

СОДЕРЖАНИЕ

Том 142, номер 1, 2022

Журналу “Успехи современной биологии” – 90 лет!

Обращение к читателям в честь 90-летия журнала “Успехи современной биологии”	3
Роль сестринов в регуляции клеточного ответа на стресс <i>А. В. Буданов</i>	5
Многофункциональные свойства пробиотических штаммов <i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> <i>Е. В. Сорокина, И. А. Стоянов, А. М. Абдуллаева, Л. Г. Стоянова</i>	25
Современные представления о токсинах высших грибов: безазотистые органические соединения <i>А. А. Ховпачев, В. А. Башарин, С. В. Чепур, Д. В. Цой, И. М. Иванов, С. В. Волобуев, М. А. Юдин, А. С. Никифоров, Л. Б. Калинина</i>	37
Повреждения, адаптации, стратегии древесных видов в условиях техногенеза: структурно-функциональные уровни реализации адаптивного потенциала <i>Р. В. Уразгильдин, А. Ю. Кулагин</i>	52
Биоклиматическая система Волжского бассейна и ее ресурсный потенциал в регуляции углеродного цикла при глобальных изменениях климата (прогнозное эмпирико-статистическое моделирование) <i>Э. Г. Коломыц, Л. С. Шарая</i>	70
Изменчивость гена цитохрома <i>b</i> мтДНК полевки-экономки (<i>Alexandromys oesonotus</i> Pallas, 1776) Северного Охотоморья <i>В. В. Переверзева, Н. Е. Докучаев, А. А. Примаков, Е. А. Дубинин, С. В. Киселев</i>	90

Contents

Vol. 142, No. 1, 2022

An Appeal to Readers in Honor of the 90th Anniversary of the Journal “Advances in Current Biology”	3
The Role of Sestrins in the Regulation of the Cellular Response to Stress <i>A. V. Budanov</i>	5
Multifunctional Properties of Probiotic Strains <i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> <i>E. V. Sorokina, I. A. Stoyanov, A. M. Abdullaeva, L. G. Stoyanova</i>	25
Actual Concepts of Higher Fungi’s Toxins: Nitrogen-Free Organic Compounds <i>A. A. Khovpachev, V. A. Basharin, S. V. Chepur, D. V. Tsoy, I. M. Ivanov, S. V. Volobuev, M. A. Yudin, A. S. Nikiforov, L. B. Kalinina</i>	37
Damages, Adaptations, Strategies of Tree Species in Technogenesis Conditions: Structural-Functional Levels of Adaptive Potential Realization <i>R. V. Urazgildin, A. Yu. Kulagin</i>	52
The Bioclimatic System of the Volga River Basin and Its Resource Potential for Carbon Cycle Regulation under Global Climate Changes <i>E. G. Kolomyts, L. S. Sharaya</i>	70
Variability of the Cytochrome <i>b</i> mtDNA Gene of the Root Vole (<i>Alexandromys oeconomus</i> Pallas, 1776) from the Northern Coast of the Okhotsk Sea <i>V. V. Pereverzeva, N. E. Dokuchaev, A. A. Primak, E. A. Dubinin, S. V. Kiselev</i>	90

**ЖУРНАЛУ “УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ
БИОЛОГИИ” – 90 ЛЕТ!**

**ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ В ЧЕСТЬ 90-ЛЕТИЯ ЖУРНАЛА
“УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ”**

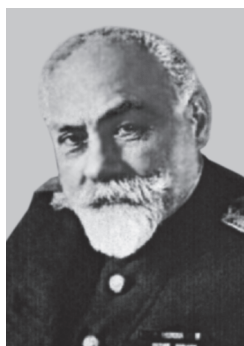
DOI: 10.31857/S0042132422010094



Израиль Иосифович
АГОЛ (1891–1937)



Владимир Леонтьевич
КОМАРОВ (1896–1945)



Леон (Левон) Абгарович
ОРБЕЛИ (1882–1958)



Григорий Константинович
ХРУЩОВ (1897–1962)



Андрей Николаевич
БЕЛОЗЕРСКИЙ (1905–1972)



Владимир Евгеньевич
СОКОЛОВ (1928–1998)



Юрий Иванович
ЧЕРНОВ (1934–2012)



Юрий Петрович
АЛТУХОВ (1936–2006)



Илья Артемьевич
ЗАХАРОВ-ГЕЗЕХУС



Александр Михайлович
КУДРЯВЦЕВ

В начале 1932 г. вышел первый номер журнала “Успехи современной биологии”, который открывался сообщением о задачах нового журнала и статьей главного редактора И.И. Агола “Дарвинизм и классовая борьба”. В обращении говорилось, что журнал “Успехи современной биологии” является продуктом ... огромного успеха социалистического строительства. Его основная задача — помочь интеллектуальному росту и практической деятельности широких масс активных работников культурного фронта. Рассчитанный на широкие круги биологов — научных работников, аспирантов, преподавателей высшей и средней школы, агрономов — растениеводов и зоотехников, на подрастающие и воспитывающиеся в стенах советской высшей школы молодые пролетарские кадры, журнал ставит своей задачей помочь этим кадрам овладеть огромным материалом, накопленным во всех областях современной биологии... Наша задача сделать науку орудием в руках

широких масс для достижения основной цели освобождения человечества от классового гнета, с одной стороны, и слепых стихийных сил природы — с другой”.

Первым главным редактором журнала в 1932–1933 гг. был Израиль Иосифович Агол — биолог, известный своими работами по генетике и философским проблемам науки. Впоследствии журнал возглавляли такие выдающиеся ученые и организаторы биологической науки, как академики В.Л. Комаров (1938–1945 гг.), Л.А. Орбели (1942–1948 гг.), Г.К. Хрущев (1949–1962 гг.), А.Н. Белозерский (1963–1973 гг.), В.Е. Соколов (1989–1993 гг.), Ю.И. Чернов (1993–1995 гг.), Ю.П. Алтухов (1995–2006 гг.), чл.-кор. И.А. Захаров-Гезехус (2006–2021 гг.). В 2021 году новым главным редактором журнала стал Александр Михайлович Кудрявцев — член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, специалист в области генетики растений, директор Института общей генетики имени

Н.И. Вавилова РАН, заведующий лабораторией генетики растений. С чем мы его искренне поздравляем и желаем успехов на новом поприще!

Если отвлечься от агитационной риторики начала 1930-х гг., задачи нашего журнала как раньше, так и сейчас, через 90 лет после его основания, остались прежними — предоставлять научным работникам, преподавателям высшей школы и аспирантам обзоры результатов и достижений в актуальных направлениях наук о жизни.

На сегодняшний день журнал “Успехи современной биологии” — это старейшее отечественное периодическое издание, которому не было аналогов в дореволюционной России. После Октябрьской революции появился целый ряд новых биологических журналов. Одни из первых — “Журнал экспериментальной биологии” (М., 1925–1931 гг.; в 1932–1938 гг. — “Биологический журнал”), “Журнал экспериментальной биологии и медицины” (М.–Л., 1925–1930 гг.); “Русский гидробиологический журнал” (Саратов, 1921–1929 гг.; с 1930 г. — “Гидробиологический журнал СССР”); “Русский архив протистологии” (М., 1924–1929 гг.; в 1922–1923 гг. — “Архив русского протистологического общества”), “Микробиологический журнал” (Л.–М., 1925–1931 гг.), “Журнал микробиологии, патологии и инфекционных болезней” (М., 1924–1929 гг.; в 1930–1934 гг. — “Журнал микробиологии и иммунобиологии”). Среди них и журнал “Успехи современной биологии” (М.–Л., 1932 г.), который единственный из перечисленных изданий сохранился до наших дней.

Если же проводить аналогии с зарубежными изданиями, то по своей концепции журналу “Успехи современной биологии” наиболее близок американский журнал “The Quarterly Review of Biology” (QRB), основанный в 1926 г. г. Раймондом Перлом. В настоящее время он издается Чикагским университетом, в нем как и в российском издании преимущественно публикуются обзорные статьи по биологии, но не только. Помимо основных биологических наук сфера QRB охватывает и другие области, включая историю, философию науки и даже политические вопросы. Выходит, прав был первый редактор “Успехов современной биологии” И.И. Агол, говоря о том, что наука не может существовать вне общества, не отвечая на его запросы.

Многие выдающиеся биологи публиковали на страницах журнала статьи, с которых начинались важнейшие направления биологической науки. В 30-х гг. на его страницах выдвигались основополагающие идеи в области генетики. Примерами могут служить статьи Н.И. Вавилова по генетике сельскохозяйственных растений, А.С. Серебровского по развитию генетики в животноводстве, Н.И. Дубинина — о принципах хромосомной теории наследственности. В статьях Г.Г. Винберга заклады-

вались основы отечественной школы продукционно-энергетической экологии, Л.П. Орбели — эволюционной нейрофизиологии, А.Н. Белозерского — учения о роли нуклеиновых кислот, Б.Н. Тарусова — о механизмах действия ионизирующих излучений и т.д. Большую роль в решении кардинальных проблем самых разных сфер биологии сыграли статьи выдающихся ученых, признанных авторитетов отечественной науки, таких как П.К. Анохин, Б.Л. Астауров, Г.Ф. Гаузе, М.С. Гиляров, Б.М. Завадовский, А.А. Имшенецкий, Н.А. Ливанов, Д.Н. Насонов, С.Е. Северин, Е.Н. Синская, А.Д. Слоним и др.

Журнал сохранял свою консолидирующую роль и в годы Великой Отечественной войны, когда на его страницах продолжали печататься статьи, обосновывавшие перспективы и принципы развития новых направлений биологии и ее синтеза со смежными науками. Такова, например, знаменитая статья 1944 г. В.И. Вернадского “Несколько слов о ноосфере”, заложившая основы оптимистических позиций по отношению к законам и перспективам эволюции биосферы и развития цивилизации. В первом выпуске журнала за 1945 г. была опубликована статья В.С. Ивлева “Биологическая продуктивность водоемов”, которая стала важнейшей вехой трофологического направления в отечественной гидробиологии.

О том, что публикуемые в журнале “Успехи современной биологии” материалы востребованы, свидетельствует достаточно высокий для наших академических биологических журналов импакт-фактор — 0.859. Перевод статей и их издание в англоязычной версии журнала (выходит под названием “Biology Bulletin Reviews”) делает доступными достижения отечественных ученых и для зарубежных специалистов.

В планах редакции “Успехов современной биологии” на 2022 г. расширение тематики издания, большее наполнение журнала публикациями по прикладным биологическим исследованиям, привлечение зарубежных авторов, проведение подготовительной работы по включению нашего издания в международные базы данных индексирования научных журналов Scopus и Web of Science.

В год нашего 90-летия хочется особо отметить, что журнал занимает почетное 14 место среди 200 журналов биологической тематики по данным Science Index за 2020 г.

Поздравляем наших авторов и читателей, членов редколлегии журнала, сотрудников редакции и желаем всем нам успешной работы в последующие годы. В новом году общими усилиями мы постараемся сделать наш журнал еще более интересным.

Редакционная коллегия

УДК 577.2

РОЛЬ СЕСТРИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

© 2022 г. А. В. Буданов^{1, 2, *}

¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия

²Trinity College, Dublin 2, Ireland

*e-mail: abudanov@hotmail.com

Поступила в редакцию 25.10.2021 г.

После доработки 20.11.2021 г.

Принята к публикации 20.11.2021 г.

Представленная работа посвящена анализу белков семейства сестринов и их роли в ответе клеток на стресс. В работе описаны структура и функции сестринов и их ключевая роль в регуляции киназы mTOR и метаболизма. Также в данном обзоре подробно рассмотрены функции сестринов в регуляции старения и возрастных заболеваний.

Ключевые слова: сестрин, стресс, mTOR, p53, старение, метаболизм

DOI: 10.31857/S0042132422010033

ВВЕДЕНИЕ

Адекватный и своевременный ответ на стресс — ключевая функция любого организма, необходимая для сохранения жизнеспособности и нормального функционирования в постоянно меняющихся условиях внешней среды. Механизмы ответа на стресс присущи каждой клетке организма, что придает им устойчивость к стрессу, способствуя поддержанию целостности и функциональности тканей организма. Хотя механизмы ответа на стресс обусловлены конкретным типом стресса, многие стрессовые воздействия имеют общие последствия и активируют сходные механизмы ответа. Например, гипоксия/ишемия, ДНК повреждения и стресс эндоплазматического ретикулума (СЭР) приводят к накоплению активных форм кислорода (АФК), что во многом обусловлено нарушениями нормального функционирования митохондрий. Повреждения в структуре митохондрий приводят к увеличению утечки электронов из цепи окислительного фосфорилирования и, как следствие, продукции радикалов и других высокоактивных молекул, способных повреждать макромолекулы и клеточные структуры, что может привести к необратимым изменениям в клетках и тканях организма. В целях предотвращения повреждений в условиях стресса клетки перестраивают свой метаболизм, который при нормальных условиях задействован в биосинтетических процессах, сопряженных с расходом значительного количества энергии, на катаболические процессы, направленные на производство АТФ посредством деградации различных высокомолекулярных соединений. Также катаболиче-

ские процессы выполняют другую ключевую функцию — они ответственны за удаление поврежденных органелл и поврежденных белков, способных нарушать нормальные функциональные процессы в клетке. Одним из ключевых механизмов, участвующих в контроле качества клеточных структур и поддерживающих производство АТФ в условиях стресса, является процесс аутофагии, ответственный за деградацию клеточного содержимого в лизосомах. Другим важным следствием активации ответа на стресс является индукция программируемой клеточной смерти (ПКС). Процесс ПКС, тесно сопряженный с работой иммунной системы, приводит к удалению из организма сильно поврежденных клеток, которые могут нарушать функционирование данной ткани и подвергаться злокачественной трансформации. Нарушения в работе и координации механизмов защиты от стресса, таких как аутофагия и ПКС, имеют крайне нежелательные последствия для организма и приводят к развитию множества заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и нейродегенеративные болезни, являющиеся причинами смерти организма. Старение является естественным процессом ослабления нормальной реакции клеток на стресс, что приводит к значительному накоплению повреждений, приводящих к патологиям и смерти. Также различные воздействия, поддерживающие пути ответа на стресс, могут значительно замедлять процесс старения и развития различных возрастных заболеваний. Понимание роли тех или иных белков в регуляции сигнальных путей, ответственных за реагирование на

стресс, может привести к созданию новых лекарств, направленных на усиление или ослабление функции данных белков, либо для поддержания клеточного гомеостаза, как в случае инфаркта или инсульта, либо для удаления поврежденных и вредоносных клеток, как в случае рака. Интересно, что многие белки, активированные стрессом, многофункциональны и играют уникальную роль при разных условиях стресса. Одними из стресс-регуляторных белков являются сестрины.

МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС

Нарушения в протекании нормальных физиологических процессов посредством внешних воздействий или каких-либо внутренних поломок приводят к состоянию, называемому стрессом. Для сохранения жизнеспособности и функциональности клетка должна своевременно и эффективно реагировать на стресс, чтобы предотвратить накопление повреждений. В то же время в условиях чрезмерного стресса клетка может инициировать ПКС, чтобы не допустить накопление мутаций, основного фактора канцерогенеза, и неконтролируемый некроз, активатор воспалительных процессов (Dalina et al., 2018). Таким образом, клетка постоянно отслеживает любые нарушения посредством контроля экспрессии и активности стресс-респонсивных белков, функция которых состоит в поддержании гомеостаза и в обеспечении жизнеспособности клеток.

p53 — ключевой регулятор ответа на повреждение ДНК

Поддержание стабильности генома — ключевая функция каждого живого организма, необходимая для сохранения и передачи генетической информации при делении клеток организма, а также в череде поколений (Lane, 1992). Данная функция особенно критична для представителей класса позвоночных, поскольку их организм состоит из большого количества делящихся и подвижных клеток, которые при отсутствии должного контроля могли бы автономно размножаться и распространяться по организму, нарушая нормальную работу органов и тканей.

Опухолевый супрессор ген *TP53* кодирует белок p53, являющийся транскрипционным фактором, который постоянно отслеживает различные виды повреждений ДНК, включая двуцепочечные и одноцепочечные разрывы и различные модификации оснований в ДНК (Lane, 1992). Важной особенностью белка p53 в нормальных клетках является его низкая стабильность (около 20 мин), однако генотоксический стресс приводит к стабилизации этого белка (Levine, 1997). Короткая жизнь белка p53 обусловлена его взаимодействием

с белком Mdm2/HDM2, E3-убиквитин лигазой, направляющей p53 в протеасомы (Kastenhuber, Lowe, 2017). Белок Mdm2 сам по себе является транскрипционной мишенью белка p53, что обеспечивает важную обратную связь при поддержании уровня p53 (Kastenhuber, Lowe, 2017). Одноцепочечные и двуцепочечные повреждения ДНК являются сигналами для активации киназ ATR и ATM, которые ответственны за фосфорилирование N-концевой области p53 напрямую или через активацию киназ Chk1 и Chk2 соответственно. Фосфорилирование определенных N-концевых аминокислот в белке p53 нарушает его связывание с белком Mdm2, предотвращая разрушение p53 в протеасомах (Kastenhuber, Lowe, 2017). Таким образом, высокие уровни белка p53 поддерживаются до тех пор, пока повреждения ДНК не будут подвергнуты репарированию. Стоит однако отметить, что участие киназного каскада ATR/ATM-Chk1/2 не является единственным механизмом регуляции уровня и активности p53. Существует множество других специфических для разных типов стрессов модификаций белка p53, которые включают фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, а также другие модификации аминокислот в различных участках белка, что приводит к тонкой настройке активности p53 для адекватного изменения поведения клетки (Kastenhuber, Lowe, 2017).

Ключевой функцией p53 является его роль в регуляции транскрипции. Хотя p53 способен регулировать транскрипцию нескольких тысяч генов, только около сотни генов являются его прямыми мишенями (Andrýsik et al., 2017; Fischer, 2017). Данные гены ответственны за несколько ключевых функций в клетке, таких как регуляция клеточного цикла, метаболизма, аутофагии, стабильности p53, а также контроль репарации ДНК (Fischer, 2017). Хотя транскрипционные программы, направленные на поддержание жизнеспособности клеток и активации клеточной смерти, могут противоречить одна другой, выбор той или иной из них зависит от многих факторов, включая интенсивность и продолжительность стресса и тип клеток (Budanov, 2011; Kruiswijk et al., 2015). Таким образом, белок p53 в условиях умеренного стресса способен поддерживать клеточный гомеостаз посредством контроля клеточного цикла, а также процессов репарации и регуляции метаболизма, но, в то же время, активирует ПКС при условиях, когда стресс угрожает появлением необратимых и опасных изменений поведения клетки (Budanov, 2011, 2012; Kruiswijk et al., 2015).

