairweather I., McGeown J.G. The effects of FaRPs on the motility of isolated muscle strips from the liver fluke, *Fasciola hepatica* // Parasitology. – 1997. – V. 114, Pt. 5. – P. 455–465.
39. Graham M.K., Fairweather I., McGeown J.G. Second messengers mediating mechanical responses to the FARP GYIRFamide in the fluke *Fasciola hepatica* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000. – V. 279, No 6. – P. 2089–2094.
40. Campbell L.A., Halton D.W., Marks N., Day T.A., Maule A. Comparative studies on the structure-activity requirements of the RYIRFamide receptor in *Fasciola hepatica* and *Procerodes littoralis* // Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X). – Vancouver, Canada, 2002. – P. 159–162.
41. Крещенко Н.Д., Нетреба М.В., Теренина Н.Б., Толстенков О.О., Рейтер М., Густафссон М. Морфо-функциональные характеристики мускулатуры паразитических и свободноживущих червей // Материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 130-летию акад. К.И. Скрябина «Биоразнообразие и экология паразитов наземных и водных ценозов». – М., 2008. – Т. 1. – С. 176–179.
42. Day T.A., Maule A.G., Shaw C., Halton D.W., Moore S., Bennett J.L., Pax R.A. Platyhelminth FMRFamide-related peptides (FaRPs) contract *Schistosoma mansoni* (Trematoda: Digenea) muscle fibres *in vitro* // Parasitology. – 1994. – V. 109, Pt. 4. – P. 455–459.
43. Blair K.L., Day T.A., Lewis M.C., Bennett J.L., Pax R.A. Studies on muscle cells isolated from *Schistosoma mansoni*: a Ca²⁺-dependent K⁺ channel // Parasitology. – 1991. – V. 102, Pt. 2. – P. 251–258.

44. Zamanian M., Kimber M.J., McVeigh P., Carlson S.A., Maule A.G., Day T.A. The repertoire of G protein-coupled receptors in the human parasite *Schistosoma mansoni* and the model organism *Schmidtea mediterranea* // BMC Genomics. – 2011. – V. 12. – P. 596. – doi: 10.1186/1471-2164-12-596.
45. Gustafsson M.K.S., Wikgren M.C. Peptidergic and aminergic neurons in adult *Diphyllobothrium dendriticum* Nitzsch, 1824 (Cestoda, Pseudophyllidea) // Z. Parasitenkd. – 1981. – V. 64, No 2. – P. 121–134.
46. Gustafsson M.K., Wikgren M.C., Karhi T.J., Schot L.P.C. Immunocytochemical demonstration of neuropeptides and serotonin in the tapeworm *Diphyllobothrium dendriticum* // Cell Tissue Res. – 1985. – V. 240, No 2. – P. 255–260.
47. Бисерова Н.М., Корнева Ж.В. Онтогенетическое развитие нервной системы цестод и амфилиний // Зоология беспозвоночных. – 2006. – Т. 3, Вып. 2. – С. 157–184.
48. Fairweather I., McMullan M.T., Johnston C.F., Rogan M.T., Hanna R.E. Serotonergic and peptidergic nerve elements in the protoscolex of *Echinococcus granulosus* (Cestoda, Cyclophyllidea) // Parasitol. Res. – 1994. – V. 80, No 8. – P. 649–656.
49. McKay D.M., Fairweather I., Johnston C.F., Shaw C., Halton D.W. Immunocytochemical and radioimmunometrical demonstration of serotonin- and neuropeptide-immunoreactivities in the adult rat tapeworm, *Hymenolepis diminuta* (Cestoda, Cyclophyllidea) // Parasitology. – 1991. – V. 103, Pt. 2. – P. 275–289.
50. Maule A.G., Halton D.W., Shaw C., Johnston C.F. The cholinergic, serotonergic and peptidergic components of the nervous system of *Moniezia expansa* (Cestoda, Cyclophyllidea) // Parasitology. – 1993. – V. 106, Pt. 4. – P. 429–440.
51. Теренина Н.Б., Толстенков О.О., Густафссон М.К.С. *Echinococcus multilocularis*: аминергические, пептидергические и нитроксидергические элементы в нервной системе // Труды Центра паразитологии ИПЭЭ РАН. – М.: Наука, 2010. – Т. 46. – С. 270–276.
52. Gustafsson M.K.S., Terenina N.B., Bessonov A.S., Kovalenko F.P., Rusakov S.V. The aminergic and peptidergic nervous system in *Echinococcus multilocularis* protoscolex // Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X). – Vancouver, Canada, 2002. – P. 369–373.
53. Fairweather I., Macartney G.A., Johnston C.F., Halton D.H., Buchanan K.D. Immunocytochemical demonstration of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vertebrate neuropeptides in the nervous system of excysted cysticercoid larvae of the rat tapeworm, *Hymenolepis diminuta* (Cestoda, Cyclophyllidea) // Parasitol. Res. – 1988. – V. 74, No 4. – P. 371–379.
54. Hrkčková G., Halton D.W., Maule A.G., Brennan G.P., Shaw Ch., Johnston C.F. Neuropeptide F-immunoreactivity in the tetrathyridium of *Mesocestoides corti* (Cestoda: Cyclophyllidea) // Parasitol. Res. – 1993. – V. 79, No 8. – P. 690–695.
55. Biserova N.M., Gustafsson M.K.S., Reuter M., Terenina N.B. The nervous system of the pike-tapeworm *Triaenophorus nodulosus* (Cestoda: Pseudophyllidea) – ultrastructure and immunocytochemical mapping aminergic and peptidergic elements // Invert. Biol. – 1996. – V. 115, No 4. – P. 273–285.
56. Terenina N.B., Poddubnaya L.G., Tolstenkov O.O., Gustafsson M.K. An immunocytochemical, histochemical and ultrastructural study of the nervous system of the tapeworm *Cyathocephalus truncatus* (Cestoda, Spathebothriidea) // Parasitol. Res. – 2009. – V. 104, No 2. – P. 267–275.
57. Gustafsson M.K., Fagerholm H.P., Halton D.W., Hanzelová V., Maule A.G., Reuter M., Shaw C. Neuropeptides and serotonin in the cestode, *Proteocephalus exiguus*: an immunocytochemical study // Int. J. Parasitol. – 1995. – V. 25, No 6. – P. 673–682.

