

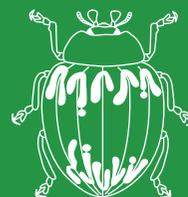
ISSN 0042-1324

Том 144, Номер 2

Март - Апрель 2024



УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 144, номер 2, 2024

О стратегических задачах и перспективах развития ресурсной базы охраны здоровья и здоровьесбережения сквозь призму персонализированной и прецизионной медицины <i>С. В. Сучков, Х. Эйб, А. И. Бережной, Ш. Мёрфи, В. С. Полякова, М. В. Васильев, А. П. Овчинников, Д. Смит, В. М. Земсков, А. Ш. Ревшвили, В. С. Демидова, Д. Шэрмэн, А. П. Глинушкин, А. М. Земсков, П. Барах, А. Н. Суворов</i>	137
Антивозрастная медицина: митохондриально-направленные антиоксиданты и физическая нагрузка <i>Г. А. Шиловский, Е. В. Сорокина, Д. Н. Ахаев</i>	155
Перспективы применения тимохинона (компонента <i>Nigella sativa</i>) в профилактике и терапии нейропатологий <i>Г. Д. Засухина, Т. Н. Максимова</i>	165
Патогенез постковидного синдрома. Ключевая роль иммунной системы <i>О. А. Гомазков</i>	171
Изменение эритроцитов и продуктов их деградации под действием SARS-CoV-2 <i>М. Г. Голубева</i>	178
Синдром селективной задержки роста плода: звенья патогенеза <i>Е. Р. Фролова, К. А. Гладкова, У. Н. Туманова, В. А. Сакало, А. И. Шеголев</i>	191
Уникальное морфофункциональное устройство сердца рептилий <i>В. А. Черлин</i>	202
Анализ распространения робертсоновских соединений четырех хромосомных рас в полиморфных популяциях обыкновенной буроzubки, <i>Sorex araneus</i> L. <i>В. Н. Орлов, И. А. Кришук, Е. В. Черепанова, Ю. М. Борисов</i>	214
Численность и распределение свиристеля <i>Vombucilla garrulus</i> (L.) в Северной Евразии <i>Ю. С. Равкин, И. П. Кокорина, И. В. Богомолова, М. И. Лялина</i>	226
Ихтиофауна Арктики и ее специфика <i>Ю. С. Решетников</i>	234

Contents

Vol. 144, No. 2, 2024

Strategic Tasks and Prospects for the Development of the Resource Base of Healthcare and Health Saving through the Prism of Personalized and Precision Medicine <i>S. V. Suchkov, H. Abe, A. I. Berezhnov, S. Murphy, V. S. Polyakova, M. V. Vasiliev, A. P. Ovchinnikov, D. Smith, V. M. Zemskov, A. S. Revishvili, V. S. Demidova, D. Scherman, A. P. Glinushkin, A. M. Zemskov, P. Barach, A. N. Suvorov</i>	137
Anti-Aging Medicine: Mitochondrial-Directed Antioxidants and Physical Activity <i>G. A. Shilovsky, E. V. Sorokina, D. N. Akhayev</i>	155
Prospects for the Use of Thymoquinone (a Component of <i>Nigella sativa</i>) in the Prevention and Therapy of Neuropathologies <i>G. D. Zasukhina, T. N. Maksimova</i>	165
Pathogenesis of Post-Covid Syndrome. The Key Role of the Immune System <i>O. A. Gomazkov</i>	171
Changes in Erythrocytes and their Degradation Products under the Influence of the SARS-CoV-2 <i>M. G. Golubeva</i>	178
Selective Fetal Growth Restriction: Parts of Pathogenesis <i>E. R. Frolova, K. A. Gladkova, U. N. Tumanova, V. A. Sakalo, A. I. Shchegolev</i>	191
The Unique Morphofunctional Structure of the Reptilian Heart <i>V. A. Cherlin</i>	202
Analysis of the Distribution of Robertsonian Fusions in Polymorphic Populations of the Common Shrew, <i>Sorex araneus</i> L. <i>V. N. Orlov, I. A. Kryshchuk, E. V. Cherepanova, Y. M. Borisov</i>	214
The Abundance and Distribution of the Whistler <i>Bombycilla garrulus</i> (L.) in Northern Eurasia <i>Yu. S. Ravkin, I. P. Kokorina, I. N. Bogomolova, M. I. Lyalina</i>	226
Peculiarities of Arctic Ichthyofauna <i>Yu. S. Reshetnikov</i>	234

УДК 614.2

О СТРАТЕГИЧЕСКИХ ЗАДАЧАХ И ПЕРСПЕКТИВАХ РАЗВИТИЯ РЕСУРСНОЙ БАЗЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

© 2024 г. С. В. Сучков^{1, 2, 8, *}, Х. Эйб³, А. И. Бережной¹, Ш. Мёрфи⁴,
В. С. Полякова¹, М. В. Васильев¹, А. П. Овчинников¹, Д. Смит⁵, В. М. Земсков⁶,
А. Ш. Ревшвили⁶, В. С. Демидова⁶, Д. Шэрмэн⁷, А. П. Глинушкин⁹, А. М. Земсков¹⁰,
П. Барах¹¹, А. Н. Суворов¹²

¹Институт биотехнологий и глобального здоровья РОСБИОТЕХ, Москва, Россия

²Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

³Онкологическая клиника Абэ, Токио, Япония

⁴Медицинская школа Гарварда, Бостон, Массачусетс, США

⁵Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США

⁶Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

⁷Национальный центр научных исследований, Франция

⁸Нью-Йоркская академия наук, Нью-Йорк, США

⁹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

¹⁰Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

¹¹Медицинская школа Университета штата Уэйн, Детройт, Мичиган, США

¹²Институт экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ssuchkov57@gmail.com

Поступила в редакцию 21.12.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 11.01.2024 г.

Современные исследования указывают на важность как персонализированного подхода к охране здоровья, включая качественную доклиническую лабораторную диагностику, превентивно-профилактическое питание и построение индивидуальных протоколов питания, так и благополучных условий микроокружения в целом. Однако для достижения оптимальных результатов требуется не только учет индивидуальных особенностей отдельно взятого человека, но и использование передовых технологий. Проведен анализ существующих методов и технологий в области персонализированной нутрициологии, прецизионной фудомики и биоинформатики, а также их вклада в охрану здоровья. Рассмотрены ключевые аспекты этих областей и предложены направления для дальнейших исследований и практической реализации.

Ключевые слова: персонализированная и трансляционная медицина, охрана и сбережение здоровья, биопредикция и превенция

DOI: 10.31857/S0042132424020021, **EDN:** RIGTUQ

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в связи с напряженной обстановкой, сложившейся из-за пандемии, наблюдается значительный рост интереса социума к укреплению здоровья. Серьезные изменения последних пяти лет привели к тому, что ресурсная база охраны здоровья с каждым годом улуч-

шается, расширяется и становится более доступной. Рождаются и новые перспективы развития ресурсной базы охраны здоровья и здоровьесбережения, продиктованные особенностями и инновациями поэтапно формируемой модели здравоохранения – модели персонализированной и прецизионной медицины, которая создает

уникальные условия для появления в сегментах социума и рынка принципиально новых траекторий, включая персонализированную нутрициологию, прецизионную футомику, биодизайн и биоинформатику, и одновременно увеличивает потенциал развития дизайнерских подходов к снижению заболеваемости и сохранению индивидуального и популяционного здоровья, стабилизируя в итоге национальные генофонды.

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ
И ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА (ППМ)
КАК ОСНОВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДИЗАЙНЕРСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
И ТРАНСЛЯЦИОННЫХ РАЗРАБОТОК
СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

Уже давно не секрет, что показатели общей заболеваемости и, особенно, индексы хронизации и инвалидизации населения продолжают неуклонно расти (рис. 1, 2).

Сложившаяся ситуация в мировой медицинской практике и приведенные цифры естественным образом предполагают снижение темпов роста продолжительности жизни. Рост числа случаев онкологических и неинфекционных заболеваний обусловлен повышением за последние столетия загрязнения окружающей среды агентами, вызывающими снижение качества жизни и уровня здоровья населения планеты. Несмотря на стремительное развитие коллективного человеческого знания и роста технической оснащенности, цивилизация не успевает адапти-



Рис. 1. Динамика хронических заболеваний.

ровать систему здравоохранения под новое понимание проблемы – значимость профилактики и упреждения заболеваний (Akhoon, 2021).

Таким образом, около трети трудоспособного населения планеты находится в состоянии предболезни, что может являться сдерживающим фактором в обеспечении экономики кадровыми ресурсами и в ее развитии. Сложившаяся ситуация отчасти обусловлена устареванием методов традиционной медицинской помощи, адресованной, как правило, уже заболевшему человеку. Соответственно, сегодняшняя медицина, направленная на оказание помощи уже больным

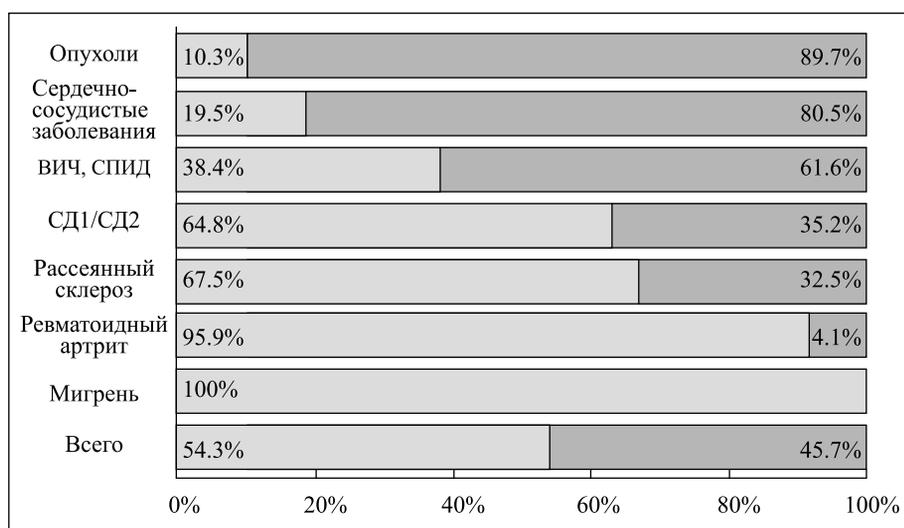


Рис. 2. Общая структура последствий заболеваний (данные по Европе). Доля инвалидизации (светло-серый) и доля смертности (темно-серый).

людям, будучи достаточно консервативной, не способна обеспечить улучшение здоровья будущих поколений (Suchkov et al., 2018).

Становится очевидным, что ресурсы канонической медицины близки к истощению. При этом переход от традиционной медицинской парадигмы, ориентированной на лечение уже заболевшего человека, к системе управления индивидуальным здоровьем представляет собой в большой мере социальную проблему. Возникает необходимость рассмотреть новую концепцию будущего системы здравоохранения (Stefanicka-Wojtas, Kurpas, 2023).

Формирование политики в сфере охраны и укрепления здоровья — одна из приоритетных задач национальных систем здравоохранения. Между тем сегодняшняя медицина не может в полной мере удовлетворять современные запросы в области охраны здоровья, так как опирается на инструменты, созданные с опорой на традиционное понимание медицины, предполагающее использование синтетических препаратов и широкого спектра хирургических инструментов (Yuan, 2022).

Ключевая причина назревшей проблемы — отсутствие в системе здравоохранения звена принципиально новой генерации — оценки индивидуального здоровья, а также системных площадок, обеспечивающих отбор и систематизацию базовых детерминант здоровья (рис. 3).

Ряд ведущих ученых, врачей-профессионалов и маркетологов дали единую и обоснованную оценку базовым тенденциям развития медицины (Шляхто, Конради, 2021; Brothers, Rothstein,

2015; Mathur, Sutton, 2017; Mikulic, 2017; Goetz, Schork, 2018; Jonsson, Stefansdottir, 2019; Howard, 2019; Personalized medicine..., 2020; Erdmann et al., 2021; Johnson et al., 2021; McGrath et al., 2021; Naithani et al., 2021a, 2021b; Ahmed et al., 2023; Gotadki, 2024), подчеркнув, что последние плотно концентрируются вокруг активно разрабатываемого направления, получившего название персонализированной и прецизионной медицины (ППМ) (рис. 4).

Согласно философии ППМ, каждый человек генетически и биологически индивидуален. И поэтому ответ на лечение может значительно различаться в зависимости от особенностей геномного ландшафта индивидуума, от факторов окружающей среды и от образа жизни. ППМ предлагает оцифрованные, обработанные и подготовленные аналитикой индивидуальные медицинские вмешательства (рис. 5).

Омикс-технологии — объединяющее понятие для высоких технологий, используемых в современной биологии и биомедицине. В настоящее время проводится все больше крупномасштабных исследований, результатом которых становится не описание отдельных молекул, а большие массивы сложноорганизованных данных, требующих автоматизированного компьютерного анализа. Омикс — относительно недавно (10–15 лет назад) возникшее направление в области биомедицинских наук, объединяющее геномику, протеомику, метаболомику, транскриптомику, эпигеномику, фармакогеномику, системную биологию и др. (Vogelstein et al., 2010a, 2010b).



Рис. 3. Базовые детерминанты индивидуального здоровья.



Рис. 4. Персонализированная и прецизионная медицина.

Большинство различий между людьми не влияет ощутимо на здоровье. Но оно тесно связано с генетической изменчивостью человека, с его поведением и воздействием окружающей среды (рис. 6).

Согласно мнению экспертов-биоаналитиков, вклад наследственности (геномного фактора) как ключевой детерминанты в формирование здоровья достигает порядка 20%! На долю экологических факторов, которые также не подвластны коррекции силами медиков, приходится 10–20%. Возможности существующей медицины в стратегических секторах охраны здоровья и здоровьесбережения не превышают 10%.

Оставшиеся 50–55% относятся к индивидуальному образу жизни, который может быть здоровым или нездоровым. Соответственно, главная ставка в цивилизованных странах делается сегодня на инновационные технологии, создаваемые для прогнозирования и управления рисками в рамках глобальных и индивидуальных программ управления собственным здоровьем (ПУСЗ). И поэтому такой подход позволяет спрогнозировать возможные реакции пациента или представителя группы риска на те или иные медицинские рекомендации и вмешательства (Mohan et al., 2019). Глобально обновляемая модель охраны здоровья ППМ получи-

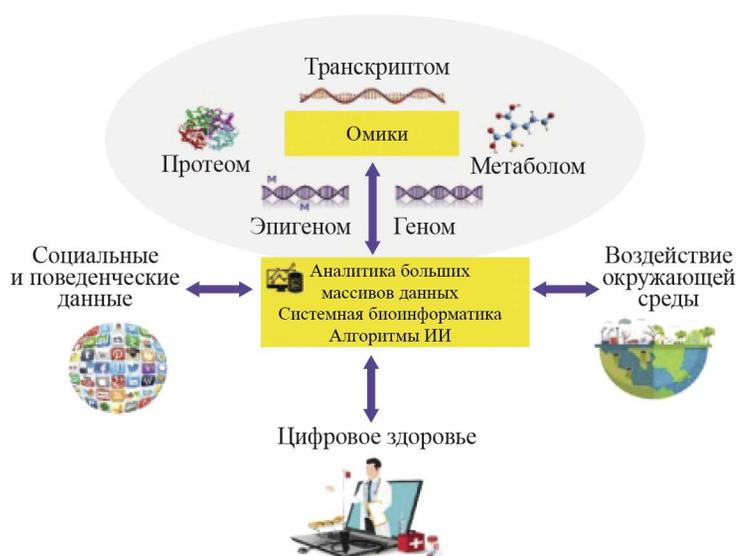


Рис. 5. Стратегические технологии и инструменты ППМ.

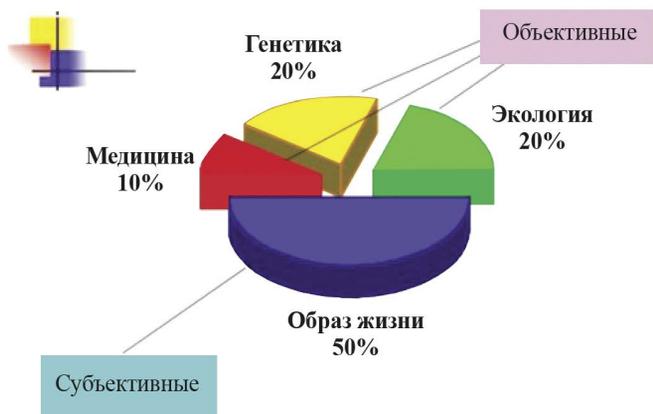


Рис. 6. Группа влияющих на здоровье факторов, которые необходимо учитывать в программах по управлению собственным здоровьем (ПУСЗ).

ла и получает развитие благодаря адресному использованию индивидуализированных (пациент-ассоциированных) манипуляций с учетом влияний генетических, фенотипических и экспосомальных (средовых) факторов (Шляхто, Конради, 2021) (рис. 7).

Современные достижения и дизайнерские разработки в области ППМ основаны на технологиях, которые выявляют фундаментальные биологические особенности пациента или представителя группы риска. А точнее, здравоохранение нового (интенсивного) типа основано на

принципах “Святой Троицы”: ППМ, интегративной медицины и системной биологии (которые противопоставляются традиционным принципам гиппократовской и/или галеновской медицины), а именно – лечение не болезни, а целостного организма с опорой на сочетанное использование по ходу оздоровления патогенетически ориентированных технологий с объединением усилий врача и пациента. А еще точнее, продиктованная философией и ресурсной базой ППМ медицинская помощь основана на динамике системной биологии и возможностях трансляционных исследований и, соответственно, использует интеллектуальные инструменты для оценки рисков для здоровья и разработки персональных планов и протоколов медицинского обслуживания, чтобы помочь пациентам обрести здоровье, а представителям группы риска снизить вероятность или предотвратить заболевание (Iriart, 2019).

Прогресс в ППМ приводит к ощутимым преимуществам, в том числе к возможности выявлять заболевания на ранней (доклинической) стадии и создавать персонализированные протоколы превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий, интегрировать высокопроизводительные технологии гено- и фенотипирования с интенсивным использованием электронных медицинских карт и иных IT-инструментов, формировать уникальные по информативности общие и специализированные (профильные) базы данных. Такого рода подход предоставляет беспрецедентную



Рис. 7. Влияние генетических, фенотипических и экспосомальных факторов на состояние здоровья индивидуума.



Рис. 8. Развитие и прогрессирование хронического заболевания: основные периоды (стадии) развития и прогрессирования патологии сквозь призму ППМ.

возможность выделять и описывать новые биофенотипы на основании данных как традиционной клинической практики, так и принципиально новых генераций, включая данные по биомаркированию. То есть появление ППМ, ее развитие и внедрение в структуру клинической практики приближает нас к более точной, предсказуемой и мощной медицинской помощи, разработанной специально для каждого отдельного пациента или представителя группы риска, характеризуемых по целому ряду логистически взаимосвязанных между собой параметров (Collins, Varmus, 2015).

Для достижения вышеуказанной цели превращения на практике концепции ППМ должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная как на клиническом (на фоне развернутой клинической картины заболевания), так и на доклиническом (и/или предиктивном) выявлении биоиндикаторов (биомаркеров) скрытой патологии задолго до проявления признаков болезни (рис. 8, 9).

Так, например, выявление определенных генетических полиморфизмов (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, NO-оксидазы эндотелиновой системы и др.) в качестве геномных биомаркеров позволяет выделять людей с высоким риском развития сердечно-сосудистой

патологии и ее осложнений (ИБС, инфаркт миокарда и др.).

А выявление генетических полиморфизмов в системе детоксикации ксенобиотиков (прежде всего N-ацетилтрансферазы 2) позволяет выделить группы лиц с высоким риском онкологических заболеваний или лиц с бессимптомной онкопатологией.

К ключевым факторам биопредикции, которые определяют риски предраковых состояний, следует отнести фактор онкологической настроженности в его, подчеркиваем, современной трактовке (Strianese et al., 2020): идентификация единичных (циркулирующих в организме) трансформированных клеток, включая стволовые клетки-предшественники канцерогенеза (рис. 10). Их раннее выявление крайне продуктивно для: а) доклинической диагностики предрака в стадии латенции; б) оценки совокупных рисков метастазирования; в) мониторинга эффективности проводимого лечения и прогнозирования возможных рецидивов.

Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать превентивно-профилактические меры, персонализация которых может оказать существенное влияние на демографическую ситуацию. По выражению великого французского врача Рене Лериша: “Бо-



Рис. 9. Виды, семейства и категории биомаркеров.

лезнь — это драма в двух действиях: причем, первое (длинное) происходит при погашенных свечах в тишине наших органов и тканей, и лишь во втором (коротком) появляется боль и другие зримые явления”. То есть любому врачу-профессионалу сегодня ясно, что успех лечения напрямую зависит от стадии патологического процесса — на более ранней стадии выше процент реконвалесценции и, соответственно, вероятность успеха, а при риске хронизации и инвалидизации — наоборот, заметно ниже. А если очаг патологии различим глазом, то профилактикой заниматься, как правило, уже поздно (Sairamesh, Rossbach, 2013).

В последние годы ППМ и ее уникальный портфель ресурсов стали революционными подходами в сфере здравоохранения. Так, например, информация о хронических заболеваниях и их генеалогических корнях среди членов семьи пациента дают представление о факторах риска и для самого пациента, и для членов его семьи, что позволяет считать их представителями группы риска и сформировать базовые подходы для профилактики заболеваний или их превенции. При этом использование ИТ-ресурсов и широкого спектра мобильных приложений предоставляет возможность осуществлять мониторинг здоровья, включая питание, физическую актив-

ность и образ жизни, в чем существенное место также занимает потенциал социальных сетей, способный отслеживать эпи- и пандемические угрозы (Напольский, Попова, 2022; Raikwar et al., 2019).

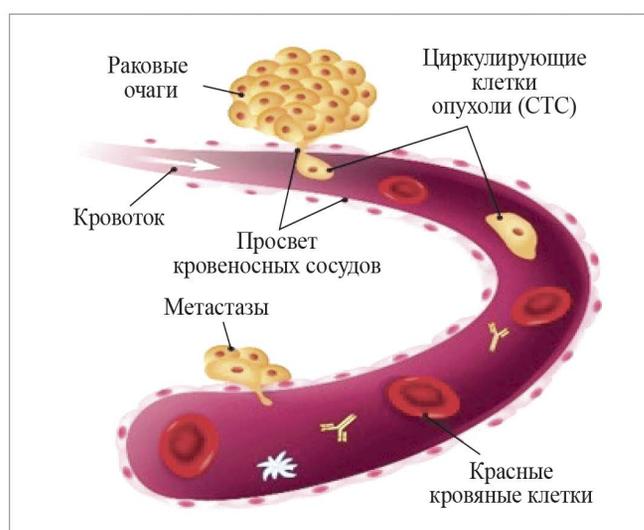


Рис. 10. Циркулирующие опухолевые (трансформированные) клетки.

Не менее значимую роль в реализации целей и задач ППМ играет скрининг на наличие определенных форм патологии или соответствующих рисков новорожденных, беременных, а в последние 5 лет и планирующих потомство семейных пар, что обеспечит своевременное начало превентивно-профилактических мероприятий, минимизируя риски инвалидизации и хронизации прогнозируемых форм патологии (Dai, Shen, 2022).

Как следует из вышесказанного, ППМ – это революционные для науки, медицины и социума в целом перемены глобального характера, определяющие переход здравоохранения на уровень системной профилактики и превенции с постоянной заботой о здоровом образе жизни. В основу этой модели заложены принципы, позволяющие максимально задействовать адаптационные ресурсы индивидуума в целях выживания в данный момент, что обеспечивает стабильность национальных генофондов в перспективе.

На основании комплексной оценки состояния молекулярно-генетического гомеостаза диагностируется наличие или отсутствие фактов индукции патологических процессов, а также оценивается прогноз тяжести их течения. Соответственно, разрабатываемые в рамках концепции ППМ протоколы превентивно-профилактических мероприятий предполагают воздействие на патологические процессы в скрытом (латентном, доклиническом и, как правило, бессимптомном) периоде болезни – до появления признаков клинической манифестации. При этом превенция как один из ключевых инструментов ППМ направлена на существенное снижение риска индукции патологии и/или блокирование основных механизмов, которые, будучи детерминированными генами предрасположенности, стимулируют ее развитие. Именно в структуре превентивно-профилактического сегмента ППМ заложены не только философия и альтернативная идеология, но и новая методология здравоохранения, суть которой заключается в управлении состоянием здоровья с помощью предикции и превенции – основных технологий здоровьесбережения (Vogenberg et al., 2010a, 2010b).

Для практической реализации превентивных технологий требуется расшифровка природы ранее неизвестных молекулярно-генетических объектов – потенциальных фарма- и нутрицевтических мишеней, определяющих профильность в разработках и создании принципиально новых фарма- и нутрицевтических средств, а также способов их таргетной доставки в клетки- и ткани-мишени. Препараты этого поколения должны воздействовать (изолированно или

комплексно) на определенные компоненты (как правило, рецепторные комплексы) сигнальных внутриклеточных путей, а также влиять на молекулярные механизмы прохождения по вышеуказанным путям соответствующего сигнала.

В этой связи следует подчеркнуть, что адаптация медицинского обслуживания к уникальному геномному ландшафту (генотипу) каждого индивидуума в отдельности – одна из ключевых идей ППМ. Соответственно, именно ППМ становится стратегическим объектом внимания профессионалов, ориентируя национальные аудитории на транснациональные тренды, ранее гражданам в большинстве стран не особо привычные, а именно: на профилактику и предупреждение заболеваний, взаимосвязанных с оценками совокупных рисков и угроз, и на активное продвижение здорового образа жизни.

Внедрение в мировую медицинскую, фармацевтическую и нутрицевтическую науку достижений геномики, протеомики и метаболомики позволило ученым, биодизайнерам, биотехнологам и врачам-исследователям ведущих мировых научных центров детально представить молекулярный уровень здорового и больного организма, точнее, ключевые особенности физиологических и патологических состояний, включая пограничные, которые представляют собой переход, связующее звено между нормальной физиологией и патологией – “мост с двусторонним движением”.

Революция в области ППМ открыла прибыльные возможности для фармацевтической и пищевой промышленности, которые сконцентрированы на разработке таргетных и биодоступных таргетных лекарственных препаратов и биодобавок. В настоящее время наибольшее внимание сосредоточено на создании таргетных лекарственных средств, направленных на:

- 1) подавление процессов малигнизации клеток с профилактикой процессов метастазирования (для заболеваний опухолевой природы);
- 2) приостановку/блокаду аутоагрессии (для заболеваний аутоиммунной природы);
- 3) восстановление морфофункционального ресурса органов и тканей при заболеваниях, ассоциированных со старческим возрастом.

При этом активно закладываются базовые основы для конструирования таргетных нутрицевтиков (в первую очередь, пробиотиков), ориентированных на превенцию и профилактику хронических форм патологии с акцентом на обменные процессы в организме.

Внедрение ППМ в практику изменит подход к диагностике и лечению и приведет к более активному участию пациента на всех без исключе-

ния стадиях развития патологии и проводимых лечебных мероприятий.

Мы начинаем видеть и понимать, что ППМ как модель следующего поколения безупречно синтезировала в своей сердцевине фундаментальные, клинические, биоинженерные и IT-сектора современной науки и дизайна, демонстрируя интеграцию новейшего инструментария сквозь призму целей и задач практической медицины и здоровьесбережения (Villalón-García et al., 2020) – ППМ основана на большой и новой трансдисциплинарной платформе, родившейся на стыке наук (рис. 11, 12, 13).

ТраМед (трансляционная медицина) – междисциплинарная область знаний, объединяющая элементы клинической медицины и биотехнологические подходы к разработке новых лечебно-диагностических средств. ТраМед призвана создать оптимальные механизмы внедрения в клиническую практику наиболее значимых достижений фундаментальной науки.

ППМ уже сегодня оперирует достаточным арсеналом инструментов принципиально новых поколений, необходимых для оценки предрасположенности клиента к развитию той или иной формы патологии. При этом инструментарий ППМ не только значительно повышает эффективность лечебно-диагностических мероприятий, но и увеличивает пропускную способность консультационно-диагностических и лечебно-диагностических центров в ходе диспансерных

обследований благодаря применению в качестве инструментов скрининга и мониторинга биочипов, ассоциированных с алгоритмами и программами искусственного интеллекта, машинного обучения, блокчейна и облачных технологий хранения, обработки и передачи данных. Именно биоинформатика и предлагает врачу способ интерпретации огромного массива данных, используя при создании единых информационных систем платформы мобильных телекоммуникаций, а также сетевые облака.

IT-методы и компьютерные программы (а их предполагаемый вклад в общий объем лечебно-диагностических мероприятий составит 95%) в едином интегральном пакете с протоколами лабораторной и инструментальной диагностики, формируют фундаментальную основу процедур принятия врачебных решений. В том же формате излагаются и возможности коррекции выявленных нарушений в целях индивидуализации протоколов превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий, способствующих подавлению типового патологического процесса или препятствующих его развитию, а также минимизации соответствующих рисков и угроз (Johnson et al., 2021).

Такого рода протоколы по аккумуляции данных всестороннего обследования клиента пакуются в особые портфолио, помогающие междисциплинарным группам специалистов ориентироваться в потоках сложнейшей и многоплановой



Рис. 11. Системная биология – интегративная наука и источник трансдисциплинарных подходов к разработке технологических методов и приемов в сфере ППМ.

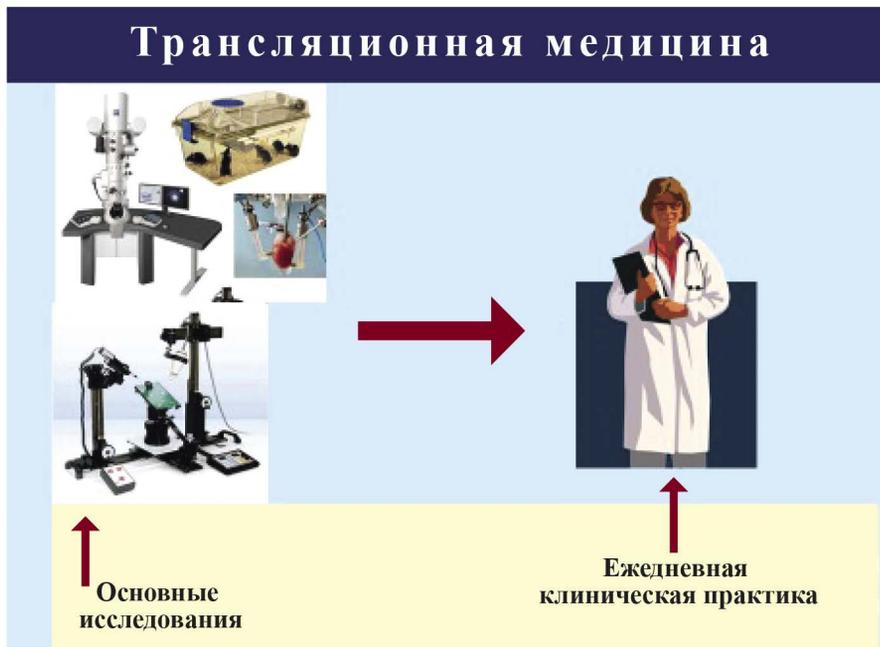


Рис. 12. Трансляционная медицина.



Рис. 13. Информатизация медицины сквозь призму биоинформатики.

информации, превращая эти потоки в готовую к применению бесценную и продуктивную базу данных. А интеграция систем поддержки принятия врачебных решений, электронных медицинских карт, историй болезни и медицинских регистров рождает в рамках протоколов ППМ высококачественную помощь принципиально нового уровня и эффективности.

Неотъемлемой задачей становится необходимость идентификации генов, ответственных за формирование конкретного феномена. Соответственно, на любой из стадий болезни генетическое тестирование дает возможность получать информацию об индивидуальных рисках, выявляя патологический процесс на его доклинической стадии и далее обеспечивая эффективный и своевременный контроль по предикции и прогнозированию стадий прогрессии, вероятности осложнений, угроз рецидивов и оценке эффекта применяемых фарма- и/или нутрицевтических препаратов. Масштабы же индивидуальных рисков определяются специальными расчетами на основе валидированных панелей биомаркеров с использованием соответствующих алгоритмов и программ и требуют своевременной и эффективной коррекции.

Важный аспект построения эффективной системы биозащиты с участием сетевых структур, лечебно-профилактических учреждений и биобанков – создание глобальной системы биомониторинга инфекционной и онкологической заболеваемости с контролем и прогнозированием развития эпидпроцесса (Romero-Otero et al., 2016; Chakraborty et al., 2018).

Итак, модель ППМ – принципиально новая отрасль здравоохранения, основанная на исчерпывающей информации по конкретному индивидууму, взаимодействующему со своей средой. При этом ППМ представляет собой сложнейшую задачу персонализации, прогнозирования и предотвращения, основанную на большой и новой науке, порожденной достижениями системной биологии и трансляционного арсенала при интеграции в производственный процесс и клиническую практику платформ омикс-технологий и биоинформатики (Пальцев и др., 2019).

ОСОБЕННОСТИ ДИЗАЙНЕРСКИХ И ТРАНСЛЯЦИОННЫХ РАЗРАБОТОК В СФЕРАХ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ, ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ И ПРЕЦИЗИОННОЙ ФУДОМИКИ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ОМИКС-ТЕХНОЛОГИЙ

Разработка и приложение системных стратегий к биологии и медицине трансформируют УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

исследования и практику с беспрецедентной скоростью, ориентируя их на доминирование в едином общем потоке дизайнерских проектов и трансляционных разработок, диктуемых запросами потребителя и рыночными реалиями.

Дизайнерское проектирование и разработку – это междисциплинарный подход к проектированию продуктов биотехнологии, фармакологии и пищевой индустрии, способный решать широкий спектр задач, который объединяет принципы биологических наук, материаловедения и процессов проектирования. Омикс-технологии позволяют добиться прогресса за счет оптимизации биологических систем, способствуя повышению качества биопроизводства и таргетной медицинской терапии посредством детального клеточного и молекулярного анализа. Высокопроизводительная биоинформатика упрощает инженерное проектирование, преобразуя сложные данные в инновационные продукты, ориентированные на производительность, устойчивость и соответствие требованиям. Интерактивный цикл модель–симуляция–проверка позволяет быстро создавать прототипы экономически и технически обоснованных решений. Более того, системная биология помогает прогнозировать биологические процессы для эффективного синтеза биомолекул, что сопровождается созданием микроорганизмов или клеток, производящих определенные продукты, в частности терапевтические белки или материалы на биологической основе (Wooller et al., 2017).

Трансляционные исследования и разработки – это сегмент прикладной науки, цель которой – сделать научные открытия более доступными для широкого применения в различных областях: в науках о жизни, в медицине, в фармацевтике и в пищевой биоиндустрии, а также в стратегических сегментах биодизайна и биоинженерии. Таким образом, ТраМед – это область приложений принципиально нового поколения, направленных на улучшение состояния здоровья и продление креативного долголетия, и исследований путем оценки значимости новых открытий для здравоохранения и здоровьесбережения (Hampel et al., 2023). ТраМед стремится координировать использование новых знаний сквозь призму дизайнерской философии в биотехнологии и биофармацевтике, нутрициологии и экобиобезопасности, а также в клинической практике, комбинируя клинические наблюдения, экспериментальные результаты и научные гипотезы. Таким образом, это двунаправленная концепция, использующая так называемые прикроватные факторы, которая направлена на повышение эффективности клинических

испытаний новых диагностических, предиктивно-прогностических и терапевтических стратегий, разработанных в ходе фундаментальных исследований.

Таким образом, цели ППМ и ТраМед как тандема в академических кругах, клинике и биоиндустрии дополняют друг друга. А грамотно сбалансированный подход, который поощряет партнерство между этими сегментами, создает продуктивную обратную связь, в которой преимущества, полученные в академических кругах, логистически ведут к разработке новых продуктов в биоиндустрии, внедряемых в клиническую практику (Naithani et al., 2021a, 2021b).

ОМИКС-ТЕХНОЛОГИИ И ИНСТРУМЕНТЫ БИОИНФОРМАТИКИ В СФЕРЕ ФАРМАЦЕВТИКИ

Высокотехнологичные и высокоточные современные молекулярные методы, анализ больших наборов данных стали важными инструментами в разработке лекарств. Омикс-технологии активно используются для поиска, выделения и характеристики целевых биомаркеров в качестве мишеней для таргетных лекарственных средств (Ализаде, Рудин, 2019).

Геномика. Благодаря секвенированию нового поколения произошел прорыв в области поиска мишеней и разработки лекарств, чему способствовали глубокая и высокоточная сравнительная оценка нормальных и больных тканей, профилирование транскрипции и/или экспрессии генов, профилирование побочных эффектов, развитие фармакогеномики, а также выявление новых генетических биомаркеров (Haidar et al., 2022). Имеются фактические данные, которые убедительно подтверждают идею о том, что препараты с мишенями, подтвержденными генетическими исследованиями человека, имеют гораздо более высокую вероятность успешной реализации, чем те, у которых таких доказательств нет (Усова и др., 2022; Драпкина и др., 2023; Hassan et al., 2022).

Принцип клинической ППМ заключается в том, что пациенты по-разному реагируют на лекарства: дозы, эффективные для одних пациентов, неизбежно окажутся неэффективными или вызовут побочные реакции у других больных.

Фармакогеномика изучает то, как генетические особенности человека влияют на его реакцию на лекарственные препараты. А фармакогеномное тестирование является эффективным инструментом для повышения безопасности и действенности лекарств (Roden et al., 2019).

Транскриптомика (РНКомика). Исследование транскриптома включает анализ транскриптов РНК, продуцируемых геномом в определенных условиях или в определенных клетках (Song et al., 2019), и продвигается вперед с помощью технологий секвенирования РНК. Посредством сравнения экспрессии генов в здоровых и больных состояниях транскриптомика может идентифицировать признаки заболевания еще до развития первых, видимых симптомов заболевания, обнаруживать уникальные биомаркеры для диагностики или прогноза и давать представление о генетических вариациях, влияющих на заболевание. Транскриптомика и РНКомика играют ключевую роль в понимании биологической основы заболеваний, особенно в выявлении молекулярных подтипов различных состояний, в частности онкологических, что может определять стратегии персонализированного лечения (Бондаренко и др., 2023; Might, Crouse, 2022).

Протеомика. Исследование белков в больших масштабах вносит весомый вклад в системную биологию и имеет решающее значение для обнаружения биомаркеров, которые помогают в разработке диагностических инструментов и терапевтических стратегий. Протеомные методы активно используются в области разработки лекарственных препаратов для определения мишени, оптимизации ряда соединений и построения процесса клинических испытаний (Russell et al., 2013).

Метаболомика. Изучение значительных изменений в структуре метаболитов признано инструментом для понимания важнейших аспектов разработки лекарств — эффективности и токсичности. Достижения в сфере аналитических стратегий и статистических инструментов, используемых в метаболомике, позволяют предотвращать неудачи в разработке лекарств на ранних стадиях и снижать финансовые потери во время дорогостоящих клинических испытаний II и III фазы (Ramana et al., 2015).

Однако внедрение метаболомики в практику сопряжено с некоторыми проблемами: сложностью и объемом данных, необходимостью стандартизации методов и интеграции метаболомных данных с другими омиксами. Несмотря на эти проблемы, будущее кажется многообещающим благодаря достижениям в области аналитических технологий, биоинформатики и машинного обучения, способствующих интеграции метаболомики в повседневную клиническую практику. Этот прогресс направлен на точную настройку классификации заболеваний, более точное прогнозирование реакции на лечение и мониторинг здоровья пациентов в режи-



Рис. 14. Схема применения мультиомических технологий в создании лекарственных средств нового поколения.

ме реального времени, прокладывая путь к новой эре персонализированного здравоохранения (рис. 14).

В ходе многоступенчатого анализа с применением инструментария омикс-технологий биообразцы анализируются с целью выявления потенциальных биомаркеров разной направленности (прогностической, терапевтической и т.д.), а также для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе их связи с определенными заболеваниями. Поскольку на протекание заболевания влияют взаимодействия между различными типами молекул, многоуровневые (сетевые) биомаркеры становятся все более популярными, хотя их проверка требует более обширных исследований из-за их сложности. Алгоритмические подходы разрабатываются для создания мультимодальных сигнатур, объединяющих различные типы молекулярных данных (Медведева и др., 2016; Mathur, Sutton, 2017).

Биоинформатика. При создании лекарств биоинформатика позволяет эффективно анализировать и интерпретировать крупномасштабные биологические данные, облегчая идентифика-

цию мишени, оптимизацию ведущих соединений и прогнозирование взаимодействий в тандеме лекарство—мишень (Wooller et al., 2017). Она помогает идентифицировать и характеризовать потенциальные мишени лекарств посредством геномного и протеомного анализа.

Кроме того, биоинформатика позволяет прогнозировать метаболизм и фармакокинетические свойства лекарств, предлагая оценку безопасности и эффективности потенциальных кандидатов на лекарства. Интеграция вычислительных инструментов и алгоритмов с биологическими и химическими данными ускоряет процесс разработки лекарств, повышает показатели успеха и снижает затраты. Биоинформатика стала незаменимым инструментом в формировании новых методов лечения и в повышении эффективности и безопасности лекарств (Рожкова и др., 2022).

Искусственный интеллект. В целях получения более точных и быстрых результатов сложные и объемные данные из омикс-арсенала и клинических испытаний подвергаются обработке искусственными нейронными сетями и алгоритмами машинного обучения, которые,

в частности, уже применяются при разработке лекарственных препаратов в ряде процессов: в виртуальном скрининге на основе структуры или лигандов, в предсказании токсичности, в оценке количественной связи между структурой и активностью, в репозиционировании лекарств, в полифармакологии и др. (Gupta et al., 2021).

В ближайшем будущем станет ясно, помогут ли новые алгоритмы искусственного интеллекта ученым: 1) идентифицировать новые мишени или новые показания для существующих лекарств; 2) выявить скрытые факторы, информирующие о патогенезе заболевания или реакции на лекарственное средство; 3) обнаружить прогностические биомаркеры, которые позволят использовать стратегии стратификации пациентов, способные оптимизировать клинические испытания; 4) в конечном счете влиять на цепочку создания стоимости лекарственных средств (Prosperi et al., 2018).

ОМИКС-ТЕХНОЛОГИИ И ИНСТРУМЕНТЫ БИОИНФОРМАТИКИ В СФЕРЕ НУТРИЦИОЛОГИИ И ФУДОМИКИ

С момента создания первой высокопроизводительной технологии ДНК-микрочипов (Mathur, Sutton, 2017) омикс-методы развивались очень быстро, используя для регистрации статических геномных вариаций, временных транскриптомных возмущений и альтернативного сплайсинга, а также пространственно-временной протеомной динамики и посттрансляционных модификаций. Помимо этого, спектр омикс-технологий был существенно расширен для анализа на эпигуровнях (эпигеном, эпитранскриптом, эпипротеом). При этом метаболом и иммунотом определяются как совокупность всех омикс-модификаций (помимо информации, содержащейся в одной клетке), молекулярных взаимодействий (различных уровней интерактома) и признаков, связанных с заболеванием. А интеграция мультиомиксов стала преобладающей тенденцией для построения причинно-следственных связей между молекулярными сигналами и фенотипическими проявлениями конкретного заболевания на уровне органов, тканей и даже одной единственной клетки (Schena et al., 1995).

На каждого индивидуума, помимо лекарственного прессинга, может влиять и диета (внешние раздражители), определяя риски возникновения определенных заболеваний или осложнений. Но диета состоит из продуктов, а продукты происходят из живых организмов, и на них в свою очередь могут влиять внешние раз-

дражители, в частности преобразующие технологии. Таким образом, чтобы достичь конечной цели в процессах улучшения здоровья человека, нам необходимо рассмотреть все эти возможные динамические взаимодействия в рамках омикс-подхода. Глобальное видение означает не только широкую экспертизу с применением передовых технологий, но и способность взглянуть на проблему с точки зрения фудомного подхода. Фудомика — это всеобъемлющий, высокопроизводительный подход к использованию науки о продуктах питания в свете улучшения питания, оптимизации здоровья и благополучия человека.

Пища представляет собой очень сложную смесь, и при такой сложности ее определение не может основываться только на заранее выбранных компонентах. Более того, выполненное с помощью композиционного анализа исследование не всегда отвечает на вопрос об особенностях взаимодействия пищевых продуктов с организмом конкретного человека (Naithani et al., 2021a, 2021b).

Сосредоточив внимание на влиянии конкретных питательных веществ на определенные метаболические пути, мы рискуем забыть о влиянии суммарного пищевого рациона на организм человека в целом. Именно фудомика постоянно стимулирует продвижение новых омикс-технологий и связанных с ними методов в развитии пищевой биоаналитики (Horgan, Kenny, 2011).

Транскриптомика позволяет подтвердить модуляцию глобального профиля экспрессии генов различными питательными веществами, соотнеся ее с профилактикой заболеваний, а также разработать стратегии смягчения воздействия микробиоты на готовые к употреблению пищевые продукты (Babu, Snyder, 2023).

Протеомика может внести значительный вклад в безопасность пищевых продуктов, а также в профилактику рака и алиментарных форм патологии с помощью пищевых биоактивных веществ (Шамова и др., 2021).

Метаболомика обеспечивает систематическое изучение уникальных химических отпечатков, которые оставляют определенные клеточные процессы, и быстро становится фундаментом науки о питании.

В этом отношении технологический арсенал переживает новую эру, поскольку его интеграция с инструментами биоинформатики проливает новый свет на аккумулируемые данные. А оптимизация алгоритмов статистического анализа совокупности генома, протеома и метаболома — важная задача для полного использо-

вания потенциала, исходящего от поступающей в базы данных омикс-информации.

Эволюция исследований генного метаболизма от исследований отдельных генов/одиночных метаболитов до полногеномных ассоциативных исследований позволила провести непредвзятый поиск по всему геному человека для выявления общих генетических факторов, влияющих на целостные фенотипы метаболомики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обновление модели здравоохранения и технологий здоровьесбережения в России сдерживается рядом фундаментальных проблем: 1) в определенной степени устаревшими технологическими платформами и образовательными площадками, готовящими специалистов, скорее, для вчерашнего дня, а не для завтрашнего; 2) снижением профессиональных и социальных стимулов обновления ментальных приоритетов. Соответственно, грандиозные в своих реалиях изменения, которые происходят на мировых площадках сегодня, безотлагательно требуют кардинального пересмотра взглядов на системное отношение государства к здоровью нации и биобезопасности страны в целом.

Внедрение в практику идеологии и технологий ППМ потребует колоссальных усилий со стороны не только государства и медицинского сообщества, но и мирового социума в целом, обеспечивающего гарантированную эффективность формирования стратегических альянсов и конкретных технологических площадок для консолидированного продвижения на международных рынках глобального продукта – обновляемой модели охраны здоровья.

Становится очевидным, что мировому сообществу необходим и принципиально иной подход для широкого распространения инновационного мышления, точнее, современная лишенная национальных границ и барьеров школа для формирования специалистов новой генерации, использующих нетрадиционные критерии, стиль мышления и сценарии деятельности.

Широкое внедрение ППМ и обновляемых технологий и ресурсов здоровьесбережения в практику позволит достичь, по оценкам экспертов, социальной экономии, исчисляемой десятками миллиардов долларов США в год на каждом миллионе лиц, находящихся под профилактическим наблюдением. При этом неизбежной становится и глобальная модернизация медико-фармацевтического рынка, что в совокупности становится зависимым от тесной международной кооперации нового поколения – союзов врачей, экономистов, юристов, полити-

ков и специалистов производственно-технологических комплексов, обслуживающих врачей-практиков.

Настало время менять приоритеты. В связи с чем неизбежно возникает объективный вопрос: можно ли что-то изменить?

Отвечая на поставленный вопрос, скажем, что изменить можно и нужно, если стратегический акцент сфокусировать на понятии витальной биобезопасности личности, которая обеспечивается гарантиями и службы ППМ с ее широким спектром возможностей (охватывая здоровье индивидуума и ресурсы лекарственной и продовольственной безопасности), и тесной транснациональной кооперации, которая придает конкретные перспективы обновляемой модели будущего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы находимся на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от национальных и региональных систем здравоохранения, ориентированных на лечение заболеваний, к модели, сосредоточенной на предупреждении заболеваний путем управления собственным здоровьем. Не исключено, что следующие поколения будут говорить о XXI веке как о времени, когда лечение стало превентивным и персонализированным, а его результаты – предсказуемыми и гарантированными.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского и в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ализаде Ю.С., Рудин Л.Б. Перспективы использования омикс-технологий в доклинической практике производственно обусловленных заболеваний голоса // Мед. труда пром. экол. 2019. Т. 9. С. 541–542.