Окислительный стресс

Нарушения баланса производства и разрушения АФК приводят к накоплению в клетке молекул с высоким окислительным потенциалом. Вслед-

ствие высокой реакционной способности, АФК могут окислять и повреждать различные компоненты клетки, что является причиной окислительного стресса (D'Autreaux, Toledano, 2007; Budanov, 2011). Эукариотические клетки оснащены большим разнообразием антиоксидантных белков, активность которых направлена на нейтрализацию различных АФК. Так, супероксид дисмутаза ответственна за инактивацию супероксидов, каталаза — за разрушение перекиси водорода. В клетке также содержатся два типа пероксидаз: глутатион пероксидазы (GPX1/2) и пероксиредоксины (Prx1-6), активность которых поддерживается антиоксидантными молекулами: глутатионом и тиоредоксином (Martindale, Holbrook, 2002; Kinnula et al., 2004). Особенностью пероксиредоксинов является их высокий уровень экспрессии и относительно низкая пероксидазная активность, что позволяет им играть важную роль в регуляции сигнальных путей, в которых сигнальными молекулами служат АФК (Wood et al., 2003). Пероксиредоксины представляют собой тиоловые пероксидазы, а их ферментативный цикл включает окисление каталитической —SH-группы цистеина до состояния —SOH, с последующим формированием —S—S-мостика с другим цистеином, что в конечном счете приводит к восстановлению цистеинов с помощью тиоредоксина. Интересной особенностью эукариотических пероксиредоксинов является их способность к избыточному окислению каталитического цистеина до состояния —SO₂H, что приводит к временному подавлению пероксидазной активности. Активность гипероксигенированного пероксиредоксина может быть восстановлена с помощью белка сульфидредоксина (Srxn1) (Jeong et al., 2012).

Повышение уровней АФК приводит к активации множества сигнальных путей в клетке. Небольшие повышения уровней АФК могут стимулировать пролиферацию клеток и играть важную роль в поддержании гомеостаза (Martindale, Holbrook, 2002). Импульсные повышения уровней АФК могут приводить к окислению и подавлению активных центров редокс-зависимых фосфатаз, например, белковых фосфатаз, участвующих в сигнальных путях, регулируемых рецепторными тирозиновыми киназами или MAPK, а также липидной фосфатазой PTEN (Martindale, Holbrook, 2002; Kamata et al., 2005). Под действием АФК может изменяться конформационное состояние белков через стабилизацию внутрибелковых и межбелковых дисульфидных связей, приводя к усилению или ослаблению ферментативской активности. Это описано для некоторых транскрипционных факторов, например NF-κB (Martindale, Holbrook, 2002). Однако высокие уровни АФК могут приводить и к стимуляции путей, участвующих в индукции программы клеточной смерти, что наблюдается в случае продолжитель-

ной активации JNK, представителя семейства MAPK (Kamata et al., 2005). Также АФК, производимые в ответ на стрессовую активацию p53, значительно усиливают ПКС, индуцированную данным белком (Polyak et al., 1997). Напротив, антиоксидантные гены, индуцированные в ответ на активацию транскрипционных факторов NF-κB и семейства FOXO, могут защищать от клеточной смерти (Kamata et al., 2005; D'Autreaux, Toledano, 2007).

Одним из наиболее значимых транскрипционных факторов, активируемых в ответ на окислительный стресс и защищающих клетки от стресса, является белок NRF2. В отсутствие стресса NRF2 взаимодействует с белком KEAP1, который стимулирует убиквитинирование NRF2 и его протеасомную деградацию за счет взаимодействия с компонентами E3-убиквитин-лигазного комплекса — белками Cul3 и RBX1. Напротив, накопление АФК приводит к окислению критических цистеинов в белке KEAP1. Это приводит к освобождению ионов Zn²⁺, связанных с белком, и к конформационным изменениям в белке, что предотвращает процесс убиквитинирования и разрушения белка NRF2 (D'Autreaux, Toledano, 2007). В результате NRF2 накапливается в ядре, активируя транскрипцию множества антиоксидантных генов, кодирующих пероксиредоксины, сульфидредоксин, тиоредоксин редуктазу, тиоредоксин и глутатион S-трансферазу (Cuadrado et al., 2019).

Стресс эндоплазматического ретикулума

СЭР вызван накоплением в эндоплазматическом ретикулуме неправильно свернутых белков, что приводит к нарушению множества процессов в клетке, таких как транспорт белков к мембранам, синтез и разрушение белков и контроль ионов Ca²⁺. Данный тип стресса тесно связан с различными стрессовыми воздействиями, такими как нагревание, окислительный стресс, глюкозное голодание и вирусная инфекция (Xu et al., 2005). СЭР стимулирует ответ на неправильно свернутые белки (UPR), который опосредован белком-шапероном Grp78/BiP (Xu et al., 2005). Белок Grp78 в норме взаимодействует с несколькими белками, ответственными за активацию трех основных сигнальных путей СЭР: PERK, Ire1 и ATF6. Данные белки пронизывают мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭР), связывая внутренний отсек ЭР с цитоплазмой. При накоплении неправильно свернутых белков в цистернах ЭР данные белки конкурируют за связывание с Grp78, что приводит к освобождению сигнальных белков и их активации (Xu et al., 2005).

Белки, активированные в ответ на СЭР, приводят к активации нескольких транскрипцион-

ных программ. Ser/Thr-киназа PERK при высвобождении из комплекса с Grp78 димеризуется на мембранах ЭР, активируется по механизму аутофосфорилирования и фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2 α , что приводит к выключению трансляции большинства клеточных мРНК. Однако некоторые мРНК, слабо транслируемые при нормальных условиях, такие как мРНК, кодирующая транскрипционный фактор ATF4, получают значительные преимущества при трансляции, что приводит к накоплению белка в клетке и к активации его транскрипционной программы. Это приводит как к активации белков защиты от стресса (например шаперонов), так и белков, ответственных за индукцию ПКС, например, белка GADD153/CHOP (Xu et al., 2005). Белок NRF2, играющий исключительно важную роль в защите от окислительного стресса, также активируется киназой PERK посредством фосфорилирования белка KEAP1. Белок Ire1, содержащий Ser/Thr-киназные и эндонуклеазные домены, также димеризуется по механизму, сходному с PERK, и способствует вырезанию ингибирующего трансляцию интрона в мРНК транскрипционного фактора XBP1, активирующего транскрипцию генов, участвующих в ретроградном транспорте неправильно свернутых белков из ЭР в цитозоль и далее в системы разрушения белков (Xu et al., 2005). Третий ключевой компонент СЭР, транскрипционный фактор ATF6, в ответ на диссоциацию из комплекса с белком Grp78 транслируется в аппарат Гольджи, где часть белка, которая заякоривает белок на мембране, отрезается протеазами и позволяет ATF6 перемещаться в ядро, где он регулирует экспрессию соответствующих генов (Xu et al., 2005).

СЕСТРИНОВЫЕ ГЕНЫ И ИХ БЕЛКОВЫЕ ПРОДУКТЫ

Поиск новых стресс-регулируемых генов привел к обнаружению сестриновых генов (Budanov et al., 2010). Первый представитель данного семейства, первоначально названный *PA26* и позже переименованный в *SESN1*, был обнаружен при поиске новых мишеней транскрипционного фактора p53 (Velasco-Miguel et al., 1999). *SESN2*, прежде названный *Hi95*, был обнаружен при поиске генов, активируемых в ответ на продолжительную гипоксию (Budanov et al., 2002). Последний представитель сестринов у млекопитающих, ген *SESN3*, был впервые обнаружен на основании биоинформатического выявления его гомологии с генами *SESN1* и *SESN2* при анализе структуры генома человека и плазмидных клонов, содержащих последовательности кДНК (Budanov et al., 2002; Peeters et al., 2003).

Гены, кодирующие сестрины

В геноме человека гены, кодирующие сестрины, расположены на разных хромосомах: ген *SESN1*, кодирующий Sesn1, — в хромосомном локусе 6q21, *SESN2*, кодирующий Sesn2, — в локусе 1p35.3 и *SESN3*, кодирующий белок Sesn3, — в локусе 11p21 (Budanov et al., 2010). Все три гена, вероятно, произошли от общего предка путем мультипликации и последующей дивергенции, хотя и остались высокоомологичными между собой (Budanov et al., 2010). Сестриновые гены кодируют различающиеся изоформы, которые образуются за счет альтернативного сплайсинга и использования альтернативных участков, с которых начинается их транскрипция. *SESN2* кодирует единственный белок размером 480 аминокислотных остатков (а. о.) с молекулярной массой 60 кДа. Продуктами гена *SESN1* являются три белка размером 551 а. о. (T1), 491 а. о. (T2) и 426 а. о. (T3) с молекулярными массами 68, 55 и 48 кДа соответственно. Все изоформы Sesn1 отличаются по последовательности на N-конце, кодируемой отдельным экзоном, но идентичны в С-концевой части, кодируемой экзонами 4–12 (Velasco-Miguel et al., 1999). В свою очередь, ген *SESN3* ответственен за синтез двух белков — размером 492 а. о. (T1) с молекулярной массой 57.3 кДа и 317 а. о. (T2) с молекулярной массой 36 кДа (Budanov et al., 2010; Chen et al., 2010). Для каждого из трех сестриновых генов характерна одна основная изоформа белка (55 кДа Sesn1, 57.3 кДа Sesn3 и 60 кДа Sesn2), и данные изоформы схожи по размеру и по последовательности. Эти изоформы близки по первичной структуре белковым продуктам уникальных генов сестрина беспозвоночных, таких как *dSesn D. melanogaster* и *cSesn* нематоды *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) (Budanov et al., 2002; Lee et al., 2010; Zeltukhin et al., 2018). Ген, кодирующий белок, напоминающий по последовательности сестрины, был обнаружен у некоторых простейших, хотя подобные гены не были найдены у представителей царств растений и грибов, в том числе у дрожжей (Budanov et al., 2010; Wolfson, Sabatini, 2017). Высокое сходство первичных последовательностей сестринов позволяет предположить, что все эти белки имеют сходные функции. Это предположение подкрепляется экспериментальными данными, указывающими на роль сестринов в регуляции метаболизма и внутриклеточных сигнальных путей (Budanov et al., 2010; Lee et al. 2013). Более того, нарушения некоторых физиологических процессов при инактивации гена сестрина у плодовых мушек, например, нарушенная защита от окислительного стресса, устраняются при экспрессии человеческого Sesn2 (Lee et al., 2010). Специфические функции изоформ сестринов, например изоформ T1 и T3 для Sesn1 и T2 для Sesn3, пока неизвестны. Возможно, эти изоформы имеют

уникальные функции, которых нет у “основных” изоформ, хотя также не исключено, что данные изоформы влияют на взаимодействия “основных” изоформ с другими белками, оказывая доминантно-негативный эффект. В обзоре будут рассматриваться только основные высокоомологичные друг другу изоформы сестринов: изоформа 55 кДа для Sesn1 и изоформа 57.3 кДа для Sesn3.

Структура сестринов

Анализ гипотетической белковой структуры сестринов показал, что белки данного семейства состоят из 16 α -спиралей, большая часть которых образует три аналогичных кластера ($\alpha 3-8$, $\alpha 9-10$ и $\alpha 11-16$), разделенных неструктурированными участками (Budanov et al., 2002). Анализ первичной структуры продемонстрировал не высокую, но статистически значимую гомологию N-концевой области сестринов (для Sesn2 а. о. 100–175, область содержит спирали $\alpha 6-10$) с бактериальными антиоксидантными белками AhpD бактерии *M. tuberculosis* и карбоксимуконлактон декарбоксилазой бактерии *Methanosarcina acetivorans* (*M. acetivorans*) (Budanov et al., 2004). AhpD играет важную роль в окислительно-восстановительной цепи белков туберкулезной палочки, восстанавливая активность окисленного пероксиредоксина AhpC. Данная окислительно-восстановительная цепь участвует в защите бактерий от летального действия АФК, продуцируемых макрофагами организма-хозяина (Bryk et al., 2002). Хотя для каталитической активности белков данной группы требуются два цистеиновых основания, у всех представителей семейства сестринов обнаруживается только один из гомологичных цистеинов, соответствующий Cys125 в Sesn2 (Budanov et al., 2004). Рентгеноструктурный анализ белка Sesn2 выявил два основных функциональных участка молекулы, N-концевой домен (НКД), охватывающий а. о. 66–220 белка Sesn2, и С-концевой домен (СКД), содержащий а. о. 339–480 данного белка.

Третичная структура обоих доменов практически идентична структуре белка AhpD, хотя по первичной структуре гомология между НКД и AhpD не очень значительная, а гомология между СКД и AhpD или НКД не выявляется вообще (Kim H. et al., 2015; Wolfson et al., 2016). НКД и СКД соединены шарнирным сегментом (ШС) с областью гомологии в районе спиралей $\alpha 9-10$ (Budanov et al., 2002). Важным свойством белков Sesn1 и Sesn2 является наличие участка в С-концевом домене, ответственного за связывание с аминокислотой лейцином и ему подобными аминокислотами – изолейцином и валином (рис. 1). Как будет показано ниже, данный домен содействует регуляции сестринами клеточных сигнальных пу-

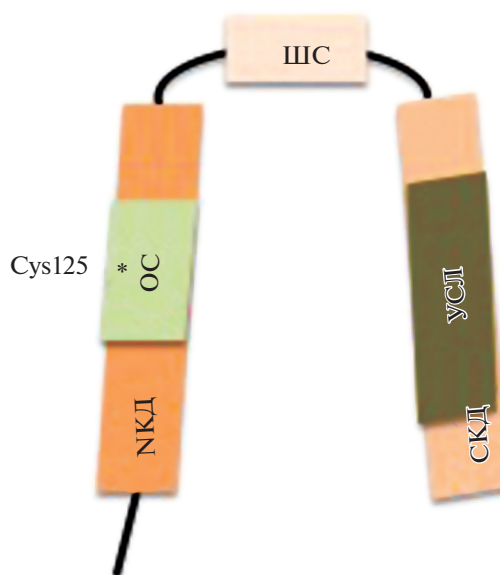


Рис. 1. Структура Sesn2. Белок состоит из двух основных доменов: N-концевой домен (НКД) и С-концевой домен (СКД), разделенных шарнирным сегментом (ШС). НКД содержит оксидоредуктазный сегмент (ОС), участвующий в антиокислительной функции сестринов и содержащий гомологичный и консервативный Cys125. СКД содержит участок связывания лейцина (УСЛ).

тей под действием меняющихся уровней лейцина и, возможно, других аминокислот (Wolfson et al., 2016). Активность сестринов, по-видимому, также может регулироваться посредством фосфорилирования, поскольку несколько консервативных сайтов фосфорилирования для СК2, РКА, РКС и ULK1, которые могут участвовать в регуляции активности сестринов, были обнаружены у данных белков (Budanov et al., 2002, 2010; Kimball et al., 2016).

АКТИВАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ СЕСТРИНОВ В ОТВЕТ НА СТРЕССЫ

Важным свойством всех сестриновых генов млекопитающих является активация их экспрессии в ответ на стресс (Budanov et al., 2010). Экспрессия *SESN1* индуцируется двумя основными типами транскрипционных факторов. Одним из ключевым регуляторов гена *SESN1* является белок p53, активирующийся различными видами стресса, включая повреждения ДНК в ответ на облучение радиацией и ультрафиолетом (УФ), а также обработку химиотерапевтическими препаратами и в ответ на окислительный стресс, нарушение сборки цитоскелета и биогенеза рибосом (Levine, 1997; Velasco-Miguel et al., 1999; Budanov et al., 2002; Budanov, 2011; Kruiswijk et al., 2015). Белок p53 взаимодействует с последовательностями в 1-м и 2-м интронах гена *SESN1*, активи-

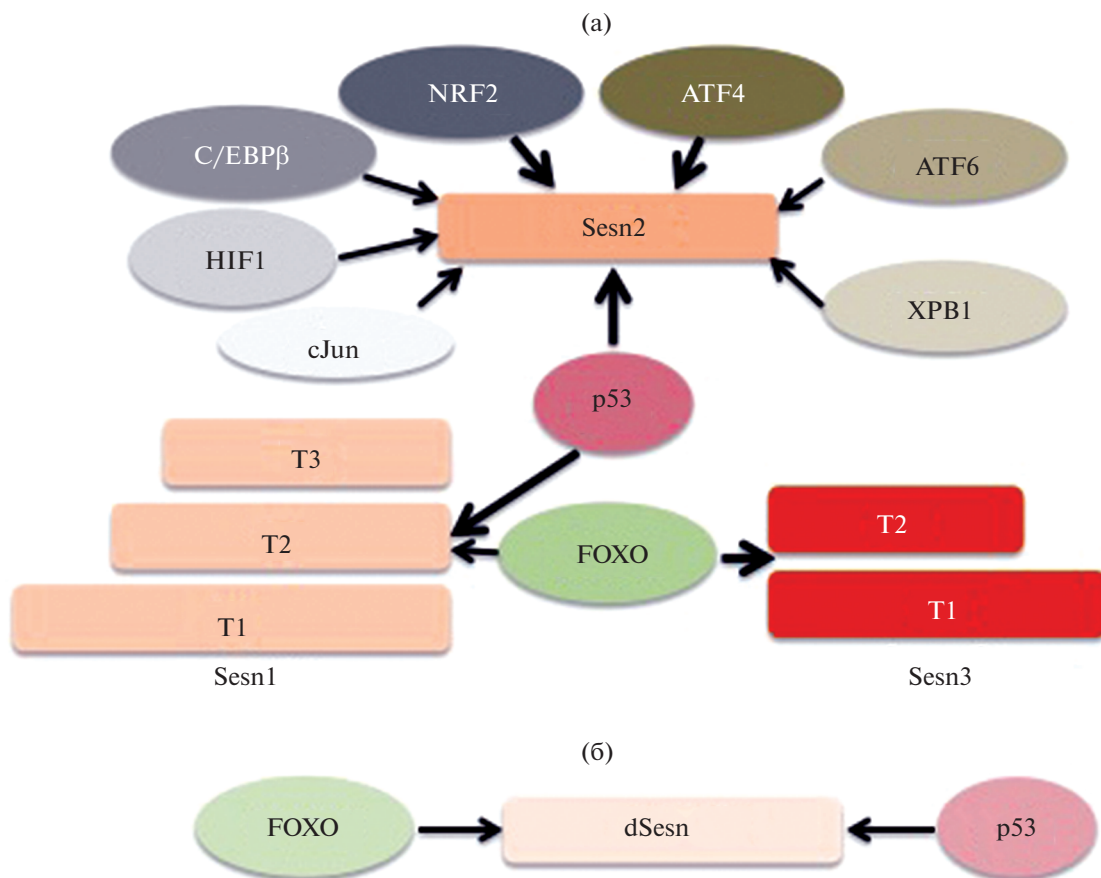


Рис. 2. Регуляция транскрипции сестринов млекопитающих (а) и дрозофилы (б). (а) p53 играет ключевую роль в регуляции *Sesn1* (T2) и *Sesn2* в ответ на повреждения ДНК, в то время как белки FOXO участвуют в активации *Sesn1* и *Sesn3* в ответ на окислительный стресс. *Sesn2* также активируется транскрипционными факторами NRF2, ATF4, ATF6, XBP1, C/EBPβ, HIF1 и c-Jun в ответ на СЭР и окислительный стресс. (б) Сестрин дрозофилы активируется транскрипционными факторами p53 и FOXO.