58. Бисерова Н.М. Нервная система цестод и амфилинид: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2004. – 46 с.
59. Теренина Н.Б., Толстенков О.О., Густафссон М.К.С. Серотонинергические и пептидергические компоненты в нервной системе плероцеркоида *Phyllobothrium caudatum* (Cestoda, Tetraphyllidea). Иммуноцитохимическое исследование // Рос. паразитол. журн. – 2012. – № 4. – С. 89–96.
60. Hřčková G., Velenbný S., Halton D.W., Maule A.G. *Mesocestoides corti* (syn. *M. vogae*): modulation of larval motility by neuropeptides, serotonin and acetylcholine // Parasitology. – 2002. – V. 124, Pt. 4. – P. 409–421.
61. Reuter M., Karhi T., Schot L.P. Immunocytochemical demonstration of peptidergic neurons in the central and peripheral nervous systems of the flatworm *Microstomum lineare* with antiserum to FMRF-amide // Cell Tissue Res. – 1984. – V. 238, No 3. – P. 431–436.
62. Wikgren M.C., Reuter M. Neuropeptides in a microturbellarian – whole mount immunocytochemistry // Peptides. – 1985. – V. 6, Suppl. 3. – P. 471–475.
63. Reuter M., Lehtonen M., Wikgren M. Immunocytochemical evidence of neuroactive substances in flatworms of different taxa – a comparison // Acta Zoologica. – 1988. – V. 69, No 1. – P. 29–37.
64. Johnston R.N., Shaw C., Brennan G.P., Maule A.G., Halton D.W. Localisation, quantitation, and characterisation of neuropeptide F- and FMRFamide-immunoreactive peptides in turbellarians and a monogenean: A comparative study // J. Compar. Neurol. – 1995. – V. 357, No 1. – P. 76–84.
65. Shaw C., Maule A.G., Halton D.W. Platyhelminth FMRFamide-related peptides // Int. J. Parasitol. – 1996. – V. 26, No 4. – P. 335–345.
66. Reuter M., Gustafsson M.K., Sahlgren C., Halton D.W., Maule A.G., Shaw C. The nervous system of Tricladida. I. Neuroanatomy of *Procerodes littoralis* (Maricola, Procerodidae): an immunocytochemical study // Invert. Neurosci. – 1995. – V. 1, No 2. – P. 113–122.
67. Reuter M., Sheiman I.M., Gustafsson M.K.S., Halton D.W., Maule A.G., Shaw C. Development of the nervous system in *Dugesia tigrina* during regeneration after fission and decapitation // Invert. Reprod. Develop. – 1996. – V. 29, No 3. – P. 199–211.
68. Kreshchenko N.D., Reuter M., Sheiman I.M., Halton D.W., Johnston R.N., Shaw C., Gustafsson M.K.S. Relationship between musculature and nervous system in the regenerating pharynx in *Girardia tigrina* (Plathelminthes) // Invert. Reprod. Develop. – 1999. – V. 35, No 2. – P. 109–125.
69. Kreshchenko N., Tolstenkov O.O. Some aspects of the immunolocalization of FMRFamide in the nervous system of turbellarians, *Polycelis tenuis* and *Girardia tigrina*. Short communication // Acta Biol. Hung. – 2012. – V. 63, Suppl. 2. – P. 83–87. – doi: 10.1556/ABiol.63.2012.Suppl.2.10.
70. Reuter M., Gustafsson M.K.S., Mäntylä K., Grimmelikhuijzen C.J.P. The nervous system of Tricladida. III. Neuroanatomy of *Dendrocoelum lacteum* and *Polycelis tenuis* (Plathelminthes, Paludicola): an immunocytochemical study // Zoomorphology. – 1996. – V. 116, No 3. – P. 111–122.
71. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Baguna J. GYIRFamide: a novel FMRFamide-related peptide (FaRP) from the triclad turbellarian, *Dugesia tigrina* // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – V. 209, No 2. – P. 689–697.
72. Blair K.L., Anderson P.A.V. Physiological and pharmacological properties of muscle cells isolated from the flatworm *Bdelloura candida* (Tricladia) // Parasitology. – 1994. – V. 109, No 3. – P. 325–335.