- Бондаренко А.Б., Князева А.Р., Чебуркин Ю.В.* Роль микроРНК в диагностике рака почки // Рос. журн. персонализ. мед. 2023. Т. 3 (5). С. 46–59.
<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-5-46-59>
- Драпкина О.М., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В. и др.* Персонализированная профилактика: возможности и ограничения оценки полигенного риска // Рос. журн. персонализ. мед. 2023. Т. 3 (5). С. 14–21.
<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21>
- Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Шукин Ю.В.* Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. 2016. Т. 8 (136). С. 86–91.
- Напольский И.Н., Попова П.В.* Персонализированное питание для профилактики и лечения метаболических заболеваний: возможности и перспективы // Рос. журн. персонализ. мед. 2022. Т. 2 (1). С. 15–34.
<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34>
- Пальцев М.А., Чemezov А.С., Линькова Н.С. и др.* Омиксные технологии: роль и значение для развития персонализированной медицины // Мол. мед. 2019. Т. 17 (4). С. 3–8.
<https://doi.org/10.29296/24999490-2019-04-01>
- Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б. и др.* Возможности и проблемы цифрового мира мультимодальной интервенционной радиологии молочной железы (обзор) // Мед. алфавит. 2022. Т. 31. С. 15–22.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-15-22>
- Усова Е.И., Алиева А.С., Яковлев А.Н. и др.* Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. журн. персонализ. мед. 2022. Т. 2 (2). С. 6–16.
<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16>
- Шамова О.В., Жаркова М.С., Чернов А.Н. и др.* Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями // Рос. журн. персонализ. мед. 2021. Т. 1 (1). С. 146–172.
- Шляхто Е.В., Конради А.О.* Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения // Рос. журн. персонализ. мед. 2021. Т. 1 (1). С. 6–20.
- Ahmed L., Constantinidou A., Chatzittofis A.* Patients' perspectives related to ethical issues and risks in precision medicine: a systematic review // Front. Med. 2023. V. 10. P. 1215663.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1215663>
- Akhoon N.* Precision medicine: a new paradigm in therapeutics // Int. J. Prev. Med. 2021. V. 12. P. 12.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_375_19
- Alvaro D.* Examining the potential of precision/personalized medicine. 2022.
<https://www.pharmasalmanac.com/articles/examining-the-potential-of-precision/personalized-medicine>
- Babu M., Snyder M.* Multi-omics profiling for health // Mol. Cell. Proteom. 2023. V. 22 (6). P. 100561.
<https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100561>
- Brothers K.B., Rothstein M.A.* Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare // Person. Med. 2015. V. 12 (1). P. 43–51.
<https://doi.org/10.2217/pme.14.65>
- Chakraborty S., Hosen M.I., Ahmed M., Shekhar H.U.* Onco-multi-omics approach: a new frontier in cancer research // BioMed. Res. Int. 2018. V. 2018. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1155/2018/9836256>
- Collins F.S., Varmus H.* A new initiative on precision medicine // N. Engl. J. Med. 2015. V. 372 (9). P. 793–795.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>
- Dai X., Shen L.* Advances and trends in omics technology development // Front. Med. 2022. V. 9. P. 911861.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>
- Erdmann A., Rehmann-Sutter C., Bozzaro C.* Patients' and professionals' views related to ethical issues in precision medicine: a mixed research synthesis // BMC Med. Ethics. 2021. V. 22. P. 116.
<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00682-8>
- Goetz L.H., Schork N.J.* Personalized medicine: motivation, challenges, and progress // Fertil. Steril. 2018. V. 109 (6). P. 952–963.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
- Gotadki R.* Global personalized medicine market overview // Market Res. Fut. 2024.
<https://www.marketresearchfuture.com/reports/personalized-medicine-market-2937>
- Gupta R., Srivastava D., Sahu M. et al.* Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery // Mol. Divers. 2021. V. 25 (3). P. 1315–1360.
<https://doi.org/10.1007/s11030-021-10217-3>
- Haidar C.E., Crews K.R., Hoffman J.M. et al.* Advancing pharmacogenomics from single-gene to preemptive testing // Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2022. V. 23. P. 449–473.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-111621-102737>
- Hampel H., Gao P., Cummings J. et al.* The foundation and architecture of precision medicine in neurology and psychiatry // Trends Neurosci. 2023. V. 46 (3). P. 176–198.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.12.004>
- Hassan M., Awan F.M., Naz A. et al.* Innovations in genomics and big data analytics for personalized medicine and health care: a review // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23 (9). P. 4645.
<https://doi.org/10.3390/ijms23094645>
- Horgan R.P., Kenny L.C.* “Omic” technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics // Obst. Gynaecol. 2011. V. 13 (3). P. 189–195.
<https://doi.org/10.1576/toag.13.3.189.27672>
- Howard K.* Genomics and personalized medicine marketing: how you can pull it off // Biotechnol. Blog. Market. 2019.
<https://www.digivid360.com/blog/marketing/genomics-personalized-medicine-marketing>
- Iriart J.A.* Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of

- biomedicine in the early 21st century // *Cad. Saúde Pública*. 2019. V. 35. P. e00153118.
<https://doi.org/10.1590/0102-311X00153118>
- Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D. et al.* Precision medicine, AI, and the future of personalized health care // *Clin. Transl. Sci.* 2021. V. 14 (1). P. 86–93.
<https://doi.org/10.1590/0102-311X00153118>
- Jonsson J.J., Stefansdottir V.* Ethical issues in precision medicine // *Ann. Clin. Biochem.* 2019. V. 56 (6). P. 628–629.
<https://doi.org/10.1177/0004563219870824>
- Mathur S., Sutton J.* Personalized medicine could transform healthcare // *Biomed. Rep.* 2017. V. 7 (1). P. 3–5.
<https://doi.org/10.3892/br.2017.922>
- McGrath S.P., Peabody A.E.Jr., Walton D., Walton N.A.* Legal challenges in precision medicine: what duties arising from genetic and genomic testing does a physician owe to patients? // *Front. Med.* 2021. V. 8. P. 663014.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663014>
- Might M., Crouse A.B.* Why rare disease needs precision medicine – and precision medicine needs rare disease // *Cell Rep. Med.* 2022. V. 3 (2). P. 100530.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100530>
- Mikulic M.* Global market for personalized medicine from 2015 to 2022 // *Pharm. Prod. Market*. 2017.
<https://www.statista.com/statistics/728124/global-market-for-personalized-medicine>
- Mohan V., Das A.K., Mukherjee J.J. et al.* From individualized to personalized medicine in diabetes: an expert overview // *J. Assoc. Physicians India*. 2019. V. 67. P. 78–82.
- Naithani N., Atal A.T., Tilak T.V.S.V.G.K. et al.* Precision medicine: uses and challenges // *Med. J. Armed Forces India*. 2021a. V. 77 (3). P. 258–265.
<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.06.020>
- Naithani N., Sinha S., Misra P. et al.* Precision medicine: concept and tools // *Med. J. Armed Forces India*. 2021b. V. 77 (3). P. 249–257.
<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.06.021>
- Personalized medicine: legal and ethical challenges / Eds J. Mansnerus, R. Lahti, A. Blick. Helsinki: Univ. Helsinki, 2020. 244 p.
<https://doi.org/10.31885/9789515169419>
- Prosperi M., Min J.S., Bian J., Modave F.* Big data hurdles in precision medicine and precision public health // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2018. V. 18 (1). P. 139.
<https://doi.org/10.1186/s12911-018-0719-2>
- Raikwar S.P., Kikkeri N.S., Sakuru R. et al.* Next generation precision medicine: CRISPR-mediated genome editing for the treatment of neurodegenerative disorders // *J. Neuroimm. Pharmacol.* 2019. V. 14 (4). P. 608–641.
<https://doi.org/10.1007/s11481-019-09849-y>
- Ramana P., Adams E., Augustijns P., Schepdael A.V.* Metabonomics and drug development // *Meth. Mol. Biol.* 2015. V. 1277. P. 195–207.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2377-9_14
- Roden D.M., McLeod H.L., Relling M.V. et al.* Pharmacogenomics // *Lancet*. 2019. V. 394 (10197). P. 521–532.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0)
- Romero-Otero J., García-Gómez B., Duarte-Ojeda J.M. et al.* Active surveillance for prostate cancer // *Int. J. Urol.* 2016. V. 23. P. 211–218.
<https://doi.org/10.1111/iju.13016>
- Russell C., Rahman A., Mohammed A.R.* Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic // *Ther. Deliv.* 2013. V. 4 (3). P. 395–413.
<https://doi.org/10.4155/tde.13.4>
- Sairamesh J., Rosssbach M.* An economic perspective on personalized medicine // *HUGO J.* 2013. V. 7. P. 1.
<https://doi.org/10.1186/1877-6566-7-1>
- Schena M., Shalon D., Davis R.W., Brown P.O.* Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray // *Science*. 1995. V. 270. P. 467–470.
<https://doi.org/10.1126/science.270.5235.467>
- Song Y., Xu X., Wang W. et al.* Single cell transcriptomics: moving towards multi-omics // *Analyst*. 2019. V. 144 (10). P. 3172–3189.
<https://doi.org/10.1039/c8an01852a>
- Stefanicka-Wojtas D., Kurpas D.* Personalised medicine-implementation to the healthcare system in Europe (focus group discussions) // *J. Person. Med.* 2023. V. 13 (3). P. 380.
<https://doi.org/10.3390/jpm13030380>
- Strianese O., Rizzo F., Ciccarelli M. et al.* Precision and personalized medicine: how genomic approach improves the management of cardiovascular and neurodegenerative disease // *Genes*. 2020. V. 11 (7) P. 747.
<https://doi.org/10.3390/genes11070747>
- Suchkov S., Notkins A., Marshall T.* Personalized and translational medicine as a tandem of the new philosophy, updated mentality and technological platforms // *Meta Gene*. 2018. V. 17 (1). P. S1–S2.
<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.05.029>
- Villalón-García I., Álvarez-Córdoba M., Suárez-Rivero J.M. et al.* Precision medicine in rare diseases // *Diseases*. 2020. V. 8 (4). P. 42.
<https://doi.org/10.3390/diseases8040042>
- Vogenberg F.R., Barash C.I., Pursel M.* Personalized medicine. Pt 1. Evolution and development into theranostics // *Pharm. Therap.* 2010a. V. 35. P. 560–576.
- Vogenberg F.R., Barash C.I., Pursel M.* Personalized medicine. Pt 2. Ethical, legal, and regulatory issues // *Pharm. Therap.* 2010b. V. 35. P. 624–642.
- Wooller S.K., Benstead-Hume G., Chen X. et al.* Bioinformatics in translational drug discovery // *Biosci. Rep.* 2017. V. 37 (4). P. 23–35.
<https://doi.org/10.1042/BSR20160180>
- Yuan B.* What personalized medicine humans need and way to it – also on the practical significance and scientific limitations of precision medicine // *Pharmacogenom. Person. Med.* 2022. V. 15. P. 927–942.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S380767>

Strategic Tasks and Prospects for the Development of the Resource Base of Healthcare and Health Saving through the Prism of Personalized and Precision Medicine

S. V. Suchkov^{a, b, h, *}, H. Abe^c, A. I. Berezhnoy^a, S. Murphy^d, V. S. Polyakova^a,
M. V. Vasiliev^a, A. P. Ovchinnikov^a, D. Smith^e, V. M. Zemskov^g, A. S. Revishvili^f,
V. S. Demidova^f, D. Scherman^g, A. P. Glinushkinⁱ, A. M. Zemskov^j,
P. Barach^k, A. N. Suvorov^l

^a*Institute of Biotechnology and Global Health, Moscow, Russia*

^b*Russian University of Medicine, Department of Clinical Allergology and Immunology, Moscow, Russia*

^c*Abe Cancer Clinic, Tokyo, Japan*

^d*Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

^e*Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*

^f*Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia*

^g*Centre National de la Recherche Scientifique, Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique d'Imagerie, Paris, France*

^h*New York Academy of Sciences, New York, USA*

ⁱ*Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^j*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

^k*Wayne State University, School of Medicine, Detroit, MI, USA*

^l*Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: ssuchkov57@gmail.com

Current research indicates the importance of a personalized approach to health care, including quality preclinical laboratory diagnostics, preventive and prophylactic nutrition and the construction of individualized nutritional protocols, and well-being of the microenvironment as a whole. This article analyzes existing methods and technologies in the fields of personalized nutritional, medicine, precision fudomics and bioinformatics and their contribution to healthcare, reviewing key aspects of these fields and suggesting directions for further research and implementation.

Keywords: personalized and translational medicine, health protection and preservation, bioprediction and prevention

УДК 616-053.9:616-079

АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА: МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ И ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

© 2024 г. Г. А. Шиловский^{1, *}, Е. В. Сорокина^{1, **}, Д. Н. Ахаев¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: gregory_sh@list.ru

**e-mail: evsorokina77@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2023 г.

После доработки 30.11.2023 г.

Принята к публикации 05.12.2023 г.

Митохондрии – важный источник активных форм кислорода в скелетных мышцах. Митохондриальная дисфункция сопутствует развитию возрастных заболеваний человека. Повышенная продукция активных форм кислорода способствует мышечной атрофии, вызванной, например, отсутствием физической активности. Многие регулирующие пути, участвующие в биогенезе митохондрий, становятся мишенями антивозрастной терапии. Активный образ жизни и физические упражнения препятствуют возрастному повреждению митохондрий скелетных мышц. Другой способ коррекции действия активных форм кислорода – применение антиоксидантов, направленных непосредственно в митохондрии. Лечение митохондриально-направленными антиоксидантами ослабляет митохондриальную дегенерацию, улучшает возрастную функцию скелетных мышц и защищает мышцы от атрофии. Представлены данные о применении митохондриально-направленных антиоксидантов и физических упражнений для поддержания структурно-функционального состояния митохондрий и о защите мышц от саркопении.

Ключевые слова: активные формы кислорода, старение, биоэнергетика, физические упражнения, митохондрии, саркопения, окислительный стресс

DOI: 10.31857/S0042132424020035, **EDN:** RIFAXN

ВВЕДЕНИЕ

Одним из обстоятельств, способствующих ускорению старения пожилых, нередко выступает пренебрежительное (чаще неосознаваемое) отношение к здоровому (необходимому) образу жизни. Наиболее часто речь идет о патологических (патогенных) стереотипах поведения, включающих в себя подверженность длительным эмоциональным перенапряжениям (стрессам) и нерациональному питанию, а также недостаточный уровень физической активности (Ярыгин, 2010).

Митохондрии являются не только основным источником, но и мишенью активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительные повреждения этих клеточных структур. Именно эти повреждения лежат в основе многих дегенеративных заболеваний и возрастных патологий (Feniouk, Skulachev, 2017). Еще с 1970-х гг. митохондрии считаются машиной, вызывающей клеточную гибель и определяющей (за счет регуляции скорости дыхания и потребления кис-

лорода) продолжительность жизни и скорость старения организма (Nagman, 1972). Изменения энергетического метаболизма, связанные с нарушением функции митохондрий, – центральные события при старении (Javadov et al., 2015).

Скелетные мышцы обладают способностью адаптироваться к механическим и физиологическим нагрузкам, изменяя свой фенотип с точки зрения размера и типа мышечных волокон, уровня капилляризации и аэробной способности. Длительные периоды бездействия мышц (например, при иммобилизации конечностей) вызывают атрофию мышечных волокон и снижение силы мышц вследствие потери мышечного белка в результате усиленной его деградации и снижения синтеза (Talbert et al., 2013). Продукция АФК увеличивается с возрастом, их более высокое содержание приводит к повреждению макромолекул и нарушению работы сигнальных путей, что в совокупности становится одним из ведущих факторов старения клеток, тканей и

организма в целом (Powers et al., 2012). Окислительный стресс связан с мышечной атрофией и с мышечной слабостью, вызванной недостатком физической активности (Zogov et al., 2007; Min et al., 2011).

Отсутствие физической активности – фактическая причина многих патологических состояний, включая большую часть из основных причин смерти в США (Booth et al., 2017). В настоящей работе рассматриваются некоторые способы воздействия на механизмы развития мышечных патологий, в том числе и возрастных (саркопения).

В обзоре обсуждается концепция, согласно которой АФК играют важную роль в регуляции атрофии скелетных мышц, вызванной отсутствием физической активности. Особое внимание уделяется работе митохондрий в связи с клеточным дыханием, генерацией АФК и клеточной гибелью.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА

Старение, равно как и ряд нейродегенеративных заболеваний (в том числе, болезни Альцгеймера и Паркинсона), сопровождается хронической воспалительной реакцией, ростом уровня АФК в тканях и прогрессирующей дисфункцией митохондрий. Все это приводит к снижению уровня синтеза АТФ, к повышению уровня АФК и к клеточной гибели.

Митохондриальные ДНК

Число копий митохондриальных ДНК (мтДНК), отражающее количество митохондрий в клетке, может меняться при различных энергетических потребностях и различных физиологических условиях или условиях окружающей среды. При старении наблюдается снижение скорости транскрипции, снижение окислительной способности различных субстратов и усиление перекисного окисления липидов митохондриальной мембраны. Эти данные показывают, что, хотя структурные изменения мтДНК при старении человека незначительны, изменения в митохондриальном гомеостазе, в конечном итоге приводящие к изменениям скорости биогенеза митохондрий, играют важную роль в процессе старения. Отмечено, что в клетке с возрастом происходит снижение содержания мтДНК и количества митохондрий (Hebert et al., 2015; Zhang et al., 2017). В среднем человек теряет около 4 копий мтДНК каждые 10 лет. Уменьшение количества копий мтДНК также связано с возрастными физиологическими параметрами (Zhang et al., 2017). Низкое количество копий мтДНК связано

со старческим фенотипом и является предиктором смертности от всех причин в популяции (Ashar et al., 2015; Eshima et al., 2020).

Изменения, наблюдаемые в митохондриях при старении, включают в себя также высокий уровень образования мтАФК, что приводит к повышению уровня повреждения белков, липидов и мтДНК, активации путей ответа на стресс и уменьшению уровня экспрессии мтДНК-кодируемых белков, к снижению дыхательной функции митохондрий (Conley et al., 2007). Показано, что уровень окислительного повреждения мтДНК в сердце и мозге обратно пропорционален максимальной продолжительности жизни млекопитающих (Barja, Herrero, 2000). Кроме того, митохондрии, будучи органеллами, которые производят наибольшее количество АТФ и АФК – мтАФК – в живых клетках, одновременно оснащены универсальным механизмом, который может полностью предотвратить производство мтАФК. Этот механизм заключается в мягкой деполяризации внутренней митохондриальной мембраны с целью снижения мембранного потенциала до уровня, достаточного для образования АТФ, но недостаточного для генерации мтАФК. У короткоживущих животных (мышей) старение сопровождается инактивацией механизма мягкой деполяризации, что приводит к хроническому отравлению организма мтАФК. Однако у долгоживущего голого землекопа (продолжительность жизни 32 года) и летучей мыши *Carollia perspicillata* (продолжительность жизни 17 лет) умеренная деполяризация сохраняется много лет (Vyssokikh et al., 2020).

У человека возрастное снижение потребления O_2 (Coen et al., 2013) и синтеза АТФ (Short et al., 2005) коррелирует со снижением митохондриальной массы и уровня окислительного фосфорилирования (Petersen et al., 2003). Мыши с повышенным уровнем мутаций мтДНК, обнаруживают признаки преждевременного старения (Trifunovic, Larsson, 2008). В результате митохондрии старых мышц генерируют меньше АТФ и не могут обеспечить адекватную энергию для мышечных движений, способствуя, таким образом, развитию саркопии. Кроме того, известно, что митохондриальная дисфункция связана с развитием возрастных заболеваний человека, включая: потерю мышечной массы и функции (Gouspillou, Hepple, 2016); мышечную атрофию, вызванную недостатком физической активности (Min et al., 2011); мышечную дистрофию Дюшенна и коллагеновую мышечную дистрофию; длительную мышечную дисфункцию, вызванную химиотерапией; развитие резистентности к инсулину (Gouspillou, Hepple, 2016). Возрастная мышечная дисфункция сопровождается нару-

шением морфологии, сигнальных путей и белковых взаимодействий в митохондриях.

Митохондриальные активные формы кислорода

Длительные периоды отсутствия механической нагрузки приводят к мышечной слабости и атрофии (Feng et al., 2016). Потеря сократительной функции в скелетных мышцах сопровождается развитием окислительного стресса и повышением продукции мтАФК. Считается, что мтАФК индуцируют сигнальные события, способствующие мышечной атрофии в различных животных моделях (Johnson et al., 2018). В частности повышенная продукция АФК в мышечных волокнах может способствовать усилению протеолиза, а также подавлять синтез белка в периоды бездействия скелетных мышц (Powers et al., 2012). В основе мышечной атрофии, по-видимому, лежат возрастное нарушение регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов и раскогласование митохондриального гомеостаза, в том числе сигнальных путей, контролирующих метаболическую и функциональную целостность мышц, – обмен белка, гибель и регенерацию клеток, воспаление, повреждение организма и метаболические функции. Снижение мышечной массы и силы (саркопения) – отличительная черта процесса старения. Следовательно, снижение уровня мтАФК важно для потенциальных терапевтических стратегий по отсрочке саркопении (Eshima et al., 2020). Являясь одним из основных источников продукции АФК, митохондрии представляют собой ключевого игрока в области окислительного стресса.

Тем не менее, хотя активные формы кислорода и азота (АФК и АФА) изначально считались только вредными для мышечных клеток, теперь признано, что они необходимы и для нормальной физиологии скелетных мышц (Sohal, Orr, 2012) в основном благодаря обратимым окислительно-восстановительным посттрансляционным модификациям, которые они могут вызывать.

Метаболизм митохондрий очень чувствителен к степени физической нагрузки, ее отсутствие способствует ускорению возрастной митохондриальной дисфункции (Powers et al., 2012). С помощью метода одновременного определения митохондриального дыхания и выделения H_2O_2 в ткани скелетных мышц в диапазоне биологически значимых концентраций АДФ показано, что способность митохондрий к эмиссии H_2O_2 не увеличивается с возрастом, а чувствительность митохондрий к АДФ ухудшается. Это приводит к увеличению уровня митохондри-

альной H_2O_2 и доли утечки электронов в H_2O_2 (Holloway et al., 2018).

Повышенное образование АФК (и/или потеря репарации мтДНК) и увеличение продуктов перекисного окисления липидов могут усилить повреждение мтДНК, которое может привести к мутациям мтДНК и возможной гетероплазмии, вызывая митохондриальную дисфункцию и потенциально приводя к патологии и заболеванию органов (van Houten et al., 2016). При окислительном стрессе, вызванном отсутствием физической активности, митохондрии ответственны за образование значительного количества супероксид-аниона, образующегося в результате утечки электронов из электрон-транспортной цепи (Turrens, 2003).

Предполагается, что повышение продукции мтАФК запускает протеолиз (за счет аутофагии) и снижает синтез белка в отсутствие физической активности (Zhang et al., 2018). Механизм, с помощью которого увеличивается аутофагия после повышения уровня АФК, по-видимому, включает и белок mTOR (mammalian target of rapamycin) – это ключевая протеинкиназа, контролирующая клеточный метаболизм и рост, и аденозинмонофосфатпротеинкиназу AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase). Активный mTOR обычно подавляет аутофагию, ингибируя активность киназы ULK1 (Unc-51-like kinase 1), тогда как AMPK ускоряет аутофагию, фосфорилируя ULK1 и ингибируя mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) (Rodney et al., 2016; Morgunova, Klebanov, 2019). Показано, что окислительный стресс, вызванный иммобилизацией мышц, активирует протеолитические пути и ингибирует mTOR (Talbert et al., 2013).

МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Препараты для митохондриально-направленной терапии (митоцевтики), включая и антиоксиданты, а также ряд генетических манипуляций используются для защиты скелетных мышц от атрофии (Williamson, Davison, 2020). Эффективная митотерапия должна обеспечивать поддержание работоспособного пула митохондрий, продукцию АТФ, способность справляться со стрессом, поддерживать гомеостаз и жизнеспособность клеток. Следовательно, наиболее эффективные стратегии должны быть направлены на биогенез либо на удаление дисфункциональных митохондрий (через митофагию), на ликвидацию последствий митохондриальной дисфункции. Важнейшим направлением антивозрастной медицины, таким

образом, является разработка митохондриально-направленных веществ, способных достигать митохондрий не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Нейтрализация АФК с помощью супероксиддисмутазы и каталазы

Уровень супероксиддисмутазы (SOD) в мышцах стабилен и не меняется при сверхэкспрессии mCAT (catalase targeted to mitochondria) или иммобилизации конечностей HU (hindlimb unloading) (Kondo et al., 1993; Lee et al., 2017). Предыдущие исследования предполагают, что скелетные мышцы содержат избыток митохондриальной SOD (Hsu et al., 1996). В то же время показано, что у мышей с тканеспецифическим нокаутом SOD в мышцах не повышена предрасположенность к мышечной атрофии, вызванной денервацией (Ahn et al., 2019). В другом исследовании миметик SOD и каталазы EUK-134 ослаблял вызванную HU атрофию мышц (Lawler et al., 2014). Электропорация mCAT *in vivo* также ослабляла мышечную атрофию у крыс (Dodd et al., 2010). Различный эффект вышеперечисленных препаратов, вероятно, обусловлен отличиями в выбранной модели, в способе ограничения физической активности и в способе сверхэкспрессии. Таким образом, нейтрализация мтАФК путем экспрессии SOD, нацеленной на митохондрии, была недостаточной для отмены патологического состояния, вызванного отсутствием физической нагрузки. Это может объясняться тем, что SOD катализирует реакцию превращения супероксид аниона в перекись водорода, также являющуюся окислителем (Eshima et al., 2020).

Направленная экспрессия mCAT сохраняет структуру и функции митохондрий и увеличивает продолжительность жизни, что связано со снижением мышечной дисфункции, а также резистентности к инсулину у мышей (Lee et al., 2010). Неожиданно нейтрализация мтАФК (в частности H_2O_2) посредством экспрессии mCAT не изменила тенденции к потере скелетными мышцами массы или сократительной функции, вызванной HU. После HU мышцы мышей mCAT и дикого типа не различались по площади поперечного сечения волокон или массе отдельных мышц (Umanskaya et al., 2014). Несмотря на это, эти наблюдения показывают, что нейтрализация мтАФК не защищает от потери мышечной массы даже на микроскопическом уровне (Egawa et al., 2018). Можно предположить, что подавление мтАФК путем экспрессии каталазы защищает мышцы от потери мышечной массы или сократительной функции, вызванной обездвиживанием задних конечностей у мышей (Lawler et al., 2003). Эти данные свидетельствуют о том, что образование мтАФК скелетных мышц

не является механизмом, с помощью которого малая подвижность способствует атрофии и слабости скелетных мышц (Lustgarten et al., 2011). Тем не менее исследование мышечного усилия у мышей с селективной сверхэкспрессией каталазы и мышей дикого типа также не выявило различий после 7 дней HU (McClung et al., 2010). Подобные результаты наблюдались и с другими антиоксидантами, действующими на различные компоненты клеточных АФК (Watanabe et al., 2019). В совокупности эти исследования показывают, что участие окислительного стресса в потере сократительной функции мышц, вероятно, зависит от типа вмешательства. Увеличение окислительного стресса скелетных мышц может быть случайным, а не являться причиной атрофии. Сверхэкспрессия mCAT, вероятно, нейтрализует только мтАФК (в частности, H_2O_2), но не АФК, которые продуцируются цитозольными белками (Eshima et al., 2020).

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ КАК МЕТОД АНТИВОЗРАСТНОЙ ЗАЩИТЫ

Парадоксально, но отсутствие физической активности приводит не к снижению, а к росту образования АФК, а также к другим неблагоприятным последствиям, включая снижение мышечной силы, уменьшение количества миофибрилл и развитие патологий (Austad, 2018). Аналогичные результаты наблюдаются при возрастной атрофии мышц (Javadov et al., 2015). Одна из достаточно эффективных мер противодействия ослаблению мышц, в том числе и возрастному, – регулярные физические тренировки. Несмотря на то, что физические упражнения способствуют увеличению продукции АФК (Egawa et al., 2018), однако, по принципу горемзиса, умеренно интенсивные упражнения, вызывают индукцию защитных систем клетки, что приводит к снижению числа повреждений.

Регулярные физические упражнения имеют множество преимуществ для здоровья, в первую очередь за счет профилактики хронических заболеваний (Booth et al., 2017). Упражнения могут обратить вспять пагубные последствия недостатка физической активности и нивелировать возрастные изменения (Gries et al., 2018). Помимо очевидного благотворного влияния на физическую форму человека и здоровье в целом, такие тренировки снижают вероятность возникновения патологий сердца (Ascensão et al., 2011), болезни Альцгеймера (Marques-Aleixo et al., 2012) и целого ряда хронических заболеваний, в том числе и связанных с воспалительными реакциями (Austin, St-Pierre, 2012), а также ускоряют заживление ран. Этот эффект подтвержден

в экспериментах на мышах: у пожилых (18 мес.) животных, подвергавшихся физической нагрузке, раны заживали быстрее, а также наблюдалось снижение воспалительной реакции, по сравнению с контрольной группой (Emery et al., 2005).

Прояснение молекулярного механизма, обуславливающего положительное влияние продолжительной физической нагрузки, — одна из активно развивающихся областей физиологии. Центральную роль в этом механизме играет стимуляция биогенеза митохондрий (Steiner et al., 2011) и митохондриальных функций в целом, а также повышение эффективности контроля уровня АФК (Marques-Aleixo et al., 2012). Вызываемые регулярными упражнениями средней интенсивности увеличение выработки АФК и повреждение макромолекул, включая ДНК, могут запускать активацию факторов транскрипции и активировать окислительно-восстановительные сигналы, что приводит к индукции антиоксидантных ферментов и репарации ДНК. Эти стимулированные нагрузками фенотипические адаптации — следствие реакций, регулируемых окислительно-восстановительными триггерами (например, АФК и АФА, саркоплазматическим кальцием, соотношениями АТФ:АДФ, НАД⁺:НАДН) (Margaritelis et al., 2020). Основным регулятором транскрипции антиоксидантных ферментов — фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Данный фактор активируется окислительными стрессорами и электрофильными агентами и обеспечивает адаптацию к стрессу путем положительной регуляции клеточной антиоксидантной защиты и других метаболических процессов (Shilovsky et al., 2021). Физические упражнения — один из видов гормонального стресса, приводящего к активации Nrf2-защитных систем клетки. Еще один регуляторный путь, связывающий антиоксидантные ферменты в ядре, — синтез в митохондриях небольших пептидов, включая миторегулин, на открытых рамках считывания и их транспорт в ядро (Shilovsky, Ashapkin, 2022; Averina et al., 2023).

Хотя регулярные упражнения умеренной интенсивности вызывают благоприятную адаптацию, нерегулярные и чрезмерные физические упражнения провоцируют окислительный стресс из-за повышенного производства АФК и АФА (Williamson, Davison, 2020).

Большинство исследований последствий при физических нагрузках сосредоточено на повреждении яДНК при недостаточном понимании взаимосвязи между упражнениями и митохондриальной окислительно-восстановительной динамикой *in vivo* (Tryfidou et al., 2020). Тем не менее наблюдается связь между митохондри-

альной дисфункцией и прогрессированием заболеваний (Druzhyna et al., 2008; Chakrabarty et al., 2018).

Поперечный анализ митохондрий пожилых людей, ведущих малоподвижный образ жизни, по сравнению как с активными пожилыми, так и с молодыми людьми, показал, что регулярная физическая активность замедляет возрастное снижение функции митохондрий в скелетных мышцах. Также показано, что прогерия мутаторных мышцей с дефектом в корректорской области мтДНК-полимеразы резко ослабляется физическими упражнениями, начиная с трехмесячного возраста (Safdar et al., 2011). Повышенная нагрузка в течение пяти месяцев продлила жизнь прогерических мышцей более чем вдвое. При этом нивелировались практически все дефекты, сопутствующие ускоренному старению: раннее поседение и облысение, утомляемость, саркопения, уменьшение общего веса тела и толщины кожного покрова, увеличение веса сердечной мышцы и селезенки, уменьшение размеров яичников и семенников, падение уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, изменение числа, формы и размера митохондрий, резкая стимуляция апоптоза в различных тканях, уменьшение количества мтДНК, увеличение числа мутаций мтДНК, уменьшение количества комплексов I–IV дыхательной цепи и фактора PGC-1 α , регулирующего биогенез митохондрий. Следует отметить, все эти изменения характерны и для нормального старения мышцей, но у мутаторных мышцей они появляются гораздо раньше (Chow et al., 2007). Показано, что у мышцей, подвергавшихся регулярной тренировке на выносливость (бег начиная с трехмесячного возраста), возрастают уровень митохондриальных факторов транскрипции, количество мтДНК и продукция АТФ митохондриями мышцей; повышается устойчивость к глюкозе и увеличивается общий уровень физической активности, также трехмесячная предельная физическая нагрузка снимает многие патологические изменения кардиомиоцитов мышцей при такой возрастной болезни, как диабет (Stølen et al., 2009). Также установлено, что у взрослых (двадцатимесячных) и старых (тридцатимесячных) крыс регулярные физические упражнения (в течение 8 недель) приводили к снижению уровня повреждения ДНК, активации систем репарации, повышению устойчивости к окислительному стрессу и к снижению возраст-зависимого роста уровня 8-окси-2'-дезоксигуанозина в мышцах (Radák et al., 2002).

Ежедневная физическая нагрузка (1 ч в день, в течение 8 недель) стимулирует биогенез митохондрий мозга: у молодых (2 мес.) мышцей, в

тканях мозга заметно увеличивается количество мтДНК, а также повышается уровень экспрессии ряда белков-маркеров биогенеза митохондрий (Steiner et al., 2011). Возможно, именно это явление обуславливает благоприятный эффект упражнений при развитии возрастных нейродегенеративных заболеваний (Marques-Aleixo et al., 2012). Молекулярный механизм мышечной нагрузки включает в себя целый ряд событий, запускаемых сокращением мышц и регулирующих биогенез и функции митохондрий. При сокращении мышц происходит выход кальция из саркоплазматического ретикулума. Это влияет на активность кальций-зависимых ферментов, в том числе кальций/кальмодулин-зависимых киназ. В результате изменяется профиль фосфорилирования ряда транскрипционных факторов и их коактиваторов, включая PGC-1 α , регулирующего пластичность клеток скелетных мышц в норме и при патологии (Handschin, Spiegelman, 2008; Kupr, Handschin, 2015). К факторам, стимулирующим образование PGC-1 α , относится не только холод, но также физическая нагрузка и голодание (Kelly, Scarpulla, 2004). Помимо контроля термогенеза, PGC-1 α вовлечен в регуляцию экспрессии множества генов, в том числе ответственных за образование митохондрий (Austin, St-Pierre, 2012), за метаболизм жиров и глюкозы (Fan et al., 2023) и за контроль суточных ритмов (гены биологических часов) (Liu et al., 2007).

Этот белок взаимодействует с разнообразными транскрипционными факторами и участвует в регуляции функций митохондрий, его экспрессия повышается при регулярных упражнениях на выносливость (Wenz, 2011). PGC-1 α представляет собой коактиватор ядерного рецептора PPAR- γ , контролирующего развитие и метаболизм жировой ткани и мышц (Chen et al., 2022).

Основная функция PPAR- γ — регуляция транскрипции. Связывая низкомолекулярные соединения, PPAR- γ изменяет свое сродство к промоторным участкам ДНК. PGC-1 α регулирует пластичность клеток скелетных мышц в норме и при патологии, опосредуя как кратковременные, так и долговременные реакции организма на физическую нагрузку. Его уровень достаточно быстро возрастает в работающих мышцах и падает при расслаблении, но регулярные упражнения на выносливость приводят к его устойчивому повышению. Сверхэкспрессия PGC-1 α приводит к увеличению доли медленных окислительных волокон (Kupr, Handschin, 2015).

Субмаксимальное АДФ-поддерживаемое митохондриальное дыхание и/или выброс АФК

изменяются в зависимости от различных физиологических ситуаций, включая краткие нагрузки высокой интенсивности, регулярные слабоинтенсивные нагрузки, НУ, ограничение кровотока, старение, развитие инсулинорезистентности, вызванной диетой с высоким содержанием жиров; показаны (Petrick, Holloway, 2020) их различия у мужчин и женщин. Содержание и функции митохондрий, а также чувствительность митохондрий к АДФ снижаются с возрастом в скелетных мышцах, что приводит к увеличению уровня мтАФК. Это провоцирует нарушение утилизации глюкозы и липидов, резистентность к инсулину и ожирение.

Длительные тренировки с отягощениями у пожилых людей увеличивают мышечную массу, силу и максимальное дыхание митохондрий, но не влияют на окислительно-восстановительный баланс, включая скорость образования H₂O₂ в присутствии АДФ и долю утечки электронов в H₂O₂ (Holloway et al., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В концепции старения, предложенной еще в 1970-х гг., митохондрии играют определяющую роль в старении и клеточной гибели (Nagman, 1972). Окислительный стресс, возникающий в результате повышенной продукции мтАФК и нарушения антиоксидантной защиты, связан с мышечной атрофией. Защитные стратегии в этой модели связаны с геропротекторным действием митохондриально-направленных антиоксидантов, ограничением питания и регулярной физической нагрузкой, приводящей к активации собственной антиоксидантной системы организма. Лечение митохондриально-направленными антиоксидантами (а также адресная доставка антиоксидантных ферментов в митохондрии) снижает образование мтАФК (включая H₂O₂) и предотвращает мышечную атрофию, вызванную отсутствием физической активности (Javadov et al., 2015). Все эти воздействия имеют плеiotропный характер, то есть влияют на большую группу параметров, служащих различными признаками старения. Эти воздействия не только замедляют старение мышц, но и в определенной степени обращают вспять некоторые его проявления. Также физическая нагрузка и доставка антиоксидантных ферментов в митохондрии в животных моделях эффективны в замедлении прогерии, вызванной мутацией в корректорском домене митохондриальной ДНК-полимеразы. Таким образом, методы антивозрастной терапии, включая физические упражнения умеренной интенсивности, являются эффективным средством снижения степени возрастной мито-

хондриальной дисфункции и связанных с ней патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, биологический факультет. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит каких-либо собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ярыгин В.Н.* Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / Ред. В.Н. Ярыгин, А.С. Мелентьев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
- Ahn B., Ranjit R., Premkumar P. et al.* Mitochondrial oxidative stress impairs contractile function but paradoxically increases muscle mass *via* fibre branching // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019. V. 10. P. 411–428.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12375>
- Ascensão A., Lumini-Oliveira J., Oliveira P.J., Magalhães J.* Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection // *Curr. Drug Targets*. 2011. V. 12. P. 860–871.
<https://doi.org/10.2174/138945011795529001>
- Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z. et al.* Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // *J. Mol. Med*. 2015. V. 93. P. 177–186.
<https://doi.org/10.1007/s00109-014-1233-3>
- Austad S.N.* The comparative biology of mitochondrial function and the rate of aging // *Integr. Comp. Biol*. 2018. V. 58. P. 559–566.
<https://doi.org/10.1093/icb/icy068>
- Austin S., St-Pierre J.* PGC1 α and mitochondrial metabolism—emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders // *J. Cell Sci*. 2012. V. 125. P. 4963–4971.
<https://doi.org/10.1242/jcs.113662>
- Averina O.A., Permyakov O.A., Emelianova M.A. et al.* Kidney-related function of mitochondrial protein mitoregulin // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. V. 24. P. 9106.
- Barja G., Herrero A.* Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals // *FASEB J*. 2000. V. 14. P. 312–318.
<https://doi.org/10.1096/fasebj.14.2.312>
- Booth F.W., Roberts C.K., Thyfault J.P. et al.* Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms // *Physiol. Rev*. 2017. V. 97. P. 1351–1402.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2016>
- Chakrabarty S., Kabekkodu S.P., Singh R.P. et al.* Mitochondria in health and disease // *Mitochondrion*. 2018. V. 43. P. 25–29.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.06.006>
- Chen L., Qin Y., Liu B. et al.* PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure // *Front. Cell. Dev. Biol*. 2022. V. 10. P. 871357.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.871357>
- Chow L.S., Greenlund L.J., Asmann Y.W. et al.* Impact of endurance training on murine spontaneous activity, muscle mitochondrial DNA abundance, gene transcripts, and function // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. V. 102. P. 1078–1089.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00791.2006>
- Coen P.M., Jubrias S.A., Distefano G. et al.* Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2013. V. 68. P. 447–455.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gls196>
- Conley K.E., Amara C.E., Jubrias S.A., Marcinek L.J.* Mitochondrial function, fibre types and ageing: new insights from human muscle *in vivo* // *Exp. Physiol*. 2007. V. 92. P. 333–339.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.034330>
- Dodd S.L., Gagnon B.J., Senf S.M. et al.* ROS-mediated activation of NF- κ B and Foxo during muscle disuse // *Muscle Nerve*. 2010. V. 41. P. 110–113.
<https://doi.org/10.1002/mus.21526>
- Druzhyina N.M., Wilson G.L., LeDoux S.P.* Mitochondrial DNA repair in aging and disease // *Mech. Ageing Dev*. 2008. V. 129. P. 383–390.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.03.002>
- Egawa T., Ohno Y., Goto A. et al.* AMPK mediates muscle mass change but not the transition of myosin heavy chain isoforms during unloading and reloading of skeletal muscles in mice // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19. P. 2954.
<https://doi.org/10.3390/ijms19102954>
- Emery C.F., Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. et al.* Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2005. V. 60. P. 1432–1436.
<https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1432>
- Eshima H., Siripoksap P., Mahmassani Z.S. et al.* Neutralizing mitochondrial ROS does not rescue muscle atrophy induced by hindlimb unloading in female mice // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2020. V. 129. P. 124–132.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00456.2019>

- Fan D., Pan K., Guo J. et al. Exercise ameliorates fine particulate matter-induced metabolic damage through the SIRT1/AMPK α /PGC1- α /NRF1 signaling pathway // *Environ. Res.* 2023. V. 245. P. 117973. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117973>
- Feng H.Z., Chen X., Malek M.H., Jin J.-P. Slow recovery of the impaired fatigue resistance in postunloading mouse soleus muscle corresponding to decreased mitochondrial function and a compensatory increase in type I slow fibers // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2016. V. 310. P. C27–C40. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00173.2015>
- Feniouk B.A., Skulachev V.P. Cellular and molecular mechanisms of action of mitochondria-targeted antioxidants // *Curr. Aging Sci.* 2017. V. 10. P. 41–48. <https://doi.org/10.2174/1874609809666160921113706>
- Gospillou G., Hepple R.T. Editorial: mitochondria in skeletal muscle health, aging and diseases // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 446. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00446>
- Gries K.J., Raue U., Perkins R.K. et al. Cardiovascular and skeletal muscle health with lifelong exercise // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018. V. 125. P. 1636–1645. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00174.2018>
- Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease // *Nature.* 2008. V. 454. P. 463–469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1972. V. 20. P. 145–147.
- Hebert S.L., Marquet de Rougé P., Lanza I.R. et al. Mitochondrial aging and physical decline: insights from three generations of women // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. V. 70. P. 1409–1417. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv086>
- Holloway G.P., Holwerda A.M., Miotto P.M. et al. Age-associated impairments in mitochondrial ADP sensitivity contribute to redox stress in senescent human skeletal muscle // *Cell Rep.* 2018. V. 22. P. 2837–2848. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.069>
- Hsu J.L., Hsieh Y., Tu C. et al. Catalytic properties of human manganese superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 17687–17691. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.30.17687>
- Javadov S., Jang S., Rodriguez-Reyes N. et al. Mitochondria-targeted antioxidant preserves contractile properties and mitochondrial function of skeletal muscle in aged rats // *Oncotarget.* 2015. V. 6. P. 39469–39481. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5783>
- Johnson J.M., Ferrara P.J., Verkerke A.R.P. et al. Targeted overexpression of catalase to mitochondria does not prevent cardioskeletal myopathy in Barth syndrome // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018. V. 121. P. 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.001>
- Kelly D.P., Scarpulla R.C. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function // *Genes Dev.* 2004. V. 18. P. 357–368. <https://doi.org/10.1101/gad.1177604>
- Kondo H., Nakagaki I., Sasaki S. et al. Mechanism of oxidative stress in skeletal muscle atrophied by immobilization // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 265. P. E839–E844. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.6.E839>
- Kupr B., Handschin C. Complex coordination of cell plasticity by a PGC-1 α -controlled transcriptional network in skeletal muscle // *Front. Physiol.* 2015. V. 6. P. 325. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00325>
- Lawler J.M., Song W., Demaree S.R. Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. V. 35. P. 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00186-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00186-2)
- Lawler J.M., Kunst M., Hord J.M. et al. EUK-134 ameliorates nNOS α translocation and skeletal muscle fiber atrophy during short-term mechanical unloading // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. V. 306. P. R470–R482. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00371.2013>
- Lee H.Y., Choi C.S., Birkenfeld A.L. et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance // *Cell Metab.* 2010. V. 12. P. 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.004>
- Lee H.Y., Lee J.S., Alves T. et al. Mitochondrial-targeted catalase protects against high-fat diet-induced muscle insulin resistance by decreasing intramuscular lipid accumulation // *Diabetes.* 2017. V. 66. P. 2072–2081. <https://doi.org/10.2337/db16-1334>
- Liu C., Li S., Liu T. et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism // *Nature.* 2007. V. 447. P. 477–481. <https://doi.org/10.1038/nature05767>
- Lustgarten M.S., Jang Y.C., Liu Y. et al. MnSOD deficiency results in elevated oxidative stress and decreased mitochondrial function but does not lead to muscle atrophy during aging // *Aging Cell.* 2011. V. 10 (3). P. 493–505. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00695.x>
- Margaritelis N.V., Paschalis V., Theodorou A.A. et al. Redox basis of exercise physiology // *Redox Biol.* 2020. V. 35. P. 101499. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101499>
- Marques-Aleixo I., Oliveira P.J., Moreira P.I. et al. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms // *Prog. Neurobiol.* 2012. V. 99. P. 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.08.002>
- McClung J.M., Deruisseau K.C., Whidden M.A. et al. Overexpression of antioxidant enzymes in diaphragm muscle does not alter contraction-induced fatigue or recovery // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. P. 222–231. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.049650>
- Min K., Smuder A.J., Kwon O.S. et al. Mitochondrial-targeted antioxidants protect skeletal muscle against immobilization-induced muscle atrophy // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2011. V. 111. P. 1459–1466. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00591.2011>

- Morgunova G.V., Klebanov A.A.* Age-related AMP-activated protein kinase alterations: from cellular energetics to longevity // *Cell Biochem. Funct.* 2019. V. 37. P. 169–176.
<https://doi.org/10.1002/cbf.3384>
- Petersen K.F., Befroy D., Dufour S. et al.* Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance // *Science.* 2003. V. 300. P. 1140–1142.
<https://doi.org/10.1126/science.1082889>
- Petrick H.L., Holloway G.P.* Revisiting mitochondrial bioenergetics: experimental considerations for biological interpretation // *Function.* 2020. V. 2. P. zqaa044.
<https://doi.org/10.1093/function/zqaa044>
- Powers S.K., Smuder A.J., Judge A.R.* Oxidative stress and disuse muscle atrophy: cause or consequence? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. V. 15. P. 240–245.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352b4c2>
- Radák Z., Naito H., Kaneko T. et al.* Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle // *Pflug. Arch.* 2002. V. 445. P. 273–278.
<https://doi.org/10.1007/s00424-002-0918-6>
- Rodney G.G., Pal R., Abo-Zahrah R.* Redox regulation of autophagy in skeletal muscle // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. V. 98. P. 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.010>
- Safdar A., Bourgeois J.M., Ogborn D.I. et al.* Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice // *PNAS USA.* 2011. V. 108. P. 4135–4140.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1019581108>
- Shilovsky G.A., Putyatina T.S., Morgunova G.V. et al.* A crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3 // *Biochemistry.* 2021. V. 86. P. 433–448.
- Shilovsky G.A., Ashapkin V.V.* Transcription factor Nrf2 and mitochondria – friends or foes in the regulation of aging rate // *Biochemistry.* 2022. V. 87. P. 1477–1486.
- Short K.R., Bigelow M.L., Kahl J. et al.* Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans // *PNAS USA.* 2005. V. 102. P. 5618–5623.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0501559102>
- Sohal R.S., Orr W.C.* The redox stress hypothesis of aging // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 52. P. 539–555.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445>
- Steiner J.L., Murphy E.A., McClellan J.L. et al.* Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2011. V. 111. P. 1066–1071.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00343.2011>
- Stølen T.O., Høydal M.A., Kemi O.J. et al.* Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2009. V. 105. P. 527–536.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199810>
- Talbert E.E., Smuder A.J., Min K. et al.* Immobilization-induced activation of key proteolytic systems in skeletal muscles is prevented by a mitochondria-targeted antioxidant // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2013. V. 115. P. 529–538.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00471.2013>
- Trifunovic A., Larsson N.G.* Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing // *J. Intern. Med.* 2008. V. 263. P. 167–178.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01905.x>
- Tryfidou D.V., McClean C., Nikolaidis M.G., Davison G.W.* DNA damage following acute aerobic exercise: a systematic review and meta-analysis // *Sports Med.* 2020. V. 50. P. 103–127.
<https://doi.org/10.1007/s40279-019-01181-y>
- Turrens J.F.* Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J. Physiol.* 2003. V. 552. P. 335–344.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>
- Umanskaya A., Santulli G., Xie W. et al.* Genetically enhancing mitochondrial antioxidant activity improves muscle function in aging // *PNAS USA.* 2014. V. 111. P. 15250–15255.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1412754111>
- van Houten B., Hunter S.E., Meyer J.N.* Mitochondrial DNA damage induced autophagy, cell death, and disease // *Front. Biosci.* 2016. V. 21. P. 42–54.
<https://doi.org/10.2741/4375>
- Vysokikh M.Y., Holtze S., Averina O.A. et al.* Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program // *PNAS USA.* 2020. V. 117. P. 6491–6501.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1916414117>
- Watanabe D., Aibara C., Wada M.* Treatment with EUK-134 improves sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release but not myofibrillar Ca²⁺ sensitivity after fatiguing contraction of rat fast-twitch muscle // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. V. 316. P. R543–R551.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00387.2018>
- Wenz T.* Mitochondria and PGC-1 α in aging and age-associated diseases // *J. Aging Res.* 2011. V. 2011. P. 810619.
<https://doi.org/10.4061/2011/810619>
- Williamson J., Davison G.* Targeted antioxidants in exercise-induced mitochondrial oxidative stress: emphasis on DNA damage // *Antioxidants.* 2020. V. 9. P. 1142.
<https://doi.org/10.3390/antiox9111142>
- Zhang R., Wang Y., Ye K. et al.* Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans // *BMC Genomics.* 2017. V. 18. P. 890.
<https://doi.org/10.1186/s12864-017-4287-0>
- Zhang X., Trevino M.B., Wang M. et al.* Impaired mitochondrial energetics characterize poor early recovery of muscle mass following hind limb unloading in old mice // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018. V. 73. P. 1313–1322.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gy051>
- Zorov D.B., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al.* The mitochondrion as janus bifrons // *Biochemistry.* 2007. V. 72. P. 1115–1126.
<https://doi.org/10.1134/s0006297907100094>

Anti-Aging Medicine: Mitochondrial-Directed Antioxidants and Physical Activity

G. A. Shilovsky*, E. V. Sorokina**, D. N. Akhaye

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

**e-mail: gregory_sh@list.ru*

***e-mail: evsorokina77@mail.ru*

Mitochondria are an important source of reactive oxygen species in skeletal muscle. Mitochondrial dysfunction accompanies the development of age-related human diseases. Increased production of reactive oxygen species contributes to muscle atrophy caused, for example, by physical inactivity. Many regulatory pathways involved in mitochondrial biogenesis are targets of anti-aging therapies. Active lifestyle and exercise prevent age-related damage to skeletal muscle mitochondria. Another way to correct the action of reactive oxygen species is the use of antioxidants directly targeted to the mitochondria. Treatment with mitochondria-targeted antioxidants attenuates mitochondrial degeneration, improves age-related skeletal muscle function, and protects muscles from atrophy. This review presents data on the use of mitochondrial-directed antioxidants and exercise to maintain the structural and functional state of mitochondria, and protect muscles from sarcopenia.

Keywords: reactive oxygen species, aging, bioenergetics, physical training, mitochondria, sarcopenia, oxidative stress

УДК 616-085

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОХИНОНА (КОМПОНЕНТА *Nigella sativa*) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТОЛОГИЙ

© 2024 г. Г. Д. Засухина^{1, *}, Т. Н. Максимова²

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*e-mail: zasukhina@vigg.ru

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 11.01.2024 г.

Черный тмин и его компонент тимохинон известны как препараты, характеризующиеся широким спектром фармакологической активности: иммуномодулирующей, противовоспалительной, антимикробной, антивирусной, антинеопластической. Эти препараты обладают также нейропротекторными свойствами при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона), ишемии, эпилепсии, энцефаломиелитах, травматических повреждениях головного мозга. Антиоксидантная активность, повышение экспрессии нейропротекторных генов и протеинов при снижении активности провоспалительных цитокинов и NF-κB-сигнального пути, играющего ключевую роль в нейровоспалении, являются основными механизмами действия. Отдельный раздел посвящен влиянию черного тмина и тимохинона на течение депрессии – широко распространенного и социально значимого заболевания. Снижение признаков депрессии и повышение уровня нейропротекторного фактора, относящегося к семейству нейтрофинов, – характерного маркера при депрессии, описано у 54 пациентов с депрессией. В обзоре обсуждаются перспективы профилактики и терапии этими препаратами при патологии ЦНС.

Ключевые слова: черный тмин, тимохинон, депрессия, дегенеративные заболевания мозга (синдром Альцгеймера)

DOI: 10.31857/S0042132424020013, **EDN:** RIGUAN

ВВЕДЕНИЕ

Nigella sativa (черный тмин) широко используется в мусульманских странах для лечения разных заболеваний, так как обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антивирусными, антинеопластическими, радиопротекторными свойствами (Салеева и др., 2023; Tausi et al., 2022). Компонент этого растения – тимохинон (ТХ) – наиболее активное соединение, содержащееся в черном тмине. Спектр заболеваний, при которых черный тмин оказывает лечебный эффект, включает инфекционные заболевания, астму, повышенное давление, диабет, гастроэнтеральные заболевания, эпилепсию, экзему, аллергию; он также проявляет антиопухолевую активность (Hosseini et al., 2012).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТХ В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ

Окислительный стресс – один из основных факторов возникновения многих патологий.

Чувствительность разных тканей и органов к окислительному стрессу неодинакова. Клетки мозговой ткани обладают повышенной чувствительностью, по сравнению с другими клетками, к стрессу, который сопровождается образованием активных форм кислорода. Нейровоспаление и активация микроглии – маркеры патологий ЦНС. Хроническая активация микроглии сопровождается выходом свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов, высокой чувствительностью к которым обладают нейроны ЦНС, так как богаты липидами и характеризуются слабой антиоксидантной способностью (Cobley et al., 2018). Окислительный стресс повреждает ДНК, РНК, протеины и липиды, формируя гидроксил-радикалы, супероксид-радикал, перекись водорода, оксид азота и пероксинитрит (Isaev et al., 2020, 2023), которые взаимодействуют с соответствующими компонентами клетки. ТХ повышает экспрессию нейропротекторных протеинов, снижая при этом экспрессию провоспалительных цитокинов и экспрессию

сигнального пути NF-κB в клетках LPS/IFN-γ-активированной BV-2 микроглиальной клеточной линии. TX (12.5 μM 24 часа) при добавлении к перевиваемым клеткам повышает экспрессию четырех антиоксидантов, нейропротекторных протеинов, по сравнению с необработанными TX клетками, снижая экспрессию воспалительных цитокинов IL-2, IL-4, IL-6 и IL-17. TX снижает активацию NF-κB-сигнального пути, играющего ключевую роль в нейровоспалении и в нейродегенерации при микроглиальной активации (Cobourne-Duval et al., 2018). Способность TX схватывать свободные радикалы и таким путем предохранять клетку от оксидативного стресса показана также и в работе, посвященной молекулярным механизмам действия этого препарата (Sadeghi et al., 2023). TX регулирует оксидативный стресс и воспаление через Nrf2- и NF-κB-пути. TX ингибирует пролиферацию раковых клеток через PI3K/AKT-путь, повышая уровень фосфатазы и гомолога тензина. TX влияет на путь митохондриального апоптоза. TX может повышать мозговой GABA-контент и таким образом ослаблять эпилепсию. Эти механизмы включаются в различные фармакологические свойства TX. Однако имеется ряд доказательств, свидетельствующих о том, что TX не включается в TX-индуцированную клеточную протекцию, перехватывая свободные радикалы (Krewenska et al., 2023). Эти данные получены на модели митохондриальной ДНК и оксидативного стресса, индуцированного ротеноном в клетках нейробластомы (N 18TG 2) и ротенон-MPP в первичных мезенхимальных клетках. Выявлено, что TX достоверно предохраняет допаминэргетические нейроны и их морфологию от оксидативного стресса. Количественное определение супероксидных радикалов показало повышение уровня свободных радикалов в клетках, обработанных TX. При этом потенциал митохондриальных мембран снижается, тогда как продукция АТФ не изменяется. Общий уровень свободных радикалов постоянный. В мезенхимальных клетках при оксидативном стрессе уровень каспазы-3 понижен при действии TX, в то время как в клетках нейробластомы TX повышает ее уровень. Оценка уровня глутатиона выявила повышенный уровень общего глутатиона в клетках обеих клеточных линий. Следовательно, повышенная резистентность против оксидативного стресса в клеточных культурах может быть следствием понижения уровня каспазы-3 в комбинации с повышенным количеством глутатиона.

Антиопухолевая активность TX может быть результатом проапоптотических условий в клетках нейробластомы. Воздействие TX повышает

ет уровень выживаемости допаминэргетических нейронов в условиях оксидативного стресса, при этом этот препарат снижает нейротоксический эффект ротенона при сохранении морфологии клеток, что свидетельствует о нейропротективном действии TX. В клетках нейробластомы TX снижает уровень формирования резорфуфина при использовании различных концентраций препарата. Показано, что TX понижает экспрессию каспазы-3 в здоровых тканях гиппокампа и повышает их число в нейронах гиппокампа. В клетках нейробластомы TX повышает активность каспазы-3, по сравнению с необработанным контролем. Представленные данные свидетельствуют об особенностях действия TX в условиях оксидативного стресса в клетках нейробластомы, по сравнению с мезенхимальными клетками. Ранее продемонстрировано, что черный тмин и TX предохраняют нейродегенерацию гиппокампа после хронической экспозиции толуолом крыс (Kanter, 2008). Положительный эффект зарегистрирован при дозах черного тмина 400 мг/кг и TX – 50 мг/кг, которые вводили перорально крысам при толуоловой экспозиции. При гистологическом исследовании гиппокампа не обнаружено никаких нейродегенеративных изменений в опытах с тмином и TX, тогда как хроническая экспозиция с толуолом приводит к тяжелым дегенеративным изменениям (хроматиновая дезорганизация в нейронах гиппокампа и др.). Автор полагает (Kanter, 2008), что эти препараты могут быть полезны для лечения при нейродегенерации.