руя его транскрипцию (Velasco-Miguel et al., 1999; Wei et al., 2006). Другими регуляторами гена *SESN1* являются транскрипционные факторы семейства FOXO, FOXO1 и FOXO3, стимулирующие экспрессию регулируемых ими генов в ответ на нехватку ростовых факторов и при окислительном стрессе (рис. 2) (Velasco-Miguel et al., 1999; Tran et al., 2002; Chen et al., 2010).

Ген *SESN2* также активируется в ответ на различные стрессовые воздействия, такие как гипоксия, метаболические нарушения, повреждения ДНК, окислительный стресс и СЭР (Budanov et al., 2002, 2004; Ben-Sahra et al., 2013; Ding et al., 2016; Parmigiani, Budanov, 2016). Генотоксический и окислительный стрессы индуцируют экспрессию гена *SESN2* посредством активации p53, связывающегося с участком, расположенным на расстоянии 9600 п.н. ниже от конца транскрипта (Budanov et al., 2002; Wei et al., 2006). Однако многие воздействия, такие как нарушения метаболизма и СЭР, индуцируют *SESN2* через механизм, опосредованный активацией транскрипционных

факторов ATF4 и NRF2 (Parmigiani, Budanov, 2016). Важно отметить, что индукция *SESN2* в ответ на продолжительное аминокислотное голодание также опосредована белком ATF4, трансляция которого, в свою очередь, индуцируется в ответ на активацию киназы GCN2 (Ye et al., 2015). Помимо вышеописанных факторов, транскрипция гена *SESN2* также активируется транскрипционными факторами C/EBPβ, HIF1, c-Jun, ATF6, и XBP1 при определенных условиях (Parmigiani, Budanov, 2016; Jegal et al., 2017; Byun et al., 2017). В то время как NRF2, C/EBPβ, HIF1 и c-Jun играют важную роль в защите от окислительного стресса, ATF6, XBP1 и ATF4 ответственны за три основных пути регуляции генной экспрессии при стрессе эндоплазматического ретикулула (Walter, Ron, 2011; Parmigiani, Budanov, 2016). Тем не менее, преимущественный вклад перечисленных транскрипционных факторов в активацию гена *SESN2* зависит от тканевой специфичности клеток и других не до конца понятных условий. Некоторые типы стресса индуцируют *SESN2* за счет

кооперации нескольких транскрипционных факторов. Например, индукция *SESN2* при глюкозном голодании опосредована одновременной активацией транскрипционных факторов ATF4 и NRF2 (рис. 2) (Ding et al., 2016).

Основными транскрипционными факторами, участвующими в индукции гена *SESN3*, являются представители семейства транскрипционных факторов FOXO, FOXO1 и FOXO3 (Nogueira et al., 2008; Chen et al., 2010; Hagenbuchner et al., 2012). АФК активируют белки семейства FOXO (Eijkelenboom, Burgering, 2013), и было показано, что *SESN3* индуцируется в ответ на накопление АФК посредством FOXO-зависимого механизма (рис. 2) (Nogueira et al., 2008; Hagenbuchner et al., 2012).

Механизмы активации сестринов высококонсервативны в эволюции. Так, было показано, что экспрессия гена *dSesn* у мух индуцируется в ответ на окислительный стресс через dFOXO-зависимый механизм. Аналогично клеткам млекопитающих у дрозофил повышенная экспрессия гена p53 приводит к активации экспрессии сестрина (Lee et al., 2010).

mTOR – ОСНОВНАЯ МИШЕНЬ СЕСТРИНОВ

Структура mTOR

Эктопическая экспрессия *Sesn2* ингибирует образование колоний клеток человека в культуре (Budanov et al., 2002), что позволило предположить роль белков данного семейства в регуляции сигнальных путей, ответственных за рост и пролиферацию клеток. Ключевым регулятором данных процессов является Ser/Thr-киназа mTOR, принадлежащая к семейству фосфатидилинозитол-3-киназа-подобных киназ, PI3KK (Saxton, Sabatini, 2017). mTOR входит в состав двух различных белковых комплексов, названных mTORC1 и mTORC2 (Saxton, Sabatini, 2017). Данные комплексы, помимо киназы mTOR, содержат белки mLST8, иначе называемый GβL и DEPTOR, но различаются по нескольким уникальным субъединицам (Saxton, Sabatini, 2017). В состав комплекса mTORC1 входят белки Raptor и PRAS40. Более того mTORC1 в присутствии антибиотика-макролида рапамицина связывается с белком FKBP12, который, в свою очередь, подавляет киназную активность mTORC1 (Saxton, Sabatini, 2017). Комплекс mTORC2 содержит белки Rictor, mSIN1 и Protor1/2 (Saxton, Sabatini, 2017). Белки Raptor в комплексе mTORC1 и Rictor в комплексе mTORC2 определяют специфичность связывания данных комплексов с субстратами и, как следствие, определяют функциональные особенности каждого из этих комплексов (Saxton, Sabatini, 2017).

Функции mTORC1 и mTORC2

mTORC1 отвечает за рост клетки, поддерживая многие анаболические процессы, такие как синтез белков, липидов и нуклеотидов, осуществляемые посредством фосфорилирования и активации киназы p70S6K (Saxton, Sabatini, 2017). Кроме того, mTORC1 стимулирует 5'-CAP-зависимую трансляцию, фосфорилируя белок 4EBP1. 4EBP1 в норме ингибирует инициацию белкового синтеза, взаимодействуя с ключевым фактором инициации трансляции – белком eIF-4E, являющимся компонентом пре-инициаторного комплекса eIF-4F (Wullschleger et al., 2006). Фосфорилирование по нескольким сайтам белка 4EBP1 киназой mTORC1 приводит к нарушению взаимодействий между 4EBP1 и eIF-4E и предотвращает подавляющее действие 4EBP1 в отношении eIF-4E. Наконец, mTORC1 исключительно важен для подавления макроаутофагии (далее – просто аутофагии), процесса лизосомного переваривания участков цитоплазмы через их помещение внутрь двухслойных мембранных структур, называемых аутофагосомами, которые затем подвергаются слиянию с лизосомами (Mizushima, 2007). Ингибирование аутофагии киназой mTORC1 опосредуется ингибиторным фосфорилированием киназы ULK1, участвующей в инициации аутофагии, а также путем фосфорилирования некоторых других белков, таких как ATG14L/UVRAG (Saxton, Sabatini, 2017). Другим механизмом супрессии аутофагии киназой mTORC1 является фосфорилирование и удержание в цитоплазме транскрипционного фактора TFEB, фосфорилированная форма которого взаимодействует с белком 14-3-3. TFEB является важным регулятором экспрессии генов, участвующих в механизмах функционирования лизосом и аутофагосом (Settembre et al., 2013). В свою очередь, киназа mTORC2 играет ключевую роль в контроле метаболизма за счет фосфорилирования киназы AKT и родственных белков – PKC и SGK (Saxton, Sabatini, 2017). Регулируя активность данных киназ, mTORC2 стимулирует транспорт и метаболизм глюкозы, миграцию клеток, преобразования цитоскелета, ионный транспорт и может ингибировать клеточную смерть (Saxton, Sabatini, 2017).

Регуляция комплексов mTORC1 и mTORC2

Комплексы mTORC1 и mTORC2 регулируются через различные, хотя и связанные между собой, механизмы. Ключевую роль в активации комплекса mTORC1 играет белок Rheb, представитель семейства малых ГТФаз. Rheb взаимодействует с mTORC1 и, будучи связанным с ГТФ, активирует киназную активность данного комплекса (Wullschleger et al., 2006). Поскольку Rheb расположен на лизосомах, транслокация mTORC1 на поверхность лизосом исключительно важна для

активации этого комплекса (Saxton, Sabatini, 2017). Активность белка Rheb ингибируется белковым комплексом TSC, который состоит из белков TSC1, TSC2 и TBC1D7 и функционирует в качестве белка-активатора ГТФаз (GAP) для Rheb (Manning, Toker, 2017) (рис. 3). Активность TSC негативно регулируется посредством фосфорилирования киназами AKT и ERK, активирующимися в ответ на инсулин и ростовые факторы (Wullschlegel et al., 2006). Ключевым активатором киназы AKT является липидная киназа PI3K, которая ответственна за выработку фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфата (PI3P). PI3P, являющийся компонентом клеточных мембран, связывает и стимулирует киназы PDK1 и mTORC2, которые, в свою очередь, фосфорилируют AKT по Thr308 и Ser473 соответственно, что требуется для активации данной киназы (Sarbasov et al., 2005; Gan et al., 2011; Manning, Toker, 2017). PI3K активируется инсулином и IGF1 при связывании с соответствующими рецепторами, что вызывает фосфорилирование самих рецепторов и некоторых компонентов рецепторного комплекса по Tyr. Это приводит к связыванию рецептора с белками IRS, которые, в свою очередь, взаимодействуют с PI3K, индуцируя синтез PI3P и активацию PI3P-зависимых сигнальных путей (Manning, Toker, 2017). Данный процесс негативно регулируется фосфатазой PTEN, которая гидролизует PI3P и ингибирует сигнальный каскад, опосредованный киназой PI3K.

Несмотря на ключевой вклад, который инсулин и ростовые факторы вносят в регуляцию mTORC1, аминокислоты играют доминантную роль в активации mTORC1 посредством механизма, опосредованного локализацией mTORC1 на лизосомах. За лизосомную локализацию mTORC1 отвечают белки Rag, представители семейства малых ГТФаз. Данные белки работают в виде гетеродимеров RagA/B:RagC/D, где активная форма RagA/B связана с ГТФ, а активная форма RagC/D связана с ГДФ (Sancak et al., 2008).

Активность белков RagA/B позитивно регулируется белковым комплексом Ragulator, являющимся фактором ГДФ–ГТФ обмена (GEF), и негативно регулируется белковым комплексом GATOR1. GATOR1, состоящий из белков Npr12, Npr13 и DEPDC5, функционирует как GAP для RagA/B (Bar-Peled et al., 2013). Комплекс GATOR1, в свою очередь, ингибируется посредством белок-белковых взаимодействий белковым комплексом GATOR2, состоящим из белков Mios, WDR24, WDR59, Seh1L и Sec13 (Bar-Peled et al., 2013). В то время, как локализация GATOR2 в клетке неизвестна, GATOR1 ассоциирован с белковым комплексом KICSTOR, который расположен на лизосомах, где он осуществляет контроль активности mTORC1 в ответ на аминокислоты и некоторые

другие питательные вещества (рис. 3) (Bar-Peled et al., 2013; Peng et al., 2017; Wolfson et al., 2017).

Ингибирование активности mTORC1 идет по механизму обратной связи. Так, mTORC1 активирует киназу p70S6K, которая, в свою очередь, фосфорилирует белок IRS1 по нескольким Ser/Thr основаниям, индуцируя его деградацию и, как следствие, блокирует активацию сигнального пути PI3K–AKT. Другой механизм негативной обратной связи, осуществляемый киназой mTORC1, опосредован фосфорилированием белка Grb10 и является сигналом к его стабилизации и ингибированию сигнала от I/IGFR к AKT (Saxton, Sabatini, 2017).

Ингибирование mTORC1 сестринами опосредовано двумя параллельными механизмами (Parmigiani, Budanov, 2016). Так, было показано, что сестрины препятствуют связыванию ГТФ белком Rheb, предотвращая активацию mTORC1 (рис. 4). Данный механизм опосредован киназой AMPK, состоящей из трех субъединиц: α , β и γ (Budanov, Karin, 2008). Сестрин может работать как каркас, способствующий образованию комплекса между AMPK и ее активатором — киназой LKB1, ответственной за фосфорилирование каталитической α -субъединицы AMPK в ответ на накопление в клетке АМФ и некоторые другие воздействия (Morgison et al., 2015). В последующих работах было показано, что сестрины напрямую взаимодействуют с комплексом GATOR2 и ослабляют ингибирование киназы mTORC1 комплексом GATOR1 (рис. 4) (Parmigiani et al., 2014; Chantranupong et al., 2014). Следствием ингибирования GATOR1 сестринами является предотвращение связывания комплекса mTORC1 с лизосомами и его активация белком Rheb. Комплексы RagA/B:RagC/D опосредуют ингибирование mTORC1 сестринами, хотя действие сестринов не приводит к изменению ГТФазной активности белков Rag, что могло бы объяснить их ингибирование сестринами (Parmigiani et al., 2014; Chantranupong et al., 2014; Peng et al., 2014). Хотя в одной из работ было заявлено, что сестрины могут напрямую взаимодействовать с комплексами Rag (Peng et al., 2014), по-видимому, это взаимодействие опосредовано комплексами GATOR1 и GATOR2 (Budanov, 2015).

Активность киназы mTORC1 зависит от наличия в среде аминокислот, таких как лейцин, а представители семейства сестринов Sesn1 и Sesn2 являются сенсорами лейцина и других родственных лейцину аминокислот (Wolfson et al., 2016; Saxton et al., 2016). Лейцин взаимодействует с участком связывания лейцина (УСЛ) в молекуле сестрина. УСЛ образует карман, который окружает молекулу лейцина. Связывание лейцина с УСЛ изменяет конформацию молекулы сестрина, переводя ее в позицию так называемого закрытого замка (lid-latch), что препятствует взаимодей-

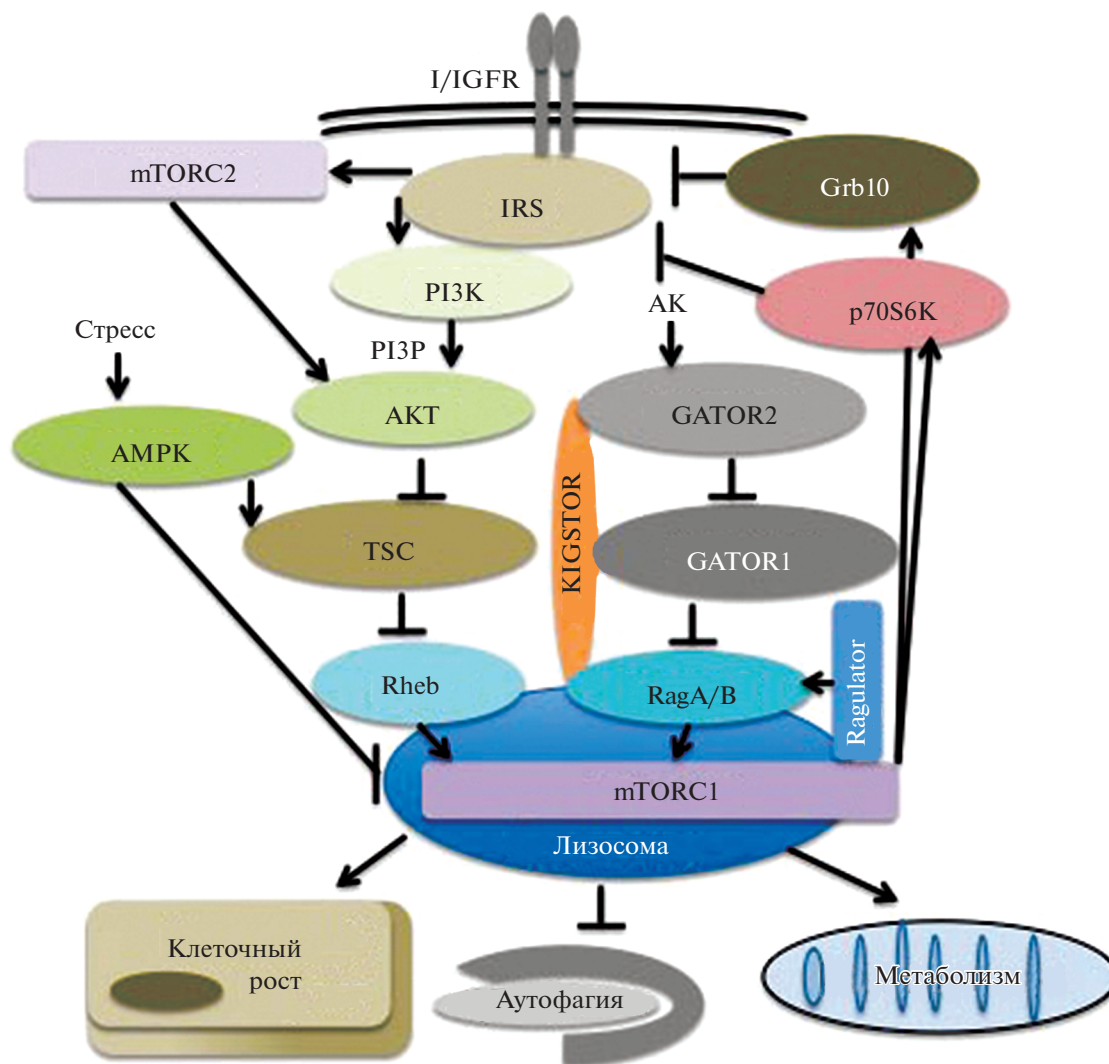


Рис. 3. Регуляция киназы mTORC1. Инсулин и IGF1 взаимодействуют с рецептором I/IGFR на плазматической мембране, что при участии фактора IRS1 приводит к активации киназ PI3K и AKT. AKT фосфорилирует и ингибирует TSC, что стимулирует Rheb и приводит к активации mTORC1. Параллельно этому аминокислоты (AK) активируют mTORC1 через активацию GATOR2 и подавление GATOR1, которые взаимодействуют при участии белкового комплекса RagA/B и mTORC1 поддерживается комплексом Ragulator. Активация mTORC1 приводит к активации анаболических процессов, подавлению аутофагии и увеличению размера клеток.

ствию сестрина и комплекса GATOR2 (Saxton et al., 2016). Хотя УСЛ находится в СКД, оба НКД и СКД белка Sesn2 требуются для взаимодействия между молекулой сестрина и комплексом GATOR2 (Parmigiani et al., 2014; Saxton et al., 2016).