73. Mäntylä K., Halton D.W., Reuter M., Maule A.G., Lindroos P., Shaw C., Gustafsson M.K.S. The nervous system of Tricladida. IV. Neuroanatomy of *Planaria torva* (Paludicola, Planariidae): an immunocytochemical study // *Hydrobiologia*. – 1998. – V. 383, No 1–3. – P. 167–173.
74. Mäntylä K., Reuter M., Halton D.W., Maule A.G., Brennan G.P., Shaw C. Gustafsson M.K.S. The nervous system of *Procerodes littoralis* (Maricola, Tricladida). An ultrastructural and immunoelectron microscopical study // *Acta Zoologica*. – 1998. – V. 79, No 1. – P. 1–8.
75. Kotikova E.A., Raikova O.I., Reuter M., Gustafsson M.K. The nervous and muscular systems in the free-living flatworm *Castrella truncata* (Rhabdocoela): an immunocytochemical and phalloidin fluorescence study // *Tissue Cell*. – 2002. – V. 34, No 5. – P. 365–374.
76. Egger B., Gschwentner R., Rieger R. Free-living flatworms under the knife: past and present // *Dev. Genes Evol.* – 2007. – V. 217, No 2. – P. 89–104. – doi: 10.1007/s00427-006-0120-5.
77. Крещенко Н. Пептидергическая сигнализация в нервной системе планарий (Turbellaria, Platyhelminthes) // Междунар. конф. «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация»: Сб. ст. – Пушкино, 2013. – Т. 2. – С. 516–524.
78. Wikgren M., Reuter M., Gustafsson M. Neuropeptides in free-living and parasitic flatworms (Platyhelminthes). An immunocytochemical study // *Hydrobiologia*. – 1986. – V. 132, No 1. – P. 93–99.
79. Reuter M., Maule A.G., Halton D.W., Gustafsson M.K.S., Shaw C. The organization of the nervous system in Plathelminthes. The neuropeptide F-immunoreactive pattern in Catenulida, Macrostomida, Proseriata // *Zoomorphology*. – 1995. – V. 115, No 2. – P. 83–97.
80. Johnston R.N., Halton D.W., Anderson P.A., Johnston C.F., Shaw C. The peptidergic nervous system of the triclad turbellarian, *Bdelloura candida* (Maricola, Bdellouridae): an immunocytochemical study using an antiserum raised to an endogenous neuropeptide, GYIRFamide // *J. Comp. Neurol.* – 1996. – V. 376, No 2. – P. 214–222.
81. Joffe B.I., Reuter M. The nervous system of *Bothriomolus balticus* (Proseriata) – a contribution to the knowledge of the orthogon in the Plathelminthes // *Zoomorphology*. – 1993. – V. 113, No 2. – P. 113–127.
82. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Blair K.L., Brennan G.P., Price D.A., Anderson P.A. Isolation, localization, and bioactivity of the FMRFamide-related neuropeptides GYIRFamide and YIRFamide from the marine turbellarian *Bdelloura candida* // *J. Neurochem.* – 1996. – V. 67, No 2. – P. 814–821.
83. Money Penny C.G., Kreshchenko N., Moffett C.L., Halton D.W., Day T.A., Maule A.G. Physiological effects of FMRFamide-related peptides and classical transmitters on dispersed muscle fibres of the turbellarian, *Procerodes littoralis* // *Parasitology*. – 2001. – V. 122, Pt. 4. – P. 447–455.
84. Kreshchenko N., Sheiman I., Reuter M., Gustafsson M.K.S., Halton D.W., Maule A.G. Effects of FMRFamide-related peptides and Neuropeptide F on planarian regeneration (Platyhelminthes, Tricladida) // *Belg. J. Zool.* – 2001. – V. 131, Suppl. 1. – P. 147–148.
85. Kreshchenko N.D. Functions of flatworm neuropeptides NPF, GYIRF and FMRF in course of pharyngeal regeneration of anterior body fragments of planarian, *Girardia tigrina* // *Acta Biol. Hung.* – 2008. – V. 59, Suppl. 1. – P. 199–207. – doi: 10.1556/ABiol.59.2008.Suppl.29.
86. Крещенко Н.Д. NPF и FMRF-подобные пептиды плоских червей и их функциональная роль в процессе регенерации глотки у планарий *Girardia tigrina* и *Schmidtea mediterranean* // Междунар. науч. конф. «Современные проблемы общей паразитологии». – М., 2012. – С. 175–178.
87. Reuter M., Kreshchenko N. Flatworm asexual multiplication implicates stem cells and regeneration // *Can. J. Zool.* – 2004. – V. 82, No 2. – P. 334–356.

88. Omar H.H., Humphries J.E., Larsen M.J., Kubiak T.M., Geary T.G., Maule A.G., Kimber M.J., Day T.A. Identification of a platyhelminth neuropeptide receptor // *Int. J. Parasitol.* – 2007. – V. 37, No 7. – P. 725–733.
89. Totten M., Kreshchenko N.D., Day T.A., Marks N.J., Halton D.W., Maule A.G. Signal transduction mechanisms mediating muscle contraction in platyhelminths // *Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X)*. – Vancouver, Canada, 2002. – P. 117–120.
90. Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Johnston C.F., Fairweather I. Peptidergic messengers: a new perspective of the nervous system of parasitic Platyhelminths // *J. Parasitol.* – 1992. – V. 78, No 2. – P. 179–193.
91. Johnston C.F., Shaw C., Halton D.W., Fairweather I. Confocal scanning laser microscopy and helminth neuroanatomy // *Parasitology Today*. – 1990. – V. 6, No 9. – P. 305–308.
92. Fairweather I., Mahendrasingam S., Johnston C.F., Halton D.M., Shaw C. Peptidergic nerve elements in three developmental stages of the tetraphyllidean tapeworm *Trilocularia acanthiaevulgaris*. An immunocytochemical study // *Parasitol. Res.* – 1990. – V. 76, No 6. – P. 497–508.
93. Webb R.A. Endocrinology of Acoelomates // *Downer R.G.H., Laufer H. (eds.) Nerve elements in Gorgoderina Invertebrate Endocrinology*. – 1988. – V. 2. – P. 31–62.
94. Крещенко Н.Д., Шейман И.М., Яшин В.А., Теренина Н.Б. Некоторые особенности строения нервной системы плоских червей, планарий (NPF- и FMRF-эргические элементы) // *Материалы Междунар. науч. конф. «Теоретические и практические проблемы паразитологии»*. – М., 2010. – С. 188–191.
95. McKay D.M., Halton D.M., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Cytochemical demonstration of cholinergic, serotonergic and peptidergic nerve elements in *Gorgoderina vitelliloba* (Trematoda: Digenea) // *Int. J. Parasitol.* – 1991. – V. 21, No 1. – P. 71–80.
96. Fairweather I., Halton D.M. Neuropeptides in platyhelminths // *Parasitology*. – 1991. – V. 102. – P. S77–S92.
97. Skuce P.J., Johnston C.F., Fairweather I., Halton D.M., Shaw C., Buchanan K.D. Immunoreactivity to the pancreatic polypeptide family in the nervous system of the adult human blood fluke, *Schistosoma mansoni* // *Cell Tissue Res.* – 1990. – V. 261, No 3. – P. 573–581.
98. Fairweather I., Skuce P.J. Flatworm neuropeptides – present status, future directions // *Hydrobiologia*. – 1995. – V. 305, No 1–3. – P. 309–316.

Поступила в редакцию
26.04.13

Малютина Татьяна Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра паразитологии, Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, г. Москва, Россия.

E-mail: maliytina@mail.ru

Теренина Надежда Борисовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Центра паразитологии, Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, г. Москва, Россия.

E-mail: terenina_n@mail.ru

Крещенко Наталья Дмитриевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино, Россия.