Снижение бета-амилоидной нейротоксичности, которая характерна для болезни Альцгеймера, через ингибирование митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса в клетках, обработанных TX, также описано рядом авторов (Khan et al., 2012). В клетках феохромоцитомы (PC12), обработанных фрагментами бета-амилоида (модель клеточной линии болезни Альцгеймера) при предварительном введении TX, наблюдаются изменения уровней глутатиона и зависимых от него энзимов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). Это указывает на TX-протекцию клеток от влияния бета-амилоида. Ряд авторов (Cascella et al., 2018) на основании анализа литературных сведений также считают, что применение черного тмина или TX может представлять эффективную стратегию при болезни Альцгеймера благодаря балансированию оксидативных процессов и связыванию их со специфическими внутриклеточными мишенями. Следует подчеркнуть, что нейровоспаление и активация микроглии являются патологическими маркерами болезней ЦНС. Хроническая активация микроглии способствует индукции

свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов. Такие изменения характерны для болезней Альцгеймера и Паркинсона. Показано, что обработка ТХ активированных клеток микроглии (LPS/IFN γ) повышает экспрессию четырех нейропротективных протеинов-антиоксидантов (глутаредоксин, биливердинредуктаза, 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза, митохондриальная Lon-протеаза), по сравнению с необработанными клетками. При этом ТХ снижает экспрессию цитокинов воспаления (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17), тогда как в необработанных активированных клетках уровни экспрессии этих показателей достоверно выше, по сравнению с контрольной микроглией. Кроме того, обработка ТХ сопровождается семикратным снижением регуляции некоторых сигнальных генов NF- κ B-пути (IL-6, комплемент-фактор В, хемокин лиганд 3, хемокин мотив лиганд 5), по сравнению с этими показателями в необработанных препаратом активированных клетках микроглии. Таким образом, выявлено, что ТХ повышает экспрессию нейропротективных протеинов, понижая экспрессию цитокинов воспаления и экспрессию генов NF- κ B-пути, который играет главную роль в нейровоспалении. То есть обработка ТХ ослабляет воспалительный процесс и модулирует экспрессию специфических протеинов и генов, понижающих нейровоспаление и нейродегенерацию (Cobourne-Duval et al., 2018). Широкий спектр неврологических проблем, при которых отмечены положительные влияния ТХ на течение патологического процесса, включает эпилепсию, паркинсонизм, ухудшение памяти и т.п. Авторы также объясняют действие ТХ его антиоксидантной, противовоспалительной, апоптотической активностями, продемонстрированными и в клеточных культурах, и на экспериментальных животных (Farkhondeh et al., 2018). Еще более широк перечень патологий, при которых черный тмин и ТХ оказывают терапевтическое действие: синдром Альцгеймера, депрессия, энцефаломиелит, эпилепсия, ишемия, болезнь Паркинсона, травматические повреждения мозга, что доказано на экспериментальных моделях животных (Samarghandian et al., 2018). В клеточной линии церебральных гранул нейронов (CGNs) наблюдается эффект ТХ, который снижает бета-амилоидный пептид L-40 последовательности, морфологические повреждения, конденсацию ДНК, оксидативный стресс, а также зарегистрирована активация каспаз-3, -8 и -9. Предобработка культивируемых клеток ТХ в концентрации 0.1 и 1 М и экспозиция с амилоидным белком (10 мМ) предохраняет клетки от нейротоксического эффекта. Таким образом, установлено, что ТХ мо-

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

жет предотвращать нейротоксичность и апоптоз, индуцированный амилоидным протеином. Полагают (Ismail et al., 2013), что ТХ может снижать риск развития болезни Альцгеймера. Аналогичный эффект ТХ обнаружен и в плюрипотентных стволовых клетках, изолированных из холинергических нейронов. ТХ способствует повышению уровня (или активации) антиоксидантных энзимов (глутатион) и понижает уровень свободных радикалов кислорода (Alhibshi et al., 2019). Выявлено, что триггером антиоксидантного ответа при действии ТХ в клеточных культурах или на экспериментальных животных является ядерный фактор эритроид-2 (Nrf2), который способствует экспрессии антиоксидантных генов: оксигеназы 1, кинон-оксиредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Внутривентрикулярная инъекция ТХ на модели грызунов также приводит к снижению оксидативного стресса и замедляет допаминэнергическую дегенерацию, активируя Nrf2/ARE-путь. Поскольку ТХ уменьшает прогрессию допаминэнергических нейропатологий, активируя вышеуказанный сигнальный путь и ослабляя оксидативный стресс, считается (Dong et al., 2021), что ТХ может быть новым кандидатом для лечения болезни Паркинсона. С учетом антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических свойств ТХ этот препарат оценивается как имеющий высокий терапевтический потенциал при болезни Альцгеймера (Khan et al., 2022). Возможные терапевтические эффекты черного тмина и ТХ отмечены (Samarghandian et al., 2018) также при депрессии, энцефаломиелитах, эпилепсии, ишемии.

Как ранее было описано, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17) и экспрессии генов NF- κ B-сигнального пути при повышении экспрессии нейропротективных протеинов в клетках LPS/IFN- γ -активированных BV-2 микроглии также показано рядом исследователей при действии ТХ (12.5 μ M в течение 24 часов). Выявлено значительное повышение экспрессии четырех нейропротективных протеинов (глутаредоксин биливердинредуктаза, 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза, митохондриальная Lon-протеаза). Таким образом, показано снижение нейровоспаления и нейродегенерации (Cobourne-Duval et al., 2018).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТХ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Одно из широко распространенных заболеваний нервной системы – депрессия, которая регистрируется у детей, подростков, взрослых и пожилых людей и может проявляться как

комбинация печали, возбудимости, отчаяния и сопровождаться некоторыми физическими симптомами. Депрессия и другие психические расстройства здоровья чаще встречаются среди военнослужащих, что выявлено на основании анализа 28 научных исследований (Thériault et al., 2020). При этом лекарственные и психотерапевтические методы приводят к 5 и 15% соответственно полного или частичного выздоровления, а 20 и 35% соответственно пациентов не отвечают на лечение. В патогенез депрессии вносят нейроиммунные факторы (Hosseini et al., 2012). Следует подчеркнуть, что цитокин-индуцированные изменения ассоциированы с изменениями метаболизма серотонина, норэпинефрина и дофамина в области мозга, что связано с регуляцией эмоциональных состояний. Повышенные уровни маркеров воспаления CRP, IL-6, TNF- α также ассоциированы с регуляцией психоэмоциональных функций. Депрессивно-подобное поведение крыс достигается путем введения липополисахарида, который вводится за день до инъекции водно-алкогольного экстракта черного тмина (200 и 400 мг/кг) или ТХ. Показано, что экстракт мог предотвращать индуцированную депрессию, что продемонстрировано в тесте плавания.

Положительный эффект применения масла *Nigella sativa* отмечен у находящихся на гемодиализе пациентов с диабетом, у которых оценивались уровни сахара крови, инсулина, креатинина, показатели оксидативного стресса, воспаления, а также восприятие качества жизни и симптомы депрессии (Rahmani et al., 2022). Снижение признаков депрессии и повышение уровня BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в сыворотке (выделенный из мозга нейротрофический фактор, кодируемый соответствующим геном, относящийся к семейству нейротрофинов) также продемонстрировано при лечении 54 пациентов с депрессией, диагностированной по ряду общепринятых критериев. Полагают, что BDNF – наиболее важный показатель специфического тирозинкиназа-рецептора, являющегося триггером внутриклеточного каскада в дифференциации нейронов, который используется как прогностический фактор и показатель эффективности лечения. Обобщение собственных исследований с данными других авторов подтверждает эффективность черного тмина при различных психологических и неврологических нарушениях. В обзоре (Anaigoudari, 2022), посвященном антидепрессивному действию *Nigella sativa*, показано, что депрессия может влиять на структуру и функции различных регионов мозга и приводит к атрофии гиппокампа и префронтального кортекса, что сопро-

вождается нарушением пластичности синапса. Один из главных хорошо известных нейротрофических факторов – BDNF. Стресс ингибирует генерацию BDNF в гиппокампе. Воздействие черного тмина может ослаблять проявление депрессии, влияя на продукцию BDNF. Установлено, что прием капсулы, содержащей 1000 мг масляного экстракта черного тмина, приводит к снижению проявлений депрессии, тревожности, стресса и повышает уровень BDNF в сыворотке пациентов. В приведенном обзоре описаны данные по эффективности черного тмина (дозы от 2.5 мг/кг до 100–400 мг/кг), полученные на мышах и крысах, у которых провоцировали депрессивно-подобное состояние. В заключение автор постулирует перспективность использования черного тмина и ТХ при лечении депрессивных симптомов, объясняя механизм действия этих препаратов повышением уровня серотонина в мозгу и повышением уровня BDNF.

Коротко можно констатировать, что к основным механизмам действия черного тмина и ТХ при нейропатологии относятся: активация антиоксидантных энзимов, схватывание свободных радикалов, регуляция оксидативного стресса и воспаления через Nrt2- и Nf- κ B-пути. Ингибирование пролиферации злокачественных клеток осуществляется через PI3K/AKT-путь повышением регуляции фосфатазы и тензин-гомолога. ТХ может останавливать клеточный цикл в фазе G2M, включая мишени – p53, STAT3, и являться триггером митохондриального апоптоза. ТХ может также повышать мозговой GABA-контент и таким путем ослаблять признаки эпилепсии, что еще раз показывает фармакологические свойства черного тмина и ТХ (Sadeghi et al., 2023).

МОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ТХ

Важнейшее качество лечебного препарата – его взаимодействие с другими применяемыми соединениями, когда усиливается или ослабляется необходимый эффект или даже проявляются нежелательные последствия, например канцерогенное действие. Так, метформин, применяемый как гипогликемический препарат, ослабляет цитогенетический эффект доксорубина и усиливает цитогенетическую активность циклофосамида в клетках костного мозга мышей, то есть метформин обладает модифицирующими свойствами в разных направлениях (Жанатаев и др., 2023).

Описано влияние ТХ на химиопрепараты, применяемые при терапии рака, ТХ усиливает их эффективность (Салеева и др. 2023). ТХ обладает также свойствами, снижающими нейро-

токсичность ряда препаратов. Вызванные нонилфенолом повреждения мозга крыс, которые сопровождаются изменением поведения животных, значительно ослаблены при введении ТХ (5 мг/кг в день в течение 21 дня). Также ТХ может быть эффективен в условиях возникновения нейротоксичности (Ceylan et al., 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературных источников подтверждают многовекторность действия черного тмина и тимохинона в отношении различных патологий человека. Многолетнее их применение в разных странах, отсутствие токсичности и эффективность при заболеваниях самой разной природы позволяют рекомендовать эти препараты (конечно, только после проведения популяционных исследований для определения дозы препарата при конкретном заболевании, длительности применения, растворимости: масло, этанол или др.) для профилактики и терапии.

Нейропротекторные лечебные свойства черного тмина и тимохинона представляют, с нашей точки зрения, особый интерес по ряду причин. Во-первых, с каждым десятилетием увеличивается продолжительность жизни, что связано в основном с прогрессом медицины. Высокая чувствительность нервных клеток к токсинам, образующимся в процессе метаболизма и при воздействии ряда факторов окружающей среды, способствует развитию с возрастом нейродегенеративных заболеваний, число которых будет увеличиваться. Во-вторых, увеличение длительности космических полетов также может сопровождаться развитием нежелательных изменений со стороны нервной системы, что требует определенных профилактических мер. В-третьих, существующая вероятность возникновения новых или старых эпидемий и пандемий диктует превентивное применение препаратов, способствующих повышению иммунного статуса организма и мобилизации защитных механизмов. Именно такими качествами обладает черный тмин (и его компонент тимохинон), который многие десятилетия используется в качестве приправы во многих восточноазиатских странах, что подтверждает его безопасность.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета института. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Жанатаев А.К., Кулакова А.В., Дурнев А.Д. Модифицирующее действие метформина на цитогенетические эффекты доксорубина и циклофосфида у мышей // Генет. токсикол. 2023. Т. 21 (1). С. 53–58.
- Салеева Д.В., Раева Н.Ф., Абдуллаев С.А. и др. Профилактический и терапевтический потенциал тимохинона при ряде патологий человека на основе определения активации клеточных компонентов, осуществляющих защитные функции, по активности генов и некодирующих РНК // Госп. мед. наука практ. 2023. Т. 6 (2). С. 27–36.
- Alhibshi A., Odawara A., Suzuki I. Neuroprotective efficacy of thymoquinone against amyloid beta-induced neurotoxicity in human induced pluripotent stem cell-derived cholinergic neurons // Biochem. Biophys. Rep. 2019. V. 17. P. 122–126.
- Anaiegoudari A. Antidepressant and antinociceptive effects of *Nigella sativa* and its main constituent, thymoquinone: a literature review // As. Pacif. J. Trop. Biomed. 2022. V. 12 (2). P. 495–503.
- Cascella M., Bimonte S., Barbieri A. et al. Dissecting the potential roles of *Nigella sativa* and thymoquinone on prevention and the progression of Alzheimer's disease // Front. Aging Neurosci. 2018. V. 10. P. 16.
- Ceylan T., Akin A., Karabulut A. et al. Therapeutic effect of thymoquinone on brain damage caused by nonylphenol exposure in rats // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2023. V. 37. P. e23471.
- Cobley J., Fiorello M., Bailey D. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress // Redox Biol. 2018. V. 15. P. 490–503.
- Cobourne-Duval M., Taka E., Mendonca P., Soliman K. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NF- κ B pathway signaling targets in LPS/IFN γ -activated BV-2 microglia cells // J. Neuroimmunol. 2018. V. 320. P. 87–97.
- Dong J., Zhang X., Wang S. et al. Thymoquinone prevents dopaminergic neurodegeneration by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway // Front. Pharmacol. 2021. V. 11. P. 11615598.
- Farkhondeh T., Samarghandian S., Shahri A., Samini F. The neuroprotective effects of thymoquinone: a review // Dose Response. 2018. V. 16. P. 1559325818761455.

- Thériault F., Gardner W., Momoli F. et al.* Mental health service use in depressed military personnel: a systematic review // *Mil. Med.* 2020. V. 185. P. e1255–e1262.
- Hosseini M., Zakeri S., Khoshdas S. et al.* The effects of *Nigella sativa* hydro-alcoholic extract and thymoquinone on lipopolysaccharide-induced depression like behavior in rats // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012. V. 4. P. 219–225.
- Isaev N., Chetverikov N., Stelmashook E. et al.* Thymoquinone as potential neuroprotector in acute and chronic forms of cerebral pathology // *Biochemistry.* 2020. V. 85. P. 167–176.
- Isaev N., Genrikhs E., Stelmashook E.* Antioxidant thymoquinone and its potential in the treatment of neurological diseases // *Antioxidants.* 2023. V. 12. P. 433.
- Ismail N., Ismail M., Mazlan M. et al.* Thymoquinone prevents β -amyloid neurotoxicity in primary cultured cerebellar granule neurons // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2013. V. 33. P. 1159–1169.
- Kanter M.* *Nigella sativa* and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats // *Neurochem. Res.* 2008. V. 33. P. 579–588.
- Khan A., Vaibhav K., Javed H. et al.* Attenuation of $A\beta$ -induced neurotoxicity by thymoquinone *via* inhibition of mitochondrial dysfunction and oxidative stress // *Mol. Cell. Biochem.* 2012. V. 369. P. 55–65.
- Khan F., Mostaid S., Apu M.* Molecular signaling pathway targeted therapeutic potential of thymoquinone in Alzheimer's disease // *Heliyon.* 2022. V. 8. P. e09874.
- Krewenska C., Rizzi S., Nguyen C. et al.* Radical scavenging is not involved in thymoquinone-induced cell protection in neural oxidative stress models // *Antioxidants.* 2023. V. 12. P. 858.
- Rahmani A., Maleki V., Niknafs B. et al.* Effect of *Nigella sativa* supplementation on kidney function, glycemic control, oxidative stress, inflammation, quality of life, and depression in diabetic hemodialysis patients: study protocol for a double-blind randomized controlled trial // *Trials.* 2022. V. 23. P. 111.
- Sadeghi E., Imenshahidi M., Hosseinzadeh H.* Molecular mechanisms and signaling pathways of black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: a review // *Mol. Biol. Rep.* 2023. V. 50. P. 5439–5454.
- Samarghandian S., Farkhondeh T., Samini F.* A review on possible therapeutic effect of *Nigella sativa* and thymoquinone in neurodegenerative diseases // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2018. V. 17. P. 412–420.
- Taysi S., Algburi F., Mohammed Z. et al.* Thymoquinone: a review on its pharmacological important and its association with oxidative stress, COVID-19 and radiotherapy // *Mini Rev. Med. Chem.* 2022. V. 22. P. 1847–1875.

Prospects for the Use of Thymoquinone (a Component of *Nigella sativa*) in the Prevention and Therapy of Neuropathologies

G. D. Zasukhina^{a,*}, T. N. Maksimova^b

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*e-mail: zasukhina@vigg.ru

Black cumin and its component thymoquinone (TQ) are known as drugs with a wide range of pharmacological activities: immunomodulating, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antineoplastic properties. These drugs also have neuroprotective properties in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's), ischaemia, epilepsy, encephalomyelitis, traumatic brain injury. The main mechanisms of action are antioxidant activity increased expression of neuroprotective genes and proteins with decreased activity of pro-inflammatory cytokines and the NF- κ B pathway, which plays a key role in neuroinflammation. A separate section is devoted to the effects of black cumin and TQ on the course of depression, a common and socially significant illness. Reduced signs of depression and increased levels of a neuroprotective factor belonging to the neurotrophin family (BDNF), a characteristic marker of depression, were described in 54 depressed patients. The review discusses the prospects for prevention and therapy with these drugs in central nervous system pathology.

Keywords: black cumin, thymoquinone (TQ), depression, degenerative brain disorders (Alzheimer's syndrome)

УДК 612

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА. КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. О. А. Гомазков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

*e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.12.2023 г.

После доработки 19.12.2023 г.

Принята к публикации 12.01.2024 г.

При рассмотрении патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома на первый план выходят расстройства, связанные с иммунной системой. Комплексы иммунной дисрегуляции, дисбалансные реакции врожденной и адаптивной иммунных систем пациента следует считать основными причинами сложной картины поражений. Эти процессы включают клеточное воспаление, расстройство гемоваскулярного гомеостаза, поражения органов. Последовательный анализ этих процессов служит основанием для выбора схем терапевтической стратегии с учетом клинических показателей и персональных особенностей пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, симптоматика поражений, врожденная и адаптивная иммунные системы, персистенция патогенов вируса, аутоиммунитет

DOI: 10.31857/S0042132424020046, **EDN:** RHSTQF

ВВЕДЕНИЕ

Развитие событий, связанных с пандемией, побудило к масштабному анализу патогенеза COVID-19 – сложного комплекса негативных процессов. С накоплением клинического опыта выявляются зоны и механизмы системного поражения, которые дают представление о симптоматике и механизмах заболевания. Поражения, связанные с коронавирусом SARS-CoV-2, могут иметь долговременные последствия в форме постковидного синдрома – мультисистемного заболевания с мозаичной симптоматикой. Большой объем и многообразие материалов, связанных с так называемым продленным ковидом, вызывают затруднения в клиническом анализе, поскольку в ходе заболевания развиваются стойкие симптомы, спровоцированные персистентными формами патогенов SARS-CoV-2.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Большой массив клинических наблюдений свидетельствует, что у части пациентов после перенесенного COVID-19 и отрицательного теста на SARS-CoV-2 развиваются симптомы новых форм заболевания. Термин “long COVID” получил международное признание в литературе наряду с определениями “post-acute consequences of COVID-19”, “chronic COVID syndro-

me”, “continuing course of COVID-19”, “post-acute sequelae of COVID-19”, “post-COVID-19 syndrome” и др. В данной статье будет использоваться обозначение “постковидный синдром” (ПКС).

В клиническом аспекте заболевание рассматривается как мультисистемный рецидив симптоматики в течение трех–шести и более месяцев после очевидного выздоровления. Сообщалось о патологических признаках, включающих более 50 физических и психологических симптомов (Lopez-Leon et al., 2021). На основании анализа клинических данных ПКС рассматривается как хронический подострый или продолжающийся COVID-19, который включает симптомы, сохраняющиеся в течение значительного времени после острой стадии COVID-19.

В первичных публикациях, описывающих ПКС, первостепенное внимание уделяется дисфункции эндотелия и расстройствам микроциркуляции (Charfeddine et al., 2021). Вместе с тем, постковидная патология отражает многообразные нарушения систем регуляции: клеточное воспаление, дисбаланс систем свертывания крови и антитромбоз, макро- и микрососудистые расстройства, дезорганизацию иммунных ответов, поражения отдельных органов. На основании рентгенологических исследований документируются общие нарушения в легких, сердце, головном мозге, печени и почках.

Наиболее серьезными представляются осложнения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, неврологический и когнитивный дефицит. В клиническом отношении этот полиорганный синдром рассматривается как комплекс непосредственных, опосредованных и постинфекционных дисфункций, вызываемый SARS-CoV-2 (Dennis et al., 2021; Priya et al., 2022).

Поскольку SARS-CoV-2 может преодолевать гематоэнцефалический барьер, открывается возможность трансфекции в структуры мозга. У больных с когнитивными расстройствами отмечалась активация клеточного воспаления в мозге как результат иммунных дисрегуляций, которые усугубляются индукцией *de novo* нейродегенеративного дефицита пациента (Heneka et al., 2020). Поврежденные миелоидные клетки ассоциируются с нарушениями, именуемыми мозговым туманом (brain fog) – этот постковидный симптом квалифицируется в нейрофизиологии как дисбаланс нейротрансмиттеров и психомоторной активности, вызываемый вирусом (Lam et al., 2023).

Ключевое значение в анализе ПКС имеют расстройства, связанные с иммунной системой. Диссонансные иммунные реакции в патогенезе COVID-19 становятся причиной эндотелиальной дисфункции, клеточного воспаления и нарушений гемокоагуляции с диссеминированными тромбозами. Моноциты и макрофаги – одна из субпопуляций иммунитета, связанная с гетерогенным течением ПКС (Siddiqi, Mehra, 2020). Важным компонентом патогенеза ПКС служит персистенция (затаенность, способность к длительному сохранению в организме человека) вируса и субклеточных патогенов, выраженность персистенции зависит от предшествующей формы COVID-19. Сохранение в тканях резервуаров фрагментов вируса и других патогенов оказывается основным модератором постковидной патологии.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ COVID-19. ВРОЖДЕННАЯ И АДАПТИВНАЯ СИСТЕМЫ

Еще в прошлом веке была представлена гипотеза (Bellanti, Green, 1971), согласно которой реакции иммунных систем зависят от персистенции и элиминации чужеродного агента и от последующей стимуляции патогенами. Ныне это положение обрастает многочисленными примерами патогенеза острой и продленной форм COVID-19. SARS-CoV-2 как основной субъект инфекционного поражения определяет множество возможностей включения в патогенез компонентов иммунной системы.

После заражения вирусом возникает быстрый иммунный ответ, который характеризуется увеличением в сыворотке крови концентраций хемокинов и провоспалительных цитокинов IL-6, фактора некроза опухоли (TNF), активированных моноцитов. Эта цепочка дополняется участием вирус-специфических иммуноглобулинов IgM, а также Т-клетками, продуцирующими интерфероны. Согласованное движение факторов иммунной системы ограничивает репликацию, хотя, как показывает клинический анализ, SARS-CoV-2 может оставаться в респираторной зоне еще в течение длительного периода (van Kampen et al., 2021).

Трансфекция SARS-CoV-2 и его размножение в легочном эпителии служит прологом гиперактивации цитокиновых молекул (цитокиновый шторм) и последующего проникновения в клетки эндотелия при участии ферментного рецептора ACE2. С этого момента инфицирующая деятельность вируса и его патогенных фрагментов приобретает черты клеточного воспаления, нарушения гемоваскулярного гомеостаза, индукции коагуляции и тромбоза, поражения других органов пациента (Cervia et al., 2022).

В динамике патогенеза COVID-19 – от острой формы к ПКС – комплексы врожденной и адаптивной иммунных систем сохраняют противоречивые роли защиты и повреждения. Соотношение активности этих систем определяет уровень инфекционного процесса и служит ключом к терапии. Врожденный иммунный ответ – начальная линия защиты от патогена, инициирующего активность гранулярных лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов. Активированные В- и Т-клетки адаптивной иммунной системы также играют важную роль, обеспечивая этапные регулирующие функции и длительную защиту. Клинический анализ показывает, что у пациентов с COVID-19 в периферической крови и дыхательных путях появляются нейтрализующие антитела и вирус-аттрактивные Т-клетки (Poon et al., 2021). Включение адаптивных факторов, способствуя нейтрализации патогенов, формирует долгосрочную память защиты (Arish et al., 2023). Нарушения взаимодействия патогенов с компонентами врожденного и адаптивного иммунитета влечет за собой: гиперпродукцию провоспалительных иммунокинов; блокаду продуцирования нейтрофильных клеток – интерферонов IFNs; репликацию вируса в клетках иммунной системы (Hosseini et al., 2020).

Транскриптомный анализ выявил патогенные субпопуляции респираторных CD8⁺ Т-клеток, которые ассоциируются с симптомами ПКС (Cheon et al., 2021). Изменения в экспрессии

генов в процессе патогенеза дают представление о механизмах, разделяющих адаптивные и дезадаптивные эффекты иммунных реакций. Как показывает транскриптомный анализ, их сущность соответствует экспрессии первичных и вторичных иммунореактивных белков по мере прогрессирования острой формы COVID-19.

При использовании системы динамических сигнатур генов для анализа транскриптома установлены ранняя и стойкая активация нейтрофилов, а также нарушение передачи сигналов IFN типа I (IFN-I) в циркулирующих клетках как значимые признаки тяжелой формы COVID-19 (Wang et al., 2022).

ДИССОНАНСНЫЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Исследования показывают, что гиперактивные иммунные реакции являются ключевыми процессами, влияющими на патогенез острой стадии COVID-19, инфекции SARS-CoV-2 и последующего ПКС. Картина постковидной патологии определяется множеством факторов, в частности тем, что сохранение вируса или его фрагментов в различных тканях таит возможность реактивации инфекционного процесса. Очевидно, патогенный вирус, пребывая в “резервуаре”, участвует в репликации, провоцируя и дисрегуляцию иммунной системы, и хронический воспалительный процесс в качестве элементов ПКС. Отмечаются случаи (Maix, 2021) обнаружения даже через несколько месяцев в биоптатах пациентов, перенесших COVID-19, мРНК SARS-CoV-2 вкпе с особым белком, на который может реагировать иммунная система.

Совокупность материалов клинических наблюдений показывает, что стойкий антиген SARS-CoV-2 оказывается постоянным спутником в патогенезе ПКС. Антигены выявлялись в желудочно-кишечном тракте, печени, мозге, других органах в течение полугода после первичного заражения (Opsteen et al., 2023). Иммуноферментное исследование выявило через 12–24 нед. значительную разницу уровней врожденных (NK-клетки, нейтрофилы LD, моноциты CXCR3⁺) и адаптивных иммунных популяций (Т-хелперы), по сравнению со здоровым контролем (Ryan et al., 2022). Клинические исследования продемонстрировали признаки иммунной дисрегуляции в период более одного года в форме истощения Т-клеток, снижения количества эффекторных клеток памяти CD4⁺ и CD8⁺. Представлены данные о снижении уровня врожденных Т- и В-клеток, повышенной экспрессии IFN-I и IFN-III (Glynne et al., 2022; Phetsouphanh et al., 2022).

Рассмотрение материалов, посвященных ПКС, выявляет некоторые параллельные механизмы, которые свидетельствуют, что иммунопатология этого заболевания весьма разнообразна, в сравнении с острой формой COVID-19 (Davis et al., 2023; Mohandas et al., 2023). Сохранение уровня циркулирующего IL-1β, а также IL-6 и TNF у пациентов с ПКС указывает на самоподдерживание иммунных реакций, способствующих провоспалительной среде и повреждению клеток в течение длительного времени (Arish et al., 2023). Установлена значительная вариабельность уровней иммуноглобулинов в зависимости от тяжести COVID-19 и наличия сопутствующих заболеваний пациента; низкий уровень IgM или IgG3 свидетельствовал о повышенных рисках развития ПКС (Schultheiß et al., 2022).

Таким образом, реактивация патогенов сопровождается изменениями иммунного контроля, и это обстоятельство служит одной из ключевых доминант патогенеза ПКС. Нарушения иммунной защиты: ингибирование макрофагов, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток – предопределяют сложную картину заболевания. В итоге появление новых патогенов приводит к экспрессии провоспалительных интерлейкинов, гиперактивность которых ведет к реактивации приобретенных пациентом ранее возбудителей (Kemp et al., 2021).

Можно констатировать, что ПКС – особая форма иммунопатологии, включающая диссонансные реакции адаптивной и врожденной иммунных систем. Выделенные здесь механизмы иммунной дисрегуляции предопределяют клинический фенотип ПКС, его длительность, тяжесть и вариативную симптоматику заболевания. Разделение пациентов на различные категории: с более высоким гуморальным и клеточным иммунитетом; с низким иммунитетом; инфицированных пациентов без какого-либо значительного иммунитета – диктует особый подход к диагностике ПКС и, соответственно, к группам пациентов, подлежащих избирательной тактике лечения (Khoshkam et al., 2021).

БИОМАРКЕРЫ – ПОДСКАЗКА ЭТИОЛОГИИ И ПРОГНОЗА КОВИДА

Заслуживает внимания публикация (Espín et al., 2023), представляющая описание клеточных и молекулярных биомаркеров ПКС. Рубрифицированный обзор включает 239 кандидатов-биомаркеров, сгруппированных по молекулярным типам и по особенностям этиологии заболевания, позиционируемых в качестве вероятных показателей ключевых клеточных и биохимических узлов патогенеза ПКС.

В последовательном списке биомаркеров обозначены: цитокины/хемокины, иммунные клетки, иммуноглобулины, гормоны, метаболиты, показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, ангиопоетин-2) и др. Выстроены линии увеличения или снижения уровней этих биомаркеров для различных симптомных манифестаций.

Поскольку измерение конкретных объектов маркирования производится в соответствии с динамикой патогенеза, изменения уровня фиксируют их участие и роль в качестве факторов, протективных или промотирующих ПКС.

На базе новых аналитических подходов предлагается концепция, которая рассматривает иммуноглобулины, ключевые компоненты защитной системы, в качестве маркеров риска ПКС. Рассмотрены изменения уровней общего Ig, сопоставляемые с клинической картиной пациентов и рисками патогенеза. При анализе иммунохимического тренда сигнатуры Ig с повышенным риском ПКС следует определить, что секреция IgG3 В-клетками индуцируется интерферонами как противодействие сигналам IL-4 (Cervia et al., 2022). Можно допустить, что динамика патогенеза развивается как результат клеточного гипервоспаления, тромботических событий и повреждения тканей, сопряженного с инициацией аутореактивных Т- и В-клеток иммуногенеза.

ПЕРСИСТЕНТНОСТЬ ПАТОГЕНОВ КОРОНАВИРУСА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, вирус элиминируется в течение относительно короткого срока, однако фрагменты вируса или антигены, приобретенные в острый период COVID-19, могут сохраняться как провокаторы в новых клинических формах. Данные свидетельствуют, что РНК SARS-CoV-2 сохраняется в течение нескольких недель в тканях условно выздоровевших пациентов и, соответственно, служит потенциальной причиной патогенеза ПКС. Хотя SARS-CoV-2 поражает преимущественно респираторные пути, исследования аутопсийного материала обнаруживают вирусные патогены в тканях сердца, мозга, печени, почек, в крови (Cevik et al., 2021).

Особо следует отметить поражения кровеносных сосудов мозга как следствие непосредственного воздействия вируса на клетки сосудистого эндотелия (Lei et al., 2021). На микрофлюидной модели 3D-BBB (blood-brain barrier) установлено, что белок-шип S1 может способствовать дисфункции барьера за счет экспрессии рецептора ACE2. Эти данные, наводящие на причины

дисрегуляции гематоэнцефалического барьера, могут быть ассоциированы с применением терапии неврологического дефицита, наблюдаемого у пациентов с COVID-19 (DeOre et al., 2021).

Представленные материалы служат основанием для вывода, что персистирующие вирусные антигены, в частности фрагмент S1 белка-шипа, вызывают инвертированные иммунные ответы, подтверждаемые маркерами воспаления IFN- γ , IL-6, IL-10 (Patterson et al., 2022).

При анализе механизмов инфекции, вызываемой коронавирусом, и с учетом данных о структуре SARS-CoV-2 поставлен вопрос, может ли его спайковый белок быть ответственным за развитие патогенеза COVID-19? В соответствии с данными (Swank et al., 2023), патогенный спайк может транспортироваться кровотоком, будучи встроенным в циркулирующие везикулы пациентов. Более того, экстрацеллюлярные везикулы – носители патогенных спайков – служат ловушками, нейтрализующими активность антител (Troyer et al., 2021). Таким образом, в целом роль спайкового белка SARS-CoV-2 можно трактовать как распространение патогенеза ПКС за счет поражения многих клеточных объектов, включая сосудистую систему, кишечный тракт, сердце, мозг. Первичным и непреложным звеном патологии служат нарушения врожденной и адаптивной иммунных систем, которые следует понимать как дисрегуляцию защитных функций организма (Theoharides, 2022; Marques et al., 2023; Plummer et al., 2023).

АУТОИММУНИТЕТ ПРИ ОСТРОМ И ПРОДЛЕННОМ КОВИДЕ

Шиповидный белок SARS-CoV-2 служит инициатором выработки аутоантител, и это обстоятельство рассматривается как исходная позиция многоступенчатой картины патогенеза COVID-19. Негативный акцент аутоиммунных процессов может считаться причиной обострения патогенеза ПКС, поскольку вирусные белки и/или структуры РНК обнаруживаются в большинстве органов и тканей (Davis et al., 2023). В этиологии ПКС установлен высокий спектр антителообразования: выявляются комплексы антител против рецепторных G-белков, обозначающие широкий профиль иммунных ответов (Wallukat et al., 2021). Обнаружено повышенное содержание аутоантител к IFN- α или IFN- ω , нейтрализующих интерфероны I типа, что, возможно, объясняет слабый противовирусный иммунитет как в острой фазе COVID-19, так и в условиях ПКС (Arish et al., 2023). Обобщение этих данных указывает на то, что низкая выработка антител на SARS-CoV-2 ассоциируется

с долговременной стадией инфекционного процесса и может служить показателем различных клинических проявлений при ПКС (Augustin et al., 2021; García-Abellán et al., 2021). В связи с констатацией роли ACE2 в качестве особого рецептора связывания с SARS-CoV-2 выявлены повышенные уровни аутоантител к этому ферменту, а также к β 2-адренорецептору, мускариновому рецептору M2, рецепторам AT1 ангиотензина II и MAS (Arthur et al., 2021). Обнаружены также антитела на компоненты внеклеточного матрикса, фрагменты эндотелия, факторы свертывающей системы и тромбоциты, иммуномодулирующие цитокины, компоненты комплемента и белки клеточной поверхности (Wang et al., 2021).

Таким образом, выстраивается последовательная цепочка процессов, обозначающих роль вирусного суперагента SARS-CoV-2 и его структурных детерминант поражения клеточных мембран в инициации аутоиммунных процессов при COVID-19 и ПКС, что позволяет определить причины расстройства сопряженной функции врожденной и адаптивной иммунных систем пациента. Следует согласиться, что пандемия SARS-CoV-2 представляет уникальную возможность исследования взаимодействия между иммунным ответом на инфекционные агенты и аутоиммунитетом, который выступает в качестве усугубляющего фактора хронических инфекционных процессов (Larionova et al., 2022). Аутоиммунные патологии при посредстве гиперактивации врожденной иммунной системы выражаются коагулопатией, нарушениями функции сердца, мультисистемным воспалительным синдромом как проявлениями вирусных и бактериальных коинфекций (Root-Bernstein, 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный аналитический материал позволяет выделить комбинаторику компонентов врожденной и адаптивной иммунных систем в условиях пандемической агрессии SARS-CoV-2 или за счет реновации перmissive материала в различные фазы постковидного синдрома.

1. Проявления постковидного синдрома в значительной степени повторяют общий принцип зависимости от клинического фенотипа COVID-19: активация скрытых патогенов на фоне иммунных и аутоиммунных проявлений, наличия в анамнезе коморбидных прецедентов, возрастного статуса пациента. Комплекс иммунной дисрегуляции, эндотелиальная дисфункция, расстройство компонентов гемоваскулярного гомеостаза следует считать основными компо-

нентами сложной картины поражений при постковидном синдроме.

2. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать различные клинические проявления, которые ассоциируются непосредственно с вирусной трансфекцией или вызваны диссонансными реакциями иммунных систем. Молекулярная мимикрия позволяет вирусу снижать уровень иммунной защиты хозяина и одновременно провоцировать гиперактивные ответы врожденной и адаптивной иммунных систем пациента.

3. Выстраивается последовательная цепочка процессов, обозначающих роль SARS-CoV-2 и структурных патогенов в поражении клеточных структур хозяина как причин диссонанса иммунных систем. Продолжением этих явлений служит инициация аутоиммунных реакций, усугубляющих масштаб и выраженность патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома.

4. Этот анализ иллюстрирует процессы, которые позволяют фиксировать мишени поражения и терапии. Речь идет о симптомах, связанных с дисбалансом иммунной системы, с формированием антител, с хроническим цитовоспалением, с расстройствами биохимических комплексов гемостаза, приводящих в своей совокупности к системным органным расстройствам. Терапевтическая стратегия в данном случае выстраивается в рамках конкретно диагностированных манифестаций заболевания и с учетом предшествующей клинической истории пациента.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит профессора, члена-корреспондента РАН В.В. Поройкова за долговременное сотрудничество и помощь в работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) № 121102900156-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arish M., Qian W., Narasimhan H., Sun J. COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae // *J. Med. Virol.* 2023. V. 95 (1). P. e28122.
- Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One.* 2021. V. 16. P. e0257016.
- Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID-19: a longitudinal prospective cohort study // *Lancet Reg. Health Eur.* 2021. V. 6. P. 100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- Bellantini J.A., Green R.E. Immunological reactivity. Expression of efficiency in elimination of foreignness // *Lancet.* 1971. V. 2. P. 526–529.
- Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P. et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Commun.* 2022. V. 13 (1). P. 446–458.
- Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Microbe.* 2021. V. 2. P. e13–e22.
- Charfeddine S., Amor H.I.J., Jdidi J. et al. Long COVID-19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 745758.
- Cheon I.S., Li C., Son Y.M. et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae // *Sci. Immunol.* 2021. V. 6 (65). P. eabk1741.
- Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. V. 21. P. 133–146.
- DeOre B.J., Tran K.A., Andrews A.M. et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation // *J. Neuroimm. Pharmacol.* 2021. V. 16. P. 722–728.
- Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // *BMJ Open.* 2021. V. 11 (3). P. e048391.
- Espín E., Yang C., Shannon C.P. et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review // *EBioMedicine.* 2023. V. 91. P. 104552.
- García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study // *J. Clin. Immunol.* 2021. V. 41. P. 1490–1501.
- Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines // *J. Investig. Med.* 2022. V. 70. P. 61–67.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // *Alzheimers Res. Ther.* 2020. V. 12. P. 69.
- Hosseini A., Hashemi V., Shomali N. et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 132. P. 110859.
- Kemp S., Collier D., Datir R. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature.* 2021. V. 592 (7853). P. 277–282.
- Khoshkam Z., Aftabi Y., Stenvinkel P. et al. Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: a new strategy to predict the potential of reinfection // *J. Adv. Res.* 2021. V. 31. P. 49–60.
- Lam G.Y., Damant R.W., Ferrara G. et al. Characterizing long-COVID brain fog: a retrospective cohort study // *J. Neurol.* 2023. V. 270 (10). P. 4640–4646.
- Larionova R., Byvaltsev K., Kravtsova O. et al. SARS-CoV-2 acute and post-active infection in the context of autoimmune and chronic inflammatory diseases // *J. Transl. Autoimmun.* 2022. V. 5. P. 100154. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100154>
- Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2 // *Circ. Res.* 2021. V. 128. P. 1323–1326.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *medRxiv.* 2021. V. 11 (1). P. 16144.
- Marques K.C., Quaresma J.A.S., Falcão L.F.M. Cardiovascular autonomic dysfunction in “Long COVID”: pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers // *Front. Cardiovasc. Med.* 2023. V. 10. P. 1256512.
- Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID // *Nat. Methods.* 2021. V. 18 (5). P. 449–453.
- Mohandas S., Jagannathan P., Henrich T.J. et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) // *eLife.* 2023. V. 12. P. e86014.
- Opsteen S., Files J.K., Fram T., Erdmann N. The role of immune activation and antigen persistence in acute and long COVID // *J. Investig. Med.* 2023. V. 71 (5). P. 545–562.
- Patterson B.K., Francisco E.B., Yogendra R. et al. Persistence of SARS-CoV-2 S1 protein in CD16⁺ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection // *Front. Immunol.* 2022. V. 12. P. 746021.
- Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.W. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat. Immunol.* 2022. V. 23. P. 210–216.
- Plummer A.M., Matos Y.L., Lin H.C. et al. Gut-brain pathogenesis of post-acute COVID-19 neurocognitive symptoms // *Front. Neurosci.* 2023. V. 17. P. 1232480.
- Poon M.M.L., Rybkina K., Kato Y. et al. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans // *Sci. Immunol.* 2021. V. 6 (65). P. eab19105.
- Priya S.P., Sunil P.M., Varma S. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in

- the human body: an overview // *Virusdisease*. 2022. V. 33 (4). P. 429–444.
- Root-Bernstein R.* From co-infections to autoimmune disease *via* hyperactivated innate immunity: COVID-19 autoimmune coagulopathies, autoimmune myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in children // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (3). P. 3001.
- Ryan F.J., Hope C.V., Masavuli M.G. et al.* Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection // *BMC Med.* 2022. V. 20 (1). P. 26.
- Schultheiß C., Willscher E., Paschold L. et al.* The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 // *Cell Rep. Med.* 2022. V. 3 (6). P. 100663.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal // *J. Heart Lung Transplant.* 2020. V. 39. P. 405–407.
- Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al.* Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae // *Clin. Infect. Dis.* 2023. V. 76 (3). P. e487–e490.
- Troyer Z., Alhusaini N., Tabler C.O. et al.* Extracellular vesicles carry SARS-CoV-2 spike protein and serve as decoys for neutralizing antibodies // *J. Extracell. Vesicles.* 2021. V. 10. P. e12112.
- Theoharides T.C.* Could SARS-CoV-2 spike protein be responsible for long-COVID syndrome? // *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59 (3). P. 1850–1861.
- van Kampen J.J.A., van Vijver D.A.M., Fraaij P.L.A. et al.* Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-19 (COVID-19) // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. P. 267.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
- Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al.* Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent long-COVID-19 symptoms // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. V. 4. P. 100100.
- Wang E.Y., Mao T., Klein J. et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature.* 2021. V. 595. P. 283–288.
- Wang X., Sanborn M.A., Dai Y., Rehman J.* Temporal transcriptomic analysis using TrendCatcher identifies early and persistent neutrophil activation in severe COVID-19 // *JCI Insight.* 2022. V. 7. P. e157255.

Pathogenesis of Post-Covid Syndrome. The Key Role of the Immune System

O. A. Gomazkov*

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

**e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru*

When considering the pathogenesis of COVID-19 and post-COVID syndrome, disorders associated with the immune system come to the fore. Complexes of immune dysregulation, dissonant reactions of the patient's innate and adaptive immune systems, should be considered the main causes of the complex pattern of lesions. These processes include cellular inflammation, disorder of hemovascular homeostasis, and organ damages. Consistent analysis of these processes serves as the basis for choosing therapeutic strategy schemes, taking into account clinical indicators and personal characteristics of patients.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, symptoms of lesions, innate and adaptive immune systems, persistence of viral pathogens, autoimmunity

УДК 612.115.3-615.273.53

ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ДЕГРАДАЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ SARS-CoV-2

© 2024 г. М. Г. Голубева*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия
*e-mail: Mgolubeva46@mail.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 06.12.2023 г.

Принята к публикации 06.12.2023 г.

Представлены современные отечественные и зарубежные литературные данные о влиянии SARS-CoV-2 на эритроциты при COVID-19 и о влиянии образовавшихся продуктов деградации эритроцитов на организм. Подробно анализируются механизмы детоксикации этих продуктов и возможность рассматривать их в качестве биомаркеров этого тяжелейшего заболевания, а также терапевтических мишеней для борьбы с ним.

Ключевые слова: COVID-19, эритроциты, гем, свободный гемоглобин, рецепторы к SARS-CoV-2

DOI: 10.31857/S0042132424020055, **EDN:** RHQIEV

ВВЕДЕНИЕ

Последние несколько лет мир переживает пандемию COVID-19, которая по-прежнему приводит к миллионам смертей. Клиническая картина данной патологии может варьировать от легких до тяжелых форм поражения нижних дыхательных путей, что приводит к опасным для жизни осложнениям, в частности острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 зарегистрированы также аутоиммунные заболевания: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунная тромбоцитопеническая пурпура и синдром антифосфолипидных антител. Высказано предположение, что механизмы молекулярной мимикрии, которые связаны с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, могут быть аналогичны наблюдаемым при других вирусных инфекциях – при цитомегаловирусе или вирусе Эпштейна–Барр (Sahu et al., 2021; Osti et al., 2022). SARS-CoV-2 влечет за собой провоспалительные и протромботические последствия, ведущие к усугублению течения болезни и к смерти.

В нескольких исследованиях показано, что свободный гемоглобин и гем, полученные в результате гемолиза, – важные факторы, которые могут быть связаны с тяжестью септических пациентов, включая пациентов с COVID-19.

Доказано, что внеклеточный гемоглобин играет существенную роль в патогенезе сепсиса, поэтому он считается мощным прогностическим фактором исхода заболевания у пациента.

В связи с этим крайне важно дальнейшее исследование механизмов сепсис-индуцированного гемолиза с целью определения возможных терапевтических подходов. Ключевыми из ранее известных триггеров гемолиза при сепсисе являются: трансфузионные реакции (Adamzik et al., 2012), активация комплемента (Janz et al., 2013) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (Hartmann, De Groot, 2013), капиллярная остановка кровотока (Pita Zapata et al., 2010), ограничение поступления глюкозы в красные клетки крови (Effenberger-Neidnicht, Hartmann, 2018), изменения свойств мембран эритроцитов (Lansink et al., 2016), гемолитические патогены (Hamburger et al., 2013) и апоптоз эритроцитов (Effenberger-Neidnicht, Hartmann, 2018).

В 2016 г. сепсис впервые определен как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции реакции хозяина на инфекцию. Сепсис остается одной из важнейших медицинских проблем, требующих решения во всем мире. Хотя ВОЗ сделала сепсис глобальным приоритетом здравоохранения, до сих пор не существует специфической и эффективной терапии сепсиса. Действительно, за предыдущие десятилетия почти все попытки разработать новые лекарства потерпели неудачу. Это может быть отчасти связано с многофакторной сложностью септического каскада и с вытекающими из этого трудностями идентификации мишеней для лекарств. Кроме того, между нерегулируемыми

ответами хозяина в жизненно важных органах могут отсутствовать звенья (Nishibori, 2022).

Продукты, полученные в результате гемолиза, усиливают воспалительные реакции в виде связанных с повреждением молекулярных комплексов DAMPs (damage-associated molecular patterns) как во внутрисосудистом, так и во внесосудистом пространстве. Также гемоглобин обладает сосудосуживающей активностью, истощает оксид азота, а гем или Fe^{2+} продуцируют активные формы кислорода (АФК) через реакцию Фентона, приводящую к повреждению тканей. В настоящее время в клинических условиях не выработано единых терапевтических подходов при гемолизе, связанном с сепсисом, однако в этом отношении могут существовать две терапевтические стратегии: одна из них — дополнительная терапия истощенных белков — гаптоглобина и гемопексина, другая — активация внутренней системы очистки, включая путь макрофаг—CD163. Определение этих целей в борьбе против сепсиса (включая сепсис, вызванный COVID-19) может иметь решающее значение при возможных следующих пандемиях (Ousaka, Nishibori, 2022a).

Специфические белки плазмы, количество которых заметно снижено в острой фазе сепсиса, могут играть важную роль в регуляции клеток крови и эндотелиальных клеток сосудов и в коагуляции. Накапливающиеся данные дают нам представление о новом аспекте патофизиологии сепсиса и септического ОРДС, в том числе при COVID-19 (Nishibori, 2022).

Установлено, что пожилые пациенты, страдающие ожирением, и пациенты с хроническими заболеваниями — наиболее пострадавшие группы при тяжелом ОРДС, SARS-CoV-2 (Голубева, 2022, 2023). Воспаление, будь то септическое, иммунное или другое, влияет на структуру и функцию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). COVID-19 сопряжен с системным иммунным воспалением из-за резкого скачка цитокинов, называемого цитокиновым штормом. Вирусное взаимодействие с эритроцитами и соединениями, связанными с гемоглобином и другими факторами, может влиять на функцию ЛПВП. Поэтому важно найти другие стратегии для предотвращения или снижения вирулентности и патогенности SARS-CoV-2 (Abdelhafez, 2022).

Установлено, что вариантами тяжелых осложнений COVID-19 являются внутрисосудистый гемолиз и изменение состояния красных клеток крови. Наличие взаимосвязи между этими состояниями заставляет исследователей обратить внимание на возможность использования в качестве защиты против тяжелого течения

COVID-19 таких кандидатов в препараты, которые нацелены на гемолиз (Ousaka, Nishibori, 2022b).

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ГЕМОГЛОБИН И ОКСИД АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ COVID-19

Токсическое действие внеклеточного гемоглобина порождает не только оксидативный стресс и появление свободных радикалов, но и истощение оксида азота NO, что приводит к сужению сосудов и гипертонии.

Известно, что NO — одна из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма. В системе крови он влияет на осмотическую резистентность эритроцитов и на перенос эритроцитами кислорода.

В настоящее время многие исследователи считают NO молекулой XXI в. — так много положительных эффектов дает его применение в клинической практике.

Сигнальная функция NO в значительной мере не могла быть оценена до тех пор, пока фактор релаксации эндотелия не был идентифицирован как NO. С тех пор эндотелиальный NO считается основным источником NO в сосудистом русле (Гайнуллина и др., 2013; Chen, Popel, 2009). Показано, что NO вызывает значительное увеличение текучести мембраны эритроцита на разных глубинах липидного бислоя, что коррелирует с увеличением перекисного окисления липидов. При этом происходят конформационные изменения белков цитоскелета. То есть NO можно рассматривать как молекулу, ответственную за реологические свойства мембраны эритроцитов. Полагают (Brzeczanska, Gwozdinski, 2008), что NO действует как прооксидантная молекула в концентрациях, для которых мембрана оказывается первой мишенью на пути в цитозоль. Поскольку установлено, что эритроциты обладают NO-синтазой эндотелиального типа, они могут частично регулировать функцию тромбоцитов путем выделения NO на месте (Голубева, 2019; Chen, Mehta, 1998).

При создании лекарственных препаратов против SARS-CoV-2 одной из предполагаемых мишеней является гемолиз. Образующийся свободный гемоглобин вызывает вазоконстрикцию посредством инактивации NO (Reiter et al., 2002).

Установлено, что ингаляционный оксид азота iNO действует как селективный легочный сосудорасширяющий агент, и в настоящее время он одобрен FDA (US Food and Drug Administration) для лечения стойкой легочной гипертензии

новорожденного. Продемонстрировано, что iNO эффективно снижает давление в легочной артерии и улучшает оксигенацию, одновременно уменьшая использование экстракорпорального жизнеобеспечения у гипоксических новорожденных, страдающих стойкой легочной гипертензией. Кроме того, применение iNO считается безопасным лечением с ограниченными побочными эффектами. Несмотря на многообещающие положительные эффекты NO, в литературе по-прежнему отсутствуют высококачественные доказательства использования iNO в клинических условиях. Тем не менее возможно применение iNO в интенсивной терапии и за ее пределами при дыхательной недостаточности и легочной гипертензии взрослых, при почечной недостаточности, связанной с сердечно-легочным шунтированием, а также в качестве профилактической меры при вазоконстрикции, вызванной гемолизом, и при ишемии реперфузионного повреждения. Существуют исследования, в которых авторы стараются представить всеобъемлющее резюме потенциального использования iNO в клинических условиях с его предполагаемыми преимуществами, включая его недавнее применение в сценарии пандемии COVID-19. Сообщалось о рандомизированных контролируемых испытаниях, метаанализах, руководящих принципах, обсервационных исследованиях. В целом iNO демонстрирует широкий спектр потенциальных клинических преимуществ, что, безусловно, требует дальнейших клинических испытаний для определения конкретных терапевтических ролей iNO (Redaelli et al., 2022).

РОЛЬ ГЕМА В РАЗВИТИИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Высвобождение гемоглобина в плазму – физиологическое явление, вызванное внутрисосудистым гемолизом, который является фундаментальной особенностью хронических наследственных и приобретенных гемолитических анемий, в том числе связанных с гемоглобинопатиями, нарушениями комплемента и инфекционными заболеваниями, в частности с малярией. Дестабилизация эритроцитов в сосудистой системе приводит к системному воспалению, вазомоторной дисфункции, тромбофилии и пролиферативной васкулопатии. В плазме образуются стабильные комплексы гаптоглобин–гемоглобин, которые впоследствии доставляются в ретикулоэндотелиальную систему благодаря эндоцитозу, опосредованному рецептором CD163. Этот рецептор – макрофаг-специфический белок, его повышенная экспрессия характерна для тканей, реагирующих на воспаление. Как правило, повышение уровня CD163 гораздо более

выражено при острых воспалениях – при бактериемии и сепсисе, при этом уровень CD163 имеет отрицательную корреляцию с выживаемостью (Kowal et al., 2011).

Удаление окислительного и провоспалительного гемоглобина, приводящее к стимуляции гемоксигеназы-1 (HO-1) и производству противовоспалительных метаболитов гема, указывает на то, что CD163 косвенно способствует противовоспалительной реакции. Таким образом, CD163 является потенциальным биомаркером воспаления и терапевтической мишенью, и эта биомаркерная форма CD163 представляет собой растворимый плазменный CD163 (Голубева, 2023; Etzerodt, Moestrup, 2013).

Известно, что гем – это комплексное соединение двухвалентного железа и протопорфирина IX, состоящего из четырех пиррольных колец, соединенных СН-мостиками. Общая доля гема в структуре гемоглобина составляет всего 4%. Молекулярная масса гема 616.5 г/моль. Атом железа имеет 6 связей: четыре – с атомами азота пиррольных колец; пятая – с гистидином; шестая – с кислородом. Гем, возникающий в результате деградации гемоглобина, миоглобина и ферментов с гемовыми протеазными группами, может быть доставлен в плазму. Белки плазмы крови – альбумин, гаптоглобин, гемопексин, а также липопротеины высокой и низкой плотности стремятся захватить гем плазмы, тем самым обеспечивая его полный клиренс.