Ингибируя mTORC1, сестрины в то же время могут стимулировать киназу AKT, которая является основным активатором mTORC1. Сестрины регулируют mTORC1 посредством нескольких механизмов (Parmigiani, Budanov, 2016). Во-первых, сестрины могут осуществлять активацию AKT, ингибируя негативную петлю обратной связи от mTORC1, что опосредуется ингибированием p70S6K, стабилизацией IRS1 и последую-

щей активацией киназ PDK1 и mTORC2, ответственных за активацию AKT (Lee et al., 2012; Manning, Toker, 2017). Во-вторых, при ультрафиолетовом облучении Sesn2 способствует фосфорилированию AKT, задерживая перемещение липидной фосфатазы PTEN к цитоплазматической мембране и, таким образом, предотвращая подавление передачи сигнала в пути PI3K–AKT белком PTEN (Zhao et al., 2014). В-третьих, было продемонстрировано, что белки Sesn2 и Sesn3 способны напрямую взаимодействовать с киназой mTORC2, поддерживая фосфорилирование AKT киназой mTORC2 и предотвращая ингибирование белка

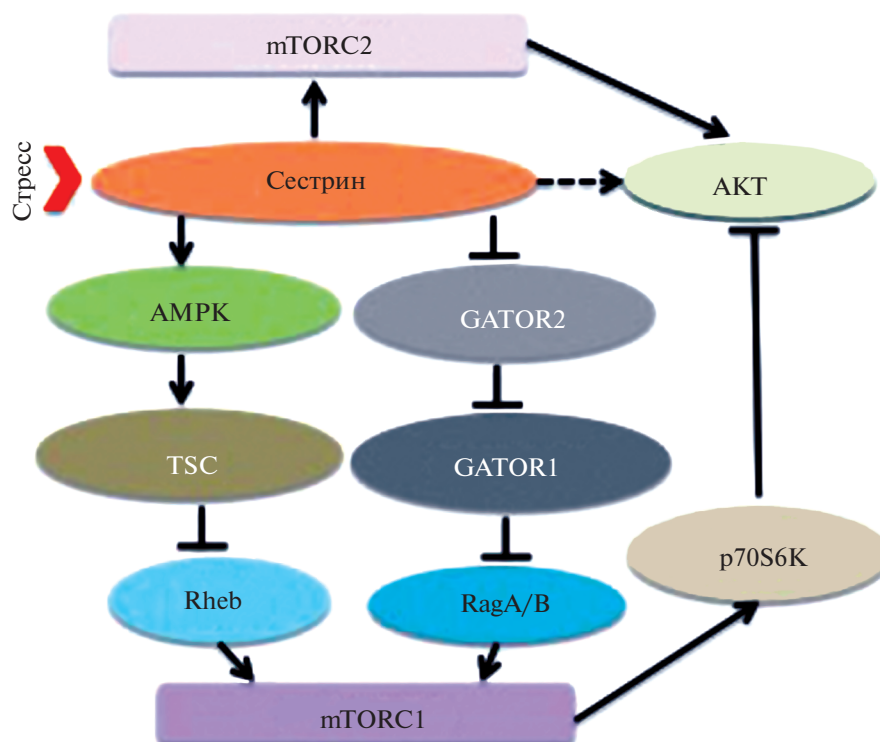


Рис. 4. Регуляция киназы mTOR сестринами. Сестрины ингибируют mTORC1 посредством 2-х параллельных механизмов: через стимуляцию киназы AMPK и активацию комплекса TSC, а также через взаимодействие с комплексом GATOR2. Сестрины также активируют mTORC2, что приводит к стимулированию киназы AKT, ключевого регулятора метаболизма и ингибитора клеточной смерти.

Rictor, ключевого компонента mTORC2, белком 14-3-3 (рис. 4) (Tao et al., 2015; Byun et al., 2017).

АНТИОКСИДАНТНАЯ И РЕГУЛЯТОРНАЯ ФУНКЦИИ СЕСТРИНОВ

Антиоксидантная функция

Анализ первичной структуры сестринов показывает их родство с бактериальным антиоксидантным белком AhpD, участвующим в восстановлении окисленных форм пероксиредоксина AhpC, чей каталитический цистеин окисляется во время каталитического цикла до состояния Cys-SOH (Budanov et al., 2004). В клетках эукариот восстановление окисленного Cys осуществляется белком тиоредоксином, однако, в отличие от прокариотических пероксиредоксинов, эукариотические гомологи часто инактивируются путем гиперокисления их каталитического цистеина до сульфинильной Cys-SO₂ формы (Wood et al., 2003). Сестрины участвуют в процессе восстановления гиперокисленных форм пероксиредоксинов, хотя, по-видимому, сами не обладают сульфилредуктазной активностью и действуют через механизм, опосредованный активацией экспрессии сульфиредоксина (Budanov et al., 2004; Woo et al., 2009). Помимо роли сестринов в регуляции

экспрессии антиоксидантных генов, N-концевой домен сестринов обладает активностью алкилпероксидазы. Было показано, что высококонсервативный Cys125 в Sesn2 необходим для этого процесса, хотя клеточный субстрат, восстанавливаемый сестринами, не был охарактеризован (рис. 5) (Kim H. et al., 2015).

Регуляция аутофагии

Сестрины также препятствуют накоплению АФК в клетках и предотвращают окислительный стресс посредством поддержания аутофагии. Аутофагия исключительно важна для снабжения клетки питательными веществами в условиях голодания и контроля за целостностью и функциональностью органелл (Mizushima, 2007). Повреждения в работе органелл, таких как митохондрия и пероксисомы могут приводить к накоплению АФК, которые, в свою очередь, повреждают клеточные структуры, способствуя дальнейшему увеличению уровней АФК и окислительному стрессу (Budanov, 2011; Green et al., 2011). Недостаточная активация аутофагии является причиной нарушения нормальной работы клеток и может привести к старению клеток (senescence) или клеточной гибели. Таким образом, аутофагия



Рис. 5. Роль сестринов в регуляции АФК. Сестрины ингибируют накопление внутриклеточных АФК, способствуя прямой деградации некоторых форм АФК, а также поддерживая активность пероксиредоксинов, контролируя аутофагию и нормализуя функционирование митохондрий. В некоторых случаях сестрины супрессируют АФК, подавляя экспрессию Nox4.

контролирует целостность и работоспособность органелл, предотвращая накопление поврежденных в клетке и окислительный стресс (Green et al., 2011). Сигнальный путь AMPK–mTORC1 исключительно важен для регуляции аутофагии. В то время как AMPK активирует, mTORC1 подавляет аутофагию через механизм, опосредованный фосфорилированием киназы ULK1 по сайтам, специфическим для каждой из этих киназ (Saxton, Sabatini, 2017). Сестрины участвуют в регуляции обеих киназ и могут активировать аутофагию в ответ на различные стрессы, включая ДНК-повреждения и СЭР (рис. 5) (Li et al., 2012; Saveljeva et al., 2016). Поскольку повреждения митохондрий приводят к значительному накоплению АФК, в клетке существуют механизмы, контролирующие целостность митохондрий. Удаление поврежденных митохондрий с помощью аутофагии, которая в данном случае носит название митофагии, исключительно важна для защиты клеток от окислительного стресса и нарушений метаболизма (Scheibye-Knudsen et al., 2015). Sesn2 играет важную роль в регуляции митофагии при воспалении и сепсисе. Так, было установлено, что Sesn2 контролирует узнавание и доставку поврежденных фрагментов митохондрий в аутофагосомы, взаимодействуя с белком p62/SQSTM1, который является переносчиком субстрата для переваривания в аутофагосомах (Kim et al., 2016).

Регуляция специфической деградации белков

Помимо регуляции общего процесса аутофагии, Sesn2 также контролирует специфическое

расщепление белков в лизосомах. Так, антиоксидантная активность сестринов опосредована активацией транскрипционного фактора NRF2. Посредством взаимодействия с белками KEAP1, p62 и RBX1 сестрины вызывают деградацию KEAP1, что приводит к последующей активации белка NRF2 (Bae et al., 2013). NRF2 ингибирует накопление АФК путем индукции экспрессии антиоксидантных генов, таких как сульфиредоксин, который восстанавливает переокисленные формы пероксиредоксинов (Bae et al., 2013). Помимо регуляции белковой стабильности NRF2, Sesn2 также может связываться с белком NRF2, поддерживая его транскрипционную активность в ядре (Tomasovic et al., 2015). Важно отметить, что регуляция стабильности белков специфична для определенного типа клеток. Например, было продемонстрировано, что Sesn2 способствует перевариванию рецептора ростового фактора PDGF- β в клетках глиобластомы, потенциально играя важную роль в контроле сигнальных путей от PDGFR- β , которые участвуют в регуляции роста клетки и пролиферации (Liu et al., 2011).

В некоторых типах клеток, например, в клетках почечных клубочков, Sesn2 может осуществлять свою антиоксидантную функцию через понижение уровня экспрессии Nox4, поддерживаемого активацией киназы AMPK (Eid et al., 2013), однако играет ли данный механизм какую-либо роль в регуляции АФК в других типах клеток на сегодняшний день не установлено (рис. 5).

Регуляция метаболизма и клеточной смерти

Сестрины поддерживают внутриклеточный гомеостаз, регулируя метаболизм посредством киназ AMPK и mTOR, а также других, не до конца выясненных, механизмов. Так, было продемонстрировано, что инактивация *Sesn2* снижает производство АТФ (Ben-Sahra et al., 2013; Seo et al., 2015; Ding et al., 2016), вызывая замедление как окислительного фосфорилирования, так и гликолиза (Ding et al., 2016). Таким образом, активация сестринов в ответ на стресс, вероятно, играет важную роль в поддержании производства энергии. Повреждения ДНК стимулируют производство АТФ, поддерживая работу цепи окислительного фосфорилирования, что может быть необходимо для процессов репарации (Brace et al., 2016). Сестрины могут участвовать в этом процессе, поскольку данные белки активируются в ответ на повреждения ДНК (Budanov, 2011). Нарушения метаболизма при сбоях в работе митохондрий, подавлении гликолиза или при недостаточном снабжении клетки необходимыми питательными веществами, такими как глюкоза или аминокислоты, приводят к СЭР и индукции *Sesn2*, вызванными активацией СЭР-зависимых транскрипционных факторов ATF4 и NRF2 (Ye et al., 2015; Seo et al., 2015; Ding et al., 2016; Garaeva et al., 2016). *Sesn2*, в свою очередь, поддерживает жизнеспособность клеток в условиях ишемии, а также глюкозного и аминокислотного голодания (Budanov et al., 2002; Ye et al., 2015; Seo et al., 2015; Ding et al., 2016; Byun et al., 2017). Также, *Sesn2* защищает от клеточной смерти при обработке ингибитором окислительного фосфорилирования ротеноном или ингибитором гликолиза 2-дезоксиглюкозой (2ДГ) (Ben-Sahra et al., 2013; Hou et al., 2015). Помимо этого, *Sesn2* защищает от клеточной смерти при индукции СЭР в ответ на обработку тапсигарином, бортезомибом и нелфинавиром (Bruning et al., 2013; Saveljeva et al., 2016).

Хотя вклад сестринов в защиту от клеточной смерти во многих случаях связан с регуляцией пути AMPK—mTORC1, что приводит к ингибированию биосинтетических процессов в клетке и поддерживает катаболические процессы, направленные на выработку энергии и восстановление клеточных структур, при глюкозном голодании *Sesn2* защищает от некротической гибели через механизм, не связанный с регуляцией киназ AMPK и mTOR, но посредством контроля работы митохондрии и поддержания митохондриального дыхания в условиях стресса (Ding et al., 2016).

Несмотря на защитную роль сестринов в условиях недостатка питательных веществ или при других видах стресса, *Sesn2* также поддерживает клеточную смерть при определенных условиях. В частности, *Sesn2* стимулирует клеточную смерть при генотоксическом стрессе (Budanov

et al., 2002; Sanli et al., 2012), регулируя экспрессию и активность киназы AMPK (Sanli et al., 2012). *Sesn2* также поддерживает клеточную смерть в ответ на активацию рецепторов смерти цитокинами, способствуя лизосомной деградации антиапоптотических белков семейства IAP, таких как IAP1, IAP2 и XIAP (Ding et al., 2015).

СЕСТРИНЫ В СТАРЕНИИ И ЗАЩИТЕ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сестрины — супрессоры старения

Старение — процесс, при котором в клетках различных тканей организма накапливаются повреждения, приводящие к функциональным нарушениям в работе органов и, как следствие, к ослаблению жизнеспособности организма и его гибели. Старение тесно связано с развитием различных возрастных патологий, таких как рак, диабет 2-го типа, а также сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания (Lopez-Otin et al., 2013). Киназа mTORC1 играет ключевую роль в регуляции старения, поскольку ее генетическое или фармакологическое ингибирование увеличивает продолжительность жизни большинства изученных эукариотических организмов, включая дрожжей, плоских червей, мух и мышей (Cornu et al., 2013; Saxton, Sabatini, 2017). Ингибирование активности mTORC1 также приводит к увеличению продолжительности жизненного интервала, свободного от различных хронических заболеваний (ISCPX3) (Johnson et al., 2013). Функция mTORC1 в контроле старения не до конца ясна, однако регуляция аутофагии, сворачивания белков и метаболизма киназой mTORC1, вероятно, важны для данной активности (Johnson et al., 2013). Хотя продолжительный и интенсивный стресс может ускорять процесс старения, слабые стрессовые воздействия могут также способствовать увеличению продолжительности жизни в процессе, названном гормезис, за счет различных путей ответа на стресс, приводящих к активации аутофагии, что может быть опосредовано индукцией сестринов (Kourtis, Tavernarakis, 2011).

Сестрины, будучи ингибиторами mTORC1 и стресс-респонсивными белками, участвуют в контроле старения. На модели *C. elegans* было показано, что эктопическая экспрессия сестрина способствует увеличению продолжительности жизни, а инактивация эндогенного сестрина — к ее укорочению (Yang et al., 2013). Сестрин также защищает организм червя от различных стрессовых воздействий, включая нагревание, обработку перекисью водорода и воздействие тяжелых металлов (Yang et al., 2013). Инактивация сестрина у *D. melanogaster* не вызывает уменьшение продолжительности жизни, но укорачивает ISCPX3 (Lee

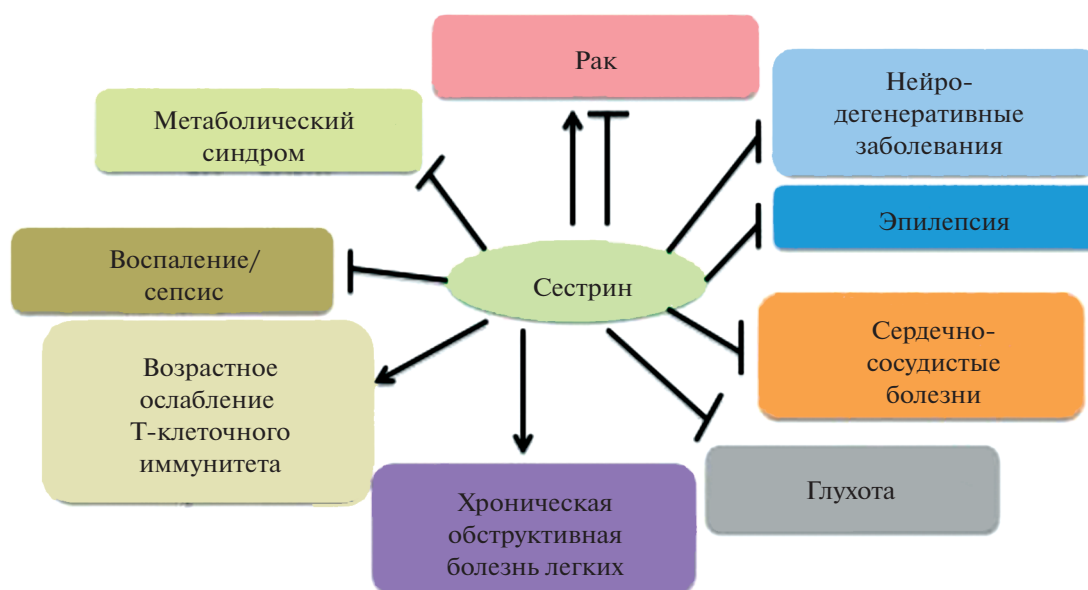


Рис. 6. Роль сестринов в развитии различных заболеваний. В то время как сестрины защищают от многих болезней, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, глухоту и сепсис, они поддерживают эмфизему и способствуют старению клеток иммунной системы. Также сестрины могут супрессировать канцерогенез в некоторых тканях, но поддерживать опухолевый рост у определенных типов рака, таких как злокачественные заболевания кожи.

et al., 2010). Так, мухи с нокаутом по сестрину в раннем возрасте (2–3-х нед.) приобретают черты стареющих особей дикого типа. Также у мух, дефицитных по сестрину, наблюдается дегенерация мышц сердца и груди, сопровождающаяся окислительным стрессом и нарушением метаболизма липидов и углеводов (Lee et al., 2010, 2012). Мухи, дефицитные по сестрину, по фенотипическим характеристикам похожи на мух, лишенных гена аутофагии *datG1*, показывая наличие потенциальной связи между индукцией экспрессии сестрина, активацией аутофагии и защитой клеток организма от повреждений, что может замедлить процесс старения (Lee et al., 2010).

Сестрины млекопитающих также защищают от различных заболеваний, связанных со старением и стрессом (рис. 6). Такие болезни, как диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ишемия и онкологические заболевания являются основными причинами смерти. Преждевременная смерть от подобных заболеваний вызвана нездоровым и малоподвижным образом жизни в современном мире, и сестрины, активируемые в ответ на физические тренировки, антидиабетические препараты и пищевые добавки, такие как метформин и ресвератрол, могут замедлять развитие возрастных заболеваний (Lee et al., 2013; Parmigiani, Budanov, 2016).

Метаболический синдром и диабет

Метаболический синдром — группа заболеваний, вызванных нарушением обмена веществ и характеризующихся ожирением, устойчивостью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе, что приводит к развитию диабета 2-го типа (Lee et al., 2013). Инсулин, вырабатываемый клетками поджелудочной железы в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови, понижает уровни глюкозы посредством стимулирования потребления глюкозы тканями (особенно такими, как мышцы и жировая ткань) и супрессии производства глюкозы в печени. Одним из ключевых процессов, приводящих к устойчивости к инсулину, является пониженная активации киназы АКТ в клетках в ответ на инсулин (Lee et al., 2013). Причиной данного нарушения является повышенная активность киназы mTORC1, которая поддерживает высокий уровень активности киназы p70S6K (Lee et al., 2013). Активация p70S6K приводит к деградации белка IRS1, необходимого для передачи сигнала от инсулинового рецептора к PI3K с последующей активацией киназ PDK1 и mTORC2, ответственных за фосфорилирование АКТ. Ингибирование обеих киназ ослабляет активность АКТ, следствием чего является подавление внутриклеточного транспорта глюкозы клетками различных тканей и повышенный уровень продукции глюкозы в печени, несмотря на высокий уровень инсулина в крови (Lee et al., 2013; Manning, Toker, 2017).