E-mail: nkreshch@rambler.ru

* * *

NEUROPEPTIDES IN FLATWORMS (TREMATODES, CESTODES, TURBELLARIANS): LOCALIZATION, FUNCTION, RECEPTORS*T.A. Malyutina, N.B. Terenina, N.D. Kreshchenko***Abstract**

Recent data on the immunocytochemical localization, physiological effects and functional roles of the FMRFamide and the FMRFamide-like neuropeptides in some representatives of parasitic flatworms (adults and larvae of trematodes and cestodes) and free-living worms (turbellarians) are reviewed. The phylogenetic relationship between the flatworm taxons under investigation is discussed. The possibilities of the development of a new line of anthelmintic drugs, with neuropeptide receptors or some components of the peptidergic system of parasitic flatworms used as possible candidates for the biological target, are considered.

Keywords: neuropeptides, immunocytochemistry, parasitic flatworms, cestodes, trematodes, turbellarians, receptors.

References

1. Shepherd G. Neurobiology. Moscow, Mir, 1987, vol. 2, 368 p. (In Russian)
2. Ashmarin I.P., Kamenskaya M.A. Neuropeptides in synaptic transmission. Itogi nauki i tekhniki. Ser. Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh [Results of Science and Technology. Human and Animal Physiology Series]. Mpscow, VINITI, 1988, vol. 34, 184 p. (In Russian)
3. Eipper B.A., Stoffers D.A., Mains R.E. The biosynthesis of neuropeptides: peptide alpha-amidation. *Annu Rev. Neurosci.*, 1992, vol. 15, pp. 57–85.
4. Eipper B.A., Milgram S.L., Husten E.J., Yun H.Y., Mains R.E. Peptidylglycine alpha-amidating monoxygenase: a multifunctional protein with catalytic, processing, and routing domains. *Protein Sci.*, 1993, vol. 2, no. 4, pp. 489–497.
5. Mair G.R., Niciu M.J., Stewart M.T., Brennan G., Omar H., Halton D.W., Mains R., Eipper B.A., Maule A.G., Day T.A. A functionally atypical amidating enzyme from the human parasite *Schistosoma mansoni*. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, no. 1, pp. 114–121.
6. Price D.A., Greenberg M.J. Structure of a molluscan cardioexcitatory neuropeptide. *Science*, 1977, vol. 197, pp. 670–671. doi: 10.1126/science.877582.
7. Price D.A., Greenberg M.J. The pharmacology of the molluscan cardioexcitatory neuropeptide FMRFamide. *Gen. Pharmacol.*, 1980, vol. 11, no. 2, pp. 237–241.
8. Maule A., Shaw C., Halton D., Thim L. GNFFRFamide: a novel FMRFamide-immunoreactive peptide isolated from the sheep tapeworm, *Moniezia expansa*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, vol. 193, no. 3, pp. 1054–1060.
9. Maule A.G., Shaw C., Halton D.W., Curry W.J., Thim L. RYIRFamide: a turbellarian FMRFamide-related peptide (FaRP). *Regul. Pept.*, 1994, vol. 50, no. 1, pp. 37–43.
10. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Baguna J. GYIRFamide: a novel FMRFamide-related peptide (FaRP) from the triclad turbellarian, *Dugesia tigrina*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, vol. 209, no. 2, pp. 689–697.
11. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Blair K.L., Brennan G.P., Price D.A., Anderson P.A. Isolation, localization, and bioactivity of the FMRFamide-related neuropeptides GYIRFamide and YIRFamide from the marine turbellarian *Bdelloura candida*. *J. Neurochem.*, 1996, vol. 67, no. 2, pp. 814–821.
12. Day T.A., Maule A.G. Parasitic peptides! The structure and function of neuropeptides in parasitic worms. *Peptides*, 1999, vol. 20, no. 8, pp. 999–1019.
13. Maule A.G., Mousley A., Marks N.J., Day T.A., Thompson D.P., Geary T.G., Halton D.W. Neuropeptide signaling systems – potential drug targets for parasite and pest control. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2002, vol. 2, no. 7, pp. 733–758.