Адаптивные защитные системы могут выйти из строя из-за продолжающейся внутрисосудистой дезинтеграции эритроцитов. Индукция фермента HO-1, катаболизирующего гем (и потенциально HO-2), представляет собой ответ и эндогенную защиту от больших количеств клеточного гема; однако и этой системы также может быть недостаточно (van Avondt et al., 2019). Поскольку HO-1 – индуцируемый цитопротекторный фермент, который справляется с окислительным стрессом, цитопротекторное действие и противовоспалительные свойства HO-1 могут ограничивать повреждения, вызываемые SARS-CoV-2 (Su et al., 2021).

В экспериментах на мышях с дефицитом HO-1 – Hmox1(–/–) – показано, что полимикробная инфекция низкой степени, вызванная перевязкой и пункцией слепой кишки, приводит к летальному исходу у этих мышей, но не у мышей дикого типа Hmox1(+/+). Защитный эффект этого фермента, катаболизирующего гем, зависит от его способности предотвращать повреждение тканей, вызванное циркулирующим свободным гемом, высвобождаемым из гемоглобина во время инфекции. Введение гема после слабовыраженной инфекции у мышей прово-

цирует повреждение тканей и тяжелый сепсис. Свободный гем способствует патогенезу тяжелого сепсиса независимо от нагрузки патогенами, показывая, что он снижает толерантность хозяина к инфекции.

Развитие летальных форм тяжелого сепсиса после высокодифференцированной инфекции связано со снижением сывороточной концентрации гемсеквестрирующего белка гемопексина – Нрх, тогда как введение Нрх после тяжелой инфекции предотвращает и повреждение тканей, и летальность. Предполагают (Larsen et al., 2010), что связывание свободного гема с помощью Нрх может быть использовано для лечения тяжелого сепсиса.

Нрх – это β -1В-гликопротеин с молекулярной массой 63 kD, состоящий из одной полипептидной цепи, включающей 439 аминокислотных остатков. Этот белок кодируется геном *hpx* и принадлежит к семейству белков гемопексинов. Он обладает самым высоким сродством к связыванию с гемом. Поступление гемопексина и последующее его связывание со свободным гемом не только предотвращают прооксидантное и провоспалительное действия гема, но и способствуют детоксикации свободного гема (Голубева, 2023). Только после интернализации гемопексин-гемового комплекса посредством эндоцитоза, опосредованного рецептором CD91, гемопексин высвобождает гем в печеночные паренхиматозные клетки (Ashouri et al., 2021). Кроме того, гликопротеин плазмы крови α 1-микроглобулин – высокочувствительный маркер почечной патологии – способствует деградации гема по еще неизвестному механизму. Во время синтеза гемоглобина эритроидный α -цепь-гемоглобин-стабилизирующий белок специфически связывает свободные субъединицы α -гемоглобина, ограничивая токсичность свободного белка. Высокая токсичность гема определяется его способностью катализировать образование свободных радикалов. При этом гем также является основным и легкодоступным источником железа для патогенных организмов. Отмечено, что “грамотрицательные бактерии забирают связанное с гемом железо через секрецию гемофора, который поглощает либо свободный гем, либо гем, связанный с гем-белками, и транспортирует его к определенному рецептору, который, в свою очередь, высвобождает гем и, следовательно, железо в бактерию” (Ascenzi et al., 2005, p. 749).

Во время инфекции возникают повышенные уровни гема, анемии и десатурации. При сравнении уровней гема, HO-1, ферритина и билирубина у пациентов с COVID-19 при разных уровнях насыщения установлено, что уровни

гема и фермента HO-1 значительно повышены в группе с низкой сатурацией, это означает, что при COVID-19 низкий уровень сатурации может быть связан с гемом и HO-1, однако степень участия этого фермента в противовоспалительном процессе требует дальнейших исследований (Su et al., 2021).

Известно, что световое облучение способно индуцировать выработку АФК с увеличением активности HO-1, что приводит к разрушению гема (Pennings, Kritharides, 2014). Это может быть причиной того, что люди с высоким уровнем HO-1, например курильщики, имеют более низкий риск заражения (Nieto-Torres et al., 2015). Сообщалось (Faghihi, 2020), что введение гемина и металлопорфирина, повышающих экспрессию гена фермента HO-1, ингибирует репликацию вирусов, участвующих в метаболизме железа, в частности SARS-CoV-2, и приводит к уменьшению нейтрофильной инфильтрации и ослаблению пневмонии с усилением интерферонового ответа (Guo, Kooi, 2015).

Гем представляет собой функциональную группу различных белков, включая цитохромы, гемоглобин и миоглобин, и влияет на многие биологические процессы (Roy et al., 2017). Гем также свободно проникает в клетки и модифицирует белки, ДНК и липиды (Alipour et al., 2021a). Более того, он может транспортироваться из клетки белком устойчивости к раку молочной железы BCRP (breast cancer resistance protein) (Wang et al., 2015). Гем также действует как элемент опасности в DAMPs (Daly et al., 2020; Cantuti-Castelvetri et al., 2020) и активирует передачу сигналов TLR-4 (Toll-like receptor 4) (Mayi et al., 2021), который играет решающую роль во врожденной иммунной системе (Wang et al., 2018).

Следовательно, гем может служить сигнальной молекулой, которая регулирует различные функции: транскрипцию (Wang et al., 2014; Vankadari, Wilce, 2020), клеточную передачу сигналов (Cameron et al., 2021) и поток ионов (Tai et al., 2020).

Поражение почек провоцирует развитие гемолитических заболеваний, которые нередко приводят к летальному исходу, особенно в случае их хронизации. Внутрисосудистая деструкция эритроцитов и связанное с ней накопление гемопротеинов могут вызывать повреждение почек через ряд механизмов, включая окислительный стресс, и через прямые или косвенные провоспалительные эффекты, последние – посредством активации нейтрофилов и моноцитов. Постфильтрация, прогрессирующее закисление мочи ускоряет окисление гемоглобина, структурную дестабилизацию глобина и

высвобождение гема (Deuel et al., 2016; Vallelian et al., 2022). Понимание деталей патофизиологии повреждения почек, вызванного гемолизом, открывает возможности для разработки и реализации новых терапевтических стратегий противодействия неблагоприятным и потенциально смертельным последствиям влияния гемолиза на почки (van Avondt et al., 2019).

ВЛИЯНИЕ SARS-CoV-2 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Напомним, что коронавирусы составляют обширное семейство из 40 вирусов, 7 из которых вызывают заболевания у человека (Беляков и др., 2020). Штаммы человеческого коронавируса, вызвавшие эпидемию SARS-CoV-1 и пандемию COVID-19, относятся к роду β -коронавирусов. При попадании в дыхательные пути человека S-белок (спайковый) шипа вируса связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который высоко экспрессируется пневмоцитами легочного типа 2, сердечными миоцитами и эндотелиальными клетками сосудов (Hoffman et al., 2020). Проникновение SARS-CoV-2 в клетку происходит благодаря ферменту – трансмембранной протеазе TMPRSS2. Этот связанный фрагмент отщепляется, а вирус вместе с оставшейся частью S-белка проникает в клетку хозяина, запускает апоптоз, что в конечном итоге приводит к фагоцитозу апоптотической клетки, особенно макрофагами. Происходит активация иммунного ответа и увеличение высвобождения медиаторов воспаления, включая IL-6, IL-10, G-CSF и TNF- α (Смирнов, Тотолян, 2020; Kichloo et al., 2020). Полный геном SARS-CoV-2 уже достаточно изучен. Установлено, что этот одноцепочечный РНК-содержащий вирус относится к семейству Coronaviridae, группе 2b β -коронавирусов и имеет по меньшей мере 70% сходства в генетической последовательности с SARS-CoV, его размер составляет около 100 нм (Беляков и др., 2020). В настоящее время известно, что геномная гомология SARS-CoV-2 примерно на 86.22% совпадает с SARS-CoV-1 (Lippi, Mattiuzzi, 2020) и примерно на 50% с MERS-CoV (Wang D. et al., 2020).

Вероятность заражения людей связана с экспрессией рецепторов АПФ2, которая неодинакова в разных тканях и зависит от возраста, пола и расы. Установлено, что хронические заболевания сердца, легких, сахарный диабет, онкологические заболевания приводят к усилению экспрессии АПФ2, увеличению риска заболевания и к усугублению тяжести его течения (Rapozzi et al., 2021).

Клиницистам известно, что лечение гемолитических заболеваний – одна из труднейших задач современной гематологии. Причем это касается как врожденных заболеваний, в частности серповидно-клеточной анемии, так и приобретенных – аутоиммунных заболеваний и нарушений при переливании крови. Все эти заболевания характеризуются повышенным уровнем разрушения эритроцитов. Свободный гемоглобин, гем и железо усиливают воспаление. Из-за новизны болезни COVID-19 ученые и клиницисты во всем мире прилагают постоянные усилия, чтобы узнать больше об этом заболевании. Активация комплемента, нарушения иммунной системы и каскада коагуляции изучены как наиболее возможные патофизиологические механизмы COVID-19.

Недавними исследованиями установлено (Mendonça et al., 2022), что SARS-CoV-2 способен влиять на генетику и динамику эритроцитов, и это влияние сосуществует с негемеостатической функцией сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной систем во время COVID-19. Согласно гипотезе (Mendonça et al., 2022), систематические изменения динамики эритроцитов, индуцированные SARS-CoV-2, представляют заданное значение для синдрома полиорганной недостаточности и для смертности, связанных с COVID-19.

Состояние и характеристики красных кровяных телец, переносящих кислород, коррелируют с тяжестью гипоксемии у пациентов с COVID-19. В специальном исследовании (Thomas et al., 2020), сочетающем в себе современные подходы к метаболизму, протеомике и липидомике, изучено влияние COVID-19 на эритроциты у 23 здоровых субъектов и 29 пациентов с молекулярно диагностированным COVID-19. В эритроцитах пациентов с COVID-19 повышены уровни гликолитических промежуточных продуктов, что сопровождается окислением и фрагментацией анкирина и спектрина – β - и N-концевых цитозольных доменов полосы 3 эритроцитов. Также наблюдается значительное изменение метаболизма липидов, в частности коротко- и среднецепочечных насыщенных жирных кислот, ацилкарнитинов и сфинголипидов. Тем не менее не зафиксировано никаких изменений клинических гематологических параметров: количества эритроцитов, гематокрита или средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. Наблюдается лишь незначительное увеличение количества гликолитических метаболитов эритроцитов, что согласуется с теоретически рассчитанной способностью гемоглобина разгружать кислород в результате аллостерической модуляции высокоэнергетическими фосфатными соединениями,

возможно, для противодействия гипоксии, вызванной COVID-19.

Гем, высвобождаемый из гем-связывающих белков при внутреннем кровотечении, гемолизе, миолизе или другом повреждении клеток, высокотоксичен из-за окислительного и провоспалительного эффектов. Комплексообразование с высокоаффинным связывающим гем белком Hrx в плазме и спинномозговой жидкости, ослабляет эти эффекты и, как предполагается, способствует клеточному метаболизму гема. С использованием сродства к лиганду гемопексин-гемовый рецептор человека очищен и идентифицирован как белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности LRP/CD91, экспрессируемым в нескольких типах клеток, включая макрофаги, гепатоциты, нейроны и синцитиотрофобласты. Эксперименты по связыванию, включая анализ с помощью анализатора Biacore (GE HealthCare Technologies, Inc., USA), показывают, что образование комплекса Hrx-гем вызывает высокое сродство к рецептору. Исследования поглощения радиоактивно меченого комплекса Hrx-гем в клетках COS, экспрессирующих LRP/CD91, и конфокальная микроскопия клеточного процессинга флуоресцентного комплекса Hrx-гем установили способность LRP/CD91 опосредовать интернализацию Hrx, приводящую к клеточному поглощению гема и лизосомальной деградации Hrx. Поглощение Hrx-гемового комплекса индуцирует LRP/CD91-зависимую транскрипцию мРНК HO-1 в культивируемых моноцитах. Образующиеся Hrx-гемовые комплексы удаляются рецептор-опосредованным путем, показывающим поразительное сходство с CD163-опосредованным клиренсом гаптоглобина-гемоглобина в макрофагах. Кроме того, данные указывают на до сих пор неизвестную роль LRP/CD91 в воспалении (Hvidberg et al., 2005).

Ряд исследователей (Saphire et al., 2000; Luo et al., 2004; Carbajo-Lozoya et al., 2014) приводят примеры потенциальной связи между вирусом и гемоглобином: 1) женщины с более низким уровнем гемоглобина, чем мужчины, менее восприимчивы к инфекции COVID; 2) новорожденные от инфицированных матерей не болеют; β -цепь гемоглобина появляется через несколько недель после рождения; 3) в начале пандемии во многих регионах Средиземноморья (Тунис, Ливия, Сардиния и Сицилия) зарегистрирован очень низкий процент клинических случаев; возможно, это связано с широким распространением в этих областях β -талассемии – заболевания крови, вызванного аномалиями β -цепей гемоглобина.

Один из примеров тяжелых заболеваний – отсроченная церебральная ишемия DCI (delayed cerebral ischemia) после аневризматического субарахноидального кровоизлияния aSAH (aneurysmal subarachnoid hemorrhage), которая является, согласно мировым статистическим данным, основной причиной заболеваемости и смертности. Патофизиология DCI после aSAH, как полагают, определяется токсичными медиаторами, высвобождаемыми в результате лизиса красных клеток крови в субарахноидальном пространстве, включая свободный гемоглобин и гем. Гаптоглобин и Hrx – эндогенно продуцируемые белки острой фазы, которые участвуют в клиренсе этих токсичных медиаторов. Исследованы (Akhter et al., 2020; Griffiths et al., 2020) патофизиологические механизмы, участвующие в DCI, и определены роли эндогенного и экзогенно вводимого гаптоглобина и Hrx в профилактике DCI.

Хотя во многих странах начата кампания по вакцинации, пандемия COVID-19 не находится под контролем. Основное беспокойство вызывает появление новых вариантов SARS-CoV-2; поэтому важно найти подходы для предотвращения или снижения вирулентности и патогенности вируса. В настоящее время механизм действия SARS-CoV-2 до конца не изучен.

На ранних стадиях пандемии клинические исследования показали, что при системном инфицировании пациентов преимущественно поражаются дыхательная и кровеносная системы и гемостаз (WHO, 2021). Биохимические показатели больных демонстрируют: снижение уровня гемоглобина (Lu et al., 2020), повышение уровня сывороточного ферритина, C-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, скорости оседания эритроцитов (Wu, 2020; Alipoor et al., 2021b). При прогрессировании заболевания от легкого к тяжелому отмечается повышение уровня билирубина (Verdecchia et al., 2020), а в некоторых случаях и порфирина (Zou et al., 2020). Эти данные подтверждают связь между метаболизмом железа и SARS-CoV-2, аналогичную другим РНК-вирусам: гепатитов С и В, Эбола, Денге и Зика, а также иммунодефицита человека (Scialo et al., 2020; Jobe, Vijayan, 2021; Kirtipal et al., 2022).

Исследование молекулярной стыковки (Rapozzi et al., 2021) показывает потенциальную связь между вирусом, β -цепью гемоглобина и атакой на гем. Поскольку гем участвует в процессинге микроРНК путем связывания с комплексом DGCR8/DROSHA, высказывается предположение (Rapozzi et al., 2021), что вирус может контролировать этот механизм и препятствовать противовирусному ответу.

SARS-CoV-2-РЕЦЕПТОРЫ НА ЭРИТРОЦИТАХ

В работах многих авторов установлено взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами, расположенными на эритроцитах, предшественниках клеток крови и молекуле гемоглобина. Выделены рецепторы АПФ2, CD147 и CD26 (Li et al., 2003; Yurchenko et al., 2010; Hoffmann et al., 2020; Tai et al., 2020). Кроме того, исследование молекулярной стыковки показало, что вирусный белок ORF8 и поверхностный гликопротеин связываются с порфирином и нацелены на гем на 1-β-цепи гемоглобина. SARS-CoV-2 индуцирует гемолиз (Pushkarsky et al., 2001; Chen et al., 2005), образует комплекс с высвободившимся гемом (Loh, 2020) и генерирует дисфункциональный гемоглобин с пониженным транспортом кислорода и CO₂. Недавние исследования с помощью экспериментального математического моделирования подтвердили увеличение продукции гема и свободного гемоглобина и продемонстрировали связь между SARS-CoV-2 и гемом (Helal et al., 2020).

АПФ2 известен как основное место проникновения SARS-CoV-2 в клетку. АПФ2 распределен по тканям, включая сердечную, сосудистую, желудочно-кишечную, легочную, почечную и нервную системы. Его широкая экспрессия может быть причиной патологических эффектов и полиорганных системных проявлений у пациентов с тяжелыми клиническими исходами (Abrahams, 2020). Тем не менее, и органы с низкой экспрессией АПФ2 по-прежнему демонстрируют серьезное повреждение тканей, вторичное по отношению к SARS-CoV-2, что предполагает потенциальное участие других рецепторов или дополнительных мембранных белков в проникновении вируса (Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Существуют некоторые противоречия при определении экспрессии рецептора АПФ2 в клетках крови. Так, полагают (Wang K. et al., 2020b), что этот рецептор не экспрессируется в клетках крови, и в легких его экспрессия относительно низка. Более того, экспрессия АПФ2 у людей снижается с возрастом, в то время как тяжесть заболевания COVID-19 с возрастом увеличивается (Jobe, Vijayan, 2021), что еще раз указывает на возможную роль других путей проникновения вируса в клетку. Все отмечают, что в настоящее время механизм действия SARS-CoV-2 до конца не изучен. С учетом возникающих во время заболевания клинических эффектов, поражений дыхательной и кровеносной систем человека, изменений биохимических параметров (включая снижение уровня гемоглобина и повышение уровня ферритина в

сыворотке) установлено, что SARS-CoV-2 индуцирует гемолиз и взаимодействует с молекулами гемоглобина через АПФ2, CD147, CD26 и с другими рецепторами, расположенными на эритроцитах или предшественниках клеток крови, которые продуцируют дисфункциональный гемоглобин (Kai, Kai, 2020; Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Таким образом, SARS-CoV-2 может использовать несколько рецепторов для проникновения в клетку. Попадая в клетку, вирус приводит к клиническим проявлениям прежде всего за счет прямого повреждения и гибели клеток. Однако в дополнение к прямому вирусному повреждению клеток-хозяев SARS-CoV-2 может изменить роль рецепторов в здоровых физиологических путях. Дисрегуляция функциональных рецепторов, вторичная по отношению к проникновению вируса, может играть главную роль в заболеваемости и смертности, наблюдаемых при COVID-19. Описание таких рецепторов – CD147, нейропилина-1 (NRP-1), CD26 – представлено в работах многих авторов (Wang K. et al., 2020a; Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Например, запуск и нарушение регуляции АПФ2 приводит к острому воспалению, тромбозу и гиперкоагуляции. Использование CD147 вирусом может быть причиной миокардита и сердечной недостаточности из-за вмешательства в передачу сигналов CD147–СурА. Взаимодействие вируса с рецепторами CD147 эритроцитов может быть причиной гипоксемии. Острый коронарный синдром и острый миокардит считаются двумя основными причинами смертности пациентов с COVID-19. Наконец, использование NRP-1 вирусом играет главную роль в инфицировании ЦНС через обонятельные эпителиальные клетки и в неврологических проявлениях при COVID-19 (Wang K. et al., 2020a).

Таким образом, распознавание рецепторов – первый важный шаг взаимодействия вируса с клеткой. Он определяет вирусный клеточный тропизм, восприимчивость хозяина, патогенность и межвидовую передачу (Zhou et al., 2020).

Одно из клинических проявлений COVID-19 – бессимптомная гипоксемия, связанная с неблагоприятными исходами. Модель биофизического резонансного распознавания показала, что SARS-CoV-2 потенциально может взаимодействовать с белком Band 3 на поверхности эритроцитов – вероятно, это становится причиной неожиданного падения уровня кислорода в крови вследствие изменения мембраны эритроцитов (Cosic et al., 2020). Этот белок, также называемый анионообменником 1, участвует в обмене хлоридов и бикарбонатов через мембрану

эритроцитов и в транспорте CO_2 во время дыхания (Abbas et al., 2018). Белок Band 3 – наиболее распространенный трансмембранный белок в эритроцитах – составляет 25% белков мембран эритроцитов (Aoki, 2017).

Недавний вариант SARS-CoV-2 – Omicron – впервые зарегистрирован в Южной Африке в ноябре 2021 г. Omicron в своем рецептор-связывающем домене содержит многочисленные мутации, которые сильно изменяют его инфекционность и способность к передаче. Этот вариант реплицируется в первичных культурах носового эпителия человека намного быстрее, чем Delta (Pia, Rowland-Jones, 2022) и другие известные варианты (Micochova et al., 2021). Среди рецепторов SARS-CoV-2, включая АПФ2, APN и DPP4, Omicron использует АПФ2 в качестве основного рецептора, и его шип связывается с АПФ2 с более высокой аффинностью, чем Alpha и Delta, что объясняется одновременным присутствием мутаций N501Y и Q498R в шипе Omicron (Kumar et al., 2022). Omicron может использовать расширенный диапазон хозяина АПФ2, что дает ему возможность усилить инфекционность и увеличить риск появления будущих вариантов SARS-CoV-2. Необходимо учитывать также появление новых вариантов вируса: английского, бразильского, индийского, которые гораздо более заразны и агрессивны. Совсем недавно МЗ РФ предупредил население о распространении нового штамма вируса Delta, отметив, что при заражении этим штаммом нет ни кашля, ни температуры. Заболеванию сопутствуют сильные боли в суставах, в горле, в голове, общая слабость и воспаление легких. Отмечается, что вирус Delta намного более агрессивен, с более высоким уровнем смертности.

COVID-19 И ИММУНИТЕТ

Эритроциты, помимо газообмена, реализуют еще и модуляцию врожденного и адаптивного иммунитета. Эту функцию выполняют главным образом поверхностные молекулы мембраны (белки, липиды и углеводы), с чем связана повышенная антиоксидантная активность этих клеток. Однако в условиях болезненного состояния эритроциты могут стать провоспалительными клетками. Недавние исследования (Papandroulos et al., 2022) показали, что в контексте COVID-19 в эритроцитах наблюдается окисление белков, сниженная антиоксидантная активность, повышенный гликолиз, измененный липидами мембраны, усиление связывания в ДНК цитозин–гуанина (CpG) и белков комплемента, а также низкие уровни CD147. Эти изменения приводят к эритроцитарно-зависимому воспалению, которое, возможно, участвует в

статусе гипервоспаления при COVID-19. Современные знания о дисфункции эритроцитов во время COVID-19 предполагают, что белок Band 3 и TLR-9 являются потенциальными терапевтическими мишенями при COVID-19 (Papandroulos et al., 2022).

Гемолитическая анемия связана с COVID-19 через индукцию АИГА, вызванной образованием аутоантител, или непосредственно через CD147, или через повреждение клеток, опосредованное белком Band 3 эритроцитов. Инфекция SARS-CoV-2 может приводить к гемолитической анемии через цитопатическое повреждение или косвенно, через индукцию аутоантител. Поскольку гемолитическая анемия все чаще ассоциируется с COVID-19, раннее выявление и лечение этого состояния может предотвратить неблагоприятные последствия у пациентов с COVID-19. Кроме того, поскольку гемолитические обострения могут возникать при приеме лекарств для лечения COVID-19 и вакцинации против SARS-CoV-2, требуется постоянный мониторинг осложнений. Учитывая это, интеллектуальные наносистемы предлагают инструменты для тестирования широкого спектра и ранней диагностики инфекции (Al-Kuraishy et al., 2022).

Недавние сообщения об иммунных эффектах COVID-19 – иммунной тромбоцитопении и АИГА – предполагают патологическое взаимодействие между SARS-CoV-2 и различными иммунными клетками тканей организма.

Тромбоцитопения – одна из сложных нозологических форм, с которыми сталкиваются клиницисты в повседневной клинической практике. Известно, что иммуноопосредованные гематологические состояния, характеризующиеся иммунной тромбоцитопенией, АИГА или синдромом Эванса, связаны с предшествующим воздействием различных вирусных инфекций. Тромбоцитарно-вирусное взаимодействие, вероятно, представляет собой комбинацию нескольких путей, которые могут включать активацию комплемента, антигенную мимикрию поверхностных гликопротеинов тромбоцитов, коагулопатию потребления и прямое подавление костного мозга (Schaer et al., 2013). Точно так же АИГА часто ассоциируется с вялотекущими лимфопролиферативными заболеваниями, а коинфекция SARS-CoV-2 потенциально может вызывать гемолиз. Лечение аутоиммунных заболеваний всегда затруднено при наличии активной инфекции. Гематологи и другие врачи часто предпочитают внутривенное введение иммуноглобулинов в качестве начальной терапии, когда высоки опасения по поводу или обострения активной инфекции, или риска приобретения супердобавленной инфекции (Janz, Ware, 2015;

Shver et al., 2016; Böning et al., 2021). Из-за определенной вероятности, что стероиды могут усугубить течение инфекции SARS-CoV-2 и привести к ОРДС, ВОЗ рекомендует не использовать стероиды при COVID-19. Большинство пациентов получали стероиды для лечения аутоиммунного заболевания, а не COVID-19.

Таким образом, гематологические заболевания – тромбоцитопения и анемия – при COVID-19 могут быть вызваны несколькими причинами, и точная диагностика иммунологических причин чрезвычайно важна для своевременного начала соответствующей иммуносупрессии (Sahu et al., 2021).

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ COVID-19

Уже несколько лет, пока бушует в мире пандемия COVID-19, ученые всего мира пытаются прогнозировать исход заболевания, используя для этого самые разные биомаркеры (Голубева, 2022). Поскольку COVID-19 – острое респираторное заболевание с высоким уровнем госпитализации и смертности, такие биомаркеры срочно необходимы для определения степени риска пациента. Здесь мы остановимся на отдельных показателях красных клеток крови. Так, было показано, что характеристика ширины распределения эритроцитов RDW (red cell distribution width) – компонент общих показателей крови, который отражает изменение клеточного объема, – связана с повышенным риском заболеваемости и смертности при широком спектре заболеваний. Некоторые авторы (Foy et al., 2020) пытались установить, существует ли связь между риском смертности и повышенным RDW при госпитализации и во время госпитализации у пациентов с COVID-19. Основной регистрируемый показатель – выживаемость/смертность пациентов во время госпитализации. Установлено, что пациенты, у которых наблюдался рост RDW в ходе госпитализации, имеют более высокую смертность, по сравнению с теми, у кого RDW не изменилась. Для лиц с нормальной RDW смертность увеличилась с 6% до 24%, а для тех, у кого RDW повышена при поступлении, смертность увеличилась с 22% до 40%. Таким образом, увеличенная RDW на момент госпитализации и увеличение RDW во время госпитализации и увеличение RDW во время госпитализации связаны с повышенным риском смертности для пациентов с COVID-19 (Foy et al., 2020). Некоторые исследователи (Moreno-Torres et al., 2022) пытались проанализировать эффективность показателя RDW для прогнозирования исхода ОРДС при COVID-19. Действительно, поскольку RDW может отражать системную ак-

тивность IL-6, а анизоцитоз представляет собой ингибирование эритропоэза, обусловленное гипервоспалительным фоном, RDW прогнозирует смертность от ОРДС, связанного с COVID-19, и отражает гипервоспалительный фон и эффекты цитокинов, в частности IL-6.

С неблагоприятным прогнозом при COVID-19 связаны и более высокие уровни D-димера, лактатдегидрогеназы и ферритина. При сортировке в отделении неотложной помощи проанализировано (Algassim et al., 2021) влияние начальных уровней гемоглобина на тяжесть и клиническое течение COVID-19 при заболевании, сопровождающемся острым воспалением и нарушением оксигенации. В исследование были включены все взрослые пациенты (всего 601), поступившие в больницу и нуждавшиеся в госпитализации или изоляции в отделении. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), уровень гемоглобина был ниже, чем у пациентов, поступивших за пределы ОИТ, и в начальный период (12.84 г/дл против 13.31 г/дл, $p = 0.026$), и в течение курса госпитализации; распространенность анемии (<12.5 г/дл) составляла 65% у пациентов, поступивших в ОИТ, против 43% у пациентов, не находившихся в ОИТ. У пациентов с анемией в ОИТ смертность была выше, чем у пациентов без анемии в ОИТ. Прямая реакция агглютинации для всех пациентов с анемией показала, что 14.7% пациентов в ОИТ и 9% пациентов вне ОИТ имели АИГА. Пациенты с АИГА имели значительно большую продолжительность пребывания в стационаре, по сравнению с пациентами с анемией без АИГА. Более низкий уровень гемоглобина при поступлении в больницу может быть потенциальным показателем тяжести COVID-19 (Algassim et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала поворотным пунктом в истории человечества во многих отношениях, начиная с кардинального изменения образа жизни. Также жизненная необходимость и научный интерес спровоцировали лавинообразный рост числа исследований и обогащение знаний о вирусной инфекции и ее последствиях. Высокая патогенность и скорость распространения вируса требуют громадных усилий для борьбы с этим заболеванием.

Высокий уровень инфекционности SARS-CoV-2 может быть связан с его способностью проникать в клетку-хозяина через группу рецепторов на клеточной поверхности. Именно эти рецепторы стали потенциальными мишенями для разработки новых терапевтических

средств против SARS-CoV-2. Помимо прямого повреждения клеток, вызванного вирусом, участие многофункциональных рецепторов хозяина в патологическом взаимодействии может нарушать их исходную функцию. Функциональная дисрегуляция рецепторов, скорее всего, становится причиной усиления провоспалительных каскадов хозяина, полиорганной дисфункции и повреждения сосудов головного мозга — главных виновников смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

В настоящее время уделяется значительное внимание разработке эффективных методов лечения, основанных на факторах проникновения вируса, и несколько таких методов проходят клинические испытания. Быстрое распространение штаммов и появление новых вариантов, проведение трансляционных исследований, подробно описывающих альтернативные пути проникновения вируса, диктуют необходимость быстро переводить результаты исследований в клиническую практику для более эффективного контроля пандемии (Alipoor, Mirsaedi, 2022). Поскольку вирус должен жить и размножаться, используя хозяина, предполагается (Lecerf et al., 2015), что процессинг микроРНК должен поддерживаться строгим контролем, чтобы обеспечить экспрессию собственного гена и предотвратить механизмы защиты хозяина, которые могут его разрушить.

Анализ многочисленных публикаций обнаруживает новое видение механизма действия SARS-CoV-2, который может эффективно действовать через функции гема. Известно, что гемолиз является фактором тяжести сепсиса, в частности при COVID-19, однако антигемолизная терапия в клинических условиях не применялась. Поэтому некоторые авторы (Ousaka, Nishibori, 2022b) предлагают рассматривать гемолиз в качестве новой терапевтической мишени при COVID-19, поскольку тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусный сепсис с характерным быстрым ухудшением течения ОРДС и тромбоэмболии.

Все эти исследования направлены на то, чтобы побудить молекулярных биологов и вирусологов определить новые потенциальные мишени терапевтических стратегий против SARS-CoV-2.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова по фундаментальной теме №121032300076-33 “Регуляторы свертывающей и противосвертывающей систем организма в норме и при патологии”.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При проведении экспериментов на животных соблюдались все этические принципы и нормативные документы, рекомендованные Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Ч. 1. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. СПб.: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2020. С. 1–18.
- Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиол. наук. 2013. № 4. С. 88–102.
- Голубева М.Г. Осмотическая резистентность эритроцитов, методы определения и коррекции, значение при различных патологиях // Успехи соврем. биол. 2019. Т. 139 (5). С. 446–456.
- Голубева М.Г. Роль Р-селектина в развитии нарушений гемостаза при COVID-19 // Успехи соврем. биол. 2022. Т. 142 (2). С. 175–183.
- Голубева М.Г. Роль гаптоглобина в защите организма от токсического действия внеклеточного гемоглобина // Успехи соврем. биол. 2023. Т. 143 (2). С. 114–122.
- Смирнов В.С., Толоян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфек. иммун. 2020. Т. 10 (2). С. 259–268.
- Abbas Y.M., Toye A.M., Rubinstein J.L., Reithmeier R.A.F. Band 3 function and dysfunction in a structural context // Curr. Opin. Hematol. 2018. V. 25 (3). P. 163–170.
- Abdelhafez M. Protective and therapeutic potentials of HDL and ApoA1 in COVID-19 elderly and chronic illness patients // Bull. Natl. Res. Cent. 2022. V. 46. P. 222.
- Abrahams L. COVID-19: acquired acute porphyria hypothesis. 2020. <https://doi.org/10.31219/osf.io/4wkyfccc>
- Adamzik M., Hamburger T., Petrat F. et al. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome // Crit. Care. 2012. V. 16 (4). P. R125.
- Akhter N., Ahmad S., Alzahrani F.A. et al. Impact of COVID-19 on the cerebrovascular system and the prevention of RBC lysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. V. 24 (19). P. 10267–10278.
- Algassim A.A., Elghazaly A.A., Alnahdi A.S. et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection // Ann. Hematol. 2021. V. 100. P. 37–43.
- Alipoor S., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor // Mol. Biol. Rep. 2022. V. 49 (11). P. 10715–10727.

- Alipoor S.D., Mortaz E., Jamaati H. et al.* COVID-19: molecular and cellular response // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021a. V. 11. P. 563085.
- Alipoor S.D., Mortaz E., Varahram M. et al.* The immunopathogenesis of neuroinvasive lesions of SARS-CoV-2 infection in COVID-19 patients // *Front. Neurol.* 2021b. V. 12. P. 697079.
- Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A., Kaushik A. et al.* Hemolytic anemia in COVID-19 // *Ann. Hematol.* 2022. V. 101 (9). P. 1887–1895.
- Aoki T.* A comprehensive review of our current understanding of red blood cell (RBC) glycoproteins // *Membranes.* 2017. V. 7 (4). P. 56.
- Ascenzi P., Bocedi A., Visca P. et al.* Hemoglobin and heme scavenging // *IUBMB Life.* 2005. V. 57 (11). P. 749–759.
- Ashouri R., Fangman M., Burris A. et al.* Critical role hemopexin mediated cytoprotection in the pathophysiology of sickle cell disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (12). P. 6408.
- Aydemir D., Dağlıoğlu G., Candevir A. et al.* COVID-19 may enhance risk of thrombosis and hemolysis in the G6PD deficient patients // *Nucl. Nucleot. Nucl. Acids.* 2021. V. 40. P. 505–517.
- Böning D., Kuebler W., Bloch W.* The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021. V. 321. P. L349–L357.
- Brzeszczynska J., Gwozdziński K.* Nitric oxide induced oxidative changes in erythrocyte membrane components // *Cell Biol. Int.* 2008. V. 32 (1). P. 114–120.
- Cameron K., Rozano L., Falasca M., Mancera R.L.* Does the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain interact effectively with the DPP4 (CD26) receptor? A molecular docking study // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (13). P. 7001.
- Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L. et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science.* 2020. V. 370 (6518). P. 856–860.
- Carbajo-Lozoya J., Ma-Lauer Y., Malešević M. et al.* Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir // *Virus Res.* 2014. V. 184. P. 44–53.
- Chen K., Popel A.S.* Nitric oxide production pathways in erythrocytes and plasma // *Biorheology.* 2009. V. 46 (2). P. 107–119.
- Chen L., Mehta J.* Evidence for the presence of L-arginine–nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effect of red blood cells on platelet function // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. V. 32 (1). P. 57–61.
- Chen Z., Mi L., Xu J. et al.* Function of HA18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191. P. 755–760.
- Cosic I., Cosic D., Loncarevic I.* RRM prediction of erythrocyte Band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus // *Appl. Sci.* 2020. V. 10 (11). P. 4053.
- Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // *Science.* 2020. V. 370 (6518). P. 861–865.
- Deuel J., Schaer C., Boretti F.S. et al.* Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering heme toxicity response // *Cell Death Dis.* 2016. V. 7 (1). P. e2064.
- Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M.* Mechanisms of hemolysis during sepsis // *Inflammation.* 2018. V. 41 (5). P. 1569–1581.
- Etzerodt A., Moestrup S.K.* CD163 and inflammation: biological, diagnostic and therapeutic aspects // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 18 (17). P. 2352–2363.
- Faghihi H.* CD147 as an alternative binding site for the spike protein on the surface of SARS-CoV-2 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24. P. 11992–11994.
- Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E. et al.* Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection // *JAMA Netw. Open.* 2020. V. 3. P. e2022058.
- Griffiths S., Clark J., Adamides A.A., Ziogas J.* The role of haptoglobin and hemopexin in the prevention of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a review of current literature // *Neurosurg. Rev.* 2020. V. 43 (5). P. 1273–1288.
- Guo H.-F., Kooi C.W.V.* Neuropilin function as an essential cell surface receptor // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290 (49). P. 29120–29126.
- Hamburger T., Broecker-Preuss M., Hartmann M. et al.* Effects of glycine, pyruvate, resveratrol, and nitrite on tissue injury and cytokine response in endotoxemic rats // *J. Surg. Res.* 2013. V. 183. P. e7–e21.
- Hartmann M., De Groot H.* Cell-free hemoglobin: a new player in sepsis pathophysiology // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41 (8). P. e186–e189.
- Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A. et al.* Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020. V. 16. P. 1109–1119.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. V. 181 (2). P. 271–280.
- Hvidberg V., Manieki M.B., Jacobsen C. et al.* Identification of the receptor scavenging hemopexin–heme complexes // *Blood.* 2005. V. 106 (7). P. 2572–2579.
- Janz D.R., Ware L.B.* The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS // *J. Intensive Care.* 2015. V. 3. P. 20.
- Janz D.R., Bastarache J.A., Peterson J.F. et al.* Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: an observational study // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41. P. 784–790.
- Jobe A., Vijayan R.* Neuropilins: C-end rule peptides and their association with nociception and COVID-19 // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. V. 19. P. 1889–1895.

- Kai H., Kai M.* Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19 // *Hypertens. Res.* 2020. V. 43 (7). P. 648–654.
- Kichloo A., Dettloff K., Aljadah M. et al.* COVID-19 and hypercoagulability: a review // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020. V. 26. P. 1076029620962853.
- Kirtipal N., Kumar S., Dubey S.K. et al.* Understanding on the possible routes for SARS-CoV-2 invasion via ACE2 in the host linked with multiple organs damage // *Infect. Genet. Evol.* 2022. V. 99. P. 105254.
- Kowal K., Silver R., Stawińska E. et al.* CD163 and its role in inflammation // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011. V. 49 (3). P. 365–374.
- Kumar S., Thambiraja T.S., Karuppanan K., Subramaniam G.* Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: a comparative computational study of spike protein // *J. Med. Virol.* 2022. V. 94. P. 1641–1649.
- Lansink M.O., Görlinger K., Hartmann M. et al.* Melatonin does not affect disseminated intravascular coagulation but diminishes decreases in platelet count during subacute endotoxaemia in rats // *Thromb. Res.* 2016. V. 139. P. 38–43.
- Larsen R., Gozzelino R., Jeney V. et al.* A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis // *Sci. Transl. Med.* 2010. V. 2. P. 51ra71.
- Lecerf M., Scheel T., Pashov A.D. et al.* Prevalence and gene characteristics of antibodies with cofactor-induced HIV-1 specificity // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. P. 5203–5213.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.* 2003. V. 426 (6965). P. 450–454.
- Lippi G., Mattiuzzi C.* Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020. V. 42. P. 116–117.
- Loh D.* The potential of melatonin in the prevention and attenuation of oxidative hemolysis and myocardial injury from CD147 SARS-CoV-2 spike protein receptor binding // *Melatonin Res.* 2020. V. 3 (3). P. 380–416.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 565–574.
- Luo C., Luo H., Zheng S. et al.* Nucleocapsid protein of SARS coronavirus tightly binds to human cyclophilin A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 321. P. 557–565.
- Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T. et al.* The role of neuropilin-1 in COVID-19 // *PLoS Pathog.* 2021. V. 17. P. e1009153.
- Mendonça M., Cruss K., Pinheiro D. et al.* Dysregulation in erythrocyte dynamics caused SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19 // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2022. V. 44 (2). P. 235–245.
- Mlcochova P., Kemp S.A., Dhar M.S. et al.* SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variants replication and immune evasion // *Nature.* 2021. V. 599. P. 114–119.
- Moreno-Torres V., Sánchez-Chica E., Castejón R. et al.* Red blood cell distribution width as a marker of hyperinflammation and mortality in COVID-19 // *Ann. Palliat. Med.* 2022. V. 11. P. 2609–2621.
- Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M. et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology.* 2015. V. 485. P. 330–339.
- Nishibori M.* Novel aspects of sepsis pathophysiology: NETs, plasma glycoproteins, endotheliopathy and COVID-19 // *J. Pharmacol. Sci.* 2022. V. 150 (1). P. 9–20.
- Osti N., Ceolan J., Piccoli P. et al.* Acute hemolysis by cold antibody during SARS-CoV-2 infection in a patient with Evans syndrome: a case report and literature review // *Blood Transfus.* 2022. V. 20 (2). P. 168–172.
- Ousaka D., Nishibori M.* A new approach to combat the sepsis including COVID-19 by accelerating detoxification of hemolysis-related DAMPs // *Nihon Yakuriga-ku zasshi.* 2022a. V. 157 (6). P. 422–425.
- Ousaka D., Nishibori M.* Is hemolysis a novel therapeutic target in COVID-19? // *Front. Immunol.* 2022b. V. 13. P. 956671.
- Papandopoulos C., Spourita E., Tentes I. et al.* Red blood cell malfunction in COVID-19 molecular mechanisms and therapeutic targets // *Viral Immunol.* 2022. V. 35 (10). P. 649–652.
- Pennings G.J., Kritharides L.* CD147 in cardiovascular disease and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2014. V. 40. P. 747–755.
- Pia L., Rowland-Jones S.* Omicron entry route // *Nat. Rev. Immunol.* 2022. V. 22 (3). P. 144.
- Pita Zapata E., Sarmiento Penide A., Bautista Guillén B.* Massive intravascular hemolysis secondary to sepsis due to *Clostridium perfringens* // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2010. V. 57 (3). P. 314–316.
- Pushkarsky T., Zybarth D., Dubrovsky L. et al.* CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A // *PNAS USA.* 2001. V. 98 (11). P. 6360–6365.
- Rapozzi V., Juarranz A., Habib A. et al.* Is haem the real target of COVID-19? // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021. V. 35. P. 102381.
- Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al.* Nitric oxide: clinical applications in critically ill patients // *Nitric Oxide.* 2022. V. 121. P. 20–33.
- Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E. et al.* Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease // *Nat. Med.* 2002. V. 8 (12). P. 1383–1389.
- Roy S., Bag A.K., Singh R.K. et al.* Multifaceted role of neurothelin's in the immune system: potential targets for immunotherapy // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 1228.

- Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93 (2). P. 1164–1176.
- Saphire A., Bobardt M.D., Gallay P.A. Human immunodeficiency virus type 1 hijacks host cyclophilin A for its attachment to target cells // *Immunol. Res.* 2000. V. 21. P. 211–217.
- Schaer C.A., Deuel J.W., Bittermann A.G. et al. Mechanisms of haptoglobin protection against hemoglobin peroxidation triggered endothelial damage // *Cell Death Differ.* 2013. V. 20 (11). P. 1569–1579.
- Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2 // *Lung.* 2020. V. 198. P. 867–877.
- Shver C.M., Upchurch C.P., Janz D.R. et al. Cell-free hemoglobin: a novel mediator of acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. V. 310. P. L532–L541.
- Su W.-L., Lin C.-P., Hang H.-C. et al. Desaturation and heme elevation during COVID-19 infection: a potential prognostic factor of heme oxygenase-1 // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021. V. 54. P. 113–116.
- Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. V. 17. P. 613–620.
- Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients // *J. Proteome Res.* 2020. V. 19. P. 4455–4469.
- Vallelian F., Buehler P., Schaer D. Hemolysis, free hemoglobin toxicity, and scavenger protein therapeutics // *Blood.* 2022. V. 140 (17). P. 1837–1844.
- van Avondt K., Nur E., Zeerleder S. Mechanisms of hemolysis-induced kidney injury // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. V. 15 (11). P. 671–692.
- Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. V. 9 (1). P. 601–604.
- Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. V. 76. P. 14–20.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. V. 323. P. 1061–1069.
- Wang H.-B., Zhang H., Zhang J.-P. et al. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6240.
- Wang K., Chen W., Zhang Z. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020a. V. 5 (1). P. 283.
- Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv.* 2020b. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
- Wang Q., Qi J., Yuan Y. et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26 // *Cell Host Microbe.* 2014. V. 16 (3). P. 328–337.
- Wang R., Shen Q., Li X. et al. Efficacy of inverso isomer of CendR peptide on tumor tissue penetration // *Acta Pharm. Sin. B.* 2018. V. 8 (5). P. 825–832.
- WHO. 2021. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020. V. 579. P. 265–269.
- Yurchenko V., Constant S., Eisenmesser E., Bukrinsky M. Cyclophilin–CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. V. 160 (3). P. 305–317.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1054–1062.
- Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. V. 14 (2). P. 185–192.

Changes in Erythrocytes and their Degradation Products under the Influence of the SARS-CoV-2

M. G. Golubeva*

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

*e-mail: Mgolubeva46@mail.ru

This review presents modern domestic and foreign literature data on the effect of the SARS-CoV-2 on red blood cells in COVID-19 and on the effect of the resulting erythrocyte degradation products on the body. The mechanisms of detoxification of these products and the possibility of considering them as biomarkers of this severe disease, as well as therapeutic targets for combating it, are considered in detail.

Keywords: COVID-19, red blood cells, heme, free hemoglobin, SARS-CoV-2 receptors

УДК 618.33

СИНДРОМ СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА: ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

© 2024 г. Е. Р. Фролова¹*, К. А. Гладкова¹, У. Н. Туманова¹, В. А. Сакало¹, А. И. Щеголев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

*e-mail: kattirella@gmail.com

Поступила в редакцию 13.11.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Монохориальные диамниотические двойни имеют более высокий риск перинатальных осложнений, чем дихориальные двойни и плоды при одноплодной беременности. Одним из осложнений многоплодной беременности является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), частота которого варьирует от 10 до 25%. Современные представления о патогенезе ССЗРП указывают на его многофакторный характер, включающий нарушения инвазии трофобласта, васкуло- и ангиогенеза, гестационное формирование плаценты с дискордантным разделением межблизнецовых территорий и несбалансированным кровотоком по межплодным анастомозам, окислительный стресс, дисбаланс факторов роста, изменения метаболомного профиля пуповинной крови и ткани плаценты. Выяснение факторов риска и звеньев патогенеза ССЗРП лежит в основе определения диагностических маркеров, разработки оптимальной тактики ведения беременности и прогнозирования перинатального исхода.

Ключевые слова: плацента, монохориальная диамниотическая двойня, синдром селективной задержки роста плода, патогенез

DOI: 10.31857/S0042132424020066, **EDN:** RHMSQE

ВВЕДЕНИЕ

Особое место среди патологических состояний в акушерстве занимают специфические осложнения монохориального многоплодия. Беременность монохориальной двойней характеризуется повышенным риском преждевременных родов, а перинатальный исход определяется гестационным возрастом при рождении. При этом частота неврологических осложнений у монохориальных близнецов в 4–5 раз выше, по сравнению с дихориальными, и в 25–30 раз выше, по сравнению с детьми, рожденными при одноплодной беременности (Morikawa et al., 2012; Nakayama et al., 2012). Перинатальная смертность при беременности монохориальной двойней в 2 раза выше, чем при беременности дихориальной двойней, и в 4 раза выше, чем при одноплодной беременности (Lewi et al., 2003).

Ведущим фактором высокой перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости при многоплодии является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), частота которого варьирует от 10 до 25% (Valsky et al., 2010; Mori-

kawa et al., 2012; Nakayama et al., 2012; Oldenburg et al., 2012; Townsend et al., 2019). Своевременная диагностика и динамический контроль за состоянием плодов определяют оптимальную тактику ведения и последующего родоразрешения, что позволяет достичь благоприятного исхода беременности, выживаемости и снижения заболеваемости близнецов (Гладкова и др., 2023).

ССЗРП определяется как отклонение массоростовых показателей одного из плодов, которое констатируется на основании двух последовательных эхографических фетометрий, выполненных с периодичностью один раз в две недели, при которых выявлено: отклонение предполагаемой массы (ПМП) одного из плодов менее 10-го перцентилля, и/или разница окружностей животов близнецов более 10%, и/или изменение кровотока в артерии пуповины. Дискордантность ПМП вычисляется по формуле: $(\text{масса большего плода} - \text{масса меньшего плода}) \div \text{масса большего плода} \times 100$ (Valsky et al., 2010).

ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Как известно, плацента играет ключевую роль в регуляции взаимодействия матери и плода, являясь посредником между плодом и материнской средой, регулирует обмен питательных веществ между матерью и плодом, обеспечивает взаимодействие с материнской иммунной системой и действует как нейроэндокринный орган для развивающегося плода (Щеголев и др., 2010; Green et al., 2016).

Нарушения структуры и функции плаценты лежат в основе различных осложнений беременности и родов, включая гибель плода, мертворождение, неонатальную и материнскую смерть (Туманова и др., 2017). Более того, развивающиеся поражения плаценты нередко носят множественный характер. Аналогичные патологии могут проявляться и при последующих беременностях (Щеголев, 2016; Щеголев и др., 2023).

Согласно современным представлениям, патогенез ССЗРП является многофакторным, включающим нарушения инвазии трофобласта, васкуло- и ангиогенеза, гестационное формирование плаценты с дискордантным разделением межблизнецовых территорий и несбалансированным кровотоком по межплодным анастомозам.

При изучении 449 двойных плацент установлена (Groene et al., 2022) значимая положительная корреляция между разницей плацентарных площадок и дискордантностью массы тела новорожденных. Примечательно, что если задержка роста одного из плодов выявлена в сроке гестации до 20 недель, то дискордантность плацентарных площадок более выражена, чем при данном синдроме, возникшем после 26-й недели гестации (Lewi et al., 2008).

В результате макроскопического исследования плацент выявлено (Nikkels et al., 2008), что дискордантный рост дихориальных близнецов характеризуется различиями в массе или поражениями паренхимы плаценты, тогда как дискордантность новорожденных из монохориальной двойни связана в основном с наличием сосудистых анастомозов в плаценте. Нами ранее показано, что монохориальные плаценты в наблюдениях с ССЗРП характеризуются более частым оболочечным прикреплением пуповин и относительно меньшим расстоянием между ними (Фролова и др., 2023). Примечательно, что более низкая масса плаценты, а также патология пуповины в виде ее гиперизвитости, оболочечного и краевого прикрепления также чаще встречаются в наблюдениях задержки роста пло-

да и при одноплодной беременности (Щеголев, Туманова, 2017).

Основными причинами патологии плода, приводящей к его гибели, считаются нарушения кровотока в сосудах пуповины и расстройства кровообращения в самой плаценте: как в материнской, так и в плодной ее части. Именно поражения плаценты и пуповины наиболее часто фигурируют в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти в качестве состояний, обусловивших мертворождение и раннюю неонатальную смерть (Щеголев и др., 2013, 2014).

На данный момент наиболее достоверные и объективные свидетельства состояния плаценты позволяют получить пренатальное УЗИ кровотока в сосудах пуповины и плаценты у беременной и морфологический анализ особенностей васкуляризации материнской и плодной частей плаценты после родов. Морфологическая оценка васкуляризации плаценты, отражающая выраженность обменных процессов между плодом и матерью, основана в первую очередь на количестве и размерах капилляров в терминальных ворсинах (Щеголев и др., 2018; Shchyogolev et al., 2012).

На основе данных доплерографии и морфологического анализа особенностей кровоснабжения монохориальных плацент и плодов-близнецов, ССЗРП подразделяют на три типа (Kozinszky, Surányi, 2023) (табл. 1).

Наиболее часто встречается I тип, доля которого, по данным разных авторов, составляет 29–63.5% (Groene et al., 2019; Monaghan et al., 2019; Kozinszky, Surányi, 2023). II тип регистрируется в 22.4–36.5% случаев (Groene et al., 2019; Monaghan et al., 2019), III тип – в 48% (Gratacós et al., 2007; Groene et al., 2019).

Большой гестационный срок на момент родоразрешения характерен для ССЗРП I типа (от 33.0 до 36.0 недель беременности), по сравнению со II (между 27.6 и 32.4 неделями) и III типом (между 28.3 и 33.8 неделями). Неонатальная смертность составляет до 10% при I типе, до 38% – при II и до 17% – при III (Glinianaia et al., 2019; El Emrani et al., 2022). Новорожденные с ССЗРП II и III типов подвержены высокому риску неврологических осложнений вследствие аномального внутриутробного развития и недоношенности, что представляет собой и повышенный риск долгосрочных нарушений нервно-психического развития (Salmaso et al., 2014).

Нередко при ССЗРП выявляется аномальная ангиоархитектоника плаценты меньшего близнеца в сочетании с краевым или оболочечным

Таблица 1. Характеристика типов ССЗРП при монохориальной двойне

Тип ССЗРП	УЗ характеристика	Гистология плаценты	Клиника
I тип	Нормальный кровоток в артериях пуповины обоих плодов	Неравное разделение плаценты. Анастомозов нет или присутствуют малые (<2 мм) АА-анастомозы	Хороший прогноз с очень низким риском и внутриутробной гибели плода, и неврологических осложнений у новорожденного. Родоразрешение в 33–36 недель гестации
II тип	Нормальный кровоток в артерии пуповины большего плода, нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины меньшего плода	Большая разница площадей плацентарных территорий. Наличие в плаценте капиллярных анастомозов, малое количество крупных (>2 мм) АА-анастомозов	Крайне неблагоприятный перинатальный прогноз. Высокий риск ухудшения состояния или внутриутробной гибели плода с ССЗРП. Низкий риск неврологических нарушений у большего плода. Родоразрешение обычно в 27–32 недель
III тип	Интермитентный кровоток (нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины, периодически сменяющийся положительным диастолическим кровотоком) у меньшего плода и нормальный кровоток у большего плода	Значительный дисбаланс плацентарных площадок. Между двумя плацентарными территориями большое количество АА-анастомозов различного диаметра, преобладают АА-анастомозы, которые в значительной степени компенсируют территориальный дисбаланс	Низкий риск гипоксически-ишемических поражений, риск развития ВЖК у близнеца с ССЗРП (10–15%). Риск церебральных нарушений у большего близнеца (15%). Роды в 28–34 недель

Примечание: АА – артерио-артериальные, ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

прикреплением пуповины. По мнению ряда авторов, различия в плацентарных территориях лежат в основе замедления роста плода, а сосудистые анастомозы играют важную роль в определении прогноза ССЗРП (Wang et al., 2022).