Среди различных членов семейства сестринов только экспрессия *Sesn2* повышена в печени мышей с ожирением, что, по-видимому, опосредовано активацией СЭР, вызванного увеличением концентрации насыщенных жирных кислот в данном органе (Lee et al., 2012; Park et al., 2014). У человека *Sesn2* также препятствует развитию инсулиновой устойчивости и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), характеристикой которой является накопление жировых капель в печени (рис. 6) (Lee et al., 2012). Повышенная экспрессия *Sesn2* стимулирует активацию AMPK и ингибирование mTORC1, поддерживая высокую активность АКТ. Данный процесс в результате способствует супрессии глюконеогенеза в печени и, как следствие, понижению уровня сахара в крови (Lee et al., 2012). На модели ожирения у мышей с нокаутом по *Sesn2* продемонстрировано, что активация АКТ в ответ на инсулин значительно ослаблена, что является причиной инсулиновой устойчивости. Фенотип данных мышей выражается в неэффективном подавлении глюконеогенеза в печени мышей, что приводит к повышенному производству глюкозы (Lee et al., 2012). Белок *Sesn3* также препятствует развитию инсулиновой устойчивости у мышей, лишенных каких-либо признаков ожирения, за счет поддержания активности АКТ (Lee et al., 2012; Tao et al., 2015). Механизм активации АКТ сестринами опосредован ингибированием сигнального пути mTORC1–p70S6K, хотя также было показано, что сестрины способны взаимодействовать с киназой mTORC2, повышая ее активность (Tao et al., 2015; Byun et al., 2017).

Сердечно-сосудистые заболевания

Распространенными заболеваниями преклонного возраста являются сердечно-сосудистые, где *Sesn2* также играет защитную функцию (рис. 6). Было показано, что мыши, лишенные *Sesn2*, обладают значительно более выраженной чувствительностью к инфаркту миокарда, вызванному ишемией с последующей реоксигенацией сердца, по сравнению с мышами дикого типа (Morrison et al., 2015). В ответ на ишемию, *Sesn2* способствует активации киназы AMPK, что приводит к защите сердечной мышцы от клеточной гибели путем некроза (Morrison et al., 2015). Экспрессия *Sesn2* в сердечной мышце мышей с возрастом снижается, увеличивая восприимчивость к инфаркту миокарда у стареющих особей (Quan et al., 2017). Также, *Sesn2* защищает кровеносные сосуды и предотвращает развитие атеросклероза посредством механизма, опосредованного активацией AMPK в эндотелиальных клетках (Hwang et al., 2017). Хронические воспаления являются частой причиной атеросклероза и инфаркта, и было показано, что *Sesn2* может подавлять разви-

тие данных заболеваний посредством ингибирования сигнальных путей, которые регулируют воспалительные процессы в макрофагах и других клетках иммунной системы (Yang et al., 2015; Kim M.J. et al., 2015; Kim et al., 2016; Yang et al., 2017). Потенциальным механизмом супрессии воспаления белком *Sesn2* является активация митофагии, препятствующей накоплению повреждений в митохондриях, которые, в свою очередь, могут приводить к активации провоспалительных сигнальных путей (Kim et al., 2016).

Нейродегенеративные заболевания

Sesn2 может играть защитную роль при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), которые характеризуются накоплением белковых включений и окислительным стрессом в клетках нейрональной ткани, а также гибелью нейронов (рис. 6) (Majd et al., 2015). В результате это приводит к нейродегенерации и сопутствующим нарушениям функций нервной системы. Было продемонстрировано, что бета-амилоидные пептиды длиной 36–43 а. о., накапливающиеся в нейрональной ткани больных БА, способны индуцировать экспрессию *Sesn2*, который защищает клетки от клеточной смерти через активацию аутофагии (Kim et al., 2003; Chen et al., 2014). *Sesn2* также поддерживает гомеостаз в клетках, способствуя активации транскрипционного фактора TFEB, ответственного за экспрессию группы генов CLEAR. Гены CLEAR играют важную роль в аутофагии и лизосомальном переваривании белковых агрегатов, связанных с развитием БА (Reddy et al., 2016). Особенностью БП является накопление белка синуклеина в нейронах центральной нервной системы (Majd et al., 2015). Повышенная экспрессия *Sesn2* наблюдается в среднем мозге пациентов, страдающих БП, и было продемонстрировано, что *Sesn2* препятствует накоплению синуклеина в нейрональных клетках (Hou et al., 2015). В мышинной модели БП было также показано, что экспрессия *Sesn2* снижает нейротоксичность препарата 1-метил-4-фенилпиридинума (MPP+), используемого при моделировании БП в мышинных моделях и культурах клеток (Zhou et al., 2013). Сестрины защищают нейроны и клетки нейронального происхождения от окислительного стресса, приводящего к клеточной гибели, что также может объяснять защитный вклад сестринов против патологий данного типа (Papadia et al., 2008; Doonan et al., 2009; Hagenbuchner et al., 2012; Kallenborn-Gerhardt et al., 2013). Помимо защитной функции от нейродегенеративных заболеваний, было также продемонстрировано, что наличие определенных полиморфных аллелей гена *SESN3* коррелирует с развитием эпилепсии, и *Sesn3* участвует в защите от эпилепсии через по-

давление воспалительных процессов в мозге (Johnson et al., 2015).

Раковые заболевания

Будучи мишенями p53 и негативными регуляторами киназы mTORC1, активность которой часто повышена при различных видах рака, сестрины являются потенциальными опухолевыми супрессорами (рис. 6). Генетический локус 1p35, содержащий ген *SESN2*, часто делетирован при нейробластоме, раке толстой кишки, печени и раке груди (Leister et al., 1990; White et al., 1993; Yeh et al., 1994; Nagai et al., 1995), а локус 6q21, содержащий *SESN1*, часто делетирован при лейкозах и лимфомах, раке шейки матки, почки, желудка и поджелудочной железы (Abe et al., 1999; Hatano et al., 2001; Carvalho et al., 2002; Lehmann et al., 2008; Thelander et al., 2008). Также было показано, что уровень экспрессии *Sesn2* обратно коррелирует с тяжестью болезни при раке легкого и толстого кишечника (Wei et al., 2015; Chen et al., 2016). Интересно, что повышенный уровень белка *Sesn2* обнаруживается в плевральной жидкости некоторых пациентов с раком легкого, что, возможно, является следствием гибели клеток с повышенной экспрессией *Sesn2* (Tsiloni et al., 2016). Инактивация *Sesn2* способствует злокачественной трансформации клеток MEF (Budanov, Karin, 2008) и поддерживает рост привитых опухолей рака легкого (Sablina et al., 2005) и рака толстого кишечника (Ro et al., 2016). *Sesn1* супрессирует развитие фолликулярных лимфом (ФЛ), в которых часто наблюдаются хромосомные абберации в области 6q21 и активирующие мутации в гене *EZH2*, кодирующем компонент гистоновой лизилметилтрансферазы, чья экспрессия приводит к подавлению транскрипции *SESN1* (Oricchio et al., 2017). Промотор гена *SESN3* метилирован в 20% эндометриальных видов рака матки (Zigheboim et al., 2007), что свидетельствует о возможной роли этого гена в супрессии данного рака. Также возможная роль сестринов в опухолевой супрессии подтверждается тем фактом, что мутантный белок Ras, участвующий в развитии многих типов рака, негативно регулирует экспрессию генов *SESN1* и *SESN3* (Kopnin et al., 2007).

Однако в некоторых видах рака сестрины могут играть проонкогенную роль, предотвращая гибель поврежденных клеток. Например, в меланоме и карциномах кожи *Sesn2* способствует выживанию клеток в условиях стресса, вызванного ультрафиолетом и химиотерапевтическим препаратом 5-фторурацилом, способствуя росту опухолей. Данная активность сестринов объясняет тот факт, что экспрессия *Sesn2* повышена во многих злокачественных опухолях кожи (Zhao et al., 2014; Zhao et al., 2017). Потенциальный механизм действия *Sesn2* связан с активацией киназы АКТ, от-

ветственной за защиту от клеточной смерти и контроль роста и пролиферации клеток (Zhao et al., 2014; Manning, Toker, 2017).

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хотя *Sesn2* играет важную защитную роль при многих заболеваниях, в условиях хронического стресса активация *Sesn2* может негативно влиять на течение болезни, препятствуя тканевой регенерации. Было показано, что экспрессия *Sesn2* повышена у хронических курильщиков и пациентов, страдающих эмфиземой (Heidler et al., 2013). В экспериментальных мышинных моделях эмфиземы инактивация *Sesn2* препятствовала развитию этого состояния (рис. 6) (Wempe et al., 2010; Heidler et al., 2013). Одним из выраженных фенотипов эмфиземы является повышенная гибель эпителиальных клеток дыхательных путей и альвеол, что связано со снижением активности киназы mTORC1 и неконтролируемой митофагией, являющейся причиной некротической гибели клеток и изменений тканевой структуры (Yoshida et al., 2010; Mizumura et al., 2014). Продолжительная активация *Sesn2* в процессе развития данной болезни может способствовать клеточной гибели посредством подавления mTORC1 и активации аутофагии/митофагии.

Глухота

Сестрины также ответственны за поддержание слуха. Так, было показано, что уровень экспрессии *Sesn2* падает в клетках улитки уха у стареющих мышей, и у мышей, нокаутных по *Sesn2*, наблюдается повышенная дегенерация волосковых сенсорных клеток внутреннего уха, приводящая к глухоте (Zhang et al., 2017). Инактивация *Sesn2* способствует воспалительным процессам и клеточной гибели в улитке уха. В работе из другой лаборатории было также продемонстрировано, что *Sesn2* способствует выживанию клеток улитки уха в ответ на действие антибиотика гентамицина, обладающего ототоксическим эффектом (рис. 6) (Ebnoether et al., 2017).

Роль сестринов в иммунном ответе

Как было показано в нескольких работах, сестрины участвуют в иммунном ответе и негативно регулируют воспалительные процессы в различных тканях (Yang et al., 2015; Johnson et al., 2015; Ro et al., 2016; Hwang et al., 2017; Yang et al., 2017; Zhang et al., 2017). Также, на нескольких мышинных моделях было показано, что *Sesn2* играет защитную роль от сепсиса (Kim et al., 2016). Однако, в соответствии с данными недавней работы, сестрины могут способствовать износу иммунной системы, ослабляя иммунитет (Lanna et al., 2017).

Экспрессия сестринов повышена в Т-клетках пожилых людей и стареющих мышей, и сестрины могут способствовать клеточному старению компонентов иммунной системы, что приводит к ослаблению иммунного ответа при вакцинации в мышинных моделях (Lanna et al., 2017). Объяснением данному феномену может служить вклад сестринов в активацию белковых киназ семейства МАРК, которые, в свою очередь, способствуют процессам клеточного старения (senescence) и приводят к снижению пролиферации и активации Т-клеток в ответ на стимуляцию антигеном (рис. 6) (Lanna et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс активирует экспрессию множества генов с различной активностью, направленной как на поддержание жизнеспособности и функции клеток, так и на индукцию клеточной гибели и/или клеточного старения. Таким образом, конечный результат ответа на стресс зависит от наличия или отсутствия определенных регуляторов физиологических процессов в клетке, способных направлять развитие событий по тому или иному сценарию, либо позволяющему организму преодолевать ситуацию стресса, либо приводящему к гибели организма. Возможность модулировать экспрессию и активность белков, реагирующих на стрессы, имеет исключительную важность для предотвращения и лечения патологий.

В частности, модуляторами ответа клеток на стресс являются белки сестрины, регулирующие метаболизм и клеточную смерть, причем результат их активации зависит от многих факторов, таких как тип клеток, тип стресса и наличие или отсутствие тех или иных дополнительных модуляторов. Знание механизмов регуляции экспрессии сестринов и роли сестринов в контроле ответа на стресс в физиологических и патофизиологических процессах позволит разработать подходы к регуляции их экспрессии и функции для лечения различных заболеваний. Большинство болезней человека и проблемы старения связаны с неспособностью тканей и органов своевременно и контролируемо отвечать на стресс, что имеет разрушительные последствия для организма. Это приводит к хроническим заболеваниям, таким как сердечно-сосудистые и нейродегенеративные патологии, диабет, рак и многие другие, тесно связанные с процессом старения организма (Dalina et al., 2018).

При этом сестрины представляют удобную мишень для лекарств, направленных против диабета, инфаркта и рака, поскольку их экспрессия может быть активирована многими известными фармакологическими препаратами, включая метформин и ресвератрол (Budanov et al., 2010; Parmigiani, Budanov, 2016). Более того, активность сестринов

может модулироваться малыми молекулами, которые способны взаимодействовать с участком связывания лейцина в молекуле сестрина и вызывать структурные и функциональные изменения в белке (Dalina et al., 2018).

Иными словами, сестрины имеют уникальные функции в разных клетках и тканях организма при различных воздействиях и участвуют во множестве жизненно важных процессов, требующих дальнейшего изучения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит П.М. Чумакова за долговременное сотрудничество и помощь в работе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abe T., Makino N., Furukawa T. et al.* Identification of three commonly deleted regions on chromosome arm 6q in human pancreatic cancer // *Gen. Chrom. Cancer*. 1999. V. 25 (1). P. 60–64.
- Andrysiak Z., Galbraith M.D., Guarnieri A.L. et al.* Identification of a core TP53 transcriptional program with highly distributed tumor suppressive activity // *Gen. Res*. 2017. V. 27 (10). P. 1645–1657.
- Bae S.H., Sung S.H., Oh S.Y. et al.* Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage // *Cell Metab*. 2013. V. 17 (1). P. 73–84.
- Bar-Peled L., Chantranupong L., Cherniack A.D. et al.* A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1 // *Science*. 2013. V. 340 (6136). P. 1100–1106.
- Ben-Sahra I., Dirat B., K Laurent K. et al.* Sestrin2 integrates Akt and mTOR signaling to protect cells against energetic stress-induced death // *Cell Death Differ*. 2013. V. 20 (4). P. 611–619.
- Brace L.E., Vose S.C., Stanya K. et al.* Increased oxidative phosphorylation in response to acute and chronic DNA damage // *N.P.J. Aging Mech. Dis*. 2016. V. 2. P. 16022.
- Bruning A., Rahmeh M., Friese K.* Nelfinavir and bortezomib inhibit mTOR activity via ATF4-mediated sestrin-2 regulation // *Mol. Oncol*. 2013. V. 7 (6). P. 1012–1018.
- Bryk R., Lima C. D., Erdjument-Bromage H. et al.* Metabolic enzymes of mycobacteria linked to antioxidant defense by a thioredoxin-like protein // *Science*. 2002. V. 295 (5557). P. 1073–1077.

- Budanov A.V.* Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling // *Antioxid. Redox. Signal.* 2011. V. 15 (6). P. 1679–1690.
- Budanov A.V.* Sestrins link tumor suppressors with the AMPK–mTOR signaling network // *Protein phosphorylation in human health* / Ed. C. Huang. Nvi Sad, Croatia: InTech, 2012. 51–96.
- Budanov A.V.* SESTRINs regulate mTORC1 via RAGs: the riddle of GATOR // *Mol. Cell. Oncol.* 2015. V. 2 (3). P. e997113.
- Budanov A.V., Karin M.* p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling // *Cell.* 2008. V. 134 (3). P. 451–460.
- Budanov A.V., Lee J.H., Karin M.* Stressin' sestrins take an aging fight // *EMBO Mol. Med.* 2010. V. 2 (10). P. 388–400.
- Budanov A.V., Shoshani T., Faerman A. et al.* Identification of a novel stress-responsive gene *Hi95* involved in regulation of cell viability // *Oncogene.* 2002. V. 21 (39). P. 6017–6031.
- Budanov A.V., Sablina A.A., Feinstein E. et al.* Regeneration of peroxiredoxins by p53-regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD // *Science.* 2004. V. 304 (5670). P. 596–600.
- Byun J.K., Choi Y.-K., Kim J.-H. et al.* A positive feedback loop between Sestrin2 and mTORC2 is required for the survival of glutamine-depleted lung cancer cells // *Cell Rep.* 2017. V. 20 (3). P. 586–599.
- Carvalho B., Seruca R., Buys C.H.C.M., Kok K.* Novel expressed sequences obtained by means of a suppression subtractive hybridisation analysis from the 6q21 region that is frequently deleted in gastric cancer // *Eur. J. Cancer.* 2002. V. 38 (8). P. 1126–1132.
- Chantranupong L., Wolfson R.L., Orozco J.M. et al.* The Sestrins interact with GATOR2 to negatively regulate the amino-acid-sensing pathway upstream of mTORC1 // *Cell Rep.* 2014. V. 9 (1). P. 1–8.
- Chen C.C., Jeon S.M., Bhaskar P.T. et al.* FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor // *Dev. Cell.* 2010. V. 18 (4). P. 592–604.
- Chen K.B., Xuan Y., Shi W.-J. et al.* Sestrin2 expression is a favorable prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer // *Am. J. Transl. Res.* 2016. V. 8 (4). P. 1903–1909.
- Chen Y.-S., Chen S.-D., Wu C.-L. et al.* Induction of sestrin2 as an endogenous protective mechanism against amyloid beta-peptide neurotoxicity in primary cortical culture // *Exp. Neurol.* 2014. V. 253. P. 63–71.
- Cornu M., Albert V., Hall M.N.* mTOR in aging, metabolism, and cancer // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2013. V. 23 (1). P. 53–62.
- Cuadrado A., Rojo A.I., Wells G. et al.* Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2019. V. 18 (4). P. 295–317.
- Dalina A.A., Kovaleva I.E., Budanov A.V.* Sestrins are gatekeepers in the way from stress to aging and disease // *Mol. Biol. (Mosk.).* 2018. V. 52 (6). P. 948–962.
- D'Autreaux B., Toledano M.B.* ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8 (10). P. 813–824.
- Ding B., Parmigiani A., Yang C., Budanov A.V.* Sestrin2 facilitates death receptor-induced apoptosis in lung adenocarcinoma cells through regulation of XIAP degradation // *Cell Cycle.* 2015. V. 14 (20). P. 3231–3241.
- Ding B., Parmigiani A., Divakaruni A.S. et al.* Sestrin2 is induced by glucose starvation via the unfolded protein response and protects cells from non-canonical necroptotic cell death // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 22538.
- Doonan F., Wallace D.M., O'Driscoll C., Cotter T.G.* Rosiglitazone acts as a neuroprotectant in retinal cells via up-regulation of sestrin-1 and SOD-2 // *J. Neurochem.* 2009. V. 109 (2). P. 631–643.
- Ebnoether E., Ramseier A., Cortada M. et al.* *Sesn2* gene ablation enhances susceptibility to gentamicin-induced hair cell death via modulation of AMPK/mTOR signaling // *Cell Death Discov.* 2017. V. 3. P. 17024.
- Eid A.A., Lee D.-Y., Roman L.J. et al.* Sestrin 2 and AMPK connect hyperglycemia to Nox4-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling and matrix protein expression // *Mol. Cell. Biol.* 2013. V. 33 (17). P. 3439–3460.
- Eijkelenboom A., Burgering B.M.* FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. V. 14.(2). P. 83–97.
- Fischer M.* Census and evaluation of p53 target genes // *Oncogene.* 2017. V. 36 (28). P. 3943–3956.
- Gan X., Wang J., Su B., Wu D.* Evidence for direct activation of mTORC2 kinase activity by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286 (13). P. 10998–11002.
- Garaeva A.A., Kovaleva I.E., Chumakov P.M., Evstafieva A.G.* Mitochondrial dysfunction induces *SESN2* gene expression through Activating Transcription Factor 4 // *Cell. Cycle.* 2016. V. 15 (1). P. 64–71.
- Green D.R., Galluzzi L., Kroemer G.* Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging // *Science.* 2011. V. 333 (6046). P. 1109–1112.
- Hagenbuchner J., Kuznetsov A., Hermann M. et al.* FOXO3-induced reactive oxygen species are regulated by BCL2L1 (Bim) and SESN3 // *J. Cell Sci.* 2012. V. 125. (Pt 5). P. 1191–1203.
- Hatano N., Nishikawa N.S., McElgunn C. et al.* A comprehensive analysis of loss of heterozygosity caused by hemizygous deletions in renal cell carcinoma using a subtraction library // *Mol. Carcinog.* 2001. V. 31 (3). P. 161–170.
- Heidler J., Fysikopoulos A., Wempe F. et al.* Sestrin-2, a repressor of PDGFRbeta signalling, promotes cigarette-smoke-induced pulmonary emphysema in mice and is upregulated in individuals with COPD // *Dis. Model. Mech.* 2013. V. 6 (6). P. 1378–1387.
- Hou Y.S., Guan J.-J., Xu H.-D. et al.* Sestrin2 protects dopaminergic cells against rotenone toxicity through AMPK-dependent autophagy activation // *Mol. Cell Biol.* 2015. V. 35 (16). P. 2740–2751.
- Hwang H.-J., Jung T.W., Choi J.-H. et al.* Knockdown of sestrin2 increases pro-inflammatory reactions and ER stress in the endothelium via an AMPK dependent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. V. 1863 (6). P. 1436–1444.