14. Halton D.W., Maule A.G. Flatworm nerve–muscle: structural and functional analysis. *Can. J. Zool.*, 2004, vol. 82, no. 2, pp. 316–333. doi: 10.1139/z03-221.
15. Mousley A., Marks N.J., Maule A.G. Neuropeptide signalling: a repository of targets for novel endectocides? *Trends Parasitol.*, 2004, vol. 20, no. 10, pp. 482–487.
16. McVeigh P., Kimber M.J., Novozhilova E., Day T.A. Neuropeptide signalling systems in flatworms. *Parasitology*, 2005, vol. 131, pp. S41–S55.
17. Halton D.W., Gustafsson M.K.S. Functional morphology of the platyhelminth nervous system. *Parasitology*, 1996, vol. 113, pp. S47–S72.
18. Gustafsson M.K.S. Immunocytochemical demonstration of neuropeptides and serotonin in the nervous system of adult *Schistosoma mansoni*. *Parasitol. Res.*, 1987, vol. 74, no. 2, pp. 168–174.
19. McKay D.M., Halton D.W., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Occurrence and distribution of putative neurotransmitters in the frog-lung parasite *Haplometra cylindracea* (Trematoda: Digenea). *Parasitol. Res.*, 1990, vol. 76, no. 6, pp. 509–517.
20. Magee C.A., Cahir M., Halton D.W., Johnston C.F., Shaw C. Cytochemical observations on the nervous system of adult *Corrigia vitta*. *J. Helminthol.*, 1993, vol. 67, no. 3, pp. 189–199.
21. McKay D.M., Halton D.W., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Cytochemical demonstration of cholinergic, serotonergic and peptidergic nerve elements in *Gorgoderina vitelliloba* (Trematoda: Digenea). *Int. J. Parasitol.*, 1991, vol. 21, no. 1, pp. 71–80.
22. Šebelová Š., Stewart M.T., Mousley A., Fried B., Marks N.J., Halton D.W. The musculature and associated innervation of adult and intramolluscan stages of *Echinostoma caproni* (Trematoda) visualised by confocal microscopy. *Parasitol. Res.*, 2004, vol. 93, no. 3, pp. 196–206.
23. Mair G.R., Maule A.G., Day T.A., Halton D.W. A confocal microscopical study of the musculature of adult *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*, 2000, vol. 121, Pt. 2, pp. 163–170.
24. Stewart M.T., Marks N.J., Halton D.W. Neuroactive substances and associated major muscle systems in *Bucephaloides gracilescens* (Trematoda: Digenea) metacercaria and adult. *Parasitol. Res.*, 2003, vol. 91, no. 1, pp. 12–21.
25. Terenina N.B., Tolstenkov O.O., Gustafsson M., Osipova O.S., Kuklin V.V., Kuklina M.M. Nervous and muscular system of cercaria and adult forms of trematodes of *Cryptocotyle lingua* and *C. conca-vum* (Heterophyidae). *Ros. Parazitol. Zh.*, 2010, no. 1, pp. 22–29. (In Russian)
26. Stewart M.T., Mousley A., Koubková B., Šebelová Š., Marks N.J., Halton D.W. Gross anatomy of the muscle systems and associated innervation of *Apatemon cobitidis proterorhini* metacercaria (Trematoda: Strigeidae), as visualized by confocal microscopy. *Parasitology*, 2003, vol. 126, Pt. 3, pp. 273–282.
27. Terenina N.B., Tolstenkov O.O., Gustafsson M., Movsesyan S.O. Serotonergic components in the nervous system of the metacercaria of *Microphallus piriformis* (Odhner, 1905): Trematoda, Microphallidae. *Ros. Parazitol. Zh.*, 2011, no. 2, pp. 93–98. (In Russian)
28. Terenina N., Gustafsson M., Tolstenkov O., Movsesyan S. Serotonin and neuropeptide immunoreactivities in metacercariae of some trematodes. *XI European Multicollloquium of Parasitology EMOP 11: Int. Proc. Bologna, Italy, Editografica*, 2013, pp. 73–76.
29. Serbina E.A., Tolstenkov O.O., Terenina N.B. Cercaria larvae of *Sphaerostomum globiporum* (Rudolphi, 1802): Trematoda, Opcoelidae – iology, distribution, and morfofunctional characteristics. *Trudy Tsentra parazitologii. IPEE RAN* [Proc. Parasitol. Center. Inst. Ecol. Evol., Russ. Acad. Sci.]. Moscow, Nauka, 2012, vol. 47, pp. 230–238. (In Russian)
30. Pan J.Z., Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Johnston C.F. Serotonin and neuropeptide immunoreactivities in the intramolluscan stages of three marine trematode parasites. *Parasitol. Res.*, 1994, vol. 80, no. 5, pp. 388–395.
31. Terenina N.B. Neurotransmitters in the hermaphroditic generation of trematodes. *Mezhdunar. nauch. konf. "Sovremennye problemy obshchei parazitologii"* [Int. Sci. Conf. "Current Problems in General Parasitology"]. Moscow, 2012, pp. 347–351.
32. Skuce P.J., Johnston C.F., Fairweather I., Halton D.W., Shaw C. A confocal scanning laser microscope study of the peptidergic and serotonergic components of the nervous system in larval *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*, 1990, vol. 101, Pt. 2, pp. 227–234.

33. Terenina N.B., Tolstenkov O., Fagerholm H.P., Serbina E.A., Vodjanitskaja S.N., Gustafsson M.K.S. The spatial relationship between the musculature and the NADPH-diaphorase activity, 5-HT and FMRFamide immunoreactivities in redia, cercaria and adult *Echinoparyphium aconiatum* (Digenea). *Tissue Cell*. 2006, vol. 38, no. 2, pp. 151–157.
34. Tolstenkov O.O., Akimova L.N., Terenina N.B., Gustafsson M.K.S. The neuromuscular system in freshwater furcocercaria from Belarus. II Diplostomidae, Strigeidae, and Cyathocotylidae. *Parasitol. Res.*, 2012, vol. 110, no. 2, pp. 583–592. doi: 10.1007/s00436-011-2526-x.
35. Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Smart D. Regulatory peptides in helminth parasites. *Adv. Parasitol.*, 1994, vol. 34, pp. 163–227.
36. Mousley A., Maule A.G., Halton D.W., Marks N.J. Inter-phyla studies on neuropeptides: the potential for broad-spectrum anthelmintic and/or endectocide discovery. *Parasitology*, 2005, vol. 131S, pp. S143–S167.
37. Marks N.J., Johnson S., Maule A.G., Halton D.W., Shaw C., Geary T.G., Moore S., Thompson D.P. Physiological effects of plathyhelminth RFamide peptides on muscle-strip preparations of *Fasciola hepatica* (Trematoda: Digenea). *Parasitology*, 1996, vol. 113, Pt. 4, pp. 393–401.
38. Graham M.K., Faiweather I., McGeown J.G. The effects of FaRPs on the motility of isolated muscle strips from the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Parasitology*, 1997, vol. 114, Pt. 5, pp. 455–465.
39. Graham M.K., Faiweather I., McGeown J.G. Second messengers mediating mechanical responses to the FARP GYIRFamide in the fluke *Fasciola hepatica*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000, vol. 279, no. 6, pp. 2089–2094.
40. Campbell L.A., Halton D.W., Marks N., Day T.A., Maule A. Comparative studies on the structure-activity requirements of the RYIRFamide receptor in *Fasciola hepatica* and *Procerodes littoralis*. *Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X)*. Vancouver, Canada, 2002, pp. 159–162.
41. Kreshchenko N.D., Neteba M.V., Terenina N.B., Tolstenkov O.O., Reiter M., Gustafsson M. Morphofunctional characteristics of the musculature of parasitic and free-living worms. *Materialy mezhdunar. nauch. konf., posvyashchennoi 130-letiyu akad. K.I. Skryabina "Bioraznoobrazie i ekologiya parazitov nazemnykh i vodnykh tsenozov"* [Proc. Int. Sci. Conf. "The Biodiversity and Ecology of Parasites of Terrestrial and Water Cenoses" dedicated to the 130th anniversary of academician K.I. Skryabin]. Moscow, 2008, vol. 1, pp. 176–179. (In Russian)
42. Day T.A., Maule A.G., Shaw C., Halton D.W., Moore S., Bennett J.L., Pax R.A. Plathyhelminth FMRFamide-related peptides (FaRPs) contract *Schistosoma mansoni* (Trematoda: Digenea) muscle fibres *in vitro*. *Parasitology*, 1994, vol. 109, Pt. 4, pp. 455–459.
43. Blair K.L., Day T.A., Lewis M.C., Bennett J.L., Pax R.A. Studies on muscle cells isolated from *Schistosoma mansoni*: a Ca²⁺-dependent K⁺ channel. *Parasitology*, 1991, vol. 102, Pt. 2, pp. 251–258.
44. Zamanian M., Kimber M.J., McVeigh P., Carlson S.A., Maule A.G., Day T.A. The repertoire of G protein-coupled receptors in the human parasite *Schistosoma mansoni* and the model organism *Schmidtea mediterranea*. *BMC Genomics*, 2011, vol. 12, pp. 596. doi: 10.1186/1471-2164-12-596.
45. Gustafsson M.K.S., Wikgren M.C. Peptidergic and aminergic neurons in adult *Diphyllobothrium dendriticum* Nitzsch, 1824 (Cestoda, Pseudophyllidea). *Z. Parasitenkd.*, 1981, vol. 64, no. 2, pp. 121–134.
46. Gustafsson M.K., Wikgren M.C., Karhi T.J., Schot L.P.C. Immunocytochemical demonstration of neuropeptides and serotonin in the tapeworm *Diphyllobothrium dendriticum*. *Cell Tissue Res.*, 1985, vol. 240, no. 2, pp. 255–260.
47. Biserova N.M., Korneva Zh.V. Ontogenetic development of the nervous system of cestodes and sturgeon cestodes. *Zoologiya bespozvonochnykh*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 157–184. (In Russian)
48. Fairweather I., McMullan M.T., Johnston C.F., Rogan M.T., Hanna R.E. Serotonergic and peptidergic nerve elements in the protoscolex of *Echinococcus granulosus* (Cestoda, Cyclophyllidea). *Parasitol. Res.*, 1994, vol. 80, no. 8, pp. 649–656.
49. McKay D.M., Fairweather I., Johnston C.F., Shaw C., Halton D.W. Immunocytochemical and radioimmunometrical demonstration of serotonin- and neuropeptide-immunoreactivities in the adult rat tapeworm, *Hymenolepis diminuta* (Cestoda, Cyclophyllidea). *Parasitology*, 1991, vol. 103, Pt. 2, pp. 275–289.