Недостаточная перфузия закономерно может привести к ишемии, гипоксии и реперфузии, что вызывает избыточный окислительный стресс в плацентарной части плода меньшего размера. Плод с ССЗРП постоянно находится в состоянии гипоксии из-за нарушения перфузии в его плацентарной доле, однако ишемия и недостаток кислорода могут компенсироваться за счет междолевых анастомозов, по которым происходит сброс крови от одного плода к другому (Sun et al., 2016).

Другой фактор, в значительной степени влияющий на возникновение ССЗРП, – наличие сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте (Lewi et al., 2007). Выделяют три типа анастомозов: от артерии к артерии (АА), от вены

к вене (VV) и от артерии к вене (AV). Анастомозы АА и VV образуют обычно прямые соединения на поверхности хорионической пластины и являются двунаправленными. Однонаправленные анастомозы от артерии к вене (AV) расположены, как правило, в толще плацентарной ткани (Туманова и др., 2017).

Выявлено (Nikkels et al., 2008), что частота внутриутробной гибели при монохориальной диамниотической двойне наиболее высока (в 42% случаев) при отсутствии АА-анастомоза и наименее (в 15%) – при наличии АА-анастомоза. При гибели обоих плодов в плаценте определяется АА-анастомоз большого диаметра. Если же беременность осложнена смертью одного из плодов, то чаще обнаруживается VV-анастомоз (Mayhew et al., 2004).

На настоящий момент наиболее надежной последовательностью морфологического анализа плаценты следует считать ее КТ-исследование с введением контрастно-красящих смесей с

последующим построением 3D-моделей сосудов плаценты и спектральных цветовых карт — совокупность этих методов позволяет изучить особенности ангиоархитектоники плаценты, установить тип и размеры выявленных анастомозов (Shchegolev et al., 2020).

Более того, морфологическое изучение структуры и сосудистой системы плаценты позволяет не только конкретизировать феноменологию нарушений, но и определить этиологию многих патологий плода, в частности ССЗРП и фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) (Низяева и др., 2014; Щеголев и др., 2020; Фролова и др., 2023).

Для получения объективных показателей проведен (Wee et al., 2006) морфометрический анализ ворсинок плацент при монохориальной двойне. В плаценте плода-донора авторами отмечены более низкие средние значения диаметра терминальных ворсин и размеров капилляров, меньшая степень васкуляризации, по сравнению с плацентой плода-реципиента. В ткани плаценты плода-донора также наблюдаются более выраженные отложения периворсинкового фибрина, большее количество синцитиальных узелков, инфаркты и гиперваскуляризация ворсин (Kumazaki et al., 2002).

Аналогичные изменения отмечаются в терминальных ворсинах плаценты плода с задержкой роста при отсутствии ФФТС и не фиксируются в плаценте плода соответствующего гестационного возраста (Kumazaki et al., 2002). В наблюдениях ФФТС в плаценте плода-донора также обнаружены признаки незрелости ворсин (Emmrich, 1992), при этом дистальная незрелость ворсин описана при синдроме обратной артериальной перфузии (Steffensen et al., 2008). Однако морфометрические показатели не имеют значимых различий в двух плацентарных территориях в монохориальной двойне без признаков ФФТС (Wee et al., 2006), что, видимо, обусловлено функционирующими AV-анастомозами.

В литературе имеются указания о сочетании плодной тромботической васкулопатии с рядом перинатальных и неонатальных осложнений, в частности с нарушениями частоты сердечных сокращений плода, мертворождением, асфиксией при рождении и неонатальной коагулопатией (Щеголев, Серов, 2019; Redline, Rappin, 1995). Частота тромботической васкулопатии плода высоко коррелирует (Chan et al., 2010) с ССЗРП в монохориальных плацентах и не имеет корреляций в случаях дихориальных плацент. При этом тромбоз плодного компартмента ворсин плаценты также не коррелирует с наличием ФФТС и сосудистых анастомозов плаценты.

Изучая патогенез ССЗРП, нельзя ограничиваться только макроскопическим и микроскопическим исследованиями плаценты. Монохориальная двойня представляет собой уникальную возможность изучения взаимосвязи роста плодов и молекулярно-биологических особенностей плаценты в условиях единого генетического фона близнецов и материнской среды.

Несомненно, важная роль в развитии плодов принадлежит слаженному временному и пространственному взаимодействию различных факторов роста в структурах плаценты. Действительно, нормальное развитие ворсинкового дерева плаценты регулируется целым рядом факторов роста: сосудисто-эндотелиальным VEGF (vascular endothelial growth factor), плацентарным PIGF (placental growth factor), инсулиноподобным IGF (insulin-like growth factor), эпидермальным EGF (epidermal growth factor), трансформирующим фактором роста бета TGF- β (transforming growth factor beta) (Павлов и др., 2010, 2011; Jackson et al., 1994). При этом проведение иммуногистохимического анализа как компонента морфологического исследования позволяет не только оценить уровни экспрессии изучаемых факторов роста, но и определить вклад в их продукцию конкретных структур плаценты, в частности элементов материнской и плодной части плаценты (Ходжаева и др., 2015; Dubova et al., 2013).

Так, VEGF, являющийся выраженным проангиогенным фактором, ответствен за формирование и рост предшественников и самих эндотелиальных клеток, образование ангиогенных тяжей и сосудистой сети ворсин плаценты (Ferrara et al., 1992). Наличие VEGF отмечено в цитотрофобластах ворсин в первом триместре и в синцитиотрофобласте в последующие сроки беременности (Jackson et al., 1994; Clark et al., 1996). Иммуногистохимическими методами установлено, что наиболее выраженная экспрессия VEGF-A и VEGFR-2 (vascular endothelial growth-factor receptor-2) наблюдается на ранних сроках гестации, в последующие сроки уровень их уменьшается (Kumazaki et al., 2002; Ali et al., 2010).

В свою очередь, PIGF локализуется в синцитиотрофобласте ворсин (Vuorela et al., 1997) и в средней оболочке крупных стволых сосудов (Khalilq et al., 1996). PIGF регулирует (Maglione et al., 1991) процессы роста и дифференцировки трофобласта, а также его инвазию в децидуальную оболочку матки. Отмечено повышение экспрессии VEGFR-1 и PIGF на поздних сроках беременности (Kumazaki et al., 2002).

Установлено, что перепроизводство антагониста VEGF — растворимой fms-подобной ти-

розинкиназы 1 sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) считается основной причиной развития изменений в плаценте, приводящих к плацентарной недостаточности (Zhou et al., 2002; Roberts, Rajakumar, 2009).

Ожидается, что беременность, осложненная ФФТС и ССЗРП, будет сопровождаться нарушениями экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов роста. Уровни VEGF (Morine et al., 2008) в сыворотке крови пупочных вен плодов-близнецов в случаях ФФТС и ССЗРП, как правило, выше показателей контрольной группы и значимо не отличаются у обоих плодов. Экспрессия же мРНК и содержание белка PlGF незначительны, вероятно, из-за усиления процессов ангиогенеза в ответ на гипоперфузию плаценты (Kumazaki et al., 2002).

Результаты сравнительного анализа плацент при беременности с ФФТС у разных авторов отличаются: в одних исследованиях (Kumazaki et al., 2002; Morine et al., 2008) показано, что экспрессия VEGF в плаценте донора значительно выше, чем в контрольной группе, но аналогична таковой в плаценте реципиента; в других (Galea et al., 2008) – выявлено, что экспрессия VEGF значительно выше в плаценте реципиента, по сравнению с плацентой донора. Ведущим фактором, вызывающим повышение уровня VEGF, считается развитие гипоксии (Pe'er et al., 1995). Экспрессия VEGF плацентарных частей плодов доноров и реципиентов может различаться в зависимости от индивидуального состояния плаценты, обусловленного изменениями кровотока и выраженностью ФФТС.

Предполагается (Rana et al., 2022), что более высокие уровни sFlt1 и растворимого эндоглина sENG (soluble endoglin) при сниженном уровне PlGF в наблюдениях ФФТС и ССЗРП указывают на то, что данные синдромы возникли вследствие ангиогенного дисбаланса. Следует также отметить, что более высокие уровни sFlt1, и соотношения sFlt1/PlGF у беременных двойней с благополучным исходом, по сравнению с одноплодной беременностью, могут быть связаны с большей массой плаценты или с относительной гипоксией плаценты (Dröge et al., 2015).

Индукцируемый гипоксией фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) регулирует пролиферацию, апоптоз и толерантность клеток к гипоксии (Ge et al., 2018). HIF-1 α – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией, представляет собой гетеродимер, состоящий из кислород-чувствительной субъединицы α и альтернативной активной субъединицы β , опосредующей клеточные ответы на гипоксию путем транскрипционной активации ряда генов (Semenza, 2004; Huang et al., 2010; Brocato et al., 2014).

В наблюдениях (Zhang et al., 2015) беременности с ССЗРП экспрессия HIF-1 повышена в плаценте меньшего плода. В условиях гипоксии HIF-1 α связывается с гипоксически-чувствительным элементом HRE (hypoxia-response element) в промоторе мРНК-210 и индуцирует его экспрессию. Показано (Zhang et al., 2015), что уровень мРНК HIF-1 α значительно выше в плацентарных долях близнецов с ССЗРП, чем в плацентах близнецов без ССЗРП.

Предполагается, что повышенная экспрессия мРНК-210-3p коррелирует с относительно более высоким уровнем HIF-1 α в плацентарной доле плода с ССЗРП, способствуя диссонансу роста монозиготных близнецов. На основании проведенных исследований (Yang et al., 2011) сделано заключение, что на ранних сроках формирования монохориальной плаценты может развиться избыточная экспрессия HIF-1 α , VEGF и VEGFR-1, что в свою очередь влияет на ангиогенез и может быть причиной развития ФФТС или ССЗРП.

Развитие гипоксии закономерно отражается на процессах окислительного стресса и, соответственно, на его компонентах. Действительно, при монохориальной беременности в ткани плаценты плода с ССЗРП выявлены более высокие показатели окислительного стресса: содержания малонового диальдегида, активности 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG) и циклооксигеназы-2 (COX-2) (Zhang et al., 2015; Meng et al., 2020). Вследствие этого в плаценте (Lee H.C. et al., 2000) и в сыворотке крови плода с ССЗРП (Chang et al., 2013) отмечается более высокое содержание митохондриальной ДНК (мтДНК), репликация которой зависит от уровня окислительного стресса. В то же время снижение активности гемоксигеназы 1 (HMOX1) – основного антиоксиданта, защищающего клетки от окислительного стресса, – сопряжено с осложнениями беременности – с преэклампсией и ССЗРП (Levytska et al., 2013).

Гормон лептин, участвующий в энергетическом обмене, также играет роль в нарушениях функционирования плаценты. Результаты исследования (Schrey et al., 2013) показали, что экспрессия мРНК генов ангиогенных белков *Flt-1*, *Eng* и лептина повышена в плацентарной площадке плода с задержкой роста. По мнению ряда авторов (Galea et al., 2008; Schrey et al., 2013), нарушение начального развития плаценты, приводящее к плацентарной дисфункции, может быть вызвано повышенной экспрессией лептина. Кроме того, лептин участвует в регуляции целого ряда плацентарных и метаболических функций, включая пролиферацию клеток (Cameo et al., 2003) и транспорт питательных ве-

шеств через плаценту с помощью аминокислот (Parrott et al., 2007).

Связь между ССЗРП и заболеваниями, развивающимися у взрослых, считается результатом программирования плода, при котором адаптивные механизмы плода задают пути регуляции метаболизма в ответ на факторы окружающей среды, например ограниченное питание (Barker, 1990; Morley et al., 2003; Gluckman et al., 2007).

Литературные данные (He et al., 2016; Ma et al., 2018; Li et al., 2019) свидетельствуют также о том, что эпигенетические факторы: микроРНК, импринтированные гены или метилирование ДНК – могут принимать участие в нарушениях плацентации. Эпигенетика представляет собой изучение наследуемых изменений функции генов, которые не влекут изменения в последовательности ДНК. МикроРНК представляют собой короткие эндогенные олигонуклеотиды, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию генов во многих биологических процессах путем подавления трансляции мРНК или ускорения деградации мРНК (Bartel, 2004; Lim et al., 2005).

В отличие от одноплодной беременности, близнецы с ССЗРП считаются оптимальной моделью для изучения эпигенетических молекулярных механизмов развития данной патологии за счет исключения эффектов воздействия различных генетических факторов.

Результаты исследования (Gou et al., 2017) показали, что патогенез ССЗРП может быть связан с совместным эффектом повышения экспрессии белка *CDKN1C* и снижения экспрессии мРНК *KCNQ10T01* в плаценте. *CDKN1C* и *KCNQ10T1* – гены, которые считаются потенциальными регуляторами развития плаценты. *CDKN1C* – отцовский импринтированный ген. *KCNQ10T1* – материнский импринтированный ген, транскрипт которого представляет собой длинную некодирующую РНК. Последняя взаимодействует с хроматином и заглушает транскрипцию *CDKN1C* посредством эпигенетических модификаций. Согласно теории родительского конфликта, отцовские импринтированные гены подавляют рост плода, а материнские гены, наоборот, способствуют росту плода (Dipilas et al., 2009). Экспрессия отцовских и материнских импринтированных генов должна поддерживаться в равновесии для обеспечения нормального развития плаценты и эмбриона. Исследователи полагают, что экспрессия белка *CDKN1C* в плаценте плода с ССЗРП увеличивается вторично из-за снижения экспрессии *KCNQ10T01*. Это вызывает раннее прекращение пролиферации трофобласта, приводящее к дисплазии плаценты (Gou et al., 2017).

Недостаточные адаптивные реакции, а также дисбаланс кислорода могут изменять плацентарные эпигеномные профили и приводить к клеточным повреждениям, что в свою очередь ведет к развитию ССЗРП (Lee, Ding, 2012; Samanta et al., 2017). Кислород – мощный стимулятор развития сосудов плаценты, его недостаток приводит к окислительному стрессу и, как следствие, к повреждению тканей (Verma et al., 2018; Lee P. et al., 2020). Известно, что содержание мтДНК в тканях коррелирует с низким уровнем кислорода (Lattuada et al., 2008). Получены результаты (Chang et al., 2018), свидетельствующие о повышении содержания плацентарной мтДНК на территории плода с ССЗРП, что свидетельствует о гипоксических повреждениях. Изменения уровня плацентарной мтДНК значительно выше в плаценте без патологических анастомозов, чем в группе с патологическими сосудами, что указывает на то, что сброс крови может сдерживать увеличение плацентарной мтДНК плода с ССЗРП (Chang et al., 2018).

Определенный интерес представляет собой изучение метаболомного профиля пуповинной крови и плаценты в аспекте патогенеза формирования ССЗРП. Особый интерес представляет исследование метионина у двоен, осложненных ССЗРП. Эта незаменимая аминокислота, критически важна для синтеза белка, считается ключевым источником метильных групп для реакций метилирования, которые влияют на ряд биохимических путей, связанных с производством питательных веществ и имеющих решающее значение для оптимального функционирования сердечно-сосудистой, скелетной и нервной систем (Li et al., 2019). В ряде работ показано, что метаболизм метионина и цистеина с участием промежуточного гомоцистеина может быть изменен у плодов с ССЗРП (Horgan et al., 2010; Wang et al., 2018). Гипергомоцистенемия в результате изменения метаболизма метионина и цистеина связана с ограничением роста плода (Pandeey et al., 2012).

Помимо метионина, фенилаланин также является незаменимой аминокислотой, содержание которой значительно повышено в пуповинной крови плода с ССЗРП (Wang et al., 2018). Один из путей вовлечения фенилаланина – его превращение в тирозин при помощи фенилаланингидроксилазы и его включение в моноаминовые нейромедиаторы: дофамин, норадреналин и адреналин.

Однако исследования, направленные на изучение содержания фенилаланина, носят неоднозначный характер. Например, обнаружено, что количество фенилаланина ниже в образцах пуповины у плода с ССЗРП (Vajogia et al., 2001);

Paolini et al., 2001). Другие исследования указывают на обратное: продемонстрирован (Wang et al., 2018) значительно более высокий уровень тирозина у близнецов с ССЗРП, что ведет к повышению уровня фенилаланина; эти результаты совпадают с обнаруженной (Cosmi et al., 2013) тенденцией к увеличению фенилаланина в пуповинной крови плода с ССЗРП и с изменениями доплерографической картины при УЗИ. Поэтому уровень фенилаланина и его связь с селективной задержкой роста плода заслуживают дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся данные литературы указывают на отсутствие единой теории развития синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной двойне. Патогенез данного осложнения характеризуется многообразием его звеньев и включает расстройства кровообращения по крупным сосудам и капиллярам ворсин, развитие анастомозов, нарушения структуры ворсин, экспрессии факторов роста, изменение метаболомного профиля пуповинной крови и ткани плаценты.

Вышеуказанное обосновывает необходимость дальнейшего научного поиска в этом направлении. Изучение различных факторов, приводящих к развитию синдрома селективной задержки роста плода, может стать основанием для определения новых маркеров ранней диагностики, прогноза перинатального исхода и уточнения оптимальной тактики ведения беременности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная статья является обзором литературы, поэтому не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гладкова К.А., Сакало В.А., Вторушина В.В. и др. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности // Акуш. гинекол. 2023. № 1. С. 48–54.
- Низяева Н.В., Дубова Е.А., Кан Н.Е. и др. Роль дендритных клеток и паттерн-распознающих рецепторов в развитии патологии беременности // Успехи со-времен. биол. 2014. Т. 134 (6). С. 563–572.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акуш. гинекол. 2010. № 6. С. 10–15.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акуш. гинекол. 2011. № 3. С. 11–16.
- Туманова У.Н., Ляпин В.М., Щеголев А.И. Патология плаценты при двойне // Современ. пробл. науки образ. 2017. № 5. С. 56.
- Фролова Е.Р., Гладкова К.А., Туманова У.Н. и др. Морфологическая характеристика плаценты при монохориальной диамниотической двойне, осложненной синдромом селективной задержки роста плода // Пробл. репрод. 2023. Т. 29 (1). С. 79–85.
- Ходжаева З.С., Шамаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии // Акуш. гинекол. 2015. № 4. С. 25–31.
- Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты // Акуш. гинекол. 2016. № 4. С. 16–23.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н. Патология плаценты при задержке роста плода // Междунар. журн. прикл. фонд. иссл. 2017. Т. 12 (2). С. 297–301.
- Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты // Акуш. гинекол. 2019. № 3. С. 54–62.
- Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. М.: РЦАГиП, 2010. 46 с.
- Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 г. // Арх. патол. 2013. Т. 75 (4). С. 15–19.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014. № 3. С. 96–98.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода // Современ. пробл. образ. 2018. № 4. С. 12–18.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // Акуш. гинекол. 2020. № 6. С. 21–28.

- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Роль плаценты в развитии поражений головного мозга новорожденного // Акуш. гинекол. 2023. № 8. С. 38–47.
- Ali K.Z., Burton G.J., Khalid M.E. et al. Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and foetal circulations during pregnancy: a cross-sectional study // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2010. V. 23. P. 1244–1248.
- Bajoria R., Sooranna S.R., Ward S. et al. Placental transport rather than maternal concentration of amino acids regulates fetal growth in monochorionic twins: implications for fetal origin hypothesis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. V. 185. P. 1239–1246.
- Barker D.J. The fetal and infant origins of adult disease // BMJ. 1990. V. 301 (6761). P. 1111.
- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // Cell. 2004. V. 116 (2). P. 281–297.
- Brocato J., Chervona Y., Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 α and beyond // Mol. Pharmacol. 2014. V. 85 (5). P. 651–657.
- Cameo P., Bischof P., Calvo J.C. Effect of leptin on progesterone, human chorionic gonadotropin, and interleukin-6 secretion by human term trophoblast cells in culture // Biol. Reprod. 2003. V. 68 (2). P. 472–477.
- Chan M.P., Hecht J.L., Kane S.E. Incidence and clinicopathologic correlation of fetal vessel thrombosis in mono- and dichorionic twin placentas // J. Perinatol. 2010. V. 30 (10). P. 660–664.
- Chang Y.-L., Wang C.-N., Wei P.-C. et al. Mitochondrial activation in the growth-restricted fetus of monochorionic twins // Fertil Steril. 2013. V. 100 (1). P. 241–246.e1–2.
- Chang Y.-L., Chao A.-S., Peng H.-H. et al. Effects of inter-twin vascular anastomoses of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction on the contents of placental mitochondria DNA // BMC Preg. Childbirth. 2018. V. 18 (1). P. 74.
- Clark D.E., Smith S.K., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S. Localization of VEGF and expression of its receptors flit and KDR in human placenta throughout pregnancy // Hum. Reprod. 1996. V. 11 (5). P. 1090–1098.
- Cosmi E., Visentin S., Favretto D. et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile // Twin Res. Hum. Genet. 2013. V. 16 (4). P. 816–826.
- Diplas A.I., Lambertini L., Lee M.-J. et al. Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas // Epigenetics. 2009. V. 4 (4). P. 235–240.
- Dröge L., Herraiz I., Zeisler H. et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. V. 45 (3). P. 286–293.
- Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. V. 154 (6). P. 792–795.
- El Emrani S., Groene S.G., Verweij E.J. et al. Gestational age at birth and outcome in monochorionic twins with different types of selective fetal growth restriction: a systematic literature review // Prenat. Diagn. 2022. V. 42 (9). P. 1094–1110.
- Emmrich P. Pathology of the placenta. XI. Feto-fetal transfusion syndrome // Zentralbl. Pathol. 1992. V. 138. P. 255–259.
- Ferrara N., Houck K., Jakeman L., Leung D.W. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins // Endocr. Rev. 1992. V. 13 (1). P. 18–32.
- Galea P., Barigye O., Wee L. et al. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome // Placenta. 2008. V. 29 (8). P. 734–742.
- Ge L., Wang Y., Cao Y. et al. MiR-429 improved the hypoxia tolerance of human amniotic cells by targeting HIF-1 α // Biotechnol. Lett. 2018. V. 40 (11–12). P. 1477–1486.
- Glinianaia S.V., Rankin J., Khalil A. et al. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000–2013 // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019. V. 53 (2). P. 184–192.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective // Am. J. Hum. Biol. 2007. V. 19 (1). P. 1–19.
- Gou C., Liu X., Shi X. et al. Placental expressions of CDKN1C and KCNQ1OT1 in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction // Twin Res. Hum. Genet. 2017. V. 20 (5). P. 389–394.
- Gratacós E., Lewi L., Muñoz B. et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. V. 30 (1). P. 28–34.
- Green B.B., Houseman E.A., Johnson K.C. et al. Hydroxymethylation is uniquely distributed within term placenta, and is associated with gene expression // FASEB J. 2016. V. 30 (8). P. 2874–2884.
- Groene S.G., Tollenaar L.S.A., van Klink J.M.M. et al. Twin-twin transfusion syndrome with and without selective fetal growth restriction prior to fetoscopic laser surgery: short and long-term outcome // J. Clin. Med. 2019. V. 8 (7). P. 969.
- Groene S.G., Openshaw K.M., Jansén-Storbacka L.R. et al. Impact of placental sharing and large bidirectional anastomoses on birthweight discordance in monochorionic twins: a retrospective cohort study in 449 cases // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. V. 227 (5). P. 755.e1–755.e10.
- He Z., Lu H., Luo H. et al. The promoter methylomes of monochorionic twin placentas reveal intrauterine

- growth restriction-specific variations in the methylation patterns // *Sci. Rep.* 2016. V. 6 (1). P. 20181.
- Horgan R.P., Broadhurst D.I., Dunn W.B. et al.* Changes in the metabolic footprint of placental explant-conditioned medium cultured in different oxygen tensions from placentas of small for gestational age and normal pregnancies // *Placenta*. 2010. V. 31 (10). P. 893–901.
- Huang X., Le Q.-T., Giaccia A.J.* MiR-210 – micro-manager of the hypoxia pathway // *Trends Mol. Med.* 2010. V. 16 (5). P. 230–237.
- Jackson M.R., Carney E.W., Lye S.J., Ritchie J.W.* Localization of two angiogenic growth factors (PDECGF and VEGF) in human placentae throughout gestation // *Placenta*. 1994. V. 15 (4). P. 341–353.
- Khalilq A., Li X.F., Shams M. et al.* Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta // *Growth Factors*. 1996. V. 13 (3–4). P. 243–250.
- Kozinszky Z., Surányi A.* The high-risk profile of selective growth restriction in monochorionic twin pregnancies // *Medicina (Kaunas)*. 2023. V. 59 (4). P. 1–16.
- Kumazaki K., Nakayama M., Suehara N., Wada Y.* Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions // *Hum. Pathol.* 2002. V. 33 (11). P. 1069–1077.
- Lattuada D., Colleoni F., Martinelli A. et al.* Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta // *Placenta*. 2008. V. 29 (12). P. 1029–1033.
- Lee H.C., Yin P.H., Lu C.Y. et al.* Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells // *Biochem. J.* 2000. V. 348 (2). P. 425–432.
- Lee P., Chandel N.S., Simon M.C.* Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21 (5). P. 268–283.
- Lee S.-A., Ding C.* The dysfunctional placenta epigenome: causes and consequences // *Epigenomics*. 2012. V. 4 (5). P. 561–569.
- Levytska K., Kingdom J., Baczyk D., Drewlo S.* Heme oxygenase-1 in placental development and pathology // *Placenta*. 2013. V. 34 (4). P. 291–298.
- Lewi L., van Schoubroeck D., Gratacós E. et al.* Monochorionic diamniotic twins: complications and management options // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003. V. 15 (2). P. 177–194.
- Lewi L., Cannie M., Blickstein I. et al.* Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. V. 197 (6). P. 587.e1–587.e8.
- Lewi L., Gucciardo L., Huber A. et al.* Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. V. 199 (5). P. 511.e1–511.e7.
- Li L., Huang X., He Z. et al.* miRNA-210-3p regulates trophoblast proliferation and invasiveness through fibroblast growth factor 1 in selective intrauterine growth restriction // *J. Cell. Mol. Med.* 2019. V. 23 (6). P. 4422–4433.
- Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engle P. et al.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. 2005. V. 433 (7027). P. 769–773.
- Ma M., Zhou Q.J., Xiong Y. et al.* Preeclampsia is associated with hypermethylation of IGF-1 promoter mediated by DNMT1 // *Am. J. Transl. Res.* 2018. V. 10 (1). P. 16–39.
- Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. et al.* Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor // *PNAS USA*. 1991. V. 88 (20). P. 9267–9271.
- Mayhew T., Charnock-Jones D., Kaufmann P.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies // *Placenta*. 2004. V. 25 (2–3). P. 127–139.
- Meng M., Cheng Y.K.Y., Wu L. et al.* Whole genome miRNA profiling revealed miR-199a as potential placental pathogenesis of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancies // *Placenta*. 2020. V. 92. P. 44–53.
- Monaghan C., Kalafat E., Binder J. et al.* Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53 (2). P. 200–207.
- Morikawa M., Yamada T., Yamada T. et al.* Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies // *Twin Res. Hum. Genet.* 2012. V. 15 (4). P. 522–526.
- Morine M., Nobunaga T., Mizutani T. et al.* Vascular endothelial growth factor in monochorionic twins with twin–twin transfusion syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* 2008. V. 31 (11). P. 966–970.
- Morley R., Dwyer T., Carlin J.B.* Studies of twins: can they shed light on the fetal origins of adult disease hypothesis? // *Twin Res.* 2003. V. 6 (6). P. 520–525.
- Nakayama S., Ishii K., Kawaguchi H. et al.* Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012. V. 38 (4). P. 692–697.
- Nikkels P.G., Hack K.E., van Gemert M.J.* Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas // *J. Clin. Pathol.* 2008. V. 61 (12). P. 1247–1253.
- Oldenburg A., Rode L., Bødker B. et al.* Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. V. 39 (1). P. 69–74.
- Pandey K., Dubay P., Bhagoliwal A. et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for IUGR // *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2012. V. 62 (4). P. 406–408.
- Paolini C.L., Marconi A.M., Ronzoni S. et al.* Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86 (11). P. 5427–5432.

- Parrott M.S., von Versen-Hoeynck F., Ness R.B. et al. System A amino acid transporter activity in term placenta is substrate specific and inversely related to amino acid concentration // *Reprod. Sci.* 2007. V. 14 (7). P. 687–693.
- Pe'er J., Shweiki D., Itin A. et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases // *Lab. Invest.* 1995. V. 72. P. 638–664.
- Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. V. 226 (2). P. 1019–1034.
- Redline R.W., Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi // *Hum. Pathol.* 1995. V. 26 (1). P. 80–85.
- Roberts J.M., Rajakumar A. Preeclampsia and soluble fms-like tyrosine kinase 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94 (7). P. 2252–2254.
- Salmaso N., Jablonska B., Scafidi J. et al. Neurobiology of premature brain injury // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17 (3). P. 341–346.
- Samanta D., Prabhakar N.R., Semenza G.L. Systems biology of oxygen homeostasis // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2017. V. 9 (4). P. e1382.
- Schrey S., Kingdom J., Baczyk D. et al. Leptin is differentially expressed and epigenetically regulated across monozygotic twin placenta with discordant fetal growth // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. V. 19 (11). P. 764–772.
- Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level // *Physiology (Bethesda)*. 2004. V. 19 (4). P. 176–182.
- Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. et al. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 154 (1). P. 92–95.
- Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. et al. Complex method of CT and morphological examination of placental angioarchitectonics // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. V. 169 (3). P. 405–411.
- Steffensen T.S., Gilbert-Barnes E., Spellacy W., Quintero R.A. Placental pathology in trap sequence: clinical and pathogenetic implications // *Fetal Pediatr. Pathol.* 2008. V. 27 (1). P. 13–29.
- Sun L.-M., Li Y., Zou G. et al. Monozygotic twins with unequal placental sharing: why can the outcome still be favorable? // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2016. V. 29 (8). P. 1261–1264.
- Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G. et al. Perinatal outcome of monozygotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53 (1). P. 36–46.
- Valsky D.V., Eixarch E., Martinez J.M. et al. Selective intrauterine growth restriction in monozygotic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2010. V. 15 (6). P. 342–348.
- Verma S., Pillay P., Naicker T. et al. Placental hypoxia inducible factor -1 α & CHOP immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast microvesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. V. 220. P. 18–24.
- Vuorela P., Hatva E., Lymboussaki A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placental // *Biol. Reprod.* 1997. V. 56 (2). P. 489–494.
- Wang L., Han T.-L., Luo X. et al. Metabolic biomarkers of monozygotic twins complicated with selective intrauterine growth restriction in cord plasma and placental tissue // *Sci. Rep.* 2018. V. 8 (1). P. 15914.
- Wang X., Li L., Yuan P. et al. Comparison of pregnancy outcomes and placental characteristics between selective fetal growth restriction with and without thick arterio-arterial anastomosis in monozygotic diamniotic twins // *BMC Pregn. Childbirth.* 2022. V. 22 (1). P. 15.
- Wee L.Y., Sebire N.J., Bhundia J. et al. Histomorphometric characterisation of shared and non-shared cotyledonary villus territories of monozygotic placentae in relation to pregnancy complications // *Placenta*. 2006. V. 27 (4–5). P. 475–482.
- Yang L., Shao H., Yuan P.-B. et al. Expressions of HIF- α and its target gene in monozygotic twin placentas with twin-twin transfusion syndrome // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011. V. 43. P. 792–797.
- Zhang G.-L., He Z.-M., Shi X.-M. et al. Discordant HIF1A mRNA levels and oxidative stress in placental shares of monozygotic twins with selective intra-uterine growth restriction // *Placenta*. 2015. V. 36 (3). P. 297–303.
- Zhou Y., McMaster M., Woo K. et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 160 (4). P. 1405–1423.

Selective Fetal Growth Restriction: Parts of Pathogenesis

E. R. Frolova^{a,*}, K. A. Gladkova^a, U. N. Tumanova^a, V. A. Sakalo^a, A. I. Shchegolev^a

^aKulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Moscow, Russia

**e-mail: kattirella@gmail.com*

Monochorionic diamniotic twin gestations have a higher risk of perinatal complications than both dichorionic twins and singleton pregnancies. One of the complications of multiple pregnancies is selective fetal growth restriction (sFGR), the incidence of which varies from 10 to 25%. sFGR is a condition of twin pregnancy in which the development of one fetus is restricted, despite normal growth of the other fetus; one of the fetuses is supplied with insufficient nutrient and oxygen content through the placenta to grow at a normal rate. The pathogenesis of sFGR has a multifactorial nature, including disorders of trophoblast invasion, vasculo- and angiogenesis, gestational formation of the placenta with discordant separation of intertwin territories and unbalanced blood flow through interfetal anastomoses oxidative stress, growth factor imbalance, and changes in the metabolomic profile of cord blood and placental tissue. The prenatal diagnosis of sFGR is sometimes problematic and it is not possible to find all the cases. A more detailed study of the various predictors of the occurrence of sFGR will allow the discovery of new markers that will help in early diagnosis, determining the optimal management for pregnancy and predicting perinatal outcome.

Keywords: placenta, monochorionic diamniotic twins, selective fetal growth restriction, pathogenesis

УДК 568.1:57.03:57.04:57.054:577.171.55:591.11:591.4.068.1:591.41:598.1:598.2:599

УНИКАЛЬНОЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО СЕРДЦА РЕПТИЛИЙ

© 2024 г. В. А. Черлин*

Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

**e-mail: cherlin51@mail.ru*

Поступила в редакцию 04.01.2024 г.

После доработки 10.01.2024 г.

Принята к публикации 10.01.2024 г.

Анализируется эволюция термоэнергетических статусов позвоночных животных и связанное с этим эволюционное развитие у них сердца. Анализ показывает, что у большинства современных лепидозавров и черепах сердце не полностью, условно пятикамерное: в нем два предсердия и один желудочек, в котором две неполных перегородки разделяют его на три функциональные части. У некоторых из них в эволюции эти две перегородки модифицировались так, что превратились в одну с вертикальными и горизонтальными элементами, в результате чего сердце стало функционально четырехкамерным с улучшенным разделением потоков артериальной и венозной крови. У крокодилов сердце полностью морфологически четырехкамерное. Но сердца всех рептилий, современных и вымерших, выполняют параллельно две противоположные функции — разделение потоков артериальной и венозной крови и одновременно их регулируемое смешивание. Для этого в их сердцах имеются специальные морфофизиологические механизмы. Такая странная функциональная двойственность в работе сердца рептилий имеет целью регуляцию уровня метаболизма путем контроля над количеством углекислого газа, поступающего в кровоток: увеличение количества CO_2 в крови снижает скорость метаболизма, уменьшение его количества — ускоряет метаболизм. Смешанная кровь в большом круге кровообращения у рептилий является не недостаточно развитым, примитивным состоянием, а физиологической необходимостью. Причем этот способ регуляции скорости метаболизма наиболее адекватен исходному, предковому термоэнергетическому состоянию рептилий, поскольку базальные наземные тетраподы и большинство древних рептилий были мезо- и даже тахиметаболическими, то есть почти или полностью теплокровными — эндотермными животными. Именно этим эндотермным животным была необходима такая регуляция метаболизма. В результате все современные рептилии имеют сложную морфофизиологическую организацию сердца, которая функционально более подходила их почти теплокровным предкам. Современные рептилии используют часть их предковых свойств в качестве адаптаций к новым условиям внешней среды, к новым экологическим требованиям и к своему новому морфофизиологическому состоянию. Такая уникальная организация сердца характерна для всех современных и вымерших рептилий и, что важно, исключительно для рептилий в связи с их изначальным эндотермным статусом.

Ключевые слова: позвоночные животные, анатомия и функции сердца, эволюция термоэнергетических статусов, связь морфологии и функций сердца рептилий

DOI: 10.31857/S0042132424020079, **EDN:** RHDNVO

ВВЕДЕНИЕ

Кто такие рептилии? Прежде всего, говоря о рептилиях, необходимо определиться с тем, каких животных мы имеем в виду. Объем класса рептилий, который более или менее отчетливо выделен во многих научных книгах и в большинстве учебных пособий, на самом деле вызывает множество вопросов. Многие ученые вполне обоснованно высказывают мнение о том, что класса рептилий как систематической категории вообще не существует, поскольку в класс

рептилий (ныне живущих) по современным представлениям входят имеющие слишком далекое филогенетическое родство группы позвоночных животных. Так, современные чешуйчатые (клювоголовые, ящерицы и змеи) и крокодилы — разные ветви развития диапсид (Diaspora): чешуйчатые — это лепидозавры (Lepidosauria), а крокодилы — архозавры (Archosauria). С пониманием происхождения черепах до сих пор далеко не все ясно, но уже сейчас очевидно, что черепахи — тоже диапсиды (Schoch, Sues,

2015), хотя еще не так давно их считали анапсидами.

Исходя из решаемых нами задач, нам более всего близка и подходит позиция Л.П. Татарина, который, принимая для позвоночных животных принцип горизонтальной классификации (Татарин, 2009), считал рептилиями не только собственно рептилий, но и парарептилий, и тероморфов и, с некоторым сомнением, сеймуриоморфов. “Архозавры и тероморфы – важнейшие в филогенетическом отношении подклассы рептилий”, – писал он (Татарин, 2009, с. 324).

Традиционно считается, что рептилии – холоднокровные (пойкилотермные, эктотермные, брадиметаболические) позвоночные. У большинства из них трехкамерное сердце: в нем два предсердия и один желудочек, частично разделенный неполной вертикальной или горизонтальной перегородкой на две части. Кроме того, считается, что теплокровность есть высшее, более развитое, более эволюционно продвинутое термоэнергетическое¹ состояние, по сравнению с холоднокровностью, а также что одно из основных направлений эволюции позвоночных животных выражается в развитии от холоднокровности к теплокровности.

Однако исследования последних примерно 10–15 лет с использованием новых технических средств и методик внесли много нового и неожиданного в наше понимание биологии этой группы позвоночных животных.

ТЕРМОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Традиционно мы разделяем позвоночных животных по их термобиологическим характеристикам на две группы – холоднокровные, которых иногда, в соответствии со смысловыми нюансами, называем пойкилотермными и гомойотермными, эктотермными и эндотермными, брадиметаболическими и тахиметаболическими. Хотя, по сути, имеем в виду разделение на одни и те же группы.

¹ Термоэнергетика – введенный нами термин, который характеризует единый функциональный и морфофизиологический комплекс “температура–метаболизм”. Интенсивность метаболизма неразрывно связана с температурой тела животного, и, следовательно, изучать уровни обмена в отрыве от температуры некорректно, да и просто невозможно. Более логичный термин “термометаболизм” уже преокупирован и означает ту часть метаболизма, которая направлена на термогенез, и поэтому для нашего случая, к сожалению, этот термин не может быть применен.

Наши исследования и анализ опубликованных материалов показали, что эволюционный процесс у позвоночных животных в значительной степени запускается, протекает и направляется в результате проявления комплекса ключевых биохимических и физиологических ароморфозов (Черлин, 1988, 2017, 2021а, 2021б), связанных с развитием их отношений с фактором температуры (Черлин, 2014, 2021а–г, 2022а, 2022б, 2023, 2024а). Эти ароморфозы выражаются в том, что в процессе эволюции изначально брадиметаболических, эктотермных рыб у сформировавшихся на их базе первых амфибиподобных тетрапод – первичных эктотермов (Черлин, 2024а) – на определенном этапе их развития примерно 350–330 млн лет назад резко усилилась интенсивность окисления в митохондриях, вырос основной обмен, а затем и термометаболизм и повысилась температура тела. Видимо, именно благодаря таким новым качествам у этих животных существенно выросла энергообеспеченность активности, они получили возможность выйти на сушу и начать ее осваивать. Другими словами, у самых первых базальных наземных тетрапод с самого их эволюционного появления, начиная уже, как минимум, со стегоцефалов возрастом 331–326 млн лет (Whitney et al., 2022) и сеймуриоморфов возрастом 290–270 млн лет (Estefa et al., 2020), были повышенные уровни основного обмена, то есть брадиметаболическая эктотермия их предков сменилась у них мезометаболической эндотермией. Так первичные эктотермы превратились в первичных эндотермов, одной из важных характеристик которых была, помимо прочего, еще недостаточная развитость систем оперативной нейрогуморальной регуляции уровней метаболизма и термометаболизма (Черлин, 2024а). А вскоре у них произошло повышение температуры тела, появилась мезотермия и даже определенная степень теплокровности (Harrell et al., 2016; Legendre et al., 2016; Benton, 2020; Grigg et al., 2022). И эти базальные наземные тетраподы постепенно эволюционировали в первых амниот, рептилий (Черлин, 2021а–г, 2022а, 2022б).

В дальнейшем некоторая часть зауропсид и синапсид самостоятельно дали кладу мезо- и тахиметаболических, эндотермных, почти или полностью теплокровных животных. Это независимое появление теплокровности в двух отдельных кладах позвоночных животных стало возможным, поскольку у них всех имелись общие биохимические и физиологические преадаптации к проявлению эндогенного термогенеза (Черлин, 2023, 2024а). Кроме того, у них имеются общие закономерности эволюционного

развития, диктующие необходимость повышения и стабилизации высокой температуры тела (Рюмин, 1940; Черлин, 1990). Такими мезо- и тахиметаболическими, то есть почти теплокровными животными на определенном этапе эволюционного развития стали, похоже, большинство диапсид – большая часть архозавроморфов и архозавров – динозавры, крокодилморфы (Черлин, 2021а, 2021б).

Но некоторая часть диапсид эволюционировала в тахиметаболических, полностью теплокровных животных – архозавроморфов и архозавров – часть динозавров и крокодилморфов (Черлин, 2021а, 2021б), зауроптеригии (плезиозавры), ихтиоптеригии (ихтиозавры), а также часть лепидозавров, например мозазавры (Bernard et al., 2010; Harrell et al., 2016), стали “вторично эндотермными” животными.

Такими же, только, видимо, еще более совершенными тахиметаболическими, полностью теплокровными “вторично эндотермными” животными стали современные птицы и млекопитающие, одна из важных характеристик которых – развитость систем оперативной нейрогуморальной регуляции уровней метаболизма и термометаболизма (Черлин, 2024а).

Но некоторая часть зауропсид из разных эволюционных ветвей по различным причинам вновь перешла к брадиметаболической эктотермии – крокодилы, лепидозавры (клювоголовые, ящерицы и змеи), черепахи (Черлин, 2024а). Все это – вторичные эктотермы (Черлин, 2024а). Но эта вторичная эктотермия существенно отличалась от первичной эктотермии рыб и базальных амфибиоподобных тетрапод. Основные отличия связаны с тем, что первичные эктотермы при своей трансформации во вторичных эктотермов прошли стадию мезометаболической первичной эндотермии (Черлин, 2024а). Благодаря этому в качестве основных отличий вторичной эктотермии от первичной следует отметить: 1) появление у вторичных эктотермов псилотермии², 2) вторичные эктотермы, в отличие от первичных, хамилотермных³, получили возможность повышать и выдерживать высокие температуру тела и уровень метаболизма, чтобы использовать их для улучшения важнейшей

эволюционно значимой характеристики – качества своей активности⁴ (Черлин, 2024а, 2024б).

ПОЧЕМУ ОСОБЫЙ ИНТЕРЕС ВЫЗЫВАЕТ СЕРДЦЕ ИМЕННО У РЕПТИЛИЙ

Чтобы описать особенности термоэнергетического состояния рептилий, следует снова вспомнить об объеме той не систематической в строгом смысле этого слова группе животных, которых мы обозначаем термином рептилии (рис. 1; отмечены на схеме буквой “Р”).

Традиционно считается, что в эволюции позвоночных животных шло постепенное усложнение морфофизиологической организации организма, в результате чего рептилии как промежуточный этап этого процесса должны обладать некоторым переходным набором характеристик между сравнительно просто организованными холоднокровными, эктотермными амфибиями и уже намного более сложно организованными теплокровными, эндотермными птицами и млекопитающими. И создавалось впечатление, что данные, полученные ранее в XIX и XX вв. в основном при изучении морфологии и физиологии современных позвоночных животных и частично при изучении анатомии костных окаменелостей их вымерших предков, подтверждают такую точку зрения.

Но исследования начала XXI в. с использованием новых методических приемов и технических средств дали много неожиданных результатов, которые заставляют посмотреть на этот процесс несколько иначе.

Выяснилось, что на самом деле рептилии появились на Земле и сформировали все свои важнейшие комплексы морфофизиологических характеристик как мезометаболические, мезотермные, псилотермные эндотермы немногим позже 300 млн лет назад. Мало того, по современным данным, подавляющее большинство живших когда-либо на Земле рептилий были мезо- или тахиметаболическими, первично эндотермными, то есть в разной степени теплокровными животными, а вовсе не холоднокровными, брадиметаболическими эктотермами,

² Псилотермия – терморегуляционная реакция, направленная на периодическое или постоянное повышение температуры тела (Черлин, 2021д).

³ Хамилотермия – термоэнергетическое состояние, статус животных, характеризующийся отсутствием у них реакции псилотермии, то есть у этих животных нет направленности на обязательное повышение температуры тела (Черлин, 2021д).

⁴ Качество активности – введенный нами термин, обозначающий комплекс характеристик, проявляющийся в увеличении скорости, скоординированности и точности движений, интенсивности внутренних процессов в оптимизации жизнедеятельности за счет развития нервной системы, усиления энергообеспеченности активности и жизнедеятельности, в повышении выносливости, адаптативности и др., которые дают животным селективные преимущества в конкуренции с другими группами животных, создают предпосылки их эволюционного успеха.

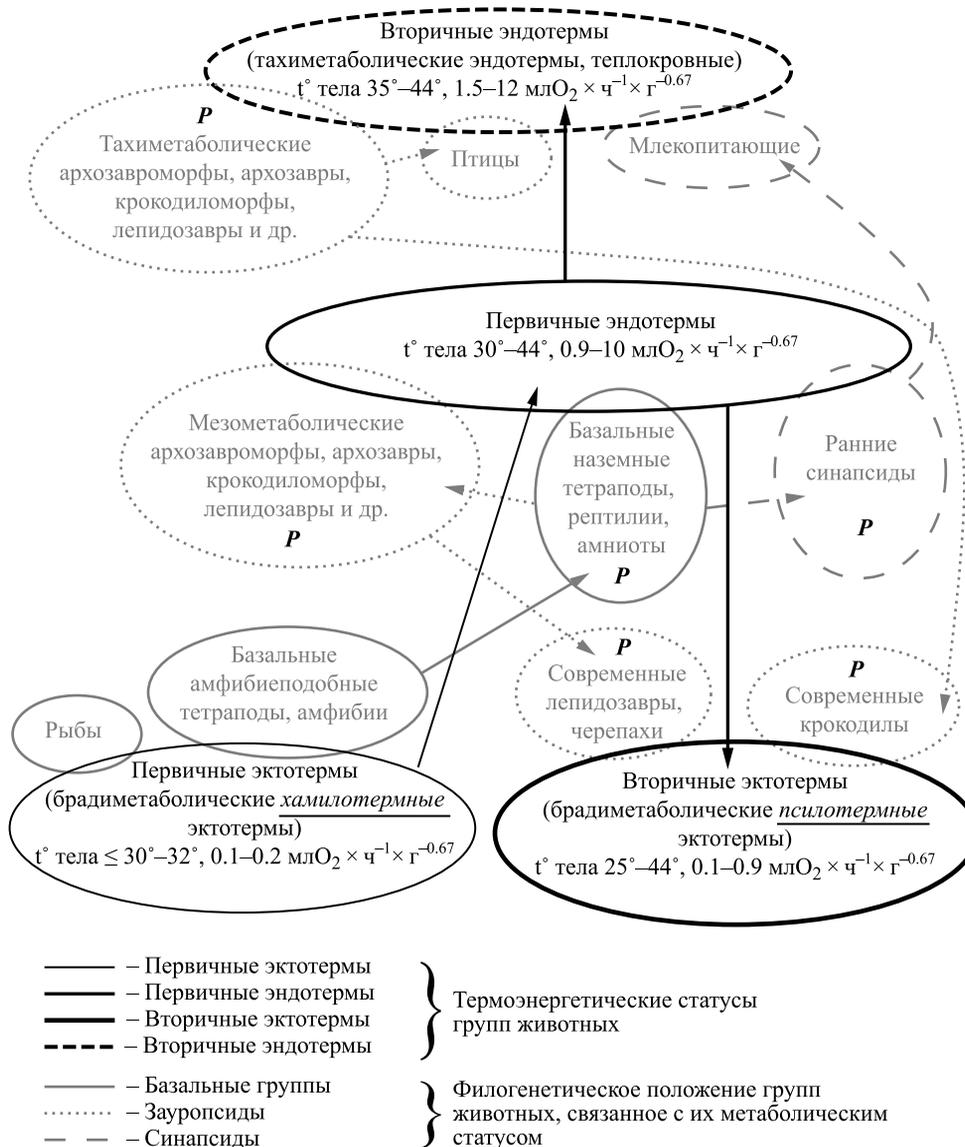


Рис. 1. Упрощенная схема эволюции термоэнергетических статусов у позвоночных животных, их основных показателей, конкретных групп животных, пошедших по разным путям этого эволюционного развития. Буквами “P” на схеме обозначены группы позвоночных животных, которые, в соответствии с позицией Л.П. Татарина, предполагающей горизонтальный тип систематики позвоночных (Татарин, 2009), могут считаться рептилиями. Частичное наложение серых эллипсов, обозначающих филогенетические группы позвоночных животных, на черные эллипсы, обозначающие термоэнергетическое состояние, говорит о том, что эти филогенетические группы имеют данный термоэнергетический статус.

как об этом написано во всех наших учебниках. Таковыми, то есть брадиметаболическими эктотермами, были лишь немногие самые древние рептилии (первичные эктотермы) и есть сейчас все современные рептилии (вторичные эктотермы). Именно холоднокровное состояние современных рептилий ввело в заблуждение о термоэнергетическом статусе этой группы животных исследователей XIX и XX вв.

Разнообразные варианты эндо- и эктотермных рептилий и пути их эволюции проиллюстрированы на рис. 1. На нем видно, что все современные, брадиметаболические, псилотермные, вторично эктотермные рептилии — потомки мезо- или даже тахиметаболических в разной степени теплокровных предков (Черлин, 2021a–г). Также совершенно очевидно и то, что ключевое звено, исходное ядро эволюции

позвоночных животных — группа базальных наземных тетрапод. Сейчас уже имеются вполне определенные сведения о том, что они с самого начала своего появления и развития были мезометаболическими эндотермами (Whitney et al., 2022; Estefa et al., 2020).

Если упростить и немного модифицировать приведенную на рис. 1 схему (рис. 2), то можно увидеть еще одну важную закономерность, которая также не отражена в наших учебниках: эволюция позвоночных животных вовсе не направлена однозначно на развитие от эктотермии к эндотермии. Функциональная направленность на развитие эндотермии проявляется параллельно в кладах синапсид (млекопитающие) и зауропсид (птицы). Но одновременно с этим среди зауропсид наблюдается эволюционное развитие эктотермии (вторичной). Очень важно понимать, что эктотермия — не более эволюционно примитивное состояние, предшествующее эндотермии, а самостоятельное эволюционное направление от первичной ко вторичной эктотермии, параллельное развитию эндотермии.

Таким образом, в эволюции позвоночных животных рептилии — первая, в дальнейшем очень развитая и эволюционно перспективная группа эндотермных, мезо- или даже тахиметаболических псилотермных животных. Как мы уже говорили, брадиметаболическими эктотермами были среди них группы первичных эктотермов, и ими стали в основном наиболее поздние, современные вторично эктотермные рептилии. Следовательно, эволюционное развитие рептилий происходило в своей массе в среде мезо- и

тахиметаболических псилотермных эндотермов, то есть в разной степени теплокровных животных.

В соответствии с этим обстоятельством в эволюции позвоночных животных происходило и развитие морфофизиологической организации их сердца, которое самым непосредственным образом связано с изменением термоэнергетического статуса животных. Здесь важно отметить, что поскольку уже самые ранние, базальные наземные тетраподы, трансформировавшиеся в рептилий, оказались мезометаболическими первичными эндотермами, то это обстоятельство поставило перед всеми ними важнейшую общую проблему — необходимость регулировать изначально повышенный у них уровень метаболизма. Без этой регуляции неконтролируемое повышение метаболизма, следовательно, и термометаболизма, и температуры тела привело бы к фатальным последствиям. А у этих первично эндотермных животных явно еще не была развита оперативная нейрогуморальная регуляция метаболизма, которая не могла появиться у них одновременно со скачкообразным, ароморфным повышением уровней митохондриального и общего метаболизма. Необходимо было задействовать для этого какой-то другой механизм регуляции, который уже имелся у этих животных, но использовался для других целей.

В организме позвоночных животных присутствует следующая физиологическая закономерность: увеличение количества углекислого газа в кровотоке снижает уровень метаболизма, а уменьшение его количества в крови — повышает

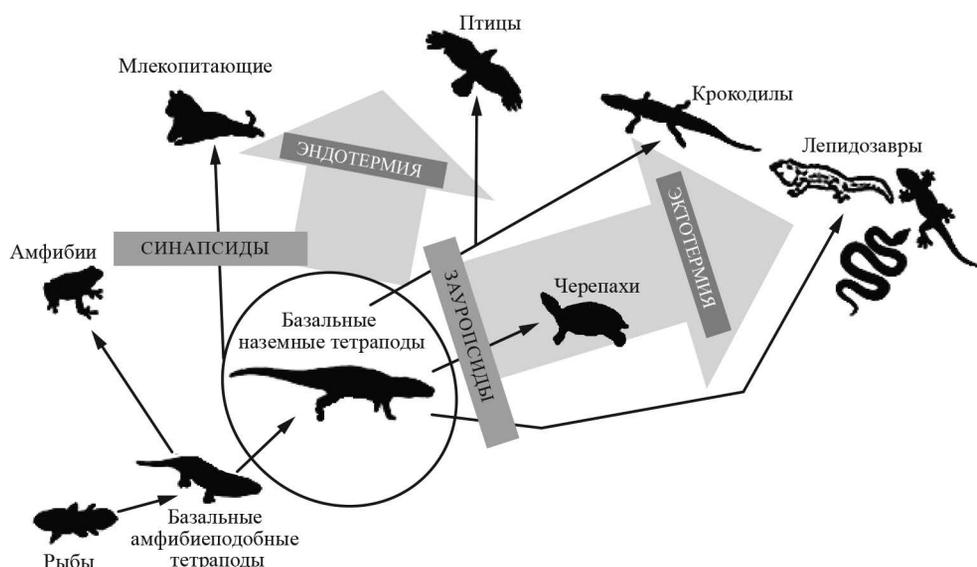


Рис. 2. Современные представления об эволюции позвоночных животных и об их термоэнергетических статусах.