- Jegal K.H., Park W., Cho S.S. *et al.* Activating transcription factor 6-dependent sestrin2 induction ameliorates ER stress-mediated liver injury // *Biochim. Biophys. Acta*. 2017. V. 1864 (7). P. 1295–1307.
- Jeong W., Bae S.H., Toledano M.B., Rhee S.G. Role of sulfiredoxin as a regulator of peroxiredoxin function and regulation of its expression // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 53 (3). P. 447–456.
- Johnson M.R., Behmoaras J., Bottolo L. *et al.* Systems genetics identifies Sestrin3 as a regulator of a proconvulsant gene network in human epileptic hippocampus // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6031.
- Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease // *Nature*. 2013. V. 493 (7432). P. 338–345.
- Kallenborn-Gerhardt W., Lu R., Syhr K.M.J. *et al.* Antioxidant activity of sestrin2 controls neuropathic pain after peripheral nerve injury // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. V. 19 (17). P. 2013–2023.
- Kamata H., Honda S.-I., Maeda S. *et al.* Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases // *Cell*. 2005. V. 120 (5). P. 649–661.
- Kastenhuber E.R., Lowe S.W. Putting p53 in context // *Cell*. 2017. V. 170 (6). P. 1062–1078.
- Kim H., An S., Ro S.H. *et al.* Janus-faced Sestrin2 controls ROS and mTOR signalling through two separate functional domains // *Nat. Commun.* 2015. V. 6 (10025). P. 1–11.
- Kim J.-R., Lee S.-R., Chung H.L. *et al.* Identification of amyloid beta-peptide responsive genes by cDNA microarray technology: involvement of RTP801 in amyloid beta-peptide toxicity // *Exp. Mol. Med.* 2003. V. 35 (5). P. 403–411.
- Kim M.G., Yang J.H., Kim K.M. *et al.* Regulation of Toll-like receptor-mediated Sestrin2 induction by AP-1, Nrf2, and the ubiquitin-proteasome system in macrophages // *Toxicol. Sci.* 2015. V. 144 (2). P. 425–435.
- Kim M.J., Bae S.H., Ryu J.-C. *et al.* SESN2/sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages // *Autophagy*. 2016. V. 12 (8). P. 1272–1291.
- Kimball S.R., Gordon B. S., Moyer J.E. *et al.* Leucine induced dephosphorylation of Sestrin2 promotes mTORC1 activation // *Cell Signal.* 2016. V. 28 (8). P. 896–906.
- Kourtis N. Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships // *EMBO J.* 2011. V. 30 (13). P. 2520–2531.
- Kruiswijk F., Labuschagne C.F., Vousden K.H. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015. V. 16 (7). P. 393–405.
- Kinnula V.L., Paakko P., Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung // *FEBS Lett.* 2004. V. 569 (1–3). P. 1–6.
- Kopnin P.B., Agapova L.S., Kopnin B.P., Chumakov P.M. Repression of sestrin family genes contributes to oncogenic Ras-induced reactive oxygen species up-regulation and genetic instability // *Cancer Res.* 2007. V. 67 (10). P. 4671–4678.
- Lane D.P. Cancer. p53, guardian of the genome // *Nature*. 1992. V. 358 (6381). P. 15–16.
- Lanna A., Gomes D.C.O., Muller-Durovic B. *et al.* A sestrin-dependent Erk-Jnk-p38 MAPK activation complex inhibits immunity during aging // *Nat. Immunol.* 2017. V. 18. P. 354–363.
- Lee J.H., Budanov A.V., Park E.J. *et al.* Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies // *Science*. 2010. V. 327 (5970). P. 1223–1228.
- Lee J.H., Budanov A.V., Talukdar S. *et al.* Maintenance of metabolic homeostasis by Sestrin2 and Sestrin3 // *Cell Metab.* 2012. V. 16 (3). P. 311–321.
- Lee J.H., Budanov A.V., Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging // *Cell Metab.* 2013. V. 18 (6). P. 792–801.
- Lehmann S., Ogawa S., Raynaud S.D. *et al.* Molecular allelotype of early-stage, untreated chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 2008. V. 112 (6). P. 1296–1305.
- Leister I., Weith A., Brüderlein S. *et al.* Human colorectal cancer: high frequency of deletions at chromosome 1p35 // *Cancer Res.* 1990. V. 50 (22). P. 7232–7235.
- Levine A.J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division // *Cell*. 1997. V. 88 (3). P. 323–331.
- Li D.D., Sun T., Wu X.-Q. *et al.* The inhibition of autophagy sensitises colon cancer cells with wild-type p53 but not mutant p53 to topotecan treatment // *PLoS One*. 2012. V. 7 (9). P. e45058.
- Liu S.Y., Lee Y.J., Lee T.C. Association of platelet-derived growth factor receptor beta accumulation with increased oxidative stress and cellular injury in sestrin2 silenced human glioblastoma cells // *FEBS Lett.* 2011. V. 585 (12). P. 1853–1858.
- Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. *et al.* The hallmarks of aging // *Cell*. 2013. V. 153 (6). P. 1194–1217.
- Majd S., Power J.H., Grantham H.J. Neuronal response in Alzheimer's and Parkinson's disease: the effect of toxic proteins on intracellular pathways // *BMC Neurosci.* 2015. V. 16. P. 69.
- Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network // *Cell*. 2017. V. 169 (3). P. 381–405.
- Martindale J.L., Holbrook N.J. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival // *J. Cell Physiol.* 2002. V. 192 (1). P. 1–15.
- Mizushima N. Autophagy: process and function // *Gen. Dev.* 2007. V. 21 (22). P. 2861–2873.
- Mizumura K., Cloonan S.M., Nakahira K. *et al.* Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124 (9). P. 3987–4003.
- Morrison A., Chen L., Wang J. *et al.* Sestrin2 promotes LKB1-mediated AMPK activation in the ischemic heart // *FASEB J.* 2015. V. 29 (2). P. 408–417.
- Nagai H., Negrini M., Carter S.L. *et al.* Detection and cloning of a common region of loss of heterozygosity at chromosome 1p in breast cancer // *Cancer Res.* 1995. V. 55 (8). P. 1752–1757.
- Nogueira V., Park Y., Chen C.C. *et al.* Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis // *Cancer Cell*. 2008. V. 14 (6). P. 458–470.

- Oricchio E., Katanayeva N., Donaldson M.C. et al. Genetic and epigenetic inactivation of SESTRIN1 controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma // *Sci. Transl. Med.* 2017. V. 9 (396). P. eaak9969.
- Papadia S., Soriano F.X., Léveillé F. et al. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses // *Nat. Neurosci.* 2008. V. 11 (4). P. 476–487.
- Park H.-W., Park H., Ro S.-H. et al. Hepatoprotective role of Sestrin2 against chronic ER stress // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 4233.
- Parmigiani A., Budanov A.V. Sensing the environment through sestrins: implications for cellular metabolism // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2016. V. 327. P. 1–42.
- Parmigiani A., Nourbakhsh A., Ding B. et al. Sestrins inhibit mTORC1 kinase activation through the GATOR complex // *Cell Rep.* 2014. V. 9 (4). P. 1281–1291.
- Peeters H., Debeer P., Bairoch A. et al. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse // *Hum. Genet.* 2003. V. 112 (5–6). P. 573–580.
- Peng M., Yin N., Li M.O. Sestrins function as guanine nucleotide dissociation inhibitors for Rag GTPases to control mTORC1 signaling // *Cell.* 2014. V. 159 (1). P. 122–133.
- Peng M., Yin N., Li M.O. SZT2 dictates GATOR control of mTORC1 signalling // *Nature.* 2017. V. 543 (7645). P. 433–437.
- Polyak K., Xia Y., Zweier J.L. et al. A model for p53-induced apoptosis // *Nature.* 1997. V. 389 (6648). P. 300–305.
- Quan N., Sun W., Wang L. et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism // *FASEB J.* 2017. V. 31. P. 4153–4167.
- Reddy K., Cusack C.L., Nnah I. et al. Dysregulation of nutrient sensing and CLEARance in presenilin deficiency // *Cell. Rep.* 2016. V. 14 (9). P. 2166–2179.
- Ro S.-H., Xue X., Ramakrishnan S.K. et al. Tumor suppressive role of sestrin2 during colitis and colon carcinogenesis // *Elife.* 2016. V. 5. P. e12204.
- Sablina A.A., Budanov A.V., Ilyinskaya G.V. et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor // *Nat. Med.* 2005. V. 11 (12). P. 1306–1313.
- Sancak Y., Peterson T.R., Shaul Y.D. et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1 // *Science.* 2008. V. 320 (5882). P. 1496–1501.
- Sanli T., Linher-Melville K., Tsakiridis T., Singh G. Sestrin2 modulates AMPK subunit expression and its response to ionizing radiation in breast cancer cells // *PLoS One.* 2012. V. 7 (2). P. e32035.
- Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the Rictor–mTOR complex // *Science.* 2005. V. 307 (5712). P. 1098–1101.
- Saveljeva S., Cleary P., Mnich K. et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated induction of SESTRIN 2 potentiates cell survival // *Oncotarget.* 2016. V. 7 (11). P. 12254–12266.
- Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease // *Cell.* 2017. V. 169 (2). P. 361–371.
- Saxton R.A., Knockenhauer K.E., Wolfson R.L. et al. Structural basis for leucine sensing by the Sestrin2–mTORC1 pathway // *Science.* 2016. V. 351 (6268). P. 53–58.
- Scheibye-Knudsen M., Fang E.F., Croteau D.L. et al. Protecting the mitochondrial powerhouse // *Tr. Cell. Biol.* 2015. V. 25 (3). P. 158–170.
- Seo K., Ki S.H., Shin S.M. Sestrin2–AMPK activation protects mitochondrial function against glucose deprivation-induced cytotoxicity // *Cell Signal.* 2015. V. 27 (7). P. 1533–1543.
- Settembre C., Fraldi A., Medina D.L., Ballabio A. et al. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. V. 14 (5). P. 283–296.
- Tao R., Xiong X., Liangpunsakul S., Dong X.C. et al. Sestrin3 protein enhances hepatic insulin sensitivity by direct activation of the mTORC2–Akt signaling // *Diabetes.* 2015. V. 64 (4). P. 1211–1223.
- Thelander E.F., Ichimura K., Corcoran M. et al. Characterization of 6q deletions in mature B cell lymphomas and childhood acute lymphoblastic leukemia // *Leuk. Lymph.* 2008. V. 49 (3). P. 477–487.
- Tomasovic A., Kurre N., Sürün D. et al. Sestrin2 protein regulates platelet-derived growth factor receptor β (Pdgfr β) expression by modulating proteasomal and Nrf2 transcription factor functions // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290 (15). P. 9738–9752.
- Tran H., Brunet A., Grenier J.M. et al. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein // *Science.* 2002. V. 296 (5567). P. 530–534.
- Tsilioni I., Filippidis A.S., Kerenidi T. et al. Sestrin-2 is significantly increased in malignant pleural effusions due to lung cancer and is potentially secreted by pleural mesothelial cells // *Clin. Biochem.* 2016. V. 49 (9). P. 726–728.
- Velasco-Miguel S., Buckbinder L., Jean P. et al. PA26, a novel target of the p53 tumor suppressor and member of the GADD family of DNA damage and growth arrest inducible genes // *Oncogene.* 1999. V. 18 (1). P. 127–137.
- Walter P., Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation // *Science.* 2011. V. 334 (6059). P. 1081–1086.
- Wei C.L., Wu Q., Vega V.B. et al. A global map of p53 transcription-factor binding sites in the human genome // *Cell.* 2006. V. 124 (1). P. 207–219.
- Wei J.L. et al. Decreased expression of sestrin 2 predicts unfavorable outcome in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* 2015. V. 33 (3). P. 1349–1357.
- Wempe F., De-Zolt S., Koli K. et al. Inactivation of sestrin 2 induces TGF-beta signaling and partially rescues pulmonary emphysema in a mouse model of COPD // *Dis. Model. Mech.* 2010. V. 3 (3–4). P. 246–253.
- White P.S., Kaufman B.A., Marshall H.N., Brodeur G.M. Use of the single-strand conformation polymorphism technique to detect loss of heterozygosity in neuroblastoma // *Gen. Chrom. Cancer.* 1993. V. 7 (2). P. 102–108.
- Wolfson R.L., Chantranupong L., Saxton R.A. et al. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway // *Science.* 2016. V. 351 (6268). P. 43–48.

- Wolfson R.L., Sabatini D.M. The dawn of the age of amino acid sensors for the mTORC1 pathway // *Cell Metab.* 2017. V. 26 (2). P. 301–309.
- Wolfson R.L., Chantranupong L., Wyant G.A. et al. KICSTOR recruits GATOR1 to the lysosome and is necessary for nutrients to regulate mTORC1 // *Nature.* 2017. V. 543 (7645). P. 438–442.
- Woo H.A., Bae S.H., Park S., Rhee S.G. Sestrin2 is not a reductase for cysteine sulfinic acid of peroxiredoxins // *Antioxid. Redox. Signal.* 2009. V. 11 (4). P. 739–745.
- Wood Z.A., Poole L.B., Karplus P.A. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling // *Science.* 2003. V. 300 (5619). P. 650–653.
- Wullschlegel S., Loewith R., Hall M.N. TOR signaling in growth and metabolism // *Cell.* 2006. V. 124 (3). P. 471–484.
- Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115 (10). P. 2656–2664.
- Yang J.H., Kim K.M., Kim M.G. et al. Role of sestrin2 in the regulation of proinflammatory signaling in macrophages // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. V. 78. P. 156–167.
- Yang K., Xu C., Zhang Y. et al. Sestrin2 suppresses classically activated macrophages-mediated inflammatory response in myocardial infarction through inhibition of mTORC1 signaling // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 728.
- Yang Y.-L., Loh K.-S., Liou B.-Yu. et al. SESN-1 is a positive regulator of lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Exp. Gerontol.* 2013. V. 48 (3). P. 371–379.
- Ye J., Palm W., Peng M. et al. GCN2 sustains mTORC1 suppression upon amino acid deprivation by inducing Sestrin2 // *Gen. Dev.* 2015. V. 29 (22). P. 2331–2336.
- Yeh S.H., Chen P.J., Chen H.L. et al. Frequent genetic alterations at the distal region of chromosome 1p in human hepatocellular carcinomas // *Cancer Res.* 1994. V. 54 (15). P. 4188–4192.
- Yoshida T., Mett I., Bhunia A.K. et al. Rtp801, a suppressor of mTOR signaling, is an essential mediator of cigarette smoke-induced pulmonary injury and emphysema // *Nat. Med.* 2010. V. 16 (7). P. 767–773.
- Zhang C., Sun W., Li J. et al. Loss of sestrin 2 potentiates the early onset of age-related sensory cell degeneration in the cochlea // *Neuroscience.* 2017. V. 361. P. 179–191.
- Zhao B., Shah P., Budanov A.V. et al. Sestrin2 protein positively regulates AKT enzyme signaling and survival in human squamous cell carcinoma and melanoma cells // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289 (52). P. 35806–35814.
- Zhao B., Shah P., Qiang L. et al. Distinct role of Sesn2 in response to UVB-induced DNA damage and UVA-induced oxidative stress in melanocytes // *Photochem. Photobiol.* 2017. V. 93 (1). P. 375–381.
- Zeltukhin A.O., Ilyinskaya G.V., Budanov A.V., Chumakov P.M. Some phenotypic characteristics of nematode *Caenorhabditis elegans* strain with defective functions of the sestrin (*cSesn*) gene // *Biom. Pharmacol. J.* 2018. V. 11 (2). P. 759–767.
- Zhou D., Zhan C., Zhong Q., Li S. Upregulation of sestrin-2 expression via P53 protects against 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) neurotoxicity // *J. Mol. Neurosci.* 2013. V. 51 (3). P. 967–975.
- Zigheboim I., Goodfellow P.J., Schmidt A.P. et al. Differential methylation hybridization array of endometrial cancers reveals two novel cancer-specific methylation markers // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13 (10). P. 2882–2889.