50. Maule A.G., Halton D.W., Shaw C., Johnston C.F. The cholinergic, serotonergic and peptidergic components of the nervous system of *Moniezia expansa* (Cestoda, Cyclophyllidea). *Parasitology*, 1993, vol. 106, Pt. 4, pp. 429–440.
51. Terenina N.B., Tolstenkov O.O., Gustafsson M.K.S. Echinococcus multilocularis: aminergic, peptidergic and nitroxidergic elements in the nervous system. *Trudy Tsentra parazitologii IPEE RAN* [Proc. Parasitol. Center, Inst. Ecol. Evol., Russ. Acad. Sci.]. Moscow, Nauka, 2010, vol. 46, pp. 270–276. (In Russian)
52. Gustafsson M.K.S., Terenina N.B., Bessonov A.S., Kovalenko F.P., Rusakov S.V. The aminergic and peptidergic nervous system in *Echinococcus multilocularis* protoscolex. *Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X)*. Vancouver, Canada, 2002, pp. 369–373.
53. Fairweather I., Macartney G.A., Johnston C.F., Halton D.H., Buchnan K.D. Immunocytochemical demonstration of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vertebrate neuropeptides in the nervous system of excysted cysticeroid larvae of the rat tapeworm, *Hymenolepis diminuta* (Cestoda, Cyclophyllidea). *Parasitol. Res.*, 1988, vol. 74, no. 4, pp. 371–379.
54. Hřková G., Halton D.W., Maule A.G., Brennan G.P., Shaw Ch., Johnston C.F. Neuropeptide F-immunoreactivity in the tetrathyridium of *Mesocestoides corti* (Cestoda: Cyclophyllidea). *Parasitol. Res.*, 1993, vol. 79, no. 8, pp. 690–695.
55. Biserova N.M., Gustafsson M.K.S., Reuter M., Terenina N.B. The nervous system of the pike-tape-worm *Trienophorus nodulosus* (Cestoda: Pseudophyllidea) – ultrastructure and immunocytochemical mapping aminergic and peptidergic elements. *Invert. Biol.*, 1996, vol. 115, no. 4, pp. 273–285.
56. Terenina N.B., Poddubnaya L.G., Tolstenkov O.O., Gustafsson M.K. An immunocytochemical, histochemical and ultrastructural study of the nervous system of the tapeworm *Cyathocephalus truncatus* (Cestoda, Spathebothriidea). *Parasitol. Res.*, 2009, vol. 104, no. 2, pp. 267–275.
57. Gustafsson M.K., Fagerholm H.P., Halton D.W., Hanzelová V., Maule A.G., Reuter M., Shaw C. Neuropeptides and serotonin in the cestode, *Proteocephalus exiguus*: an immunocytochemical study. *Int. J. Parasitol.*, 1995, vol. 25, no. 6, pp. 673–682.
58. Biserova N.M. The nervous system of cestodes and sturgeon cestodes. *Extended Abstract of Dr. Biol. Sci. Dissertation*. Moscow, 2004. 46 p. (In Russian)
59. Terenina N.B., Tolstenkov O.O., Gustafsson M.K.S. Serotonergic and peptidergic components in the nervous system of the plerocercoid *Phyllobothrium caudatum* (Cestoda, Tetraphyllidea). Immunocytochemical analysis. *Rossiiskii Parazitol. Zh.*, 2012, no. 4, pp. 89–96. (In Russian)
60. Hřková G., Velenbný S., Halton D.W., Maule A.G. *Mesocestoides corti* (syn. *M. vogae*): modulation of larval motility by neuropeptides, serotonin and acetylcholine. *Parasitology*, 2002, vol. 124, Pt. 4, pp. 409–421.
61. Reuter M., Karhi T., Schot L.P. Immunocytochemical demonstration of peptidergic neurons in the central and peripheral nervous systems of the flatworm *Microstomum lineare* with antiserum to FMRF-amide. *Cell Tissue Res.*, 1984, vol. 238, no. 3, pp. 431–436.
62. Wikgren M.C., Reuter M. Neuropeptides in a microturbellarian – whole mount immunocytochemistry. *Peptides*, 1985, vol. 6, Suppl. 3, pp. 471–475.
63. Reuter M., Lehtonen M., Wikgren M. Immunocytochemical evidence of neuroactive substances in flatworms of different taxa – a comparison. *Acta Zoologica*, 1988, vol. 69, no. 1, pp. 29–37.
64. Johnston R.N., Shaw C., Brennan G.P., Maule A.G., Halton D.W. Localisation, quantitation, and characterisation of neuropeptide F- and FMRFamide-immunoreactive peptides in turbellarians and a monogenean: A comparative study. *J. Compar. Neurol.*, 1995, vol. 357, no. 1, pp. 76–84.
65. Shaw C., Maule A.G., Halton D.W. Platyhelminth FMRFamide-related peptides. *Int. J. Parasitol.*, 1996, vol. 26, no. 4, pp. 335–345.
66. Reuter M., Gustafsson M.K., Sahlgren C., Halton D.W., Maule A.G., Shaw C. The nervous system of Tricladida. I. Neuroanatomy of *Procerodes littoralis* (Maricola, Procerodidae): an immunocytochemical study. *Invert. Neurosci.*, 1995, vol. 1, no. 2, pp. 113–122.
67. Reuter M., Sheiman I.M., Gustafsson M.K.S., Halton D.W., Maule A.G., Shaw C. Development of the nervous system in *Dugesia tigrina* during regeneration after fission and decapitation. *Invert. Reprod. Develop.*, 1996, vol. 29, no. 3, pp. 199–211.