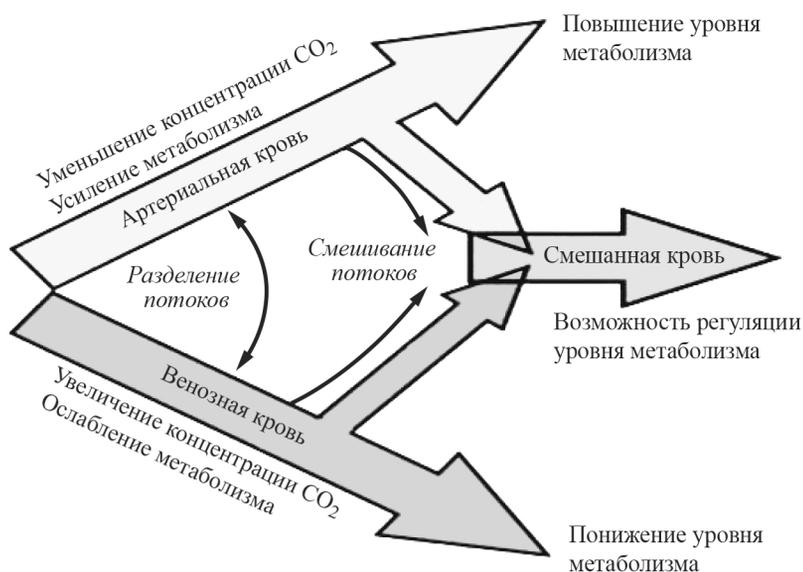


Рис. 3. Два направления проявления функций сердца у рептилий по отношению к артериальному и венозному потокам крови: снижение концентрации CO_2 в крови увеличивает уровень метаболизма, повышение уровня CO_2 — замедляет метаболизм.

уровень метаболизма. Именно эту уже имеющуюся закономерность используют рептилии для регуляции метаболизма. Для этого необходимы механизмы контроля над количеством CO_2 в крови или, другими словами, контроль над долей венозной крови, попадающей в кровоток.

Таким образом, именно у рептилий имеются два параллельных, одновременно действующих и при этом функционально противоположно направленных механизма в сердечно-сосудистой системе: 1) разделение потоков артериальной и венозной крови и 2) регулируемое смешивание этих потоков. Смысл этого механизма — регуляция уровня метаболизма (рис. 3).

Следует отметить, что для рыб и амфибий с их низкими уровнями метаболизма и однозначным, полным или почти полным смешиванием потоков оксигенированной и деоксигенированной крови в неразделенном желудочке двух- и трехкамерного сердца контроль над степенью этого смешивания просто неактуален. У теплокровных, тахиметаболических птиц и млекопитающих с их четырехкамерным сердцем и, следовательно, полным разделением этих двух потоков, контролировать смешивание просто бессмысленно, поскольку этого смешивания вообще нет.

Таким образом, именно для рептилий проблема смешивания артериальной и венозной крови и контроля над степенью этого смешивания оказывается не просто актуальной, но жиз-

ненно необходимой. Это обстоятельство выделяет рептилий и делает их сердечно-сосудистую систему уникальной среди всех остальных позвоночных.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО СЕРДЦА У ЛЕПИДОЗАВРОВ И ЧЕРЕПАХ

Морфофункциональное устройство сердца напрямую можно изучить только у современных животных. Поэтому посмотрим, как устроены и работают сердца у различных групп ныне живущих позвоночных.

У классических брадиметаболических животных, то есть у первичных эктотермов — рыб и амфибий сердце двухкамерное или трехкамерное, в котором кровь смешанная, в некоторых случаях с первыми признаками частичного незначительного разделения потоков артериальной и венозной крови. Таковы двоякодышащие рыбы с почти разделенным надвое предсердием и одним желудочком с неполной перегородкой в нем (Jollie, 1962; Ishimatsu, 2012) и амфибии с двумя разделенными предсердиями и одним желудочком со многими неполными перегородками, препятствующими свободному, полному смешиванию артериальной и венозной крови (Держинский и др., 2013; Шахпоронов, 2017).

У современных лепидозавров и черепах сердце имеет своеобразную структуру. У большинства

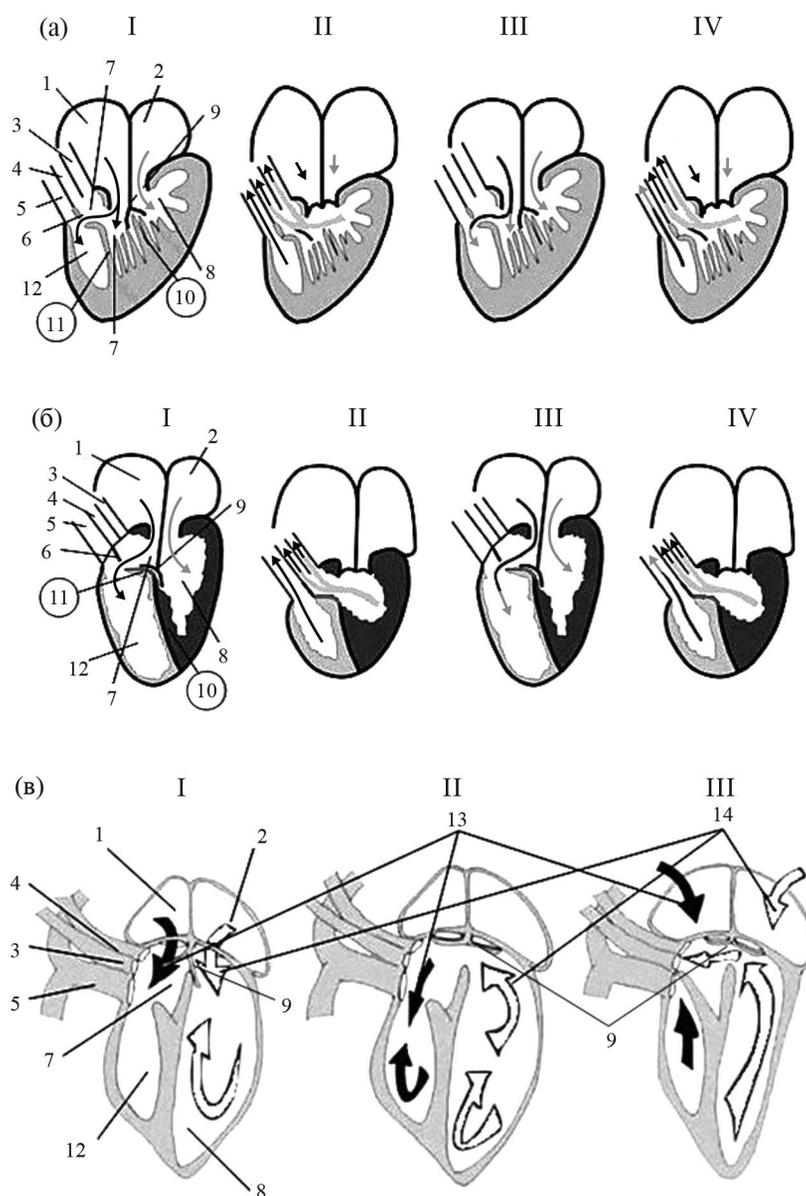


Рис. 4. Упрощенная схема устройства сердца некоторых видов рептилий и кровотока в нем.

(а) – большинство чешуйчатых, туатары и черепахи; (б) – питоны (по: Jensen et al., 2014). Трабекулы в артериальной (8) и легочной (12) камерах желудочка у большинства чешуйчатых и черепах, на самом деле, есть, но на рисунке они стерты, чтобы не мешали пониманию деления желудочка на камеры. Черные тонкие стрелки – деоксигенированная (венозная) кровь, серые широкие стрелки и части стрелок (в рисунках под номером II и IV) – оксигенированная (артериальная) кровь. I – первая диастола, II – первая систола, III – вторая диастола, IV – вторая систола. 1 – правое предсердие, 2 – левое предсердие, 3 – правая дуга аорты, 4 – левая дуга аорты, 5 – легочная артерия, 6 – бульбовидная перегородка, 7 – венозная камера, 8 – артериальная камера, 9 – атриоventрикулярный клапан, 10 – вертикальная перегородка, 11 – мускульный гребень, 12 – легочная камера, 13 – деоксигенированная, венозная кровь, 14 – оксигенированная, артериальная кровь; (в) – схема устройства и работы функционально четырехкамерного сердца королевского питона *Python regius* (по: Starck, 2009; Vogan, 2017). I – ранняя диастола. Деоксигенированная кровь поступает из правого предсердия в венозную камеру. Насыщенная кислородом кровь поступает из левого предсердия в артериальную камеру. Створки атриоventрикулярных клапанов перекрывают внутрижелудочковый канал, предотвращая смешение оксигенированной и деоксигенированной крови. II – поздняя диастола. Атриоventрикулярные клапаны закрываются, и насыщенная кислородом кровь поступает из венозной камеры в легочную. III – систола желудочков. Деоксигенированная кровь поступает из легочной камеры наружу через легочную артерию. Насыщенная кислородом кровь поступает из артериальной камеры через венозную камеру и выходит как через левую, так и через правую аорты. При такой структуре условно пятикамерное сердце питонов оказывается не морфологически, а функционально четырехкамерным.

из них в желудочке имеются две преграды, частично (функционально, но не полностью морфологически) разделяющие его на три функциональных камеры – артериальную, венозную и легочную (рис. 4а). Таким образом, в целом сердце у них становится не полностью, условно пятикамерным. В некоторых случаях модификация перегородок – их частичное соединение или слияние – приводит к тому, что вместо двух возникает одна перегородка с вертикальными и горизонтальными компонентами, которая превращает их не полностью пятикамерное сердце в условно, функционально четырехкамерное (рис. 4б, в), в котором разделение потоков артериальной и венозной крови становится еще не окончательным, но, тем не менее, более полным.

Здесь важно обратить внимание на функциональную составляющую описанных выше сердец. Дело в том, что безусловная необходимость регулировать уровень метаболизма прежде всего актуальна для животных, у которых уровень метаболизма повышен. Это лишь частично относится к современным рептилиям: они только периодически, чаще всего в период активности, повышают температуру тела за счет поступающей извне теплоты, в результате чего у них возрастает и интенсивность метаболизма. Но вряд ли такая ситуация может стать причиной масштабных морфофизиологических перестроек в сердце и других системах органов, ведь даже некоторые амфибии (например, жабы с сухой кожей) за счет притока внешнего тепла периодически повышают температуру своего тела до 34°–39° (Pearson, Brandford, 1976; Meek, Jolley, 2006), но структура их сердца такая же, как и у остальных амфибий с постоянно низкими уровнями температуры тела и метаболизма. Вполне вероятно поэтому, многие рептилии могли бы, скорее всего, обойтись немного модифицированными трехкамерными сердцами, несколько сходными с сердцем современных амфибий.

Чтобы понять реальную причину появления не полностью пятикамерного сердца многих рептилий, стоит, наверно, обратиться к их эволюционной истории. Как мы уже упоминали, первые вышедшие на сушу базальные наземные тетраподы, превратившиеся впоследствии в рептилий, уже были по крайней мере мезометаболическими, первично эндотермными животными. Вместе с тем, развившееся на их базе огромное разнообразие архозавроморфов, архозавров, лепидозавров, крокодиломорфов, черепах и других групп начиналось, видимо, именно с животных, обладавших повышенным уровнем метаболизма. И именно для них первостепенную актуальность приобрело не полностью пятикамерное сердце, которое развилось у них

на базе трехкамерного с большим количеством неполных мускульных и соединительнотканых септ и которое стало способным частично разделять потоки оксигенированной и деоксигенированной крови и одновременно их смешивать, способствуя таким образом регуляции количества CO_2 в крови.

Таким образом, не полностью пятикамерное сердце наиболее актуально, прежде всего, для мезометаболических первично эндотермных рептилий. И именно от них этот тип сердца перешел к их потомкам – к современным вторично эктотермным брадиметаболическим рептилиям, у которых температура тела и уровень метаболизма периодически, но существенно поднимаются, в результате чего они на время превращаются в мезометаболических высокотемпературных эктотермных животных. И именно в этом периодически мезометаболическом и высокотемпературном состоянии пятикамерное сердце оказалось весьма полезным и для современных рептилий.

Возможно даже, что такое пятикамерное сердце, приобретенное в процессе адаптации к высоким уровням температуры и метаболизма, стало для первично эндотермных рептилий триггером для дальнейшего успешного освоения суши, позволив им существенно повысить качество активности за счет улучшения ее энергообеспеченности и прочих преимуществ, полученных благодаря высоким температуре тела и уровню метаболизма.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО СЕРДЦА У КРОКОДИЛОВ

У современных крокодилов сердце полностью четырехкамерное. Можно было бы ожидать, что эта четырехкамерность направлена прежде всего на то, чтобы как можно более полно разделить потоки артериальной и венозной крови. Но на самом деле ситуация с функциями их сердца намного сложнее.

Сейчас уже совершенно очевидно, что предками современных крокодилов были наземные, хищные, активные, мезо- и тахиметаболические, практически теплокровные животные (Legendre et al., 2016; Cubo et al., 2020; Faure-Brac, Cubo, 2020). И в этом их теплокровном состоянии четырехкамерность сердца была для них безальтернативно обязательной.

В дальнейшем эволюция крокодилов пошла по пути освоения специфической экологической ниши: околоводный образ жизни, длительные затаивания в мелкой воде, чтобы скрываться от опасностей, чтобы вести засадную охоту,

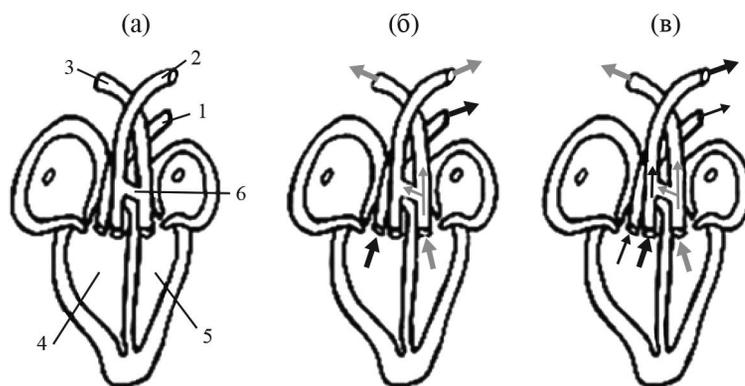


Рис. 5. Схема устройства и работы полностью морфологически четырехкамерного сердца крокодила (по: Benton, 2020). Черные стрелки – венозная кровь, серые – артериальная. (а) – анатомия сердца, (б) – циркуляция крови на суше, (в) – циркуляция крови при нырянии. 1 – легочная артерия, 2 – левая дуга аорты, 3 – правая дуга аорты, 4 – правый желудочек, 5 – левый желудочек, 6 – отверстие Паниццы.

чтобы топить добычу и т.п. Другими словами, у них развивались адаптации к длительным периодам апноэ, что требовало периодически резко ослабления метаболизма по крайней мере на время этих апноэ, то есть жизненно необходимой стала регуляция уровня метаболизма. А это, естественно, отразилось на структуре сердца. Об этом – в следующем разделе.

Таким образом, весь объем информации об эволюции термоэнергетических статусов в истории развития крокодилов, о морфофизиологических и функциональных особенностях их сердца свидетельствует о том, что современные

крокодилы – потомки практически теплокровных предков, и они получили именно от них свое четырехкамерное сердце как орган с атавистическими свойствами (рис. 5).

РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА

На рис. 6 показана схема некоторых внутри- и внесердечных механизмов, обеспечивающих смешивание потоков артериальной и венозной крови и регуляцию степени ее смешивания у современных крокодилов. У них внутрисердечный шунт – это отверстие Паниццы между правой и

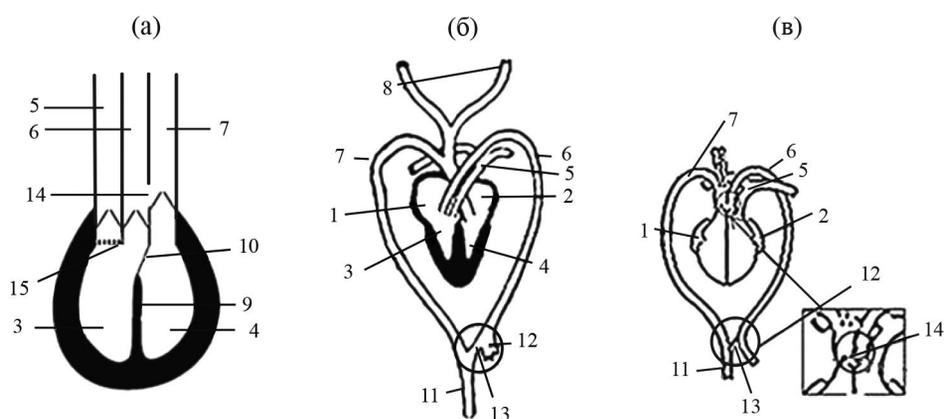


Рис. 6. Схема шунтов и клапанов, обеспечивающих смешивание двух потоков крови и регуляцию степени ее смешивания, у крокодилов. (а) – по: Seymour et al., 2004; (б) – по: Voas, 1884; Полежаев, Шимкевич, 1891; Шмальгаузен, 1947; (в) – по: Grigg et al., 2022. 1 – правое предсердие, 2 – левое предсердие, 3 – правый желудочек, 4 – левый желудочек, 5 – легочная артерия, 6 – левая дуга аорты, 7 – правая дуга аорты, 8 – сонные артерии, 9 – межжелудочковая перегородка, 10 – перепончатая перегородка, 11 – спинная аорта, 12 – чревная артерия, 13 – внесердечный шунт, 14 – отверстие Паниццы (внутрисердечный шунт), 15 – зубчатый клапан.

левой дугами аорты. У некоторых групп рептилий имеется еще и канал, расположенный внутри миокарда и связывающий артериальную и венозную камеры сердца (Kargdong, 2012). У всех ли групп есть такой канал, а если не у всех, то у каких именно, еще предстоит выяснить.

У крокодилов во входе в легочную артерию расположен зубчатый клапан. С его помощью крокодилы изменяют количество венозной крови, которая попадает в легочную артерию. Кроме того, пропуская артериальную кровь из правой дуги аорты через отверстие Паницы в левую дугу, крокодил регулирует количество венозной крови, попадающей со смешанной кровью через левую дугу в кровотоки. У других рептилий эта регуляция осуществляется изменением просвета самой легочной артерии с помощью ее гладкой мускулатуры (Иорданский, 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важнейших, уникальных функциональных особенностей сердец всех групп рептилий, отличающей их от остальных позвоночных животных, является то, что в них одновременно происходит частичное разделение потоков артериальной и венозной крови и параллельно с этим частичное, регулируемое их смешивание. Именно эта двойственная функция – основной механизм регуляции уровней метаболизма, поскольку увеличение концентрации углекислого газа в крови (увеличение доли венозной крови в кровотоке) снижает уровень метаболизма, а уменьшение концентрации углекислого газа в крови (уменьшение доли венозной крови в кровотоке) ускоряет метаболизм.

Таким образом, смешанная кровь в кровотоке рептилий – это не недостаточно развитое, примитивное состояние. Наличие в сердце у рептилий специальных морфологических структур и особых физиологических реакций, создающих механизмы регуляции доли венозной крови, попадающей в кровяное русло, то есть регуляции уровня метаболизма за счет контроля над количеством углекислого газа в крови, говорит о том, что мы имеем дело с физиологической необходимостью, эволюционной направленностью на развитие вторичной эктотермии. И вершиной этого эволюционного направления являются современные рептилии.

Такое регулирование уровня метаболизма было наиболее актуально прежде всего для предков современных рептилий, которые в своем большинстве были мезо- или тахиметаболическими, а вовсе не брадиметаболическими животными. Таким образом, морфофизиологическая организация сердца всех современных групп

рептилий в большой степени связана с их эволюционной, филогенетической историей. Они получили определенные типы сердец, характерных и наиболее актуальных для физиологии и экологии их мезометаболических, эндотермных предков. У современных рептилий предковые типы сердец во многом изменили свои функции. Эти животные использовали часть их предковых свойств в качестве адаптаций к новым условиям внешней среды, к новым экологическим требованиям и к своему новому морфофизиологическому состоянию.

Материалы этой статьи были доложены 27 ноября 2022 г. на кафедре зоологии позвоночных животных в СПбГУ, 21 ноября 2023 г. на научной конференции в ПИН РАН (Москва) и 6 декабря 2023 г. на межлабораторном семинаре в ЗИН РАН (Санкт-Петербург).

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю свою искреннюю благодарность моим друзьям Игорю Юрьевичу Барсукову и Игорю Леонидовичу Окштейну за активное обсуждение данной непростой темы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве лабораторных объектов изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Держинский Ф.Я., Васильев Б.Д., Малахов В.В.* Зоология позвоночных. М.: Академия, 2013. 464 с.
- Иорданский Н.Н.* Сердце // Т. 30. БРЭ. М.: БРЭ, 2015. <https://bigenc.ru/c/serdtse-3745cf?v=6124844>. Дата обращения: 30.07.2023.
- Полежаев Н.Н., Шимкевич В.М.* Курс зоологии позвоночных. Вып. 1. СПб.: Тип. А.С. Суворина, 1891. 194 с.
- Рюмин А.В.* Значение температуры в онтогенезе и филогенезе животных // Успехи соврем. биол. 1940. Т. 12 (3). С. 504–515.

- Татаринов Л.П.* Очерки по эволюции рептилий. Архозавры и зверообразные / Тр. ПИН РАН. Т. 291. М.: ГЕОС, 2009. 377 с.
- Черлин В.А.* Интенсивность окисления митохондрий печени разных классов позвоночных животных при различных температурах // Тез. науч. сообщ. IV съезда физиологов Узбекистана (Ташкент, 9–11 ноября 1988). Ташкент: Фан, 1988. С. 140–141.
- Черлин В.А.* Стабилизация высокой температуры тела в эволюции позвоночных животных // Успехи соврем. биол. 1990. Т. 109 (3). С. 440–452.
- Черлин В.А.* Рептилии: температура и экология. Saarbrücken: LAP, 2014. 452 с.
- Черлин В.А.* Значение изменений интенсивности сопряженного и несопряженного дыхания митохондрий в эволюции позвоночных животных // Успехи соврем. биол. 2017. Т. 137 (5). С. 479–497.
- Черлин В.А.* Гипотеза о механизмах эволюционного процесса и его канализации на примере позвоночных животных. 1. Эволюция, связанная с высокой температурой тела // Успехи соврем. биол. 2021а. Т. 141 (1). С. 78–104.
- Черлин В.А.* Гипотеза о механизмах эволюционного процесса и его канализации на примере позвоночных животных. 2. Некоторые механизмы эволюционного процесса у позвоночных // Успехи соврем. биол. 2021б. Т. 141 (2). С. 189–208.
- Черлин В.А.* Эволюция термобиологических статусов у позвоночных животных. 1. Температуры тела вымерших и современных рептилий // Журн. общ. биол. 2021в. Т. 82 (6). С. 445–458.
- Черлин В.А.* Эволюция термобиологических статусов у позвоночных животных. 2. Развитие отношений с температурой у позвоночных животных // Журн. общ. биол. 2021г. Т. 82 (6). С. 459–477.
- Черлин В.А.* Значение низких температур в жизнедеятельности рептилий и проблема активности при низких температурах // Теоретические и практические аспекты действия естественной и искусственной гипотермии на организм / Тез. докл. Всерос. науч. конф. (Махачкала, 1–3 октября 2021 г.). Махачкала: ДГУ, 2021д. С. 88–89.
- Черлин В.А.* Новый взгляд на механизмы, пути и формы эволюции у позвоночных животных // Эволюционная и функциональная морфология позвоночных / Мат. II Всерос. конф. шк. молод. уч. памяти Феликса Яновича Дзержинского (Москва, 6–9 октября 2022 г.). М.: КМК, 2022а. С. 334–342.
- Черлин В.А.* Отношения с температурой как один из важнейших факторов, направляющих эволюцию позвоночных животных // Современные проблемы биологической эволюции / Мат. IV Междунар. конф. к 875-летию Москвы и 115-летию со дня основания Государственного Дарвиновского музея (Москва, 17–20 октября 2022 г.). М.: ГДМ, 2022б. С. 357–359.
- Черлин В.А.* Преадаптивность несократительного термогенеза в эволюции теплокровности у позвоночных // Успехи соврем. биол. 2023. Т. 143 (4). С. 375–392.
- Черлин В.А.* Связь между эктотермией и эндотермией в эволюции позвоночных животных // Журн. общ. биол. 2024а. (в печати).
- Черлин В.А.* Функциональные направления развития сердца позвоночных животных в связи с эволюцией их термоэнергетического статуса // Журн. общ. биол. 2024б. (в печати).
- Шахпоронов В.В.* Механизм разделения крови в сердце амфибий // Эволюционная и функциональная морфология позвоночных / Мат. Всерос. конф. шк. молод. уч. памяти Феликса Яновича Дзержинского (Мос. обл., 28 сентября – 2 октября 2017 г.). М.: КМК, 2017. С. 296–303.
- Шмальгаузен И.И.* Основы сравнительной анатомии позвоночных животных. М.: Советская наука, 1947. 540 с.
- Benton M.J.* The origin of endothermy in synapsids and archosaurs and arms races in the Triassic // *Gondwana Res.* 2020. V. 100. P. 261–289.
- Bernard A., Lécuyer C., Vincent P. et al.* Regulation of body temperature by some mesozoic marine reptiles // *Science.* 2010. V. 328 (5984). P. 1379–1382.
- Boas J.E.V.* Ein Beitrag zur Morphologie der Nägel, Krallen, Hufe und Klauen der Säugetiere // *Morph. Jahb.* 1884. Bd. 9.
- Bogan J.* Ophidian Cardiology – a review // *J. Herpetol. Med. Surg.* 2017. V. 27 (1–2). P. 62–77.
- Cubo J., Sena M.V.A., Aubier P. et al.* Were Notosuchia (Pseudosuchia: Crocodylomorpha) warm-blooded? A paleohistological analysis suggests ectothermy // *Biol. J. Linn. Soc.* 2020. V. 131 (1). P. 154–162.
- Estefa J., Klembara J., Tafforeau P., Sanches S.* Limb-bone development of seymouriamorphs: implications for the evolution of growth strategy in stem amniotes // *Front. Earth Sci.* 2020. V. 8. P. 97. <https://doi.org/10.3389/feart.2020.00097>
- Faure-Brac M.G., Cubo J.* Were the synapsids primitively endotherms? A palaeohistological approach using phylogenetic eigenvector maps // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020. V. 375. P. 20190138.
- Grigg G., Nowack J., Bicudo J.E.P.W. et al.* Whole-body endothermy: ancient, homologous and widespread among the ancestors of mammals, birds and crocodylians // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2022. V. 97. P. 766–801.
- Harrell T.L., Pérez-Huerta A., Suarez C.A.* Endothermic mosasaurs? Possible thermoregulation of late *Cretaceous mosasaurs* (Reptilia, Squamata) indicated by stable oxygen isotopes in fossil bioapatite in comparison with coeval marine fish and pelagic seabirds // *Palaeontology.* 2016. V. 59 (3). P. 351–363.
- Ishimatsu A.* Evolution of the cardiorespiratory system in air-breathing fishes // *Aqua-BioSci. Monogr.* 2012. V. 5 (1). P. 1–28.
- Jensen B., Moorman A.F.M., Wang T.* Structure and function of the hearts of lizards and snakes // *Biol. Rev.* 2014. V. 89. P. 302–336.

- Jollie M.* Chordate morphology. N.Y.: Reinhold Publ. Corp., 1962. 478 p.
- Kargdong K.V.* Vertebrates. Comparative anatomy, function, evolution. N.Y.: McGraw-Hill, 2012. 794 p.
- Legendre L.J., Guenard G., Botha-Brink J., Cubo J.* Palaeohistological evidence for ancestral high metabolic rate in archosaurs // *Syst. Biol.* 2016. V. 65. P. 989–996.
- Meek R., Jolley E.* Body temperatures of the common toad, *Bufo bufo*, in the Vendee, France // *Herpetol. Bull.* 2006. V. 95. P. 21–24.
- Pearson O.P., Brandford D.F.* Thermoregulation of lizards and toad at high altitudes in Peru // *Copeia.* 1976. V. 1. P. 155–170.
- Schock R., Sues H.-D.* A Middle Triassic stem-turtle and the evolution of the turtle body plan // *Nature.* 2015. V. 523 (7562). P. 584–587.
- Seymour R.S., Bennett-Stamper C.L., Johnston S.D. et al.* Evidence for endothermic ancestors of crocodiles at the stem of archosaur evolution // *Physiol. Biochem. Zool.* 2004. V. 77. P. 1051–1067.
- Starck J.M.* Functional morphology and patterns of blood flow in the heart of *Python regius* // *J. Morphol.* 2009. V. 270 (6). P. 673–687.
- Whitney M.R., Otoo B.K.A., Angielczyk K.D., Pierce S.E.* Fossil bone histology reveals ancient origins for rapid juvenile growth in tetrapods // *Commun. Biol.* 2022. V. 5 (1). P. 1280.

The Unique Morphofunctional Structure of the Reptilian Heart

V. A. Cherlin*

Dagestan State University, Makhachkala, Russia

*e-mail: cherlin51@mail.ru

The paper analyzes the evolution of the thermoenergetic statuses of vertebrates and the associated evolutionary development of their heart. The analysis shows that in most modern lepidosaurs and turtles, the heart is not completely, conditionally five-chambered: it has two atria and one ventricle, in which two incomplete septas divide it into three functional chambers. In some of them, these two septas were modified in evolution so that they turned into one with vertical and horizontal elements, as a result of which the heart became functionally four-chambered, with improved separation of arterial and venous blood flows. Crocodiles have a fully morphologically four-chambered heart. But the hearts of all reptiles, both recent and extinct, perform two opposite functions in parallel – the separation of arterial and venous blood flows and at the same time their regulated mixing. To do this, there are special morphological and physiological mechanisms in their hearts. Such a strange functional duality in the work of the reptilian heart aims to regulate the metabolism level by controlling the amount of carbon dioxide entering the blood flow: increasing the amount of CO₂ in the blood flow reduces the metabolic rate, reducing its amount increase metabolism. Mixed blood in reptiles' blood flow is not an immature, primitive state, but a physiological necessity. Moreover, this method of regulating of metabolic rate is most adequate to the initial, ancestral thermoenergetic state in reptiles, because basal terrestrial tetrapods and most ancient reptiles were meso- and even tachymetabolic, i.e. almost or completely warm-blooded, endothermic animals. It was just these endothermic animals that needed such type of metabolism regulation. As a result, all recent reptiles have a complex morphophysiological organization of the heart, which was functionally more suitable for their almost warm-blooded ancestors. Recent reptiles use part of their ancestral properties as an adaptation to new environmental conditions, new environmental requirements, and their new morphophysiological state. This unique organization of the heart is characteristic of all modern and extinct reptiles, and, importantly, it is characteristic exclusively for reptiles due to their original endothermic state.

Keywords: vertebrates, anatomy and functions of the heart, evolution of thermal energy status, the relationship between the morphology and functions of the reptilian heart

УДК 575.17:599.363(470.6)

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РОБЕРТСОНОВСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ЧЕТЫРЕХ ХРОМОСОМНЫХ РАС В ПОЛИМОРФНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ОБЫКНОВЕННОЙ БУРОЗУБКИ *Sorex araneus* L.

© 2024 г. В. Н. Орлов¹, И. А. Кришчук^{2,*}, Е. В. Черепанова¹, Ю. М. Борисов¹

¹Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

²Научно-практический центр, Национальная академия наук Беларуси по биоресурсам, Минск, Беларусь

*e-mail: ikryshchuk@yandex.by

Поступила в редакцию 24.10.2023 г.

После доработки 30.11.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Рассчитаны найденные и ожидаемые частоты метацентриков в полиморфных популяциях обыкновенной бурозубки бассейна Днепра, возникших при процессах гибридизации местных популяций с акроцентрическим кариотипом и четырех хромосомных рас (Нерусса, Киев, Białowieża и Западная Двина) с 3–5 диагностическими метацентриками в каждой. Ранее нами показана повышенная частота акроцентрического кариотипа, по сравнению с ожидаемой по Харди–Вайнбергу. Низкую частоту (менее 0.5) большинства метацентриков четырех хромосомных рас и исчезновение из популяций некоторых из них можно объяснить повышенной приспособленностью акроцентрического кариотипа и отсутствием мейотического драйва. Напротив, сохранение высокой частоты (более 0.5) метацентриков *gm*, *hk* (расы Западная Двина), *hi* (расы Киев), *hn*, *ik* (расы Białowieża), а тем более фиксированности метацентрика *hi* (расы Нерусса) в полиморфных популяциях можно объяснить мейотическим драйвом. Фиксация Rb-соединений на ареале обыкновенной бурозубки может быть следствием не только дрейфа генов, но и мейотического драйва. Вероятнее всего, мейотический драйв способен поддерживать частоту Rb-соединений с наиболее крупными акроцентриками *g*, *h* и *i*, что способствует широкому распространению по ареалу обыкновенной бурозубки таких соединений.

Ключевые слова: Робертсоновские (Rb) соединения, хромосомная раса, мейотический драйв, генетический дрейф

DOI: 10.31857/S0042132424020086, EDN: RHBVUP

ВВЕДЕНИЕ

В эволюции популяций обыкновенной бурозубки *Sorex araneus* L. исходным был кариотип с 10 парами акроцентрических (одноплечих) хромосом *g*, *h*, *i*, *k*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q*, *r* (acroцентрический кариотип), в котором акроцентрические хромосомы замещались метацентрическими (двуплечими) в результате Робертсоновских (Rb) транслокационных соединений. Стабильная часть кариотипа обыкновенной бурозубки включает три метацентрика, полиморфный метацентрики *j/l* (но акроцентрики *j* и *l* не участвуют в каких-либо других Rb-соединениях) и половые хромосомы. Все многообразие кариотипов обыкновенной бурозубки возникло в результате Rb-соединений 10 пар указанных акроцентрических хромосом в различных комбинациях с образованием метацентрических хромосом, по которым отличаются хромосомные расы (диагностические метацентрики). Изолированные

популяции с фиксированным акроцентрическим кариотипом сохранились в Южной Европе (расы Cordon и Pelister) (Vulatova et al., 2019). Полиморфные популяции, в которых встречаются особи с акроцентрическим кариотипом, описаны только в бас. р. Днепр на территории Беларуси (Kryshchuk et al., 2021).

К возникновению новой хромосомной расы, группы популяций, отличающейся набором метацентрических и акроцентрических хромосом (Hausser et al., 1994), приводит не только появление в популяции нового Rb-соединения, но и успешность распространения в популяциях этой перестройки и увеличение ее частоты. Успешному распространению Rb-соединений в популяциях могло способствовать преимущественное образование гамет с метацентрическими хромосомами в мейозе гетерозигот по Rb-соединениям (мейотический драйв) (Searle, 1986, 1993). В исследованиях потомства самок и мейоза самцов

бурозубок, гетерозиготных по Rb-соединениям, на трех примерах была показана достоверная преимущественная передача некоторых метацентрических хромосом (Searle, 1986; Wyttenbach et al., 1998; Fedyk, Chętnicki, 2007). При этом остается неясной роль мейотического драйва в распространении и фиксации хромосомных перестроек в больших географических популяциях (Borodin et al., 2019), а следовательно, и роль в формировании хромосомных рас, отличающихся фиксированными Rb-соединениями.

Сложности в исследовании роли мейотического драйва в эволюции кариотипа связаны с тем, что на большей части ареала обыкновенной бурозубки невозможно проследить распространение Rb-соединений в популяциях, поскольку ареал подразделен на хромосомные расы, в разной степени изолированные. В современных популяциях распространение Rb-соединений в популяциях с акроцентрическими хромосомами удастся исследовать лишь на отдельных участках ареала обыкновенной бурозубки, в частности в Северной Скандинавии (Fredga, 2007), на Западно-Европейской низменности (Brünner et al., 2002) и в бас. р. Днепр (Орлов, Борисов, 2009; Borisov et al., 2014, 2016, 2017). На первых этапах описания полиморфных популяций исследователи ограничивались выделением новых хромосомных рас, не разделенных гибридными зонами и отличающихся только набором метацентриков. Так, в Северной Скандинавии описаны три новых расы: Abisko (*gm, hn, ip, kq, or*), Nattsjö (*gm, hn, ip, kq*) и Ammarnäs (*hn, ip, kq*) (Fredga, 2007). В бас. р. Днепр описаны четыре новых расы: раса Борисов (*gm, hk, no, qr*) выделена из расы Западная Двина, раса Октябрьский (*hn, ik*) – из расы Białowieża, раса Светлогорск (*hi, ko*) – из расы Киев, раса Гомель (*hi, kr, mn*) – из расы Нерусса (Borisov et al., 2017).

Выделение хромосомных рас в полиморфных популяциях упрощает описание распространения в них Rb-соединений. В дальнейших исследованиях эволюционных процессов в полиморфных популяциях необходимо исследование частоты кариотипов и частоты метацентриков в популяциях.

Приведены наиболее полные описания кариотипов популяций обыкновенной бурозубки в Беларуси, полиморфных по метацентрикам хромосомных рас Нерусса и Западная Двина (Borisov et al., 2017), и популяций, полиморфных по метацентрикам рас Киев и Białowieża (Kryshchuk et al., 2021). В последней работе впервые проведен анализ частот кариотипов в полиморфных популяциях, в том числе кариотипов акроцентрических, гетерозиготных и гомозиготных, найденных и ожидаемых по Харди–Вайнбергу в выборках с метацентриками рас Киев и Białowieża.

бурозубки в выборках с метацентриками рас Киев и Białowieża.

Как продолжение исследований полиморфных популяций обыкновенной бурозубки в бас. р. Днепр в задачи нашей работы входит анализ особенностей распространения и частоты отдельных Rb-соединений в популяциях на ранее полученных данных о кариотипах популяций и оценка вероятной роли преимущественной передачи в мейозе метацентрических хромосом (мейотического драйва) в процессах распространения Rb-соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для статьи послужили данные о 512 кариотипах бурозубок из 33 выборок четырех хромосомных рас: Нерусса, Киев, Białowieża и Западная Двина в бас. р. Днепр на территории Беларуси, ранее полученные с участием авторов этой статьи (Borisov et al., 2017; Kryshchuk et al., 2021) (рис. 1).

В статистических расчетах мы исходили из однолокусной модели с кодоминантным типом наследования. Расчеты основывались на матрицах кариотипов особей. Из численности бурозубок с различными кариотипами рассчитана наблюдаемая и ожидаемая, при случайном скрещивании по Харди–Вайнбергу, частота 17 Rb-соединений: *go, hi, kr, mn, pq* (раса Нерусса), *gm, hi, ko* (раса Киев), *gr, hn, ik, mp* (раса Białowieża) и *gm, hk, ip, no, qr* (раса Западная Двина). В данной работе мы ограничиваемся Rb-соединениями, производными от 10 пар акроцентриков в акроцентрическом кариотипе. Рассчитана также наблюдаемая и ожидаемая частота гомозигот и гетерозигот по этим Rb-соединениям. Использован вариант уравнения Харди–Вайнберга для малых выборок (Ли, 1978). Данные о найденных и ожидаемых по Харди–Вайнбергу частотах Rb-соединений в исследованных выборках сведены в таблицу. Формулы каждой хромосомной расы также приведены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для общего описания полиморфизма популяций на огромной территории бас. р. Днепр потребовалось выделить новые расы, отличающиеся набором метацентриков (Borisov et al., 2017). Из расы Нерусса выделена раса Гомель с тремя метацентриками *hi, k/r, m/n*, из расы Киев – раса Светлогорск с двумя метацентриками *hi* и *ko*, из расы Białowieża – раса Октябрьский с двумя метацентриками *hn* и *ik*, из расы Западная Двина – раса Борисов, в популяциях которой нет метацентрика *ip*. Новые выделенные расы не

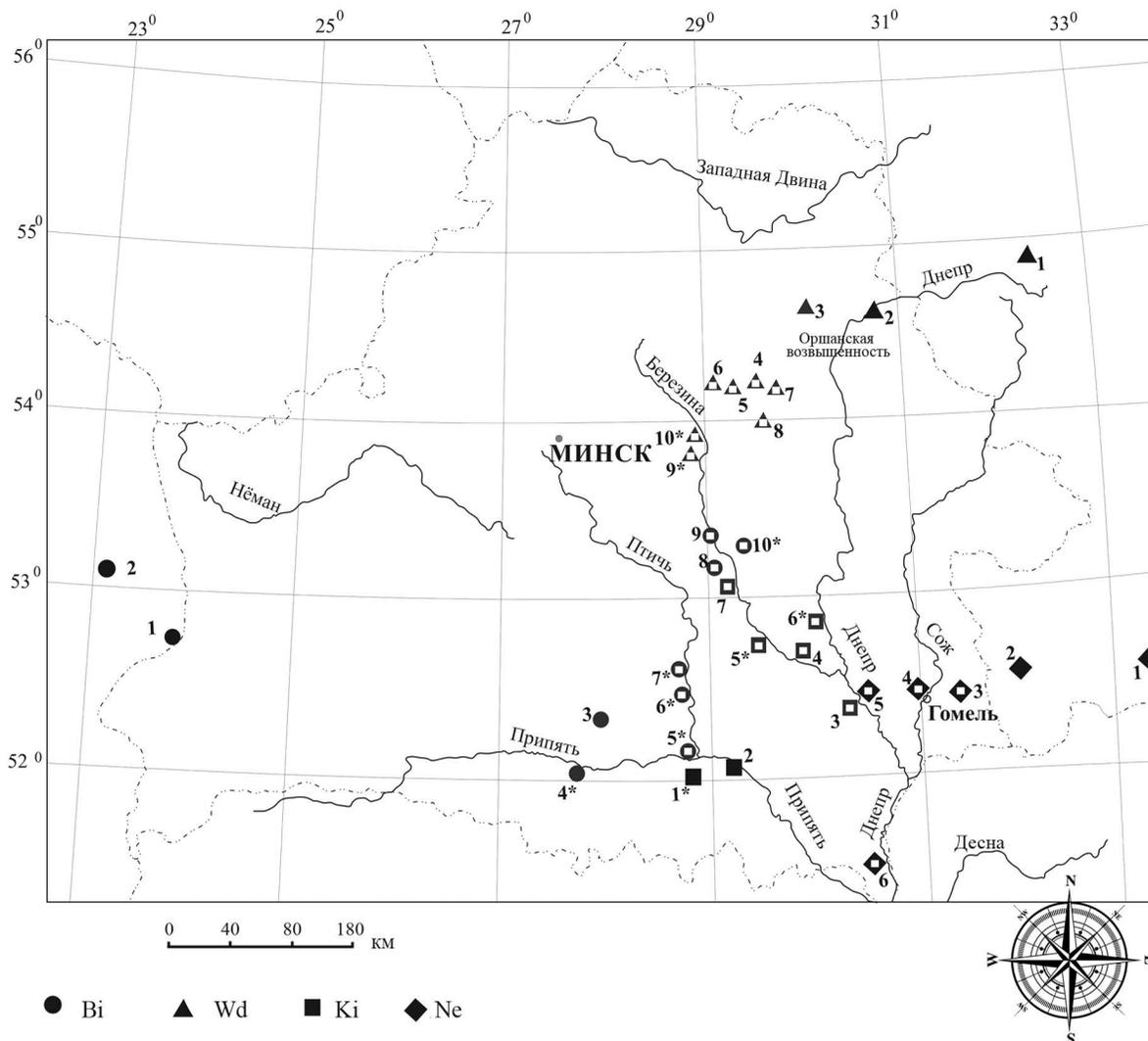


Рис. 1. Пункты отлова обыкновенной бурозубки *Sorex araneus* с метацентриками хромосомных рас: Bi – Białowieża (кружки), Wd – Западная Двина (треугольники), Ki – Киев (квадраты), Ne – Нерусса (ромбы). Белый квадрат в значке хромосомной расы обозначает отсутствие в кариотипе популяции одного и более диагностических метацентриков расы. Звездочкой * отмечены выборки с акроцентрическим кариотипом. Пунктиром обозначены границы государств. Номера пунктов сбора соответствуют табл. 1.

изолированы, поэтому при описании частот метацентриков мы о них не упоминаем.

Популяции с Rb-соединениями расы Нерусса (Ne)

Хромосомная раса Нерусса на большей части своего огромного ареала в Восточной Европе мономорфна по пяти метацентрическим хромосомам *go*, *hi*, *kr*, *mn*, *pq* (Черепанова и др., 2018), но в восточной части бас. р. Днепр возникла широкая область гибридизации этой расы и местных популяций с акроцентрическим кариотипом (Borisov et al., 2017). Метацентрики расы Нерусса прослеживаются до р. Днепр (рис. 1, ромбы).

В месте первоначального описания расы Нерусса по р. Нерусса (левый приток р. Десна) в Брянской обл. (рис. 1, Ne 1) кариотип мономорфен по всем пяти метацентрикам. Но западнее, в г. Новозыбков (рис. 1, Ne 2), большая исследованная выборка этой расы оказывается полиморфной по четырем метацентрикам и гомозиготной только по метацентрику *hi* ($n = 80$, частота метацентриков в работах не указана) (Bulatova et al., 2000; Sheftel, Krysanov, 2002). Распространение полиморфных популяций с метацентриками расы Нерусса ограничивается преимущественно левобережьем р. Днепр (рис. 1, Ne 2–6), по правобережью распространены

Таблица 1. Число гомозиготных и гетерозиготных бурозубок, найденное и ожидаемое в популяциях с Rb-соединениями хромосомных рас Нерусса, Киев, Białowieża и Западная Двина, и частота Rb-соединений (*F*)

Выборки	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>
	гомозиготы: акро-центрики	гетерозиготы	гомозиготы: мета-центрики		гомозиготы: акро-центрики	гетерозиготы	гомозиготы: мета-центрики	
1. Полиморфные популяции с Rb-соединениями расы Нерусса (<i>Ne</i>) (<i>go, hi, kr, mn, pq</i>)								
Ne 1. Нерусса	<i>go, hi, kr, mn, pq</i>							
Ne 2. Новозыбков	<i>g/o, hi, k/r, m/n, p/q</i>							
Ne 3. Добруш Ne 4. Гомель	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>m, n</i>	<i>m/n</i>	<i>mn</i>	<i>mn</i>
	0	0	11	1.0	2 (2)	5 (5)	4 (4)	0.59
	<i>k, r</i>	<i>k/r</i>	<i>kr</i>	<i>kr</i>	—	—	—	—
	4 (5)	7 (5)	0 (1)	0.32	—	—	—	—
Ne 5. Черное	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>m, n</i>	<i>m/n</i>	<i>mn</i>	<i>mn</i>
	0	0	22	1.0	9 (11)	13 (9)	0 (2)	0.29
	<i>k, r</i>	<i>k/r</i>	<i>kr</i>	<i>kr</i>	—	—	—	—
	18 (18)	4 (4)	0 (0)	0.09	—	—	—	—
Ne 6. Красное	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>m, n</i>	<i>m/n</i>	<i>mn</i>	<i>mn</i>
	0	0	12	1.0	7 (7)	5 (4)	0 (1)	0.21
	<i>k, r</i>	<i>k/r</i>	<i>kr</i>	<i>kr</i>	—	—	—	—
	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0.17	—	—	—	—
2. Популяции с Rb-соединениями расы Киев (<i>Ki</i>) (<i>gm, hi, ko</i>)								
Ki 1. Скригалов	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	—	—	—	—
	1 (7)	25** (13)	0 (6)	0.48	—	—	—	—
	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>k, o</i>	<i>k/o</i>	<i>ko</i>	<i>ko</i>
	1 (7)	25** (13)	0 (6)	0.48	1 (7)	25** (13)	0 (6)	0.48
Ki 2. Ельск, Лешня, Мозырь	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	—	—	—	—
	23 (23)	4 (4)	0 (0)	0.07	—	—	—	—
	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>k, o</i>	<i>k/o</i>	<i>ko</i>	<i>ko</i>
	4 (4)	15 (13)	8 (9)	0.57	19 (20)	8 (7)	0 (1)	0.15

Таблица 1. Продолжение

Выборки	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>
	гомозиготы: акроцентрики	гетерозиготы	гомозиготы: метацентрики		гомозиготы: акроцентрики	гетерозиготы	гомозиготы: метацентрики	
	<i>h, i</i>	<i>h/i</i>	<i>hi</i>	<i>hi</i>	<i>k, o</i>	<i>k/o</i>	<i>ko</i>	<i>ko</i>
Кі 3. Речица	0 (1)	7 (5)	8 (9)	0.77	2 (3)	10 (7)	3 (4)	0.53
Кі 4. Светлогорск Кі 5. Паричи	4 (5)	14* (11)	4 (5)	0.5	9 (11)	13* (9)	0 (2)	0.29
Кі 6. Жлобин	1 (3)	8* (4)	0 (2)	0.44	1 (3)	8* (4)	0 (2)	0.44
Кі 7. Бобруйск	1 (1)	5 (5)	5 (5)	0.68	6 (7)	5 (4)	0 (0)	0.23
3. Популяции с Rb-соединениями расы Białowieża (Bi) (<i>gr, hn, ik, mp</i>)								
Bi 1. Białowieża Bi 2. Białystok	<i>h, n</i>	<i>h/n</i>	<i>hn</i>	<i>hn</i>	<i>i, k</i>	<i>i/k</i>	<i>ik</i>	<i>ik</i>
	—	—	89	1.0	—	—	89	1.0
	<i>g, r</i>	<i>g/r</i>	<i>gr</i>	<i>gr</i>	<i>m, p</i>	<i>m/p</i>	<i>mp</i>	<i>mp</i>
	0 (0.3)	13 (12.4)	130 (130.3)	0.95	6 (2.6)	27 (33.7)	110 (106.6)	0.86
Bi 3. Червоное	<i>h, n</i>	<i>h/n</i>	<i>hn</i>	<i>hn</i>	<i>i, k</i>	<i>i/k</i>	<i>ik</i>	<i>ik</i>
	2 (2)	8 (8)	6 (6)	0.62	0 (1)	9 (7)	7 (8)	0.72
	<i>g, r</i>	<i>g/r</i>	<i>gr</i>	<i>gr</i>	<i>m, p</i>	<i>m/p</i>	<i>mp</i>	<i>mp</i>
	15 (15)	1 (1)	0 (0)	0.03	14 (14)	2 (1.9)	0	0.06
Bi 4. Туров, Хвоенск	<i>h, n</i>	<i>h/n</i>	<i>hn</i>	<i>hn</i>	<i>i, k</i>	<i>i/k</i>	<i>ik</i>	<i>ik</i>
	14 (21)	50** (36)	9 (16)	0.87	42 (43)	28 (28)	3 (4)	0.23
	<i>g, r</i>	<i>g/r</i>	<i>gr</i>	<i>gr</i>	<i>m, p</i>	<i>m/p</i>	<i>mp</i>	<i>mp</i>
	55 (56)	18 (16)	0 (1)	0.12	45 (48)	28* (23)	0 (3)	0.19
	<i>h, n</i>	<i>h/n</i>	<i>hn</i>	<i>hn</i>	<i>i, k</i>	<i>i/k</i>	<i>ik</i>	<i>ik</i>
Bi 5. Конковичи	10 (9)	23 (23)	16 (15)	0.56	10 (18)	39** (23)	0 (8)	0.4
Bi 6. Лучицы Bi 7. Рожанов, Затишье	16 (24)	45** (28)	0 (8)	0.35	16 (24)	45** (28)	0 (8)	0.35
Bi 8. Татарка Bi 9. Елизово Bi 10. Любоничи	4 (6)	24* (20)	17 (19)	0.64	7 (10)	28* (22)	10 (13)	0.53

Таблица 1. Окончание

Выборки	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>	Число особей, найденное (ожидаемое)			<i>F</i>
	гомозиготы: акроцентрики	гетерозиготы	гомозиготы: метацентрики		гомозиготы: акроцентрики	гетерозиготы	гомозиготы: метацентрики	
4. Популяции с Rb-соединениями расы Западная Двина (Wd) (<i>gm, hk, ip, no, qr</i>)								
Wd 1. Кардымов	<i>gm, hk, ip, no, qr</i>							
Wd 2. Дубровно Wd 3. Смоляны	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	<i>h, k</i>	<i>h/k</i>	<i>hk</i>	<i>hk</i>
	0	5	0	0.5	0	0	5	1.0
	<i>n, o</i>	<i>n/o</i>	<i>no</i>	<i>no</i>	<i>q, r</i>	<i>q/r</i>	<i>qr</i>	<i>qr</i>
	0	0	5	1.0	0	3	2	0.7
	<i>i, p</i>	<i>i/p</i>	<i>ip</i>	<i>ip</i>	—	—	—	—
	2	1	2	0.5	—	—	—	—
Wd 4. Велятичи Wd 5. Выдрица Wd 6. Н. Меча	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	<i>h, k</i>	<i>h/k</i>	<i>hk</i>	<i>hk</i>
	0	0	12	1.0	0	0	12	1.0
	<i>n, o</i>	<i>n/o</i>	<i>no</i>	<i>no</i>	<i>q, r</i>	<i>q/r</i>	<i>qr</i>	<i>qr</i>
	2 (4)	10* (6)	0 (2)	0.42	10 (10)	2 (2)	0 (0)	0.08
Wd 7. М. Вязок	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	<i>h, k</i>	<i>h/k</i>	<i>hk</i>	<i>hk</i>
	1 (2)	12 (10)	14 (15)	0.74	0 (0)	3 (3)	24 (24)	0.94
	<i>n, o</i>	<i>n/o</i>	<i>no</i>	<i>no</i>	<i>q, r</i>	<i>q/r</i>	<i>qr</i>	<i>qr</i>
	12 (14)	15 (11)	0 (2)	0.28	22 (22)	5 (5)	0 (0)	0.09
Wd 8. Михеевичи, Лесковичи	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	<i>h, k</i>	<i>h/k</i>	<i>hk</i>	<i>hk</i>
	2 (1)	2 (3)	3 (2)	0.57	0 (0)	2 (2)	5 (5)	0.86
Wd 9. Березино Wd 10. Едлино	<i>g, m</i>	<i>g/m</i>	<i>gm</i>	<i>gm</i>	<i>h, k</i>	<i>h/k</i>	<i>hk</i>	<i>hk</i>
	27	1	0	0.02	5 (5)	14 (13)	9 (9)	0.57

Примечание: * — число найденных гетерозигот, достоверно превышающее число ожидаемых $p < 0.05$; ** — число найденных гетерозигот, достоверно превышающее число ожидаемых $p < 0.01$; прочерк означает отсутствие хромосом.