The Role of Sestrins in the Regulation of the Cellular Response to Stress

A. V. Budanov^{a, b, *}

^aShemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

^bTrinity College, Dublin 2, Ireland

*e-mail: abudanov@hotmail.com

The presented work is devoted to the analysis of proteins of the sestrin family and their role in the response of cells to stress. The paper describes the structure and functions of the sestrins and their key role in the regulation of mTOR kinase and metabolism. Also in this review, the functions of sestrins in the regulation of aging and age-related diseases are considered in detail.

Keywords: sestrin, stress, mTOR, p53, aging, metabolism

УДК 579.66

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*

© 2022 г. Е. В. Сорокина¹, И. А. Стоянов², А. М. Абдуллаева², Л. Г. Стоянова¹, *

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

²Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

*e-mail: stoyanovamsu@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2021 г.

После доработки 17.09.2021 г.

Принята к публикации 17.09.2021 г.

Проведен анализ литературы РИНЦ и Web of Science по многофункциональности полезных свойств мезофильных молочнокислых бактерий *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, используемых человеком на протяжении столетий при приготовлении ферментированных продуктов как способа консервации молока и пищевого сырья. *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* могут стать ресурсом для различных биологически активных веществ – потенциальных метаболитов, таких как: бактериоцины, органические кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, антиоксиданты, адгезины, нейромедиаторы. Описаны новые области их применения в качестве поставщиков биопротекторных агентов для профилактической терапии, разработки пероральных вакцин, что имеет важное значение для профилактики и борьбы с инфекциями, представляющими дополнительную опасность для пациентов в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, бактериоцины, биоконсерванты, метаболиты, пробиотики, психобиотики, вакцины

DOI: 10.31857/S0042132422010070

ВВЕДЕНИЕ

В третьем тысячелетии воздействие на организм человека экологически неблагоприятных факторов внешней среды, психоэмоциональных перегрузок приводит к ухудшению эпидемиологической ситуации, увеличению числа инфекционных заболеваний. Бесконтрольное применение химиотерапевтических препаратов, в том числе антибиотиков, сопровождается снижением иммунитета и увеличением количества патогенных и условно-патогенных микробов, резистентных к антибиотикам, что приводит к значительному снижению эффективности антибиотикотерапии. Количество инфекционных заболеваний, отличающихся затяжным и хроническим течением, причиной которых являются условно-патогенные микроорганизмы и различные патогены, увеличивается. 27 февраля 2017 в Женеве Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала новый список устойчивых к антибиотикам “приоритетных патогенов”, включающий 12 семейств бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека, среди них – *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и различные бактерии сем. Enterobacteriaceae, а именно: *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.

Это постановление ВОЗ призвано стимулировать фундаментальные исследования по борьбе с растущей глобальной устойчивостью к существующим противомикробным лекарственным средствам (News release WHO, 2017).

Ввиду этого большое значение имеет вопрос поиска новых эффективных биологически активных веществ с антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием, основным источником которых являются природные соединения, синтезируемые микроорганизмами. Организм взрослого человека содержит триллионы микроорганизмов, представляющих сотни видов, тысячи подвидов и вариантов штаммов (в совокупности известных как микробиом) (Шендеров и др., 1997; Prakash et al., 2011), и любые изменения в микробиоме могут сильно влиять на здоровье человека (Суворов, 2009; Воеводкина, Хайтович, 2020).

Актуальной проблемой, имеющей экономическое и социальное значение, является продление сроков годности пищевых продуктов без использования химических консервантов. Потребность пищевой промышленности, сельского хозяйства в безвредных и эффективных препаратах, защищающих продукты питания от контаминантов,

растет с каждым годом. Используемые в настоящее время химические препараты и консерванты накапливаются в почве и воде, вследствие чего среди патогенных и условно-патогенных микробов — контаминантов продуктов питания и пищевого сырья растет число полирезистентных форм возбудителей не только пищевых, но и инфекционных инфекций. Продвижение идей по повышению качества пищевой продукции, рациональному потреблению пищевой продукции, как важнейшей составляющей укрепления здоровья, является задачей государственной политики РФ (Роспотребнадзор, 2020).

Lactococcus lactis ssp. *lactis* КАК БИОКОНСЕРВАНТЫ

Молочнокислые бактерии (МКБ) используются человеком на протяжении столетий при приготовлении ферментированных продуктов как способа увеличения сроков годности молока и другого пищевого сырья.

В производстве молочных продуктов особое значение имеет род *Lactococcus*, к которому относятся пять видов *L. garvieae*, *L. piscium*, *L. plantarum*, *L. raffinolactis* и *L. lactis*. Первые исследования лактококков были проведены Джозефом Листером, который пытался доказать теорию Пастера о микробной природе брожения. Используя кипяченое молоко в качестве питательной среды, он впервые непреднамеренно выделил чистую бактериальную культуру *Lactococcus lactis* (Teuber, 1995).

Молочнокислое брожение, сопровождающееся понижением pH в связи с выделением молочной кислоты, является важным условием для подавления роста нежелательных микроорганизмов. Низкий pH (до 4.2) изменяет степень диссоциации органических кислот, что позволяет им проникать через клеточную мембрану, поражая, таким образом, цитоплазму патогенного микроорганизма. Ведущее место в объяснении явления антагонизма отводится специфическим антимикробным веществам белковой природы — бактериоцинам — гетерогенным антибактериальным веществам, в основном, пептидам, разнообразным по уровню активности, спектру и механизму действия, молекулярной массе и физико-химическим свойствам. Белковый компонент в структуре бактериоцинов определяет их ингибиторную активность, также они обладают быстродействующим механизмом, с помощью которого образуются поры в мембранах бактерий даже при очень низких концентрациях. Таким образом, бактериоциновые фрагменты долго не находятся в организме человека или окружающей среде, что сводит к минимуму возможность штаммов взаимодействовать с деградированными фрагментами антибиотиков: это общая отправная точка в развитии устойчивости к бактериоцинам по сравнению

с обычными антибиотиками, которые являются вторичными метаболитами. Основные различия между бактериоцинами и обычными антибиотиками приведены в табл. 1 (Стоянова и др., 2012; Lactic acid ..., 2012).

Наиболее изученным бактериоцином является низин — единственный из антибиотиков с 1998 г. имеет статус “GRAS” (Generally Recognized As Safe), установленный Европейским парламентом (Council, European Parliament. Regulation ..., 1997) и разрешенный для использования в пищевой промышленности (индекс E234) как пищевая добавка и используемый в РФ (ГОСТ Р 57646-2017) (Abdullaeva et al., 2020). Препараты низина содержат 2.5% активного компонента низина с антибиотической активностью 1000 МЕ/мг (МЕ — международная единица). Продуцентами этого бактериоцина являются лактококки *L. lactis* ssp. *lactis* — стрептококки серологической группы N, которые по систематическому положению выделены из группы микроорганизмов рода *Streptococcus*, включающего патогенные формы, и под новым названием *Lactococcus*, не вызывающие инфекционных заболеваний человека и животных (Общая микробиология ..., 2005; Bernbom et al., 2006).

Выявлена способность коммерческого низина с пептидным компонентом предотвращать микробное заражение обработанных им упаковок колбасных изделий при длительном хранении по сравнению с необработанной бактериоцином продукцией, что указывает на перспективность применения бактериоцина в качестве безопасного пищевого антибактериального препарата. Исследования показали эффективность использования низина для увеличения срока годности сырокопченых и вареных колбас (Abdullaeva et al., 2020). Только на 34-й день хранения количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов снизилось относительно нормы и составило 1.1×10^1 КОЕ/г по сравнению с 1×10^3 КОЕ/г (значение для необработанного бактериоцином продукта).

Рядом работ показана безвредность низина. Низин эффективно разлагается α -химотрипсином, присутствующим в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Низин не является чужеродным веществом для пищеварительного тракта, поскольку низинообразующие лактококки были выделены из слизистой носоглотки и кала животных и людей. Установлено, что низинообразующие штаммы имеют функцию поддержания равновесия группы молочнокислых бактерий кишечного тракта человека и животных. Низин эффективен, в основном, только против грамположительных споровых бактерий и не эффективен против патогенов, относящихся к грамотрицательным бактериям и микроскопическим грибам, колонизирующим пищевые продукты при хранении, и яв-

Таблица 1. Основные отличия между бактериоцинами молочнокислых бактерий и антибиотиками

Характеристика	Бактериоцины	Антибиотики
Синтез	Рибосомальный	Вторичные метаболиты
Спектр биологической активности	Узкий	Широкий
Диапазон активности	нМ–мкМ	мкМ–мМ
Деградация протеолитических ферментов	Высокая	Средняя, низкая
Термостабильность	Высокая	Низкая
Диапазон pH	Широкий	Узкий
Цвет/вкус/запах	Нет	Есть
Возможный механизм развития резистентности клетки-мишени	Адаптация путем изменения состава клеточных мембран	Возникает спонтанно, вследствие мутаций
Принцип действия	Образование пор, ингибирование синтеза клеточной стенки	Нарушение синтеза клеточной стенки, белка; подавление синтеза нуклеиновых кислот
Токсичность по отношению к эукариотическим клеткам	Относительно нетоксичны	Токсичны
Индукция синтеза генно-инженерными методами	Да	Нет

ляющихся основной причиной их порчи и вызывающих заболевания у людей (Willey, van der Donk, 2007).

Синтез бактериоцинов – наследственная особенность бактерий, проявляющаяся в том, что каждый штамм способен образовывать один или несколько определенных, строго специфичных для него антибиотических веществ. В последние годы все большее внимание уделяется поиску новых штаммов, обладающих антимикробным потенциалом. Поэтому ведется усиленный поиск продуцентов антибиотических веществ среди бактерий непатогенных для человека с широким спектром антимикробного действия.

На кафедре микробиологии МГУ им. М.В. Ломоносова проведен скрининг, идентификация бактериоцинпродуцирующих МКБ из коровьего и кобыльего молока – национальных продуктов смешанного молочнокислого и спиртового брожения (курунги, кумыса) Московского региона, Бурятии, Башкирии и Ирана (Стоянова и др., 2006). Выделено более 50 штаммов молочнокислых бактерий *Lactococcus*, не вызывающих инфекционные заболевания человека и животных (Общая микробиология, 2005). С использованием классических микробиологических методов и на основе анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *16S rRNA* идентифицированы до вида 26 культур МКБ, обладающих антимикробным действием на патогенные микроорганизмы.

Следует отметить, что лактококки, выделенные из молочных продуктов регионов Бурятии и Ирана (штаммы 194, К-205, IR4), отличались вы-

соким уровнем ингибиторной активности, обладали более широким спектром антибактериального действия: эффективно подавляли рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий: *Alcaligenes faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*. Эти штаммы проявляли и фунгицидное действие, подавляли рост мицелиальных грибов и дрожжей: *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Fusarium oxysporum*, *Rhodotorula aurantiaca*, *Candida albicans*, которые являются сапрофитной микробиотой Бурятии и Ирана. Получение новых штаммов МКБ, обладающих фунгицидной активностью, в дальнейшем будет направлено на решение проблемы порчи продуктов питания плесневыми грибами и микробами – контаминантами продуктов питания и пищевого сырья (Stoyanova et al., 2010; Crowley et al., 2019). Выделенный из молока коров из Бурятии эффективный пробиотический штамм включает антибиотический комплекс, состоящий из двух бактериоцинов (лантибиотик низина с молекулярной массой $M = 3.353$ кДа и пептид с $M = 2.589$ кДа, состоящий из 20-ти аминокислотных остатков, ингибирующий рост грамотрицательных бактерий), а также фунгицидный алкилароматический кетон, обладающий фунгицидным действием (Устюгова и др., 2011).

Среди опасных контаминантов – возбудителей болезней пищевого происхождения, связанных с потреблением недоброкачественных продуктов и создающих возможные риски для здоровья человека, являются *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.,

Listeria monocytogenes, *Staphylococcus aureus*, энтеропатогенная *Escherichia coli* и др. (Уша, 2017).

Полученные методом слияния протопластов родственных штаммов лактококков новые гибридные штаммы в 10–14 раз превышали активность родительских штаммов по синтезу низина, обладали ускоренным синтезом бактериоцинов при изменении спектра потребляемых углеводов и как большей, так и меньшей чувствительностью к разным группам антибиотиков (Стоянова и др., 2009).

Антимикробные комплексы, отличающиеся по молекулярной массе, значениям электрофоретической подвижности и биологическим свойствам, определены как новые антибиотики. Компоненты, содержащие альдегиды и алкилароматические кетоны, отвечали за противогрибковую активность (Стоянова и др., 2020).

Штаммы хранятся в коллекции ВКПМ ФГУП “ГосНИИгенетика” (<http://www.genetika.ru/vkpm>) и в коллекции микроорганизмов кафедры микробиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

ПРОБИОТИКИ НА ОСНОВЕ

Lactococcus lactis ssp. *lactis*

Микробиота кишечника влияет на ряд биологических процессов, важных для здоровья и долголетия человека. Состав микробов изменяется в ответ на внешние факторы, такие как несбалансированное питание, недостаток физической активности, курение, условия проживания (Voigt et al., 2014; Feng et al., 2018).

МКБ являются постоянными обитателями ЖКТ и способны успешно конкурировать с гнилостными бактериями, обитающими в кишечнике. Они могут служить альтернативой антибиотикам при борьбе с полирезистентными штаммами — возбудителями инфекций (Trafalska, Grzybowska, 2004). Антимикробное действие этой группы бактерий используется в разной форме людьми в течение столетий в отношении специфических групп микроорганизмов, включая некоторые патогенные формы, развивающиеся в продуктах питания в процессе хранения и выделяющие энтеротоксины, что является причиной желудочно-кишечных заболеваний. И.И. Мечников обобщил разрозненные экспериментальные данные в области изучения явления антагонизма молочнокислых бактерий. Учение Мечникова о преждевременной старости человека в связи с постоянной интоксикацией организма продуктами жизнедеятельности гнилостных бактерий кишечника получило не только широкое признание, но и практическое применение (Суворов, 2009; Stoyanova, Semenova, 2021).

В настоящее время во всем мире отмечается повышенный интерес населения и врачей к пробиотикам, а именно к их лечебному и профилактическому действию.

Впервые термин “пробиотики” был употреблен Лилли и Стилвелом (Lilly, Stilwell, 1965). Под этим подразумевались живые бактерии, которые должны были ограничить использование антибиотиков в животноводстве (Vrese, Schrezenmeir, 2008). Все последующие годы этот термин много раз уточнялся. На данный момент существует определение, принятое ВОЗ: Пробиотики — это живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах оказывает оздоравливающий эффект на организм человека. Они улучшают баланс микроорганизмов в тонком кишечнике и изменяют структуру микробиоты в отделах толстого кишечника.

Важное свойство пробиотиков — это положительное действие на организм человека в целом (Hill et al., 2014). Были показаны различные эффекты пробиотиков при различных желудочно-кишечных нарушениях, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), вагинальные инфекции и снижение иммунитета. Также некоторые пробиотики были исследованы в отношении эффекта при атопической экземе (Makrgeorgou et al., 2018), ревматоидном артрите (Mohammed et al., 2017) и циррозе печени (Pereg et al., 2011). Имеются клинические доказательства роли пробиотиков в снижении уровня холестерина (Albano et al., 2018). Установлено, что у низинообразующих штаммов есть функция поддержания экологического равновесия группы молочнокислых бактерий ЖКТ человека и животных (Eckburg et al., 2005; Kimoto-Niro et al., 2007).

Молочнокислое брожение — процесс анаэробного окисления углеводов, в частности лактозы, конечным продуктом которого является молочная кислота. Процесс протекает под действием МКБ, подразделяющихся на гомоферментативные, которые сбраживают углеводы с образованием до 90% молочной кислоты, и гетероферментативные, которые при брожении образуют половину или меньше лактата. При этом из глюкозы кроме молочной кислоты образуется ацетат, диоксид углерода, иногда этанол.

Лактазная недостаточность (ЛН) — это наиболее часто встречаемая форма нарушения метаболизма лактозы, которая наблюдается почти у 4 млрд чел. во всем мире. Превалирующая актуальность ЛН у детей раннего возраста обусловлена тем, что молоко является для них основным продуктом питания (Bhatnagar, Aggarwal, 2007). Проблема неусвояемости молочного сахара в нашей стране распространена повсеместно. В последние десятилетия появилась тенденция к ухуд-

шению ситуации. По оценкам ученых каждый третий имеет дефицит фермента лактазы, отвечающего за расщепление сахара из молока. У большинства эта проблема проявляется довольно слабо или периодически (Di Costanzo et al., 2018). Это свойство является аргументом для использования лактококков *L. lactis* ssp. *lactis*, поскольку в результате молочнокислого брожения лактоза, трудно усвояемая людьми с лактазной недостаточностью, превращается в легко доступную для ЖКТ молочную кислоту, что сочетается с кислотным гидролизом трудноусвояемой молекулы основного белка молока — казеина, и тем самым повышается польза важного продукта питания, каким является молоко (Savaiano, 2014).

У мезофильных *L. lactis* ssp. *lactis* есть ряд преимуществ по сравнению с другими МКБ, например, лактобациллами и бифидобактериями, наиболее распространенными пробиотиками. Если экспонента кривой роста у лактобацилл и бифидобактерий наступает через 2–3 сут, то у лактококков — к 6–10 ч. Лактококки не имеют вирулентных форм, у *L. lactis* ssp. *lactis* установлен статус “GRAS”, что означает: в целом признаны безопасными.

В последние годы возрос интерес к аутологичным штаммам микроорганизмов — представителям протективной микробиоты, из которых состоят аутопробиотики (собственные пробиотики для жизни и здоровья). Аутопробиотик получают из собственных (аутопробиотических) бактерий — обитателей ЖКТ конкретного пациента, и предназначены они для коррекции его микробиоты (Ильин и др., 2013).

Расширяется спектр применения пробиотиков как одного из методов коррекции микробиоты человека и животных, это влечет за собой увеличение спектра задач и проблем, которые они могли бы решить (Trush et al., 2020). Вследствие устойчивости бактерий к антибиотикам из-за их широкого применения в лечении болезней человека и животных, проблема поиска новых антимикробных препаратов более значима для медицины (Yoneyama, Katsumata, 2006).