68. Kreshchenko N.D., Reuter M., Sheiman I.M., Halton D.W., Johnston R.N., Shaw C., Gustafsson M.K.S. Relationship between musculature and nervous system in the regenerating pharynx in *Girardia tigrina* (Plathelminthes). *Invert. Reprod. Develop.*, 1999, vol. 35, no. 2, pp. 109–125.
69. Kreshchenko N., Tolstenkov O.O. Some aspects of the immunolocalization of FMRFamide in the nervous system of turbellarians, *Polycelis tenuis* and *Girardia tigrina*. Short communication. *Acta Biol. Hung.*, 2012, vol. 63, Suppl. 2, pp. 83–87. doi: 10.1556/ABiol.63.2012.Suppl.2.10.
70. Reuter M., Gustafsson M.K.S., Mäntylä K., Grimmelikhuijzen C.J.P. The nervous system of Tricladida. III. Neuroanatomy of *Dendrocoelum lacteum* and *Polycelis tenuis* (Plathelminthes, Paludicola): an immunocytochemical study. *Zoomorphology*, 1996, vol. 116, no. 3, pp. 111–122.
71. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Baguna J. GYIRFamide: a novel FMRFamide-related peptide (FaRP) from the triclad turbellarian, *Dugesia tigrina*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, vol. 209, no. 2, pp. 689–697.
72. Blair K.L., Anderson P.A.V. Physiological and pharmacological properties of muscle cells isolated from the flatworm *Bdelloura candida* (Tricladia). *Parasitology*, 1994, vol. 109, no. 3, pp. 325–335.
73. Mäntylä K., Halton D.W., Reuter M., Maule A.G., Lindroos P., Shaw C., Gustafsson M.K.S. The nervous system of Tricladida. IV. Neuroanatomy of *Planaria torva* (Paludicola, Planariidae): an immunocytochemical study. *Hydrobiologia*, 1998, vol. 383, no. 1–3, pp. 167–173.
74. Mäntylä K., Reuter M., Halton D.W., Maule A.G., Brennan G.P., Shaw C., Gustafsson M.K.S. The nervous system of *Procerodes littoralis* (Maricola, Tricladida). An ultrastructural and immunoelectron microscopical study. *Acta Zoologica*, 1998, vol. 79, no. 1, pp. 1–8.
75. Kotikova E.A., Raikova O.I., Reuter M., Gustafsson M.K. The nervous and muscular systems in the free-living flatworm *Castrella truncata* (Rhabdozoela): an immunocytochemical and phalloidin fluorescence study. *Tissue Cell*, 2002, vol. 34, no. 5, pp. 365–374.
76. Egger B., Gschwentner R., Rieger R. Free-living flatworms under the knife: past and present. *Dev. Genes Evol.*, 2007, vol. 217, no. 2, pp. 89–104. doi: 10.1007/s00427-006-0120-5.
77. Kreshchenko N. Peptidergic signalization in the nervous system of planarians (Turbellaria, Platyhelminthes). *Mezhdunar. konf. "Retseptory i vnutrikletchnaya signalizatsiya": Sbornik statei* [Int. Conf. "Receptors and Intracellular Signalization": Collect. Papers]. Pushchino, 2013, vol. 2, pp. 516–524. (In Russian)
78. Wikgren M., Reuter M., Gustafsson M. Neuropeptides in free-living and parasitic flatworms (Platyhelminthes). An immunocytochemical study. *Hydrobiologia*, 1986, vol. 132, no. 1, pp. 93–99.
79. Reuter M., Maule A.G., Halton D.W., Gustafsson M.K.S., Shaw C. The organization of the nervous system in Plathelminthes. The neuropeptide F-immunoreactive pattern in Catenulida, Macrostomida, Proseriata. *Zoomorphology*, 1995, vol. 115, no. 2, pp. 83–97.
80. Johnston R.N., Halton D.W., Anderson P.A., Johnston C.F., Shaw C. The peptidergic nervous system of the triclad turbellarian, *Bdelloura candida* (Maricola, Bdellouridae): an immunocytochemical study using an antiserum raised to an endogenous neuropeptide, GYIRFamide. *J. Comp. Neurol.*, 1996, vol. 376, no. 2, pp. 214–222.
81. Joffe B.I., Reuter M. The nervous system of *Bothriomolus balticus* (Proseriata) – a contribution to the knowledge of the orthogon in the Plathelminthes. *Zoomorphology*, 1993, vol. 113, no. 2, pp. 113–127.
82. Johnston R.N., Shaw C., Halton D.W., Verhaert P., Blair K.L., Brennan G.P., Price D.A., Anderson P.A. Isolation, localization, and bioactivity of the FMRFamide-related neuropeptides GYIRFamide and YIRFamide from the marine turbellarian *Bdelloura candida*. *J. Neurochem.*, 1996, vol. 67, no. 2, pp. 814–821.
83. Moneypenny C.G., Kreshchenko N., Moffett C.L., Halton D.W., Day T.A., Maule A.G. Physiological effects of FMRFamide-related peptides and classical transmitters on dispersed muscle fibres of the turbellarian, *Procerodes littoralis*. *Parasitology*, 2001, vol. 122, Pt. 4, pp. 447–455.
84. Kreshchenko N., Sheiman I., Reuter M., Gustafsson M.K.S., Halton D.W., Maule A.G. Effects of FMRFamide-related peptides and Neuropeptide F on planarian regeneration (Platyhelminthes, Tricladida). *Belg. J. Zool.*, 2001, vol. 131, Suppl. 1, pp. 147–148.
85. Kreshchenko N.D. Functions of flatworm neuropeptides NPF, GYIRF and FMRF in course of pharyngeal regeneration of anterior body fragments of planarian, *Girardia tigrina*. *Acta Biol. Hung.*, 2008, vol. 59, Suppl. 1, pp. 199–207. doi: 10.1556/ABiol.59.2008.Suppl.29.