популяции с Rb-соединениями *hi* и *ko* расы Киев (рис. 1, квадраты).

Начиная с левобережья р. Сож (рис. 1, № 3), в популяциях не обнаруживается соединений *go* и *pq* расы Нерусса, но метацентрики *hi* остаются фиксированным во всех исследованных полиморфных популяциях. Постепенное снижение частоты и выпадение метацентриков расы

Нерусса в популяциях показаны на рис. 3. Частота метацентриков *kr* и *mn* уменьшается постепенно до 0.1–0.3 по р. Днепр (рис. 3, № 5, № 6) по мере удаления от популяций расы Нерусса с фиксированными метацентриками, при этом найденные частоты гомо- и гетерозигот не отличаются значительно от ожидаемых (табл. 1). Акроцентрический кариотип не сохранился в

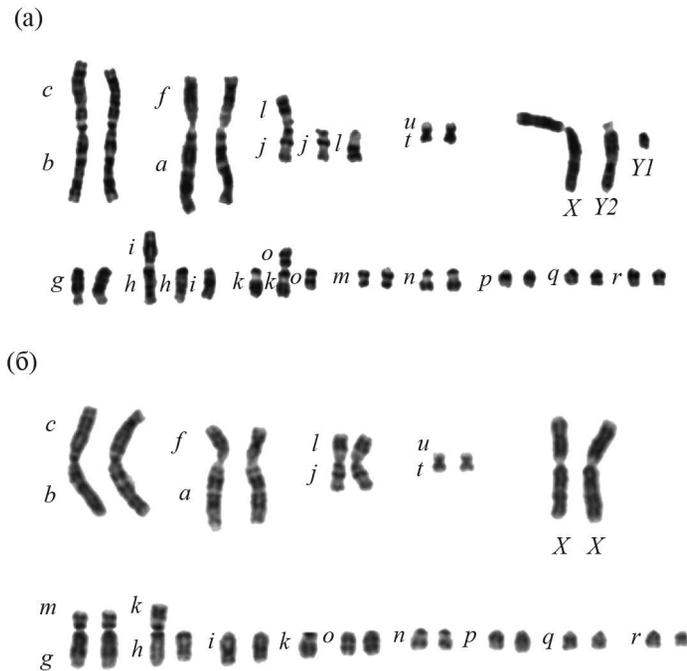


Рис. 2. G-окрашенные кариотипы обыкновенной бурозубки из полиморфных популяций в бас. р. Днепр, Беларусь. (а) – кариотип с двумя диагностическими метацентриками *hi*, *ko* расы Киев, (б) – кариотип с двумя диагностическими метацентриками *gm*, *hk* расы Западная Двина.

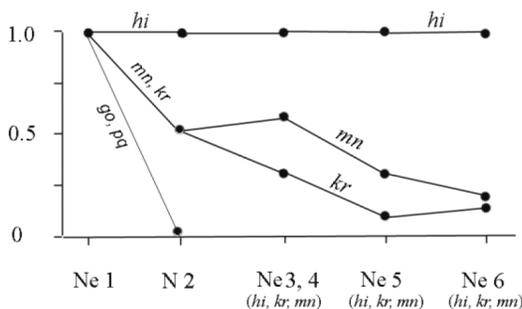


Рис. 3. Частота метацентриков расы Нерусса в выборках (по данным, приведенным в табл. 1, здесь и на рис. 4–6).

популяциях с метацентриками расы Нерусса из-за фиксации метacentрика *hi*.

Популяции с Rb-соединениями расы Киев (Ki)

Ареал расы Киев прослеживается от предгорий Восточных Карпат до Черного моря и р. Днепр на территории Украины. В Беларуси метацентрики этой расы отмечены от р. Припять до р. Днепр и на север по р. Березина (рис. 1, квадраты). На всем своем значительном ареале на территории Украины эта раса полиморфна по двум метацентрикам (*g/m*, *k/o*) и мономорфна по метацентрику *hi* (Mishta et al., 2000). На тер-

ритории как Украины, так и Беларуси полиморфизм возник в результате гибридизации расы с тремя метацентриками и популяций с акроцентрическим кариотипом. По правобережью р. Припять на территории Беларуси (рис. 1, Ki 1, Ki 2) популяции становятся полиморфными по всем трем метацентрикам включая и *h/i* (рис. 2a). По р. Припять и в междуречье рр. Припять и Березина распространение Rb-соединений *hi* и *ko* расы Киев на запад прослеживается до г. Туров (рис. 1, Vi 4) и до р. Птичь (рис. 1, Vi 7), где в популяциях с метацентриками расы *Wiątowieża* встречаются единичные гибриды с метацентриками расы Киев. На восток распространение Rb-соединений *hi* и *ko* прослеживается до р. Днепр (рис. 1, Ki 3, 6) и на север – до г. Бобруйск (рис. 1, Ki 7).

Крупный метацентрику *gm* встречается с частотой 0.1–0.5 по правому берегу р. Припять, но полностью исчезает на левобережье этой реки. Наиболее успешно распространяется в полиморфных популяциях метацентрику *hi*, его частота не опускается ниже 0.5, а частота метацентрику *ko*, напротив, не поднимается выше 0.5 (рис. 4). В популяциях с метацентриками расы Киев по р. Березина сохраняются акроцентрические кариотипы и отмечается избыток гетерозигот *h/i* и *k/o* (табл. 1, Ki 1, Ki 4–6).

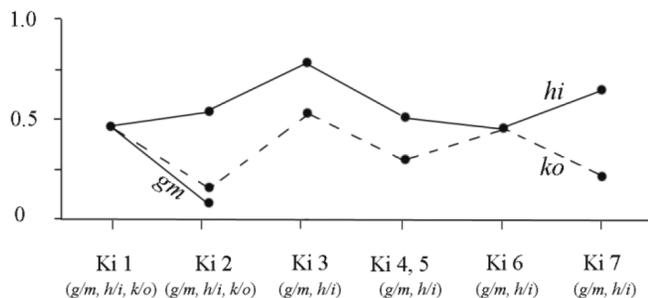


Рис. 4. Частота метацентриков расы Киев в выборках.

Популяции с Rb-соединениями расы Białowieża (Bi)

Раса Białowieża описана в бас. р. Висла на территории Польши, но в дальнейшем метацентрики этой расы отмечены на значительной территории в полиморфных популяциях Беларуси на восток до рр. Птичь и Березина (рис. 1, кружки). В популяциях первоначально описанного ареала расы Białowieża (рис. 1, Bi 1, Bi 2) в бас. р. Висла фиксированы соединения *hn* и *ik*, а соединения *gr* и *mp* встречаются с частотой близкой к 1.0 (Wójcik et al., 1996; Banaszek et al., 2009). Восточнее, в направлении р. Птичь – притока р. Припять – все метацентрики этой расы становятся полиморфными. Популяции с метацентриками расы Białowieża распространены на восток до низовой р. Птичь (рис. 1, Bi 5) и р. Березина севернее г. Бобруйск (рис. 1, Bi 8–10). По мере приближения к р. Птичь особенно быстро снижается частота соединений *gr* и *mp*, до 0.1–0.2 (рис. 5, Bi 3, Bi 4) и во многих исследованных популяциях эти метацентрики исчезают. Наиболее стабильной остается частота метацентриков *hn* и *ik* (рис. 5). В большинстве популяций с метацентриками расы Białowieża сохраняется акроцентрический кариотип с частотой близкой к 0.2. Отмечается избыток гетерозигот *h/n* и *i/k*, по

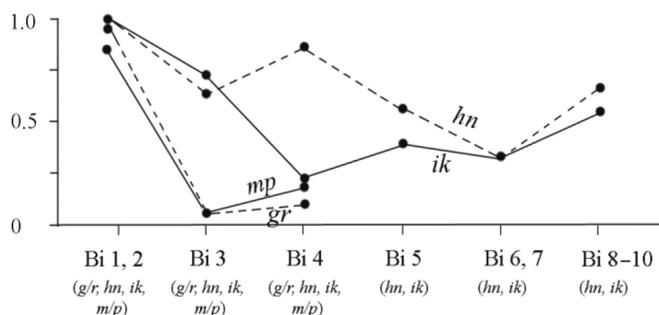


Рис. 5. Частота метацентриков расы Białowieża в выборках.

сравнению с ожидаемым при случайном скрещивании (табл. 1, Bi 4–10).

Популяции с Rb-соединениями расы Западная Двина (Wd)

На значительной части ареала этой расы фиксированы пять метацентриков (*gm*, *hk*, *ip*, *no*, *qr*) (Булатова и др., 2002; Орлов и др., 2013), в том числе восточнее Оршанской возвышенности (рис. 1, Wd 1). Метацентрики расы Западная Двина прослеживаются на юго-запад до р. Березина (рис. 1, треугольники). В полиморфных популяциях Оршанской возвышенности (рис. 1, Wd 2, Wd 3) сохраняются все пять метацентриков, а в юго-западном направлении к р. Березина их частота снижается. В полиморфных популяциях бас. р. Бобр (левый приток р. Березина) (рис. 1, 6, Wd 3–5) первым исчезает из популяций метацентрики *ip*. Метацентрики *no* и *qr* также исчезают из некоторых популяций (рис. 1, 6, Wd 8, рис. 26). Наиболее стабильной частотой отличаются метацентрики *hk* и *gm*, фиксированные в некоторых полиморфных популяциях. Популяции с метацентриками расы Западная Двина изучены только до р. Березина. В популяциях на р. Березина с частотой, близкой к 0.5, сохраняется только метацентрики *hk* (рис. 1, 6, Wd 9, Wd 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение частоты метацентриков хромосомных рас Нерусса, Киев, Białowieża и Западная Двина в различных популяциях на едином ареале обыкновенной бурозубки мы объясняем распространением Rb-соединений, характерных для этих рас, в ареале популяций с 10 парами акроцентрических хромосом. Полиморфные популяции Беларуси – не исключительный феномен. Сходные полиморфные популяции изучались на огромной территории от р. Рейн до р. Висла (Brünner et al., 2002), во всей северной половине

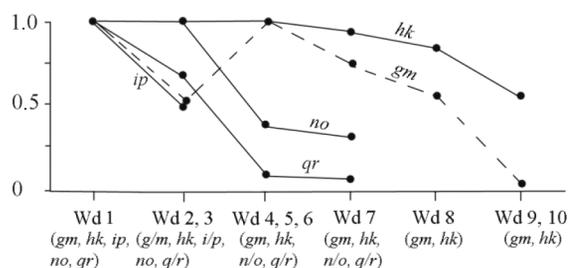


Рис. 6. Частота метацентриков расы Западная Двина в выборках.

Скандинавии (Fredga, 2007). В них также прослеживалось распространение метацентриков некоторых хромосомных рас. И относительно происхождения таких полиморфных популяций их выводы полностью совпадают с нашими — полиморфные популяции возникают в результате распространения Rb-соединений рас с метацентрическими хромосомами в популяциях с акроцентрическими хромосомами.

Хромосомные расы с диагностическими метацентриками могли расселяться в бас. р. Днепр из рефугиумов ледниковья. Могло происходить и встречное расселение популяций с акроцентрическим кариотипом. На рефугиальное распространение обыкновенной бурозубки в период максимальной стадии последнего оледенения (24–17 тыс.л.н.) указывает редкая встречаемость костных остатков этого вида на огромной территории Европы от Англии до Урала (Маркова, Пузаченко, 2008). Ледниковый щит не продвинулся южнее Белорусского Поозерья в бас. р. Западная Двина, самой северной окраины Беларуси. Судя по основным эдификаторам экосистем Беларуси в позднем плейстоцене — крупным травоядным млекопитающим мамонтовой фауны — лесотундролуговые экосистемы Беларуси отличались высокой продуктивностью (Еловичева, 1993) и были благоприятными для такого эвритопного вида как обыкновенная бурозубка. Поэтому на территории Беларуси мог существовать рефугиум обыкновенной бурозубки с акроцентрическим кариотипом.

Расселение хромосомных рас с диагностическими метацентриками из ледниковых рефугиумов Восточной Европы и Урала привело к возникновению узких гибридных зон между ними (Черепанова и др., 2018; Orlov et al., 2007). Напротив, расселение в бас. р. Днепр четырех хромосомных рас с 3–5 диагностическими метацентриками и гибридизация с местными акроцентрическими популяциями привели к формированию обширных полиморфных популяций, в которых отсутствуют выраженные гибридные зоны (Borisov et al., 2017; Kryshchuk et al., 2021).

Современные полиморфные популяции обыкновенной бурозубки, вероятнее всего, начали формироваться с позднеледниковья (17 тыс.л.н.), когда южная граница ледникового щита отступила к Валдайской возвышенности (Орлов и др., 2007; Orlov et al., 2007). Процессы замены акроцентрических хромосом метацентрическими значительно дальше продвинулись в полиморфных популяциях с метацентриками рас Западная Двина и Нерусса, по сравнению с полиморфными популяциями рас Киев и Białowieża. Только в популяциях последних сохранились бурозубки с акроцентриче-

ским кариотипом. Следовательно, можно предположить, что первыми в бас. р. Днепр начали расселяться хромосомные расы с востока, раса Нерусса, и северо-востока, раса Западная Двина. Позднее началось расселение расы Киев с юга и расы Białowieża с запада, из лесного рефугиума в бас. р. Висла.

В изменениях частоты метацентриков в полиморфных популяциях прослеживаются две тенденции.

1) Частота большинства метацентриков в исследованных полиморфных популяциях уменьшается по мере удаления от ареала популяций с фиксированными метацентриками и не превышает 0.5, либо метацентрики исчезают из популяций. Постепенное уменьшение частоты характерно для метацентриков *kr* и *mn* расы Нерусса (рис. 3), *gr* и *mp* расы Białowieża (рис. 5), *no* и *qr* расы Западная Двина (рис. 6).

Некоторые метацентрики исчезают из популяций на относительно небольших участках ареала. Так, на небольшом участке ареала обыкновенной бурозубки, около 50 км, между г. Новозыбков и г. Добруш из популяций исчезают метацентрики *go* и *pq* расы Нерусса (рис. 1, Ne 2, Ne 3). Метацентрик *gm* расы Киев исчезает на левобережье сравнительно небольшой в настоящее время р. Припять, которая в позднем плейстоцене представляла существенную водную преграду. Метацентрик *gm* расы Западная Двина отмечается с частотой, превышающей 0.5, в полиморфных популяциях по левобережью р. Березина (рис. 6, Wd 3–8) и исчезает на правобережье (рис. 6, Wd 9–10).

Подобные резкие изменения частоты метацентриков могут быть связаны со случайными процессами дрейфа генов в расселяющихся популяциях, возможно даже не в современных, а в плейстоценовых экосистемах. В настоящее время таких малых изолированных популяций нет. Но они могли возникать в раннем голоцене, когда из-за таяния ледников не только в два раза увеличилась акватория Балтийского моря, но и возросла заболоченность и полноводность внутренних водоемов (рек, озер) в Беларуси, создававших препятствия на пути расселения бурозубок. Но и такое объяснение быстрого исчезновения из популяций некоторых метацентриков нас не удовлетворяет. Исчезнувшие в одних популяциях мутации, Rb-соединения, могли бы заново распространяться на сплошном ареале вида. Как видно, цитогенетика обыкновенной бурозубки пока не дает ответа на многие вопросы.

2) Напротив, частота некоторых метацентриков (6 из 17) в полиморфных популяциях превышает 0.5. Так, частота метацентриков *hi*

в расе Киев (рис. 4), *hn* и *ik* в расе Białowieża (рис. 5), *hk* и *gm* в расе Западная Двина (рис. 6) стабильна в большинстве выборок и часто поднимается выше 0.5. Отмечен удивительный феномен, частота метацентрика *hi* расы Нерусса во всех исследованных полиморфных популяциях этой расы остается фиксированной (рис. 3). Это показано не только в наших работах, но и в других исследованиях (Bulatova et al., 2000; Sheftel, Krysanov, 2002).

Как исчезновение из популяций метацентриков, так и снижение их частоты по мере удаления от ареалов с фиксированными метацентриками можно объяснить несколькими факторами. Возможна повышенная приспособленность генотипа бурозубок местных популяций с акроцентрическим кариотипом, по сравнению с генотипом вселяющихся бурозубок, замедляющая замену акроцентрических хромосом на метацентрические (распространение Rb-соединений) по крайней мере на начальных этапах расселения бурозубок метацентрических рас.

На повышенную приспособленность местных популяций указывает повышенная частота акроцентрического кариотипа, по сравнению с ожидаемой по Харди–Вайнбергу, в популяциях с метацентриками рас Białowieża и Киев. Найденная частота акроцентрического кариотипа в полиморфных популяциях с метацентриками расы Białowieża (*g/r*, *h/n*, *i/k*, *m/p*) оказалась более чем на порядок выше ожидаемой (0.192/0.016), а в популяциях с двумя метацентриками (*h/n*, *i/k*) – в 3.5 раза выше (0.22/0.062) (Kryshchuk et al., 2021). В популяциях с метацентриками расы Киев найденная частота акроцентрического кариотипа достоверно выше ожидаемой как в популяциях с тремя метацентриками *gm*, *hi*, *ko* (0.038 против 0.016), так и с двумя *hi*, *ko* (0.190 против 0.062) (Kryshchuk et al., 2021).

Мы показали, что в тех популяциях, где найденная частота акроцентрического кариотипа превышает ожидаемую, отмечается и достоверное превышение найденной частоты гетерозигот над ожидаемой (табл. 1, Ki 1, Ki 4–6; Vi 4–8). Вероятно, оба этих показателя между собой связаны.

Сложнее объяснить повышенную частоту, выше 0.5, некоторых метацентриков, а тем более фиксированность метацентрика *hi* расы Нерусса в полиморфных популяциях (рис. 3). Каким бы генным особенностям таких метацентриков могут повышать приспособленность и частоту генотипов (зиготический отбор), но в этом случае должна повышаться частота и других метацентриков. Поэтому вероятнее предположить, что повышение частоты в популяциях только этих метацентриков может быть следствием га-

метического отбора, повышения частоты гамет в мейозе самцов или самок. Один из видов гаметического отбора, мейотический драйв, показан у обыкновенной бурозубки (см. выше), но остается неясным, все или только некоторые хромосомы обладают преимущественной передачей в гаметы в мейозе гетерозигот самцов или самок.

Только гаметическим отбором можно объяснить фиксацию метацентрика *hi* расы Нерусса. Этот пример особенно важен, поскольку показывает, что фиксация Rb-соединений на ареале обыкновенной бурозубки может быть следствием не только дрейфа генов в малых популяциях, но и гаметического отбора.

Различия частоты метацентрика *hi* в популяциях рас Нерусса и Киев могут быть следствием более позднего расселения на север популяций расы Киев, изолированных водными преградами Белорусского Полесья и в позднем плейстоцене. Поскольку высокая частота Rb-соединения *hi* сохраняется во всех исследованных выборках с метацентриками расы Киев, то в последующей эволюции может асимптотически приближаться к фиксированной при поддержке гаметического отбора, как и Rb-соединения *hi* расы Нерусса.

Следует отметить, что наиболее успешно распространяются в полиморфных популяциях Беларуси Rb-соединения с самыми крупными из 10 пар акроцентриками (*g*, *h*, *i*). В то же время известно, что Rb-соединения с самыми крупными акроцентриками *g* и *h* наиболее широко распространены по ареалу обыкновенной бурозубки (Bulatova et al., 2019; Bulatova, 2020). Метацентрики стабильной части кариотипа обыкновенной бурозубки возникли также в результате Rb-соединений самых крупных акроцентрических хромосом (мелкий метацентрик *tu* представляет исключение и мог возникнуть в результате другой перестройки). То, что в соединениях акроцентриков преимущественно обладают наиболее крупные из них, цитогенетики заметили еще в 1950-х гг. Первоначально эту особенность объясняли тем, что у гетерозигот по робертсоновским соединениям мелких хромосом интерференция сильнее нарушает сбалансированность гамет, чем у гетерозигот с более крупными хромосомами (White, 1957).

Интерференцией можно объяснить только более частое возникновение в эволюции популяций Rb-соединений между крупными акроцентриками, по сравнению с более мелкими. В то же время не случайное повышение в популяциях частоты отдельных Rb-соединений и их фиксации можно объяснить только гаметическим отбором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассчитаны найденные и ожидаемые частоты метacentриков в полиморфных популяциях обыкновенной бурозубки бас. р. Днепр возникших в процессах гибридизации местных популяций с акроцентрическим кариотипом и четырех хромосомных рас (Нерусса, Киев, Białowieża и Западная Двина) с 3–5 диагностическими метacentриками в каждой.

Низкую частоту (менее 0.5) большинства метacentриков четырех хромосомных рас и исчезновение из популяций некоторых из них можно объяснить повышенной приспособленностью акроцентрического кариотипа и отсутствием мейотического драйва. Напротив, сохранение высокой частоты (более 0.5) метacentриков *gm*, *hk* (расы Западная Двина), *hi* (расы Киев), *hn*, *ik* (расы Białowieża), а тем более фиксированности метacentрика *hi* (расы Нерусса) в полиморфных популяциях можно объяснить мейотическим драйвом.

Фиксация Rb-соединений на ареале обыкновенной бурозубки может быть следствием не только дрейфа генов, но и мейотического драйва. Вероятнее всего, мейотический драйв способен поддерживать частоту Rb-соединений с наиболее крупными акроцентриками *g*, *h* и *i*, что способствует широкому распространению по ареалу обыкновенной бурозубки таких соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Е.С. Гайдученко, в.н.с. Научно-практического центра по биоресурсам Национальной академии наук Беларуси (Минск), за помощь в сборе материалов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование на животных было одобрено Комитетом по содержанию и использованию животных Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН. В соответствии с протоколом Комитета по содержанию и использованию животных ИПЭЭ РАН бурозубки были усыплены пентобарбиталом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов в финансовой или какой-либо иной сфере отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Булатова Н.Ш., Наджафова Р.С., Крапивко Т.П. Внутривидовые филогенетические связи у *Sorex araneus* L.: южно-балтийская подгруппа хромосомных рас // Генетика. 2002. Т. 38 (1). С. 79–85.
- Еловичева Я.К. Палинология позднеледниковья и голоцена Белоруссии. Минск: Наука і тэхніка, 1993. 94 с.
- Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978. 555 с.
- Маркова А.К., Пузаченко А.Ю. Комплексы млекопитающих максимальной стадии последнего оледенения (Last Glacial Maximum – LGM) ($\leq 24 - \geq 17$ тыс.л.н.) // Эволюция экосистем Европы при переходе от плейстоцена к голоцену (24–8 тыс.л.н.) / Ред. А.К. Маркова, Т. ван Кольфсхотен. М.: КМК, 2008. С. 91–116.
- Орлов В.Н., Борисов Ю.М. Филогенетические связи популяций обыкновенной бурозубки (*Sorex araneus*, Insectivora) Белоруссии // Зоол. журн. 2009. Т. 88 (12). С. 1–9.
- Орлов В.Н., Козловский А.И., Балакирев А.Е., Борисов Ю.М. Эндемизм хромосомных рас обыкновенной бурозубки *Sorex araneus* L. и возможность сохранения рефугиумов в области покровного оледенения Поздневалдайской эпохи // ДАН. 2007. Т. 416 (6). С. 1–4.
- Орлов В.Н., Борисов Ю.М., Черепанова Е.В., Милюшиников А.Н. Ассортативное скрещивание в гибридных зонах хромосомной расы Западная Двина обыкновенной бурозубки *Sorex araneus* (Mammalia) // Докл. АН. 2013. Т. 451 (1). С. 110–113. [Orlov V.N., Borisov Yu.M., Cherepanova E.V., Milishnikov A.N. Assortative mating in the hybrid zones of the common shrew (*Sorex araneus*, Mammalia) chromosome race West Dvina // Dokl. Biol. Sci. 2013. V. 451 (1). P. 217–220.]
- Черепанова Е.В., Кривоногов Д.М., Щегольков А.В. и др. Формирование зон контакта хромосомных рас обыкновенной бурозубки (*Sorex araneus*, Soricomorpha) в бассейне Волги // Зоол. журн. 2018. Т. 97 (4). С. 723–734.
- Banaszek A., Taylor J.R.E., Ochocińska D., Chętnicki W. Robertsonian polymorphism in the common shrew (*Sorex araneus* L.) and selective advantage of heterozygotes indicated by their higher maximum metabolic rates // Heredity. 2009. V. 102. P. 155–162.
- Borisov Yu.M., Kryshchuk I.A., Cherepanova E.V. et al. Chromosomal polymorphism of populations of the common shrew, *Sorex araneus* L., in Belarus // Acta Theriol. 2014. V. 59 (2). P. 243–249.
- Borisov Yu.M., Gaiduchenko H.S., Cherepanova E.V. et al. The clinal variation of metacentric frequency in the populations of the common shrew, *Sorex araneus* L., in the Dnieper and Pripjat interfluvium // Mammal Res. 2016. V. 61 (2). P. 269–277.
- Borisov Y.M., Kryshchuk I.A., Gaiduchenko H.S. et al. Karyotypic differentiation of populations of the common shrew *Sorex araneus* L. (Mammalia) in Belarus // Comp. Cytogenet. 2017. V. 11 (2). P. 359–373.
- Borodin P.M., Fedyk S., Chętnicki W. et al. Meiosis and fertility associated with chromosomal heterozygosity // Shrews, chromosomes and speciation (Cambridge studies in morphology and molecules: new paradigms in

- evolutionary biology) / Eds J. Searle, P. Polly, J. Zima. Ch. 7. Cambridge: Camb. Univ. Press, 2019. P. 218–270.
- Brünner H., Turni H., Kapischke H.-J. et al. New *Sorex araneus* karyotypes from Germany and the postglacial recolonization of central Europe // *Acta Theriol.* 2002. V. 47 (3). P. 277–293.
- Bulatova N. Notable homologous variation in chromosomal races of the common shrew // *Comp. Cytogenet.* 2020. V. 14 (3). P. 313–318.
- Bulatova N., Searle J.B., Bystrakova N. et al. The diversity of chromosome races in *Sorex araneus* from European Russia // *Acta Theriol.* 2000. V. 45 (Suppl. 1). P. 33–46.
- Bulatova N., Biltueva L.S., Pavlova S.V. et al. Chromosomal differentiation in the common shrew and related species // *Shrews, chromosomes and speciation (Cambridge studies in morphology and molecules: new paradigms in evolutionary biology)* / Eds J. Searle, P. Polly, J. Zima. Ch. 5. Cambridge: Camb. Univ. Press, 2019. P. 272–312.
- Fedyk S., Chętnicki W. Preferential segregation of metacentric chromosomes in simple Robertsonian heterozygotes of *Sorex araneus* // *Heredity.* 2007. V. 99. P. 545–552.
- Fredga K. Reconstruction of the postglacial colonization of *Sorex araneus* into northern Scandinavia based on karyotype studies, and the subdivision of the Abisko race into three // *Russ. J. Theriol.* 2007. V. 6. P. 85–96.
- Hausser J., Fedyk S., Fredga K. et al. Definition and nomenclature of chromosome races of *Sorex araneus* // *Folia Zool.* 1994. V. 43 (Suppl. 1). P. 1–9.
- Kryshchuk I.A., Orlov V.N., Cherepanova E.V., Borisov Yu.M. Unusual chromosomal polymorphism of the common shrew, *Sorex araneus* L., in southern Belarus // *Comp. Cytogenet.* 2021. V. 15 (2). P. 159–169.
- Mishta A.V., Searle J.B., Wójcik J.M. Karyotypic variation of the common shrew *Sorex araneus* in Belarus, Estonia, Latvia, Lithuania and Ukraine // *Acta Theriol.* 2000. V. 45 (Suppl. 1). P. 47–58.
- Orlov V.N., Kozlovsky A.I., Okulova N.M., Balakirev A.E. Postglacial recolonisation of European Russia by the common shrew *Sorex araneus* // *Russ. J. Theriol.* 2007. V. 6 (2). P. 97–104.
- Searle J.B. Preferential transmission in wild common shrews (*Sorex araneus*) heterozygous for Robertsonian rearrangements // *Genetic. Res.* 1986. V. 47. P. 147–148.
- Searle J.B. Chromosomal hybrid zones in eutherian mammals // *Hybrid zones and the evolutionary process* / Ed. R.G. Harrison. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1993. P. 309–353.
- Sheftel B.I., Krysanov E.Y. Chromosome polymorphism of the Neroosa race (*Sorex araneus*) in the territory with radioactive pollution after the Chernobyl accident // 6th Meet. of the International *Sorex araneus* Cytogenetics Committee (ISACC) (Paris, September 3–7, 2002) / Ed. V. Volobuev. Paris, 2002. P. 29–30.
- White M.J.D. Some general problems of chromosomal evolution and speciation in animals // *Surv. Biol. Prog.* 1957. V. 3. P. 109–147.
- Wójcik J.M., Wójcik A.M., Zalewska H. Chromosome and allozyme variation of the common shrew, *Sorex araneus*, in different habitats // *Evolution in the Sorex araneus Group: cytogenetic and molecular aspects* / Proc. ISAACC's 5th intern. meet. / Eds K. Fredga, J.B. Searle. Gillingham: Hereditas, 1996. P. 183–189.
- Wytenbach A., Borodin P., Hausser J. Meiotic drive favors Robertsonian metacentric chromosomes in the common shrew (*Sorex araneus*, Insectivora, Mammalia) // *Cytogenet. Cell Genet.* 1998. V. 83. P. 199–206.

Analysis of the Distribution of Robertsonian Fusions in Polymorphic Populations of the Common Shrew, *Sorex araneus* L.

V. N. Orlov^a, I. A. Kryshchuk^{b, *}, E. V. Cherepanova^a, Y. M. Borisov^a

^aSevertsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^bScientific and Practical Center for Bioresources, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

*e-mail: ikryshchuk@yandex.by

We calculated the found and expected frequencies of metacentrics in polymorphic populations of the Dnieper basin common rodent, resulting from hybridization of local populations with acrocentric karyotype and four chromosomal races (Neroosa, Kiev, Białowieża, and Western Dvina) with 3–5 diagnostic metacentrics in each. We have previously shown an increased frequency of acrocentric karyotype compared to that expected according to Hardy-Weinberg. The low frequency (less than 0.5) of most metacentrics of the four chromosomal races and the disappearance of some of them from the populations can be explained by the increased fitness of the acrocentric karyotype and the absence of meiotic drive. On the contrary, the preservation of high frequency (more than 0.5) of such metacentrics as *gm*, *hk* (races of Western Dvina), *hi* (races of Kiev), *hn*, *ik* (races of Białowieża), and, especially, the fixation of metacentric *hi* (races of Neroosa) in polymorphic populations can be explained by meiotic drive. The fixation of Rb compounds in the range of the common rodent may be a consequence not only of gene drift, but also of meiotic drive. Most likely, meiotic drive is able to maintain the frequency of Rb compounds with the largest acrocentrics *g*, *h*, and *i*, which contributed to the widespread distribution of such compounds throughout the range of the common rodent.

Keywords: Robertsonian (Rb) fusions, chromosomal race, meiotic drive, genetic drift

ЧИСЛЕННОСТЬ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СВИРИСТЕЛЯ *Bombycilla garrulus* (L.) В СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

© 2024 г. Ю. С. Равкин^{1,*}, И. П. Кокорина¹, И. Н. Богомолова¹, М. И. Лялина¹

¹Институт систематики и экологии животных СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: yravkin@bk.ru

Поступила в редакцию 08.11.2023 г.

После доработки 23.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

Приведены результаты исследований по численности и распределению свиристея на территории Северной Евразии в границах СССР 1990 г. Использованы материалы, собранные в период с 1880 по 2022 гг. во время гнездования, зимой и частично в течение года. Обилие изучаемого вида оценено по результатам учета птиц на маршрутах протяженностью около 300 тыс. км.

Ключевые слова: Северная Евразия, численность, обилие, многолетняя динамика, распространение, распределение, сезонность

DOI: 10.31857/S0042132424020098, **EDN:** RGVVRB

ВВЕДЕНИЕ

Большая часть наших орнитологических публикаций посвящена населению птиц, основным тенденциям его изменений в пространстве и факторам среды, коррелирующим с ними и определяющим основные отличия орнитокомплексов (Равкин и др., 2022). Меньше доля работ по сезонным и многолетним различиям, а также отдельно по некоторым группам видов (по промысловым и врановым), имеющим практическое значение. Предлагаемая вниманию читателя статья связана с теми же проблемами одного вида, не имеющего прикладной значимости, но привлекательного эстетически и весьма оригинального — скрытного летом настолько, что первое гнездо его было найдено лишь в 1856 г. (Спангенберг, 1954). В принципе, было известно, что больше всего свиристелей держится в срединной части северной половины умеренных широт Евразии. К северу и к югу, а также с подъемом в горы количество их уменьшается. Однако численность и обилие свиристея оставались неизвестными. Этот недостаток и восполнен в нашей статье. Собранный за длительный период информация может быть использована при проведении природоохранных мероприятий и в преподавании биологических и зоогеографических дисциплин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор составлен по материалам банка данных Лаборатории зоологического мониторинга

Института систематики и экологии животных СО РАН (Равкин, Ефимов, 2009) по территории СССР в границах 1990 г. Большая часть исходной информации опубликована (Равкин и др., 2022). Учеты птиц вели в первой половине лета: в тундровой зоне — с середины июня; в лесотундре — с начала или с середины июня; в северной тайге — с 1 июня, а южнее — с середины мая. В тундрах учетные работы проводили до конца июля, на остальной территории — до 15 июля. Зимой птицы подсчитаны с ноября до конца марта. Круглогодичные данные собраны лишь в части местообитаний (от средней тайги до пустынь, а также на Алтае и в Саянах).

Летом учеты птиц проведены в период с 1880 по 2022 гг., то есть в течение 142 лет (с перерывами и в основном с 1960 г.) в 7116 местообитаниях. Места проведения учетов указаны на ранее опубликованной карте (Равкин и др., 2022). В летний период исследованная территория охвачена детальнее, чем в зимний, когда материалы могут считаться достаточными только по европейской и западносибирской части. Многолетние данные по одинаковым местообитаниям усреднены. В результате число вариантов в расчетах стало равно 5812. В зимний период подсчет проведен в течение 64 лет (с 1928 по 2022 гг. — с перерывами; в основном с 1960 г.) в 15211 местообитаниях, а круглогодичные наблюдения — в течение 49 лет с 1972 по 2021 гг. Результаты последних учетов использованы при расчетах трижды: по летнему периоду; по зимне-

му периоду; по круглому году. Как правило, за каждую половину месяца в каждом местообитании с учетом проходили по 5 км. В итоге проанализированы материалы, собранные в 62 тыс. двухнедельных отрезков. Всего с подсчетом птиц на маршрутах пройдено примерно 300 тыс. км.

Методы сбора и обработки данных подробно описаны ранее (Равкин, Ливанов, 2008) и здесь не приведены, кроме одного существенного дополнения. В гнездовой период (первая половина лета) по всей территории и без учета соотношения площадей разных местообитаний численность свиристелей оценена в 8 млн особей. Зимой здесь их насчитывали 191 млн особей, то есть примерно в 24 раза больше. Почти весь евразийский ареал свиристея выборочно обследован нами, поэтому влияние перекочевок не может столь существенно исказить оценку среднего обилия и численности этого вида. В результате размножения количество свиристелей может увеличиться не более чем вдвое. Следовательно, плотность гнездования занижена примерно в 12 раз. Видимо, это связано со скрытностью свиристелей во время гнездования. Поэтому эмпирические показатели плотности гнездования мы увеличили в “недостающие” 12 раз.

Названия и границы физико-географических стран даны по Атласу СССР (Атлас, 1983), границы баллов обилия – по А.П. Кузьякину (Кузьякин, 1962).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение

В первой половине лета обилие свиристея в среднем было наибольшим в Фенноскандии (24 особи/км²) и неуклонно уменьшалось к востоку (рис. 1). Исключением можно считать Урал, Алтай, Саяны, Прибайкалье и Забайкалье. При этом выделено 11 регионов. В южных европейских горных территориях, а также в Передней, Центральной и Средней Азии свиристея летом не встречен. Среднее обилие свиристея, указанное индексом у номера района, уменьшается от западных границ СССР до Тихого океана, а также к югу и к северу от срединных физико-географических стран. Кроме того, его меньше в горах, по сравнению с равнинами.

Граф, составленный по летнему распределению, можно обобщить по сходству обилия свиристея. Тогда будет всего шесть таксонов классификации – регионов (рис. 2). Границы Северного и Южного, а также Западного региона и районов (Фенноскандии) остаются без изменений. Остальные объединены. При этом

в Срединный западный регион вошли Восточно-Европейский, Западно- и Среднесибирский районы, а в Срединный восточный – Северовосточно-Сибирский и Северо-Притихоокеанский. Тенденция уменьшения обилия к востоку сохраняется (показано индексом у номера класса). На основе выполненной классификации и обобщенного графа можно провести районирование (деление на регионы) Северной Евразии по обилию свиристея (рис. 3).

В зимний период (с ноября по март) в европейской части ареала свиристея в среднем многочислен в подтаежных лесах – 12 особей/км² (рис. 4). В средней и южной тайге обычен (9 и 7 соответственно). Еще меньше его в широколиственных лесах, лесостепи и степной зоне, хотя в них он тоже обычен (по 3). Изредка встречали свиристея в северной тайге и полупустынях (в среднем 0.2 и 0.8 соответственно). В полярных пустынях, тундрах и лесотундре свиристея не было. На Западно-Сибирской равнине зимой его обилие выше всего в лесостепи, несколько меньше – в подтаежных лесах и южной тайге (30, 29 и 27 соответственно) и значительно меньше – в степной зоне, средней и северной тайге (1, 1 и 0.02 соответственно). Далее к северу он не встречен.

В азиатской части в целом зимой этого вида больше всего от южной тайги до лесостепи. Обычен он в степной зоне (7), полупустынях (2) и пустынях (2), а также в средней тайге и в лесном поясе гор (1 и 3 соответственно). Очень редко видели его в северной тайге. В Алтае-Саянской горной стране свиристея больше всего в лесостепных предгорьях (15) и существенно меньше в степных и лесных поясах (4 и 6 соответственно). В гольцах и подгольцовье во время учетов свиристелей не видели. В биотопическом плане свиристея предпочитают застроенные и рекреационные территории (31), в среднем их в 15 раз меньше в лесах с участием сосны (2) и в 10 раз – в остальных местообитаниях (3).

Граф по зимнему обилию свиристея представлен тринадцатью районами (рис. 5). В первый из них вошли территории полярных пустынь, тундровой и лесотундровой зон. Здесь свиристея зимой не встречен. Выше всего среднее обилие свиристея в Западной Сибири (32 особи/км²). Далее уменьшение значений так же, как и летом, отмечено во всех направлениях по странам света, а также в горных регионах, особенно в сочетании с их более южным расположением. К западу обилие снижается в 3–4 раза, к востоку, особенно в горных ландшафтах, – в 2–5 раз. К югу в Алтае-Саянской горной стране отмечено трехкратное уменьшение, по сравнению с За-

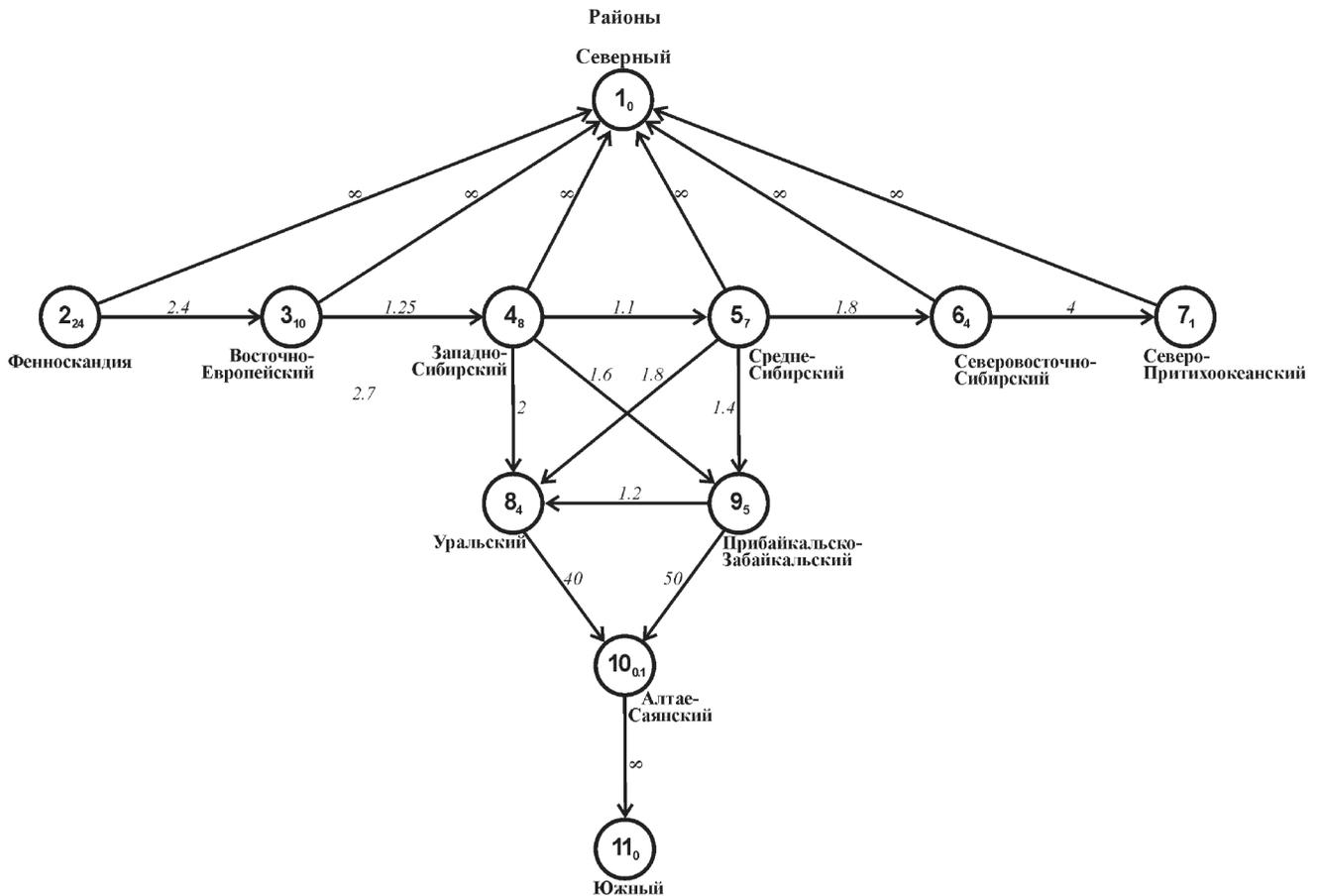


Рис. 1. Летнее распределение свиристеля по физико-географическим странам Северной Евразии (обобщенные представления).

В 1-й район вошли территории полярных островов, арктических и северных субарктических тундр; 2–9 – срединные районы, 2–8 – без территорий, вошедших в 1 район; 10, 11 – южные; 11 – Карпаты, Крым, Кавказ, Средняя, Передняя и Центральная Азия. На рис. 1, 2, 5, 6 индексом у номера района (региона) приведено среднее обилие (особей/км²); стрелки указывают направленность уменьшения обилия, число на самой стрелке – кратность его снижения.

падно-Сибирской равниной. В сторону Байкала оно достигает 10 раз. Особенно велико снижение значений по Крыму и Кавказу (в 200 раз) и Средней Азии (8–20 раз). Обобщенный граф включает пять районов (рис. 6). К первому и пятому (Северному и Южному) отнесены территории, где свиристель не встречен. 2–4 района ориентированы с запада на восток, в них показатели обилия от центра (Западно-Сибирская равнина) убывают к западу и к востоку.

На основе классификации по зимнему обилию, распределению и распространению свиристеля возможно проведение районирования Северной Евразии. При этом целесообразно выделение пяти регионов (рис. 7). Среднее обилие по ним убывает от центра (Западно-Сибирская равнина) к западу и востоку в 2.3 и 16 раз и осо-

бенно сильно (до нуля) – к северу и югу от европейско-западносибирской части и к северу от юго-восточной.

Численность свиристеля в зимнее время по всей территории составляет примерно 191 млн особей (несимметричные доверительные интервалы 169–215 млн), среднее обилие около 5 особей/км² (относительная ошибка $\pm 8\%$). Большая часть свиристелей зимует на Западно-Сибирской равнине (примерно 49%), в Европейской части – 18%, в Алтае-Саянской горной стране – 3% и около 30% – на остальной территории.

Круглогодичные учеты на равнинах проведены от средней тайги до пустынной зоны и, кроме того, в Алтае-Саянской горной стране. Нулевой показатель свидетельствует о том, что

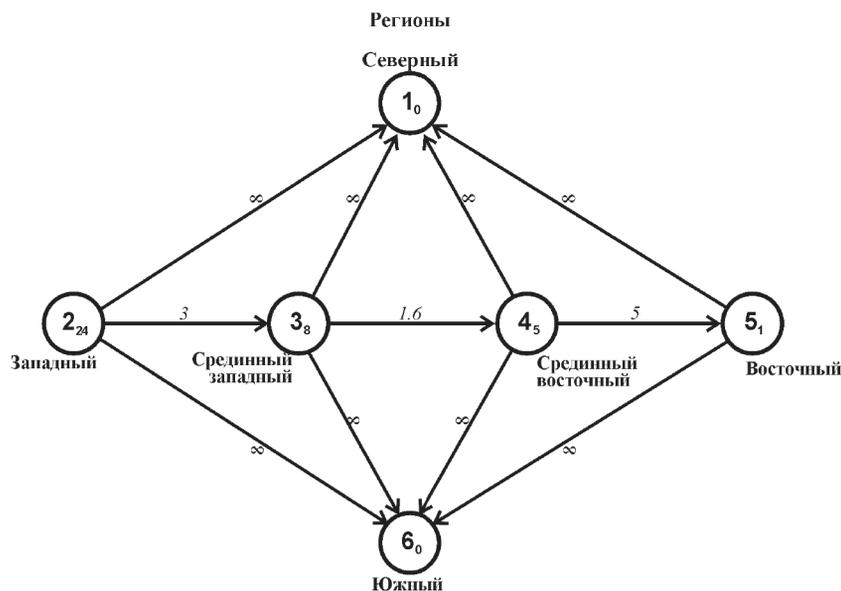


Рис. 2. Летнее распределение свиристеля по регионам (группам физико-географических стран Северной Евразии). В 1-й регион вошли полярные пустыни, арктические и северные субарктические тундры; 2–5 регионы – без территорий, вошедших в первый регион: 2 – Финноскандия; 3 – Восточно-Европейская и Западно-Сибирская равнины, Урал, Средняя Сибирь; 4 – Северо-Восточная Сибирь, Прибайкалье и Забайкалье, Алтай, Саяны; 5 – Северо-Притихоокеанская страна; 6 – Карпаты, Крым, Кавказ, Средняя, Передняя и Центральная Азия.



- Регионы**
- 1 – Северный (полярные пустыни, арктические и северные субарктические тундры, в среднем особей/км² – 0), далее без территорий, вошедших в первый регион
 - 2 – Западный (Финноскандия, 24)
 - 3 – Срединно-Западный (Восточно-Европейская и Западно-Сибирская равнины, Карпаты, Крым, Урал, Средняя Сибирь, 8)
 - 4 – Срединно-Восточный (Северо-Восточная Сибирь, Прибайкалье, Забайкалье, Алтай, Саяны, Даурия, 5)
 - 5 – Восточный (Северо-Притихоокеанская и Амуро-Сахалинская физико-географические страны, 1)
 - 6 – Южный (Кавказ, Казахстан, Средняя, Передняя и Центральная Азия, 0)

Рис. 3. Районирование Северной Евразии по летнему обилию свиристеля.



Рис. 4. Зональное распределение свиристеля зимой.

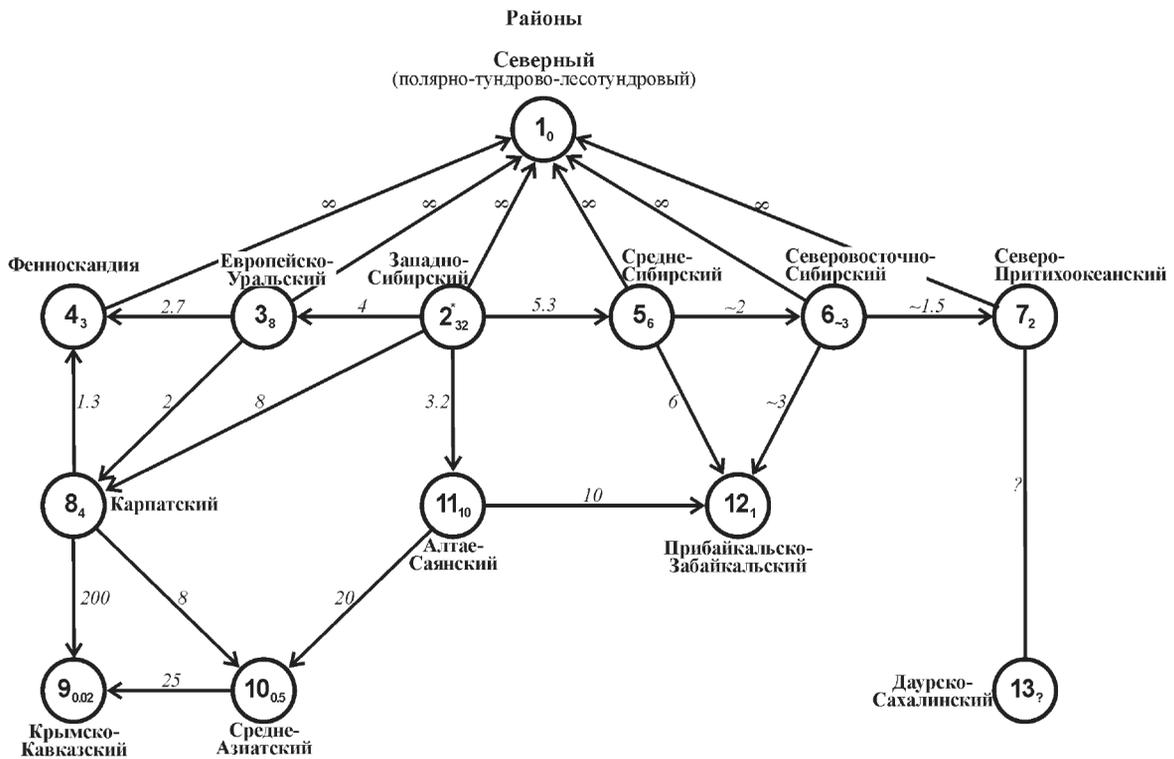


Рис. 5. Зимнее распределение свиристеля по физико-географическим странам Северной Евразии.

В 1-й район вошли полярные пустыни, арктические тундры, лесотундра; 2–7 районы – без территорий, вошедших в первый район; 2–8 – срединные, 9–13 – южные; 13 – не обследованный.

свиристель не встречен на данном участке не менее месяца. В среднем по всей территории больше всего нулевых показателей отмечено для широколиственных лесов – 7.5 месяцев (с мая до середины декабря) и для пустынь (с середины апреля по конец ноября). Меньше таких показателей по средней тайге и подтаежным лесам (5 и 3 месяца). В средней тайге свири-

стелья не было с февраля до середины апреля и с декабря до середины января, а в подтаежных лесах – с середины мая до 15 августа. Полтора месяца его не встречали в целом в лесостепи и степи (в июле и до середины августа) и по месяцу в южной тайге и Алтае-Саянской стране (с 15 июня до середины июля и в июне соответственно).

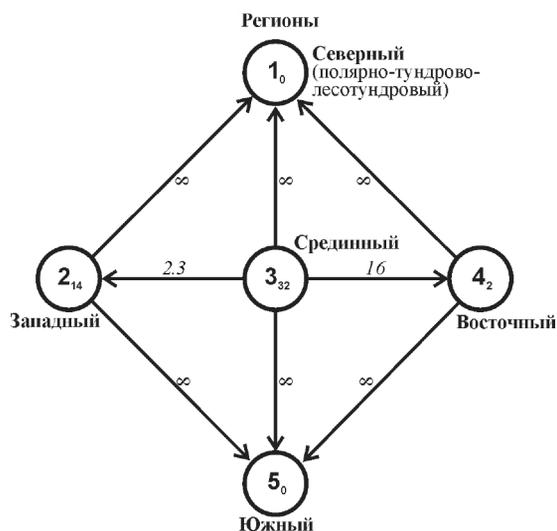


Рис. 6. Зимнее распределение свиристея по регионам (группам физико-географических стран Северной Евразии). В 1-й регион вошли полярные пустыни, арктические тундры и лесотундра; 2–4 регионы – без территорий, вошедших в первый регион: 2 – Восточно-Европейская равнина, Фенноскандия, Карпаты, Крым, Урал, Алтай, Саяны; 3 – Западно-Сибирская равнина; 4 – Средняя и Северо-Восточная Сибирь, Прибайкалье, Забайкалье, Северо-Притихоокеанская страна; 5 – Кавказ, Казахстан, Средняя, Передняя и Центральная Азия. Средняя Сибирь, Даурия и Амуро-Сахалинская страна не обследованы.



Рис. 7. Районирование (деление на регионы) Северной Евразии по зимнему обилию свиристея.

Таким образом, периодов, когда свиристелей не было на обследованных территориях, больше всего в наименее благоприятных для них местообитаниях — в пустынях и широколиственных лесах, отчасти в средней тайге и подтаежных лесах, и они минимальны на остальной территории. В целом (от средней тайги до пустынь и в Алтае-Саянской горной стране) свиристель многочислен с октября до конца апреля, обычен в мае и первой половине октября, редок или очень редок — с начала июня до конца сентября, с единственным исключением в первой половине февраля, когда он был обычен, но до и после — многочислен.

Выше всего обилие свиристелей в среднем за год в Алтае-Саянской горной стране (18) и южной тайге (16), вдвое ниже — в средней тайге и от подтаежных лесов до степной зоны (в среднем 6). Меньше всего свиристелей отмечено в широколиственных лесах (3) и особенно в полупустынях и пустынях (0.2). В целом по обследованной круглый год территории южной части ареала для свиристеля можно выделить время зимовки — с середины октября до конца апреля — и время летне-осеннего пребывания с редким или очень редким гнездованием — с июня до конца сентября. Переходными периодами можно считать май (завершение пролета к северу к местам гнездования) и первую половину сентября (заметное начало послегнездовых кочевок к местам зимовки). Следует отметить, что стабильного пребывания свиристеля на какой-либо территории проследить не удалось — постоянно наблюдается или снижение, или возрастание обилия, то есть колебания численности. Возможно, это связано с кочевками и остановками в местах с обилием кормов при урожае ягод и плодов сибирской яблони.

Динамика численности

Для оценки достоверности различий зимнего обилия свиристеля использованы материалы, собранные с 1963 по 2022 гг. (6 десятилетних отрезков). До 1963 г. общее количество местообитаний, обследованных в зимний период, было очень небольшим, а с 1963 г. за каждые 10 лет оно колебалось в пределах от 167 и 1654 до 4290 вариантов (всего 15049). По Бонферрони (Наркевич и др., 2020), достоверными считаются различия *t*-критерия меньше 0.05. По десятилеткам достоверными оказались различия средних за 10 лет только по трем парам отрезков: 1973–1982 и 1983–1992 гг.; 1973–1982 и 1993–2002 гг.; 1983–1992 и 2003–2004 гг. Средние в эти годы были равны 24 и 7; 24 и 10; 7 и 5 особям/км² соответственно. Таким образом, показатели различались в 3.4; 2.4 и 1.4 раза,

то есть отличия связаны не только с перепадом усредненных значений, но и с дисперсией их внутри десятилетних отрезков. Колебания обилия зарегистрированы в пределах от 0.8 до 24 особей/км², и в среднем без учета числа проб обилие оценено в 12 особей/км². Относительная ошибка равна $\pm 21\%$.

Затем все данные по зиме были разделены на два массива по отрезкам — с 1960 по 1992 гг. и с 1993 по 2022 гг. Материалы, собранные до 1960 г., в расчеты не включены из-за их незначительного объема. В каждый из периодов вошли результаты учета за 30 лет (в первый период учеты не были проведены в 1965, 1967 и 1969 гг.). По каждому из указанных периодов рассчитаны простые средние, независимо от площади местообитаний, в которых проведены учеты и доли учетов в разные годы. В результате в первый период усреднены показатели обилия по 5334 пробам, а во второй — по 9857. Протяженность маршрутов составила примерно 27 и 49 тыс. км. Среднее обилие оценено в первый отрезок в 12.42 особей/км², а во второй — 12.55. Таким образом, можно утверждать, что в этом случае, несмотря на почти двукратную разницу в объемах собранного материала, оценки средней численности почти одинаковы. После этого мы сместили границу между периодами с 1993 на 1999 г. так, чтобы число обследованных местообитаний было примерно одинаковым (7733 и 7458 вариантов). В этом случае различия оказались большими, но незначительно — 11.4 и 13.7, то есть различались при округлении до целых на 20%, против 1% по периодам в 30 лет.

Таким образом, колебания зимнего обилия на исследуемой территории за прошедшие 60 лет по тридцатилетним отрезкам в среднем невелики и недостоверны. По десятилетним периодам после исключения лет, недостаточно обеспеченных данными при множественном сопоставлении обилия, были достоверны всего лишь в одной пятой вариантов сравнений. Это свидетельствует о высокой степени стабильности численности свиристеля за прошедшие 62 года (с 1960 до 2022 гг.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследований можно прийти к следующим выводам.

В гнездовой период в Северной Евразии среднее обилие свиристеля выше всего в Фенноскандии (24 особи/км²). К востоку вплоть до Тихого океана среднее обилие его понижается в пределах от пяти до полутора раз. Зимой максимальные показатели свойственны

Западно-Сибирской равнине (14). Они последовательно снижаются к западу и к востоку в 2–16 раз. В северной и южной части Северной Евразии, а также в горах к гольцам обилие падает до нуля. В горных ландшафтах оно существенно меньше, чем на равнине.

Общая численность свиристелей на исследованной территории оценена нами в 96 млн особей в гнездовой период и в 191 млн зимой. Относительная ошибка этих показателей равна соответственно ± 21 и $\pm 8\%$. В целом больше всего (примерно половина) свиристея гнездится и зимует на Западно-Сибирской равнине.

За последние 60 лет наблюдений в зимний период, судя по обилию в среднем по десятилетним отрезкам, только в трех из 15 множественных сопоставлений показатели достоверно отличались. По тридцатилетним периодам значения почти одинаковы. Таким образом, можно считать, что уровень численности свиристея стабилен.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи глубоко благодарны всем вкладчикам банка данных лаборатории зоологического мониторинга ИСиЭЖ СО РАН и предшественникам – авторам публикаций по населению птиц. Только использование собранных ими данных позволило провести нужные обобщения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования, послужившие основой для написания данной статьи, проведены в основном по программе фундаментальных научных исследований государственных академий на 2021–2025 гг. (проект FWGS-2021-0002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием лабораторных животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Атлас СССР. М.: ГУГК СМ СССР, 1983. 260 с.
- Кузякин А.П. Зоогеография СССР // Биогеография. 1962. Т. СІХ. С. 3–182.
- Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экол. чел. 2020. № 10. С. 55–64.
- Равкин Ю.С., Ефимов В.М. Банк данных по численности и распределению животных в пределах бывшего СССР // Формирование баз данных по биоразнообразию – опыт, проблемы, решения / Мат. междунар. науч.-практ. конф. (Барнаул, 13–15 мая 2009 г.). Барнаул: Artika, 2009. С. 205–214.
- Равкин Ю.С., Ливанов С.Г. Факторная зоогеография. Новосибирск: Наука, 2008. 205 с.
- Равкин Ю.С., Цыбулин С.М., Ананин А.А. и др. Эколого-географическая организация и структура летнего населения птиц Северной Евразии // Журн. общ. биол. 2022. Т. 83 (4). С. 302–320. [Ravkin Yu.S., Tsybulin S.M., Ananin A.A. et al. Ecological and geographical organization and structure of the summer bird assemblages of Northern Eurasia // Biol. Bull. Rev. 2023. V. 13 (3). P. 189–204.]
- Спангенберг Е.П. Свиристель *Bombycilla garrulus* L. // Птицы Советского Союза. Т. VI. М.: Советская наука, 1954. С. 62–68.

The Abundance and Distribution of the Whistler *Bombycilla garrulus* (L.) in Northern Eurasia

Yu. S. Ravkin^a*, I. P. Kokorina^a, I. N. Bogomolova^a, M. I. Lyalina^a

^a*Institute of Systematics and Ecology of Animals, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*
*e-mail: yravkin@bk.ru

The article presents the results of research on the number and distribution of the Bohemian waxwing in the territory of Northern Eurasia within the borders of the Soviet Union in 1990. The work uses materials collected in the period from 1880 to 2022 (intermittently and mainly since 1960) in the first half of summer (during nesting), in winter, and partially throughout the year. The Bohemian waxwing abundance was estimated on the basis of the results of bird counts on routes with a length of about 300 000 km.

Keywords: Northern Eurasia, numbers, abundance, long-term dynamics, distribution, seasonality

ИХТИОФАУНА АРКТИКИ И ЕЕ СПЕЦИФИКА

© 2024 г. Ю. С. Решетников*

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

*e-mail: ysreshetnikov@gmail.com

Поступила в редакцию 17.12.2023 г.

После доработки 19.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Проведена ревизия морской и пресноводной ихтиофауны Арктики. По новым данным, ихтиофауна Арктики представлена 4 классами, 33 отрядами, 103 семействами, 251 родом и 479 видами круглоротых и рыб (или около 1% от мировой фауны), из которых настоящими арктическими видами являются 214 видов или 45% от числа видов в Арктике. Для рыб Арктики характерны полиморфизм и эврифагия, которые связаны с изменчивой и невысокой кормовой базой северных водоемов. В ихтиофауне Арктики хорошо представлены таксоны с широкой адаптивной радиацией (роды *Coregonus*, *Salvelinus*, *Lycodes* и др.) и виды со сложной внутривидовой структурой типа надвида (superspecies) или вида-комплекса. Другая характерная черта Арктики – невысокий эндемизм ихтиофауны на уровне семейств (5%), родов (2%) и видов (10%). Обсуждаются возможные пути расселения сиговых и щуковых по водоемам Севера.

Ключевые слова: морские и пресноводные рыбы, эндемизм, пути эволюции

DOI: 10.31857/S0042132424020104, **EDN:** RGRELQ

ВВЕДЕНИЕ

Прежде всего необходимо составить полный список видов рыб, которые встречаются в Арктике. Этим обычно занимаются систематики или специалисты по региональным фаунам. Среди систематиков всегда имеются систематики-дробители и систематики-объединители: первые разделяют сложные виды на самостоятельные видовые единицы, вторые придерживаются идеи, что все внутривидовое разнообразие форм сводится в один полиморфный, или сложный (комплексный), вид. Деление систематиков на дробителей и объединителей существовало всегда, и периоды дробления чередовались с периодами объединения (Майр, 1971; Дорофеева и др., 1980; Савваитова, 1989; Мина, 1986, 2010; Мина и др., 2006; Walters, 1955; Himberg, 1970; Nikolsky, Reshetnikov, 1970). Очевидно, в систематике рыб сейчас наблюдается очередной период дробления, особенно в связи с приходом в систематику генетиков и биохимиков (Богущая, Насека, 2004; Kottelat, 1997; Kottelat, Freyhof, 2007). Если раньше дробление на разные виды обычно производили без специального теоретического обоснования, то теперь, по утверждению дробителей, они делают это в соответствии с требованиями используемой ими концепции вида, однако это лишь подтверждает субъективность такой точки зрения. В результате

такого дробления получается, что только в Европе вместо 3–5 прежних видов сигов теперь обитает 59 видов сиговых рыб, причем полиморфный вид *C. lavaretus* разбивается на 44 вида, а в каждом европейском озере обитает свой вид сигов (Kottelat, Freyhof, 2007). Аналогичная ситуация с гольцами рода *Salvelinus* (32 вида) и рыбами рода *Salmo* (28 видов в водоемах Европы). Если речь идет о видах, то необходимо, чтобы они были действительно диагностируемыми, чтобы не только таксономист, специально занимающийся данной группой рыб, а любой грамотный ихтиолог мог установить видовую принадлежность особей. Иначе выделение видов превращается в самоцель, а классификация становится бесполезной.

В данной работе принимается макросистематика рыб, которая признается ведущими ихтиологами России и всего мира, она изложена в нашем Словаре (Решетников, Котляр, 2022). По ихтиофауне Арктики опубликованы списки морских (Андряшев, Чернова, 1994) и пресноводных рыб (Черешнев, 1996), однако эти авторы трактуют арктические воды очень широко, поэтому некоторые виды рыб в их списках не достигают истинно арктических вод, или их можно трактовать как редких визитеров.

Кроме того, в оба списка включены все виды рыб, которые встречались в оконтуриваемых

ими районах, поэтому в морском списке много пресноводных рыб (омуль), которые выходят в опресненные районы моря, и наоборот, в пресноводном списке есть типично морские виды, которые заходят лишь в устья рек (речная камбала). Поэтому нами прежде всего были составлены списки пресноводных (живут и размножаются в пресной воде, некоторые временами заходят в прибрежные опресненные воды – обыкновенный ерш) и морских рыб (живут и размножаются в морских, океанических водах, лишь некоторые встречаются в устьях рек – камбалы) (Решетников, 2007).

АНАЛИЗ ИХТИОФАУНЫ

В последние годы возрастает интерес к Арктике, поэтому представляется необходимым подвести итоги наших исследований рыб Арктики. Обычно в Арктике выделяют Высокую Арктику (Северный ледовитый океан, его острова и самый край материкового побережья), Низкую, или просто Арктику (зона тундры и вечной мерзлоты) и Субарктику (начало лесной зоны). В данной статье в понятие Арктика включены все три зоны.

Ихтиофауна Арктики в этом аспекте представляет особый интерес, так как рыбы входят в число групп, наиболее успешно освоивших высокоширотную среду, наряду с птицами, насекомыми, паукообразными и др. Общее видовое богатство арктической биоты (за исключением бактерий, вирусов и простейших) достигает 20 тыс. видов, из которых на долю животных приходится 1% (Чернов, 1999).

По нашим данным, современная ихтиофауна Арктики представлена 4 классами, 33 отрядами,

103 семействами, 251 родом и 479 видами круглоротых и рыб, из которых настоящие арктические виды – 214 видов, или 44.6% от общего числа видов в Арктике (табл. 1).

Доля арктических видов (51%) у пресноводных рыб выше, чем у морских. Из всех позвоночных животных (71050 видов) в Арктике встречается 801 вид, или 1.1% от их мировой фауны. Эти пропорции по чисто арктическим видам можно сопоставить с таковыми у млекопитающих (20 видов, или 26.6%), птиц (74 вида, или 30.8%) и двукрылых насекомых (21%) (Шварц, 1963; Кишинский, 1974; Чернов, 1999). Рептилии практически не встречаются в Арктике, лишь немногие из них достигают Субарктики. Амфибии также плохо адаптированы к жизни в полярных условиях, но некоторые из них часто встречаются в лесной тундре и южнее – это три вида лягушек рода *Rana* и одна саламандрелла *Salamandrella*, все они отмечены в субарктической зоне (Шварц, 1963).

Из 801 вида позвоночных Арктики к чисто арктическим видам можно отнести лишь 308, или 38.4%. Для сравнения отметим, что доля арктических видов невысока также среди сосудистых растений (18%), среди мхов и лишайников (не более 6%). Таким образом, рыбы в этом плане относятся к наиболее продвинутым таксонам в водоемах Арктики (табл. 1).

Для многих арктических видов характерно циркумполярное распространение. Среди рыб это наиболее ярко проявляется у арктического гольца *S. alpinus* (рис. 1), обыкновенного сига *C. lavaretus*, нельмы *Stenodus leucichthys*, обыкновенной щуки *Esox lucius*, обыкновенного гольяна *Phoxinus phoxinu*, налима *Lota lota* и четырехрогатого бычка-рогатки *Triglopsis quadricornis*.

Таблица 1. Видовое богатство позвоночных в Арктике

Группа животных	Кол-во видов в мире	Кол-во видов в Арктике	Доля в мировой фауне, %	Истинно арктические виды, n	Их доля в арктической фауне, %
Мухни	80	1	1.2	0	0
Petromyzontida	50	6	12.0	0	0
Chondrichthys	1 057	26	2.5	2	7.7
Actinopterygii	34 255	446	1.3	212	47.5
Sarcopterygii	8	0	0	0	0
Кругл. + Рыбы	35 450	479	1.3	214	44.6
Amphibia	5 500	4	0.03	0	0
Reptilia	16 400	3	0.02	0	0
Aves	9 050	240	2.7	74	30.8
Mammalia	4 650	75	1.6	20	26.6
ВСЕ	71 050	801	1.1	308	38.4

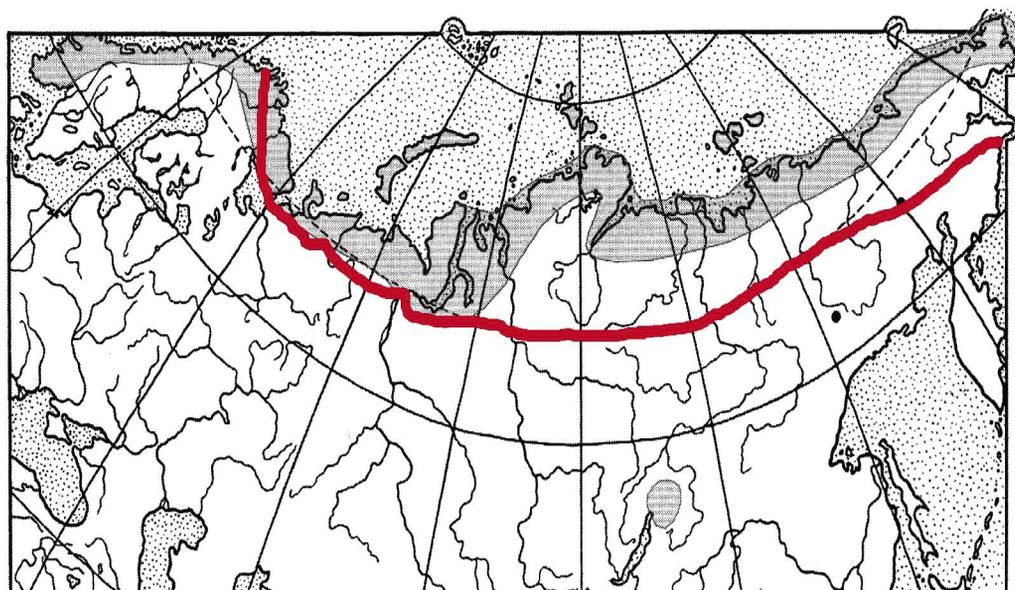


Рис. 1. Пример распространения (окрашено серым) арктического гольца в водоемах Евразии. Толстой красной линией показана южная граница Арктики.

Широкий ареал от р. Печора или даже Англии (включая английский вид *C. pollan*) через всю Сибирь до Северной Америки имеет арктический омуль *C. autumnalis*, в Сибири и Америке живут сибирская ряпушка *C. sardinella* и сибирский хариус *Thymallus arcticus*. Из морских рыб около 20 видов из разных семейств имеют циркумполярный ареал. Подобные циркумполярные ареалы в Арктике характерны для птиц, на-

секомых и других групп животных (Шварц, 1963; Кишинский, 1974; Чернов, 1999).

В статье принимается следующее разделение видов рыб по их ареалам (табл. 2):

I – арктический вид, постоянно живущий и размножающийся в арктических водах, практически весь ареал или его большая часть находится в Арктике; например далии рода *Dallia* – типичные представители арктического пресноводно-

Таблица 2. Таксономическая структура арктической ихтиофауны (по числу видов)

Отряд	Категория видов					Кол-во видов в Арктике	Доля в своем отряде, %
	I	II	III	IV	V		
Scorpaeniformes	26	11	64	0	1	102	5.0
Perciformes	19	2	3	40	0	64	0.5
Salmoniformes	20	10	11	11	9	61	72.6
Gadiformes	6	2	26	4	2	40	6.5
Cypriniformes	0	0	3	27	0	30	0.6
Pleuronectiformes	1	0	0	26	0	27	3.0
Osmeriformes	0	1	5	4	7	17	38.6
Lophiiformes	0	0	0	3	11	14	3.8
Stomiiformes	0	0	2	1	10	13	3.3
Rayiformes	1	0	9	1	0	11	7.8
Aulopiformes	0	0	0	0	7	7	2.4
Myctophiformes	0	0	4	2	1	7	2.7
Gasterosteiformes	0	0	5	1	0	6	1.8
Прочие отряды	4	2	10	17	47	80	3.6
Все	77	28	142	137	95	479	1.5

го фаунистического комплекса (Никольский, 1947);

II – арктобореальный вид, распространенный и в арктических, и в бореальных водах, но все же значительная часть ареала принадлежит Арктике; например сибирский хариус *Themallus arcticus* (Pallas, 1776) – представитель бореально-предгорного комплекса;

III – бореальный вид, характерный для бореальных вод, и лишь малая часть его ареала относится к Арктике; например *Brachymystax lenok* (Pallas, 1773) – представитель бореально-предгорного комплекса, плотва *Rutilus rutilus* (L., 1758) – представитель бореального равнинного комплекса;

IV – южно-бореальный вид; например лещ *Abramis brama* (L., 1758) – представитель понтического пресноводного комплекса;

V – случайный вид для Арктики; например морская минога *Petromyzon marinus* L., 1758 – проходной вид, большая часть ареала относится к Центральной и Южной Европе, но временами она доходит до побережья Мурмана (Атлас пресноводных рыб, 2002).

Из всех рыб по числу видов наиболее полно представлены отряды Скорпенообразные (102 вида), Окунеобразные (64), Лососеобразные (61), Трескообразные (40) и Карпообразные (30). Причем у некоторых из них наибольшее число видов живет именно в Арктике, это Лососеобразные (61 вид, или 72.6%) и Корюшкообразные (17 видов, или 38.6%). Несомненно, что лососевые и сиговые рыбы, которые сегодня живут в Арктике, являются важнейшей составляющей рыбной части сообщества и доминантными видами в пресноводных арктических экосистемах, заменяя здесь карповых рыб. Морская ихтиофауна Арктики представлена 4 классами, 28 отрядами, 89 семействами и 354 видами.

Современная пресноводная ихтиофауна Арктики представлена всего 116 видами рыб из 2 классов, 11 отрядов, 20 семейств и 50 родов. При этом чисто арктические виды (арктические и арктобореальные) составляют всего 40.5% от общего числа видов, а больше половины видов в Арктике – рыбы южного происхождения (это много больше, чем в морской фауне). Анализ по семействам показывает, что среди пресноводных рыб Арктики наиболее полно представлены в ее составе даллиевые (100% от всего семейства), лососевые (64%), сиговые (57%), хариусовые (50%) рыбы; именно эти виды определяют облик пресноводной ихтиофауны Арктики.

Известно, что в Заполярных районах резко выражена ведущая роль тепла (температура воды), а тепло в Арктику поступает вместе с

речным стоком, обычно с юга. Существенное влияние оказывает и теплый Гольфстрим, поэтому ихтиофауна Европейской части и Восточной Америки много богаче видами, чем ихтиофауна Чукотки и Аляски. Кроме того, по мере продвижения от Европы к Сибири возрастает доля чисто арктических видов – это хорошо прослеживается в направлении Европа → Сибирь → Чукотка и Аляска. На Чукотке доля чисто арктических видов рыб наибольшая. Только на Чукотке и Аляске встречается типично арктическое семейство Даллиевых (Dallidae), представленное одним родом. Отметим, что ихтиофауна Чукотки имеет много общих черт с таковой Аляски, на этом основании нами был выделен Берингийский округ, границы которого по северу простираются от Чаунской губы на западе до моря Бофорта на востоке (Решетников, 1979, 1980). По азиатскому побережью его южная граница проходит между рр. Пенжина и Анадырь, по американскому – между рр. Юкон и Суситна. Во времена Берингии обмен рыбами между Азией и Америкой происходил постоянно.

Отметим, что веерное, или букетное, видообразование характерно для многих групп азиатских животных, попавших в Северную Америку. Из рыб можно привести примеры образования новых видов у щук рода *Esox* и судаков рода *Sander* (Сычевская, 1976, 1979; Collette, Bănărescu, 1977). Большинство современных видов щук живет в Северной Америке – *E. americanus*, *E. lucius*, *E. masquinongy*, *E. niger*, а в Азии – всего 2 вида – *E. lucius* и *E. reicherti* (рис. 2), но все американские виды происходят от исходного вида *E. lucius*, а сам род *Esox* ведет свое происхождение из водоемов Азии от амурского вида *E. reicherti* (Сычевская, 1976). Аналогична ситуация и с судаками: попав в неогене на американский континент, вид *Sander lucioperca* дал начало двум новым видам – *S. canadense* и *S. vitreum*, которые эволюционировали до уровня нового подрода *Stizostedion*. Схожая картина получается с другими окуневыми рыбами, которые ведут свое происхождение из Европы, где в кайнозое от полупроходных серрановых произошел предок семейства Окуневых Percidae.

Представители этого семейства, попав в третичном периоде в Америку, дали начало новой группе Этеостомовых рыб: род *Ammocrypta* имеет 7 видов, род *Percina* – 38 и род *Etheostoma* – 101 вид. Вероятные связи между рыбами Америки и Сибири обсуждались нами неоднократно (Решетников, 1979, 1980, 2010).

Многие данные свидетельствуют о том, что в палеогене существовала единая зоогеографическая область (Амфипацифика или Берингия), которая в виде сухопутного моста соединяла

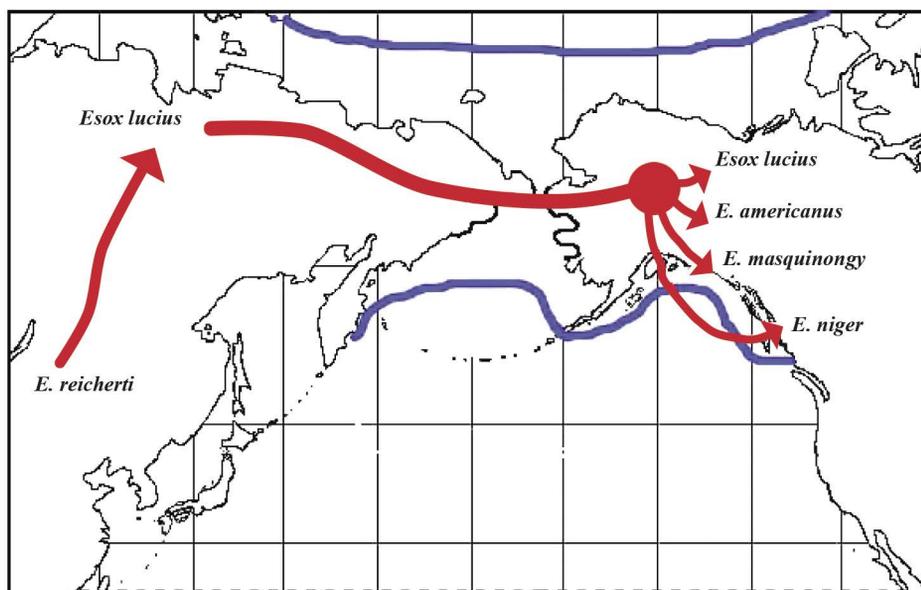


Рис. 2. Проникновение щуки в водоемы Северной Америки во времена Берингии (толстой синей линией показаны границы суши) с образованием там букета новых видов.

Северную Азию и западную часть Северной Америки. Это подтверждают и находки эоценового *Eosalmo*, сочетающего признаки семейств Salmonidae и Thymallidae, распространенного по западному и по восточному побережьям Тихого океана. Такое же амфибореальное распространение имели в те времена пресноводные рыбы из семейств Hiodontidae и Catostomidae, сельди рода *Knightsia*, амиевые рода *Amia* и длиннотелье щуки рода *Esox* (Сычевская, 1976, 1979; Хопкинс, 1976; Wilson, 1977, 1980). О существовании сухопутной связи между Америкой и Азией свидетельствует распространение и меловой фауны динозавров, и фауны млекопитающих в период от позднего палеоцена до начала олигоцена (Флеров и др., 1974).

Путь адаптивной радиации (многообразие форм) более характерен для Арктики на уровне как видов, так и внутривидовых форм. В ихтиофауне Арктики хорошо представлены таксоны с широкой адаптивной радиацией (роды и др.) и виды со сложной внутривидовой струк-

турой типа надвида (superspecies) или вида-комплекса. Путь адаптивной радиации означает увеличение числа рыб как на видовом, так и на внутривидовом уровнях. Фактически это многообразие форм в энергетическом отношении эквивалентно самостоятельным видам. Поэтому сиговые и частично лососевые выполняют роль карповых рыб в водоемах умеренных широт. По спектру питания они все эврифаги, хотя в некоторых группах велика роль и хищного питания.

Отметим наиболее яркие отличительные черты ихтиофауны Арктики — полиморфизм и эврифагию.

Эврифагия связана с изменчивой и невысокой кормовой базой водоемов (низкие показатели первичной продукции, зоопланктона и бентоса). По типу питания (табл. 3) среди рыб в Арктике преобладают бентофаги (44–45%) и эврифаги (28–30%), мало типичных зоопланктофагов (14–15%) и хищников (9–10%), практически совсем нет детритофагов (0–5%).

Таблица 3. Соотношение пресноводных и сиговых видов рыб с различным трофическим статусом в Арктике (% от количества видов)

Группы рыб	Детритофаги	Бентофаги	Зоопланктофаги	Эврифаги	Хищные рыбы
Сиговые	0	45	15	30	10
Все рыбы	5	44	14	28	9

Для многих рыб характерен полиморфизм с образованием видов-комплексов и эврифагия в питании, мало узкоспециализированных рыб по линии питания. Разнообразные и внутривидовые формы, и группировки у сиговых, лососевых и хариусовых рыб расходятся по спектрам питания. Так, у обыкновенного сига в водоемах Европы отмечаются три формы: малотычинковая (20–30 тычинок), среднетычинковая (30–45) и многотычинковая (40–60 тычинок). Первые чаще питаются бентосом, вторые имеют смешанный характер питания из бентоса и планктона, третьи – с преимущественным планктонным типом питания. Первые две формы широко представлены в водоемах Арктики, третья встречается южнее и очень редка в Арктике. Если две формы живут вместе в одном водоеме, то расхождение по спектрам питания и по занимаемым биотопам проявляется еще сильнее.

К типичным бентофагам из сиговых рыб относятся чир, все вальки и американский сиг. Одновременно зоопланктоном и бентосом питаются пелядь, сибирская ряпушка и тугун. К типичным хищникам относятся нельма, белорыбица и частично омуль. Северные горные озера часто населены единственным видом – арктическим голецом, который часто представлен 2–3 формами: мелкий голец живет в толще озера и питается преимущественно зоопланктоном, вторая мелкая форма придерживается литорали озера и питается бентосом, третья форма – крупный голец – часто переходит на хищное питание с потреблением крупных ракообразных. Хотя временный переход на хищничество наблюдается у многих видов рыб, особенно часто отмечается поедание икры во время нереста и молоди во время ее выхода из икры. В Арктике достаточно много рыб-эврифагов не только среди лососеобразных рыб, также многие виды карповых в условиях высоких широт становятся эврифагами (гольяны, яз, елец). Экологическую нишу карповых рыб в Арктике занимают сиговые и лососевые рыбы.

По типу размножения и откладки икры среди пресноводных рыб нет пелагофилов (развитие икры в толще воды в плавучем состоянии) и тем более нет живородящих, последние отмечены только у морских видов рыб. Стратегия воспроизводства строится таким образом, чтобы личинки и мальки смогли набрать нужный вес за короткое полярное лето. Большинство рыб откладывает икру на грунт, закапывает в грунт или охраняет ее. У лососевых и сиговых рыб развитие икры длится долгий зимний период.

Сдвиги в сроках икрометания как адаптация к жизни в суровых условиях северных морей отмечены и для морских рыб. Так, при проникно-

вании бореальных видов рыб в Белое море они не нерестятся при тех же температурах, что и в Атлантике, а как типичные арктические рыбы сдвигают сроки нереста с летних месяцев на гидрологическую весну Белого моря (май), чтобы их вышедшая из икры молодь могла использовать зоопланктон, который достигает наибольшей биомассы летом и осенью.

Пропуски нерестовых сезонов (каждая особь нерестится не каждый год, а интервалы между икрометаниями составляют 1–3 года) обычны для многих северных рыб (Решетников, 1980, 2007; Сидоров, Решетников, 2014). Они отмечены у сиговых (нельма, сиг, пелядь, омуль), осетровых (сибирский осетр, американские осетры), лососевых, карповых, окуневых и тресковых (налим). Обычно пропуски нереста у рыб связывают с необходимостью набрать нужный вес для созревания новой порции икры. Отметим, что при акклиматизации сигов в южных водоемах нерест становится ежегодным.

Другая характерная черта Арктики – невысокий эндемизм ихтиофауны на уровне семейств (5%), родов (2%) и видов (10%). Казалось бы, что замкнутый в виде котла бассейн Арктики, ограниченный материковыми берегами и имеющий всего два выхода в мировые океаны: на западе в виде широкой связи – с Атлантикой и на востоке в виде узкого Берингова пролива – с Тихим океаном, мог бы иметь много эндемиков. Но среди всех морских рыб нет ни одного отряда, ни одного семейства, эндемичного для Арктики, здесь встречается только одно пресноводное эндемичное семейство – *Dalliidae*. Представители же всех других семейств встречаются не только в Арктике и отмечены далеко за ее пределами.

В известной мере полярным аналогом фауны Арктики является фауна Антарктики, которая не ограничена материковыми берегами и имеет широкие выходы в Атлантический, Тихий и Индийский океаны. Тем не менее антарктическая бентическая ихтиофауна (более 200 видов) намного богаче эндемичными семействами, родами и видами, чем фауна Арктики (Андрияшев, 1954, 1986). Здесь имеется много типично антарктических семейств – *Nototheniidae*, *Chaenichthyidae*, *Harpagiferidae*, *Artedidraconidae* и др., и число эндемичных таксонов довольно высокое на уровне как видов (88%), так и родов (76%). Для сравнения отметим, что в одном оз. Байкал эндемиков много больше, чем во всей Арктике: 2 эндемичных семейства – *Comphoridae* и *Abysocottidae*, 8 родов и 34 вида (Атлас пресноводных рыб России, 2002; Сиделева, 2020).

Рассмотрим некоторые особенности арктической ихтиофауны на примере сиговых рыб,

в частности число видов, центры и пути расселения. Из двух основных путей эволюции таксонов большинство сиговых пошло по пути адаптивной радиации (создание букета видов от одного исходного), а у нельмы ярко выражен второй путь (обособление до вида и далее до образования монотипического рода) (Решетников, 2010; Reshetnikov, 2004).

Семейство сиговых рыб населяет практически все водоемы циркумполярной зоогеографической подобласти, их нет только в Гренландии. Северная граница их ареала проходит по побережью и островам Северного Ледовитого океана, а южная — по водоемам 60°–50° с.ш. По нашей оценке, в семействе насчитывается 30 видов рыб, из них в России обитают все три рода с 15 видами (Решетников, 1980, 2010). Наибольшая плотность видов отмечена в России в бас. рр. Обь и Енисей (8 видов) и в Америке в районе Великих озер (10 видов). Число современных видов сиговых рыб в водоемах Европы, Сибири и Северной Америки показано в табл. 4.

Родина нельмы *S. nelma* и всего рода *Stenodus* — Восточная Сибирь, где она и в прошлом, и сейчас широко распространена, доходя до верховий многих сибирских рек. В Европу она попала сравнительно недавно, причем это могло произойти двумя путями: южным — по системе приледниковых озер на юг до Каспия и северным — в межледниковые периоды вдоль материкового побережья. Это полупроходной вид, она нагуливается в опресненных участках морей и в низовьях крупных рек, выдерживает соленость до 20‰ и известна в открытом море около Новосибирских о-вов. Обмен между реками вполне возможен, но для нереста ей нужны крупные реки. В бас. р. Волга нельма попала, скорее всего, из р. Северная Двина, здесь она образовала собственный подвид (белорыбица). До постройки плотин на р. Волга белорыбица поднималась высоко вверх по р. Волга (до гг. Тверь и Ржев, а по р. Шексна до оз. Белое), заходила в рр. Кама и Ока; ее основные нерестилища располагались

в верховьях р. Кама (рр. Уфа и Белая). В некоторых озерах (Кубенское, Зайсан) и водохранилищах (Новосибирское) образовала жилые формы. Но эти жилые формы нельмы меньше по размерам и массе, чем проходная нельма. В настоящее время нельма имеет циркумполярное распространение от Белого моря на западе до р. Маккензи на востоке, но ее основной ареал находится в Сибири. Несомненно, что именно в Сибири находится и ее центр распространения. По структуре ДНК нельма и белорыбица очень близки, и разделение на два подвида произошло, видимо, около 5000 лет назад. Тем не менее, некоторые авторы (Kottelat, Freyhof, 2007) нельму и белорыбицу признают самостоятельными видами.

Казалось бы, поскольку именно в Северной Америке больше всего видов, в том числе и эндемичных видов, то именно здесь находятся центры возникновения и центры расселения подрода *Leucichthys* и рода *Prosopium*. Однако такое заключение справедливо только для рода *Prosopium*. Подрод *Leucichthys* действительно имеет больше всего видов в Северной Америке (13), здесь же и наибольшее число эндемиков (11), но все эндемики сравнительно молодые (некоторые американские систематики даже пытались объединить их в один вид), они ведут свое происхождение от первых вселенцев в Америку сибирской ряпушки. Наши представления о центре происхождения сиговых и путях их расселения показаны на рис. 3.

Есть основания полагать, что род *Coregonus* — самый молодой род в семействе, и его родина — Восточная Сибирь. Позднее произошло разделение на подроды *Leucichthys* (рыбы с верхним и конечным ртом) и подрод *Coregonus sensu stricto* (рыбы с нижним ртом). Морфологическая и экологическая дивергенция на виды произошла именно в Сибири в связи с их широким расселением в низинных водоемах в плио-плейстоцене. Сибирская ряпушка, омуль и сиг как полупроходные виды ушли в приустьевые пространства в межледниковые периоды, значительно расширяя свой ареал. В некоторых озерах, спасаясь от чрезмерного потепления, они образовали жилые формы (баунтовская ряпушка, байкальский омуль, многочисленные озерные формы сига). Эти три вида проникли и на американский континент, дав начало новым видам: от омуля произошел беринговоморский омуль *C. laurettae*, от пыжьяновидного сига — американский сиг *C. clupeaformis* (морфологически очень близкий к азиатскому собрату). А вот сибирская ряпушка дала целый букет видов в Великих американских озерах — *C. alpena*, *C. artedii*, *C. hoyi*, *C. johanna*, *C. kiyi*, *C. nigripinnis*, *C. nipigon*, *C. reighardi*, *C. ze-*

Таблица 4. Число видов в пределах рода у сиговых рыб (в скобках число эндемиков)

Таксон	Европа	Сибирь	Северная Америка
Род <i>Stenodus</i>	1	1	1
Подрод <i>Leucichthys</i>	4 (1)	7 (3)	14 (11)
Подрод <i>Coregonus</i>	3	3 (2)	3 (1)
Род <i>Prosopium</i>	0	2	6 (5)
Всего	8 (1)	13 (5)	24 (17)

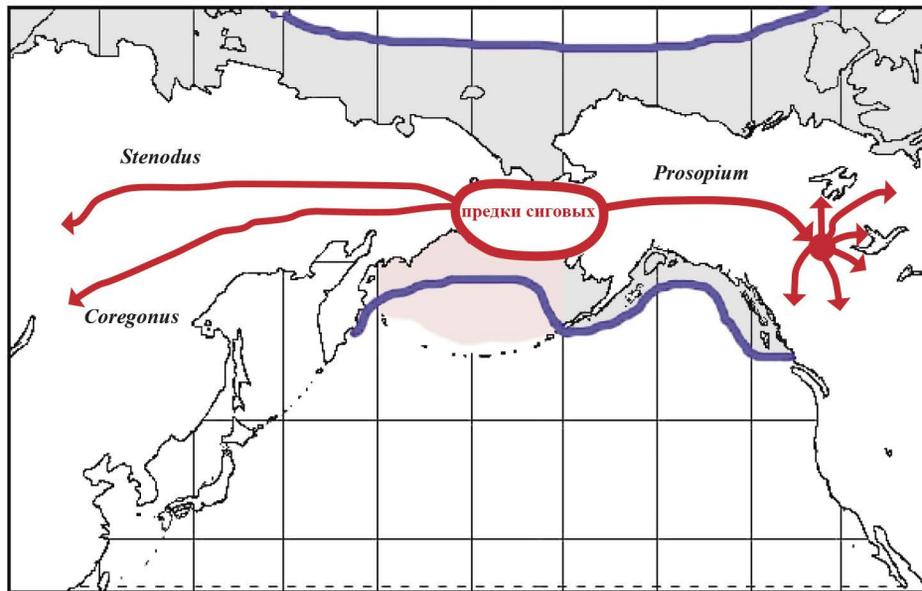


Рис. 3. Пути расселения предков сиговых рыб в Берингии с образованием букета видов вальков в Северной Америке. Толстая синяя линия – граница суши.

nithicus. В Америке, помимо эндемичных видов ряпушек, еще существует малоизвестный вид *C. canadensis* Scott, 1967, который имеет конечный рот и, вероятно, близок к нашему уссурийскому сигу. Позднее, после окончания последнего оледенения, из Азии в Америку вновь попали сиг-пыжьян, омуль, сибирская ряпушка, чир и нельма. Все эти виды имеют ограниченный ареал в Америке и мало отличаются от своих сибирских родичей по морфологическим признакам (Решетников, 1980; Nikolsky, Reshetnikov, 1970; Reshetnikov, 2004). Можно полагать, что весь род *Coregonus sensu lato* наиболее характерен для водоемов Сибири: здесь обитает наибольшее число эндемиков, причем древних по происхождению (уссурийский сиг, пелядь, тугун, муксун, сиг-хадары и байкальский омуль), все виды сиговых в Сибири имеют наибольшие ареалы, высокую численность и дают высокие промысловые уловы. Именно здесь находится экологический оптимум для сиговых рыб.

Все это заставило нас усомниться в, казалось бы, общепризнанной теории, что центр возникновения группы там, где встречается наибольшее число видов. Естественно, что первоначально центры расселения совпадали с местом возникновения группы, но многие авторы реконструируют пути расселения по современным ареалам рыб, поэтому под центром расселения они понимают тот центр, из которого шло последнее

расселение рыб, в основном после окончания оледенения. Мы же считаем, что центр возникновения группы не обязательно должен совпадать с центром последнего ее расселения.

На рис. 4 показано современное распространение сиговых рыб в водоемах Голарктики с учетом плотности видов. Больше всего видов сиговых рыб сегодня имеется в бас. р. Обь – 9 видов (помечено розовым) и в двух из Великих озер Северной Америки – 9 и 10 видов (помечено розовым). Причем в Америке эти центры находятся далеко от Арктики. Таким образом, по современному распространению рыб невозможно судить о центрах возникновения группы сиговых рыб в целом. Современные ареалы и наибольшая плотность видов в бас. р. Енисей и в Великих озерах во многом определяются историей четвертичного периода и не характеризуют собой места возникновения отдельных родов. Места наибольшего современного скопления видов мы называем местами экологического оптимума. Обилие видов указывает не на центр происхождения группы, а на обилие свободных экологических ниш в недалеком прошлом. В одном случае эволюция пошла по пути формирования, в другом – видообразования. Поэтому концепция, согласно которой центры происхождения находятся там, где больше всего современных видов, к сиговым рыбам не применима.

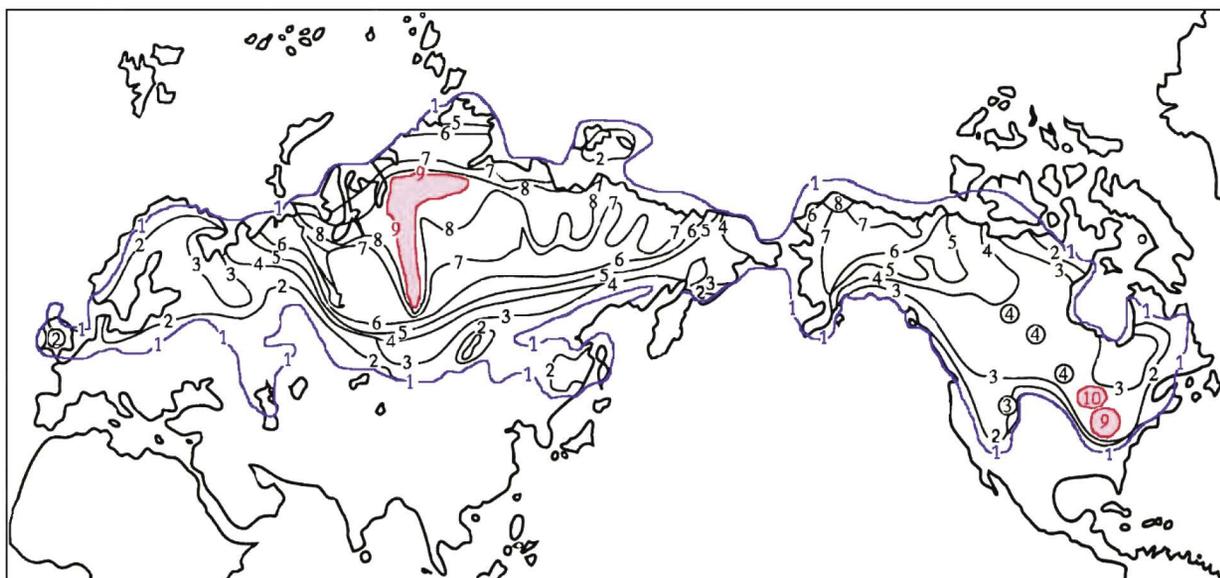


Рис. 4. Плотность видов сиговых рыб на всем современном ареале их обитания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодня имеются полные списки морских и пресноводных рыб Арктики.

Как уже говорилось, современная ихтиофауна Арктики представлена 4 классами, 33 отрядами, 103 семействами, 251 родом и 479 видами, из которых к истинно арктическим можно отнести 214 видов. Доля арктических видов у пресноводных рыб выше, чем у морских. Сравнение показателей рыб, млекопитающих, птиц и двукрылых насекомых показывает, что рыбы в этом плане относятся к наиболее продвинутым таксонам в водоемах Арктики.

В качестве специфических черт ихтиофауны Арктики следует отметить широко распространенный полиморфизм и эврифагию, которая связана с изменчивой и недостаточно высокой кормовой базой водоемов. По типу питания в Арктике наиболее распространены бентофаги и эврифаги, в меньшей степени — типичные зоопланктофаги и хищники, практически совсем нет детритофагов. Экологическую нишу карповых рыб в Арктике занимают сиговые и лососевые рыбы.

Также к характерным чертам ихтиофауны Арктики можно отнести отсутствие пелагофилов и живородящих. Стратегия воспроизводства определяется коротким полярным летом.

У многих сиговых рыб отмечены пропуски нерестовых сезонов: каждая особь нерестится не каждый год, а интервалы между икрометаниями составляют 1–3 года.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты на животных проводились в строгом соответствии со стандартами защиты животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андряшев А.П. Рыбы северных морей СССР. М.; Л.: АН СССР, 1954. 567 с.
- Андряшев А.П. Общий обзор фауны донных рыб Антарктиды // Тр. ЗИН АН СССР. 1986. Т. 153. С. 9–45.
- Андряшев А.П., Чернова Н.В. Аннотированный список рыбообразных и рыб морей Арктики и сопредельных вод // Вопр. ихтиол. 1994. Т. 34 (4). С. 435–456.
- Атлас пресноводных рыб России. В 2 тт. / Ред. Ю.С. Решетников. М.: Наука, 2002. Т. 1. 379 с. Т. 2. 253 с.
- Богуцкая Н.Г., Насека А.М. Каталог бесчелюстных и рыб пресных и солоноватых вод России с номенклатурой

- ными и таксономическими комментариями. М.: КМК, 2004. 389 с.
- Дорофеева Е.А., Зиновьев Е.А., Клюканов В.А. и др.* Современное состояние исследований филогении и классификации лососевидных рыб // *Вопр. ихтиол.* 1980. Т. 20 (5). С. 771–791.
- Кищинский А.А.* Арктоальпийская авифауна и ее происхождение // *Зоол. журн.* 1974. Т. 53 (7). С. 1036–1051.
- Майр Э.* Принципы зоологической систематики. М.: Мир, 1971. 454 с.
- Мина М.В.* Микроэволюция рыб. Эволюционные аспекты фенетического разнообразия. М.: Наука, 1986. 208 с.
- Мина М.В.* Стоит ли ихтиологам отказываться от концепции полиморфного вида // *Актуальные проблемы современной ихтиологии (к 100-летию Г.В. Никольского)* / Ред. Д.С. Павлов, Ю.Ю. Дгебуадзе, М.И. Шатуновский. М.: КМК, 2010. С. 62–87.
- Мина М.В., Решетников Ю.С., Дгебуадзе Ю.Ю.* Таксономические новшества и проблемы пользователей // *Вопр. ихтиол.* 2006. Т. 46 (4). С. 553–557.
- Никольский Г.В.* О биологической специфике фаунистических комплексов и значении ее анализа для зоогеографии // *Зоол. журн.* 1947. Т. 26 (3). С. 221–232.
- Решетников Ю.С.* О связи сиговых рыб Сибири и Северной Америки // *Изменчивость рыб пресноводных экосистем* / Ред. Б.В. Кошелев, Ю.С. Решетников. М.: Наука, 1979. С. 48–73.
- Решетников Ю.С.* Экология и систематика сиговых рыб. М.: Наука, 1980. 301 с.
- Решетников Ю.С.* Разнообразие рыб России // *Исследования по ихтиологии и смежным дисциплинам на внутренних водоемах в начале XXI века (к 80-летию проф. Л.А. Кудерского)* / Ред. Г.М. Лаврентьева, Г.И. Несветова. СПб., М.: КМК, 2007. С. 180–190.
- Решетников Ю.С.* О центрах возникновения и центрах расселения в связи с распределением числа видов по ареалу на примере сиговых рыб // *Актуальные проблемы современной ихтиологии (к 100-летию Г.В. Никольского)* / Ред. Д.С. Павлов, Ю.Ю. Дгебуадзе, М.И. Шатуновский. М.: КМК, 2010. С. 62–87.
- Решетников Ю.С., Котляр А.Н.* Словарь названий рыб на шести языках. М.: КМК, 2022. 839 с.
- Савваитова К.А.* Арктические гольцы (структура популяционных систем, перспективы хозяйственного использования). М.: Агропромиздат, 1989. 224 с.
- Сиделева В.Г.* Ресурсные рыбы озера Байкал (исторический и современный аспекты). М.: КМК, 2020. 237 с.
- Сидоров Г.П., Решетников Ю.С.* Лососеобразные рыбы водоемов европейского Северо-Востока М.: КМК, 2014. 346 с.
- Сычевская Е.К.* Ископаемые шуковидные СССР и Монголии. М.: Наука, 1976. 115 с.
- Сычевская Е.К.* Пресноводные рыбы из неогеновых отложений Приморья // *Тр. XIV Тихоокеан. науч. конгр. (Хабаровск, 20 августа–5 сентября 1979 г.)*. М.: Наука, 1979. С. 113.
- Флеров К.К., Беляева Е.И., Яновская Н.М. и др.* Зоогеография неогена Азии. М.: Наука, 1974. 302 с.
- Хопкинс Д.М.* История уровня моря в Берингии за последние 250 000 лет // *Берингия в кайнозое* / Ред. В.Л. Контримавичус. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1976. С. 9–27.
- Черешнев И.А.* Биологическое разнообразие пресноводной ихтиофауны Северо-Востока России. Владивосток: Дальнаука, 1996. 197 с.
- Чернов Ю.И.* Класс птиц (Aves) в Арктике // *Зоол. журн.* 1999. Т. 78 (3). С. 276–291.
- Шварц С.С.* Пути приспособления наземных позвоночных животных к условиям существования в Субарктике. Т. 1. Млекопитающие. Свердловск: Наука, 1963. 132 с.
- Kottelat M.* European freshwater fishes. An heuristic checklist of the freshwater fishes of Europe (exclusive of former USSR), with an introduction for non-systematists and comments on nomenclature and conservation // *Biologia*. 1997. V. 52 (5). P. 1–271.
- Kottelat M., Freyhof J.* Handbook of European freshwater fishes. Cornol: Maurice Kottelat, 2007. 646 p.
- Collette B.B., Bănărescu P.* Systematics and zoogeography of the fishes of the family Percidae // *J. Fish. Res. Board Canada*. 1977. V. 34 (10). P. 1450–1463.
- Himberg K.-J.M.* A systematic and zoogeographic study of some North European coregonids // *Biology of Coregonid Fishes*. Winnipeg: Univ. Manitoba Press, 1970. P. 219–250.
- Nikolsky G.V., Reshetnikov Yu.S.* Systematics of Coregonid fishes in the USSR; intraspecies variability and difficulties in taxonomy // *Biology of Coregonid fishes*. Winnipeg: Univ. Manitoba Press, 1970. P. 67–80.
- Reshetnikov Yu.S.* Coregonid fishes in Arctic waters // *Ann. Zool. Fenn.* 2004. V. 41. P. 3–11.
- Walters V.* Fishes of Western Arctic America and Eastern Arctic Siberia: taxonomy and zoogeography // *Bull. Amer. Mus. Nat. Hist.* 1955. V. 106 (5). P. 259–368.
- Wilson M.V.H.* Middle Eocene freshwater fishes from British Columbia. Ontario: Royal Ontario Museum, 1977. 61 p.
- Wilson M.V.H.* Oldest known *Esox* (Pisces: Esocidae) part of a new Paleocene teleosts fauna from Western Canada // *Can. J. Earth Sci.* 1980. V. 17 (3). P. 307–312.

Peculiarities of Arctic Ichthyofauna

Yu. S. Reshetnikov*

Severtsov Institute of Ecology and Evolution Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**e-mail: ysreshetnikov@gmail.com*

An audit of the marine and freshwater ichthyofauna of the Arctic has been carried out. According to new data, the ichthyofauna of the Arctic is represented by 4 classes, 33 orders, 103 families, 251 genera and 479 species of cyclostomes and fish (or about 1% of the world fauna), of which 214 species or 45% of the number of species in the Arctic are true Arctic species. Arctic fish are characterized by polymorphism and euryphagy, which are associated with the variable and low food supply of northern water bodies. The ichthyofauna of the Arctic is well represented by taxa with a wide adaptive radiation (genera *Coregonus*, *Salvelinus*, *Lycodes*, etc.) and species with a complex intraspecific structure such as superspecies or species-complex. Another characteristic feature of the Arctic is low endemism of ichthyofauna at the level of families (5%), genera (2%) and species (10%). Possible routes of distribution of whitefish and pike in the water bodies of the North have been discussed.

Keywords: marine and freshwater fish, endemism and pathways evolution