86. Kreshchenko N.D. NPF- and FMRF-like peptides of flatworms and their functional role in the process of regeneration of the gullet of planarians *Girardia tigrina* and *Schmidtea Mediterranea*. *Mezhdunar. nauch. konf. "Sovremennye problemy obshchei parazitologii"* [Int. Sci. Conf. "Modern Problems of General Parasitology"]. Moscow, 2012, pp. 175–178.
87. Reuter M., Kreshchenko N. Flatworm asexual multiplication implicates stem cells and regeneration. *Can. J. Zool.*, 2004, vol. 82, no. 2, pp. 334–356.
88. Omar H.H., Humphries J.E., Larsen M.J., Kubiak T.M., Geary T.G., Maule A.G., Kimber M.J., Day T.A. Identification of a platyhelminth neuropeptide receptor. *Int. J. Parasitol.*, 2007, vol. 37, no. 7, pp. 725–733.
89. Totten M., Kreshchenko N.D., Day T.A., Marks N.J., Halton D.W., Maule A.G. Signal transduction mechanisms mediating muscle contraction in platyhelminths. *Proc. 10th Int. Congress of Parasitology (ICOPA X)*. Vancouver, Canada, 2002, pp. 117–120.
90. Halton D.W., Shaw C., Maule A.G., Johnston C.F., Fairweather I. Peptidergic messengers: a new perspective of the nervous system of parasitic Platyhelminths. *J. Parasitol.*, 1992, vol. 78, no. 2, pp. 179–193.
91. Johnston C.F., Shaw C., Halton D.W., Fairweather I. Confocal scanning laser microscopy and helminth neuroanatomy. *Parasitology Today*, 1990, vol. 6, no. 9, pp. 305–308.
92. Fairweather I., Mahendrasingam S., Johnston C.F., Halton D.M., Shaw C. Peptidergic nerve elements in three developmental stages of the tetraphyllidean tapeworm *Trilocularia acanthiaevulgaris*. An immunocytochemical study. *Parasitol. Res.*, 1990, vol. 76, no. 6, pp. 497–508.
93. Webb R.A. Endocrinology of Acoelomates. *Downer R.G.H., Laufer H. (eds.) Nerve elements in Gorgoderina Invertebrate Endocrinology*. 1988, vol. 2, pp. 31–62.
94. Kreshchenko N.D., Sheiman I.M., Yashin V.A., Terenina N.B. Some structural peculiarities of the nervous system of flatworms, planarians (NPF- and FMRF-ergic elements). *Materialy Mezhdunar. nauch. konf. "Teoreticheskie i prakticheskie problemy parazitologii"* [Proc. Int. Sci. Conf. "Theoretical and Practical Problems in Parasitology"], Moscow, 2010, pp. 188–191. (In Russian)
95. McKay D.M., Halton D.M., Johnston C.F., Fairweather I., Shaw C. Cytochemical demonstration of cholinergic, serotonergic and peptidergic nerve elements in *Gorgoderina vitelliloba* (Trematoda: Digenea). *Int. J. Parasitol.*, 1991, vol. 21, no. 1, pp. 71–80.
96. Fairweather I., Halton D.M. Neuropeptides in Platyhelminthes. *Parasitology*, 1991, vol. 102, pp. S77–S92.
97. Skuce P.J., Johnston C.F., Fairweather I., Halton D.M., Shaw C., Buchanan K.D. Immunoreactivity to the pancreatic polypeptide family in the nervous system of the adult human blood fluke, *Schistosoma mansoni*. *Cell Tissue Res.*, 1990, vol. 261, no. 3, pp. 573–581.
98. Fairweather I., Skuce P.J. Flatworm neuropeptides – present status, future directions. *Hydrobiologia*, 1995, vol. 305, no. 1–3, pp. 309–316.

Received
April 26, 2013

Malyutina Tatyana Anatolevna – PhD in Biology, Senior Research Fellow, Center of Parasitology, A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.
E-mail: maliytina@mail.ru

Terenina Nadezhda Borisovna – Doctor of Biology, Leading Research Fellow, Center of Parasitology, A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.
E-mail: terenina_n@mail.ru

Kreshchenko Natalya Dmitrievna – PhD in Biology, Senior Research Fellow, Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia.
E-mail: nkreshch@rambler.ru