В процессе отбора микроорганизма важно правильно определить его таксономическую принадлежность, так как правильная идентификация штамма на видовом уровне важна для оценки его безопасности, условий роста и метаболических характеристик. Это играет важную роль при производстве коммерческих пробиотических препаратов, так как влияет на их потенциальную эффективность, безопасность и, следовательно, на доверие потребителей (Осипова, 2013). Под понятием “безопасность” подразумевают, прежде всего, наличие или отсутствие факторов патогенности у данного штамма, которое можно определить с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Отсюда появляются критерии отбора

микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов (Kalliomäki et al., 2008). Исследования микробиома человека показывают, что для разработки пробиотических агентов необходимо выбирать штаммы бактерий, обладающие особыми свойствами, такими как: способность клеток прикрепляться к стенкам кишечника, устойчивость к желчи и кислотам, синтез бактериоцинов, антиоксидантная активность и выживаемость в кишечнике (Klimko et al., 2020). Одним из наиболее перспективных направлений является использование про-, пре- и синбиотиков, терапевтическое действие которых многократно доказано научными исследованиями, а также выделение новых пробиотических штаммов МКБ из продуктов функционального питания. Это означает, что сбалансированное или несбалансированное питание всегда приводит к структурному или функциональному изменению состава микробиома, имеющего значительные последствия для здоровья человека. Накопленные в области нутрициологии и микробиологии данные также свидетельствуют о штаммоспецифичности благоприятного воздействия пробиотиков на здоровье человека (Norris et al., 2013). Наибольшее воздействие на здоровье и поведение человека оказывает весь бактериальный ансамбль кишечника, а не отдельные его виды. Кроме того, уже известны некоторые молекулярные механизмы этого воздействия и бактерии, ответственные за его контроль, от метаболического синдрома до сердечно-сосудистых заболеваний, рака и проявления тревожного/депрессивного поведения и аутизма. Результаты многочисленных исследований кишечной микробиоты при различных заболеваниях человека, в этиологии или прогрессировании которых она задействована, отмечают выраженные различия между структурой микробиоты у здоровых людей и при метаболических, иммунных, воспалительных заболеваниях (Voigt et al., 2014).

Влияние дисбиотической кишечной микробиоты на кишечник и инициацию функциональных нарушений и здоровья человека представлено на рис. 1. Сдвиг в сторону дисбиоза вызывается уменьшением числа симбионтов и/или увеличением патогенных микробов, что провоцируется влиянием внешних факторов (диеты, стресса, антибиотиков, инфекций). Низкое число генов также ассоциируется с измененными функциями кишечных микробов, дисбиозом и связано с воспалением, с резистентностью к инсулину, ожирением и метаболическим синдромом. Больные с такими характеристиками кишечной микробиоты в большей мере подвержены метаболическим болезням (Le Chatelier et al., 2013).

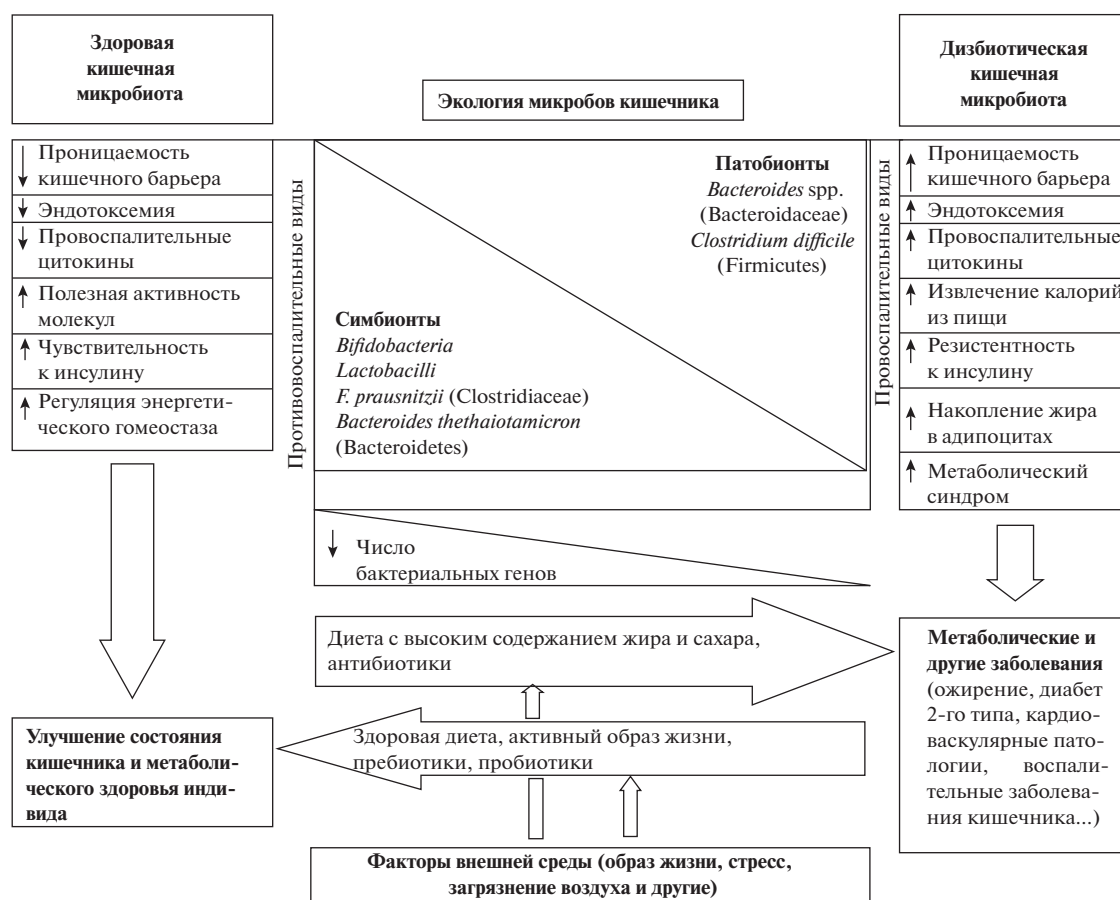


Рис. 1. Влияние сбалансированной кишечной микробиоты, факторов внешней среды и дисбиоза на барьер кишечника и здоровье индивидуумов.

L. lactis ssp. *lactis* КАК ПСИХОБИОТИКИ

Симбиотическая микробиота ЖКТ выполняет жизненно важные функции в связи с усвоением труднодоступных компонентов пищи, снабжением организма важными витаминами, кофакторами, нейро- и иммуноактивными соединениями, поддержанием активности иммунной системы и сохранением нормобиоты. Если нормальное функционирование микробиоты есть предпосылка физического и психического здоровья, то ее нарушение (дисбиоз) с угнетением полезной микробиоты угрожает доминированием потенциально болезнетворной микробиоты и развитием как желудочно-кишечных расстройств, так и заболеваний различных систем и органов, включая головной мозг, депрессии и др. (Oleskin, Shenderov, 2019).

Психобиотики — это группа пробиотиков, опосредованных осью кишечник—мозг, которые влияют на центральную нервную систему через иммунные, гуморальные, нервные и метаболические пути для улучшения не только функции ЖКТ, но также действующие как антидепрессан-

ты и обладающие анксиолитической способностью (Cheng et al., 2019).

Физическое и психическое здоровье человека связано с пищевыми привычками и здоровьем мозга. Гипоталамус — это область мозга, которая инициирует реакцию на различные типы стресса. Недавние открытия показали, что еда играет важную роль в регулировании стресса и психического здоровья, в связи с этим пробиотики можно считать полезными микробами, но приносящими пользу для здоровья при употреблении в достаточных количествах (Benton, 2007).

Проведенные исследования показали, что потребление пробиотических продуктов улучшает когнитивные способности *in vitro* и *in vivo*, а в доклинических испытаниях на людях-добровольцах было установлено, что улучшаются функции мозга, управления стрессом и принятия решений (Bhagavathi et al., 2019).

Штаммы *L. lactis* ssp. *lactis*, часто используемые как заквасочные культуры при приготовлении продуктов функционального назначения, выделяют в среду нейроактивные вещества, такие как дофамин, норадреналин, адреналин и серотонин,

влияющие на функции памяти, обучения, формирования эмоций, участвующие в регуляции эндокринной системы (Benton, 2007; Vodolazov et al., 2018).

Данные нейроактивные вещества способны усиливать антимикробную функцию некоторых штаммов *L. lactis* ssp. *lactis* и, скорее всего, выполняют функции внутри микробного сообщества организма хозяина, включая ЖКТ. Стресс влияет на моторику кишечника через ось кишечник—мозг, что может изменять профиль кишечной микробиоты, уменьшая количество потенциально полезных МКБ и приводя к значительным изменениям в структуре микробного сообщества в слепой кишке, снижая количество *Bacteroides* и повышая содержание *Clostridium*. У пациентов с аутизмом, например, наиболее частым компонентом кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми людьми является вид *Desulfovibrio* (Bhagavathi et al., 2019).

Пробиотические микроорганизмы, которые продуцируют тестируемые биогенные амины, могут использоваться в качестве целевых функциональных продуктов питания в профилактических и терапевтических целях. В нервной системе пептиды преимущественно функционируют как нейромодуляторы: они увеличивают/уменьшают эффективность передачи сигнала по синапсам, работа которых зависит от других нейротрансмиттеров. Например, опиоиды (эндорфины, энкефалины и динарфины) связываются с конкретными рецепторами нейронов и блокируют передачу импульсов вдоль аксонов нейронов, в том числе тех, которые участвуют в восприятии боли (Олескин, Шендеров, 2020). Наиболее вероятно, что внутриклеточное накопление нейромедиаторных аминов, ДОФА и продуктов дезаминирования аминов есть результат комбинированного действия двух процессов: 1) внутриклеточного биосинтеза этих соединений и 2) экзогенного потребления (Kitaoka et al., 2014; Oleskin, Shenderov, 2019; Sorokina et al., 2019). Эти вещества используются как сигнальные молекулы внутри микробного консорциума и в то же время влияют на весь организм хозяина, особенно на нервную, эндокринную и иммунную системы.

L. lactis ssp. *lactis* КАК МЕТАБИОТИКИ

Микробиота кишечника включает в себя разнообразное сообщество бактерий, которые выполняют различные функции, влияя на общее состояние здоровья хозяина. Они включают метаболизм питательных веществ, регуляцию иммунной системы и естественную защиту от инфекции (Clarke et al., 2014). Структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и/или их метаболиты, включая антимикробные молекулы (бактериоцины), органические и короткоце-

почечные жирные кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, белки, ферменты, витамины, антиоксиданты и другие молекулы с известной химической структурой, которые могут оптимизировать специфические физиологические функции, метаболические реакции, связанные с деятельностью макроорганизма и его микробиоты, объединены общим понятием — метабิโอтики (Устюгова и др., 2012; Шендеров, 2017). Согласно последним исследованиям, есть все основания полагать, что возможности лактобактерий как продуцентов биологически активных веществ далеко не исчерпаны.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются важнейшими регуляторами углеводного, липидного и энергетического метаболизма в ЖКТ, печени и в других органах (Шендеров, 2013).

Высокой антиоксидантной активностью (по уровню супероксиддисмутазы) обладали природный штамм *L. lactis* ssp. *lactis* K-205, выделенный из курунги (20.79 ед./мг белка), и рекомбинантный штамм *L. lactis* ssp. *lactis* F-116, полученный слиянием протопластов (30 ед./мг белка). Данные микроорганизмы способны снижать уровень свободных радикалов и тем самым могут участвовать в борьбе с преждевременным старением (Virtanen, 2007; Stoyanova et al., 2016). Это обеспечивается действием синтезируемых микроорганизмами органических и короткоцепочечных жирных кислот, а также антибиотикоподобных веществ.

Биологически активные пептиды от 20 до 50 аминокислотных остатков могут обладать антимикробным, антиоксидантным, антитромботическим, антигипертензивным, иммуномодулирующим действием и антипролиферативной активностью, влияя на основные системы организма, а именно сердечно-сосудистую, пищеварительную, эндокринную, иммунную и нервную системы (Erdmann et al., 2008; Hill et al., 2014; Feng et al., 2018). При отмирании бактериоцинопродуцирующих бактерий в ЖКТ накапливаются метаболиты, оказывающие антибиотическое действие, аналогичное действию живых культур. Поэтому сегодня иммунологи рассматривают применение именно бактериальных лизатов как очень перспективное направление повышения антиинфекционного и противовирусного иммунитета и лечения вторичных иммунодефицитов.

Метабиотики в сравнении с пробиотиками имеют более длительный период сохранности, четкие мишени приложения, их лучше дозировать, они лучше метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, быстрее и в большей степени элиминируются из организма (Sharma, Shukla, 2016). Применение метабิโอцинов позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные и другие функции представителей эндо-

генной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов. Следовательно, пробиотики и их биологически активные вещества (метабиотики) следует учитывать для контроля эпигенетических явлений, чтобы исключить их возможные побочные эффекты (Шигина, Самоткина, 2018; Benton, 2007).

Хотя лактококки известны и целенаправленно используются уже давно, они все еще обладают большим потенциалом для исследований. Способность к накоплению биологически активных веществ различна и зависит от видовой/штаммовой принадлежности, а также проявляется в определенных условиях культивирования. Это определяет целесообразность конструирования консорциума микроорганизмов, включающих в свой состав бактерии с разным механизмом биологической активности. Определены уникальные свойства лактококков, их ингибирующее действие на бактериях и грибах, отсутствие токсичности и наличие адгезивных свойств. Это позволяет рекомендовать их для применения в составе комплексной антибиотикотерапии в борьбе с полирезистентными штаммами госпитальных инфекций, тем самым способствовать в борьбе с затяжными инфекциями (Стоянова, Габриэлян, 2017).

АЛЬТЕРНАТИВА ВАКЦИНАМ В БОРЬБЕ С ВИРУСАМИ

Вирусные инфекции, передающиеся от животных к людям, могут быть чрезвычайно опасны. В случае таких новых вирусов, как SARS-CoV2, доступные лекарства и вакцины не всегда могут противостоять агрессивности вируса. Поскольку циркулирующие штаммы SARS-CoV-2 продолжают мутировать, и иммунизацию необходимо проводить в течение ограниченного времени, это создает трудности в создании и усовершенствовании эффективных вакцин.

Можно предположить, что первое поколение вакцин COVID-19 должно быть позже заменено новыми вакцинами, позволяющими преодолеть ограничения, связанные с необходимостью генерировать не только гуморальный, но и клеточный иммунитет против SARS-CoV-2 и индуцировать защитный иммунитет на поверхностях слизистых оболочек, где этот вирус инициирует свою репликацию.

В работе Манна с соавт. (Manna et al., 2021) показано, что можно применять пробиотики для профилактики вирусных инфекций. Кроме того, были исследованы липопептиды, полученные из пробиотических микроорганизмов. Среди хорошо охарактеризованных липопептидов, полученных из различных пробиотических штаммов, из-

вестен лактококцин из *Lactococcus lactis*, который был использован в исследовании для демонстрации более высокой склонности связывания S-белка, SARS-CoV-2 и ACE2 человека. Результаты исследования выявили способность липопептидов, обусловленную их амфифильной природой (как и бактериоцина низина, продуцируемого штаммами *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* (Устюгова и др., 2011)), связывать спайковый белок и рецепторную молекулу, которые могут конкурентно ингибировать обязательное взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами эпителиальных клеток хозяина при его проникновении в клетку для размножения (Manna et al., 2021).

Доктор Веллс с соавт. (Wells et al., 2011) обнаружили, что иммунизация организма вакциной, содержащей рекомбинантные *L. lactis*, при нанесении на слизистые оболочки, внутриклеточно продуцирующие пневмококковый поверхностный протеин A (PspA), может стать эффективной альтернативой инъекционной белковой вакцине.

Исследователи интраназально иммунизировали мышей лактококковой вакциной, а контрольные мыши получили соответствующее количество очищенного рекомбинантного Psp. Установлено, что лактококковая вакцина обеспечивала лучшую защиту от респираторной пневмококковой инфекции, чем вакцинация очищенным антигеном. Причем, при внутрибрюшинной модели сепсиса лактококковая назальная вакцина обеспечивала защиту от инфекции наравне с инъекционной вакциной, что подтверждает ее эффективность против различных форм заболеваний, вызванных пневмококками (Villena et al., 2011).

Для модуляции и стимуляции иммунного ответа и уменьшения тяжести симптомов COVID-19 рекомендуется исследовать нутрицевтики (Di Stadio et al., 2020). Нутрицевтики безопасны и могут быть назначены людям любого возраста. Кроме того, комбинация природных противовирусных веществ и иммуностимулирующих молекул, уже успешно протестированных против других инфекций верхних дыхательных путей, могут быть эффективны и против SARS-CoV2. Считается, что эти природные молекулы действительно могут быть союзником против COVID-19.

Важно подчеркнуть возможность использования вакцин на основе молочнокислых бактерий и предложить действенную альтернативу в борьбе с этим заболеванием. МКБ были предложены в качестве векторов доставки и защиты слизистой оболочки ЖКТ еще в 2010 г. против пневмококковых респираторных инфекций. Эти исследования позволили предположить, что использование рекомбинантных вакцин на основе МКБ представляют собой хороший краткосрочный вариант борьбы с пневмококковыми заболеваниями (Medina et al., 2010; Villena et al., 2011).

В последние десятилетия такие рекомбинантные вакцины были испытаны в качестве вакцин на основе вирусных векторов и способности модулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции кишечника. В этом смысле *Lactococcus lactis* и *Lactobacillus* являются хорошими кандидатами для разработки пероральных вакцин, так как они устойчивы к стрессовым условиям ЖКТ, благотворно модулируют иммунные реакции не только локально (слизистая кишечника), но и в отдаленных от кишечника слизистых оболочках (слизистая дыхательных путей). Показано, что механизмы, участвующие в противовирусной защите слизистых оболочек с помощью штаммов МКБ, способны индуцировать защитные иммунные реакции в кишечнике и в дыхательных путях после их перорального введения, что указывает на возможность их использования при разработке вакцины COVID-19 (Manna et al., 2021).

Пептиды, полученные из пробиотиков и их иммуномодулирующие молекулы, могут играть профилактическую роль против вирусных заболеваний, включая и COVID-19. Молочнокислые бактерии можно использовать как систему доставки пероральных вакцин SARS-CoV-2, и все эти подходы очень актуальны (Di Stadio et al., 2020; Sounik et al., 2021).

Следовательно, в существующей ситуации пандемии применение пробиотиков и использование вакцин на основе МКБ, наряду с другими способами лечения и вакцинацией, может помочь добиться существенного улучшения здоровья пациентов с COVID-19. Кроме того профилактическое использование пробиотиков может способствовать укреплению иммунной защиты у людей, чтобы избежать заражения COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно доктрине продовольственной безопасности РФ, как приоритетной в развитии страны, выделено направление — улучшение состояния здоровья всех возрастных групп населения за счет высокого качества и безопасности потребляемых продуктов питания. В связи с этим необходимо осуществить ряд мер по внедрению прогрессивных технологий и увеличению объемов производства продуктов здорового питания на основе натуральных компонентов (“Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации” № 120 утверждена указом Президента РФ от 30.01.2010 г.). Наука о микробиоме позволяет на современном уровне знаний изучать биологические процессы, состав метаболитов и функционирование организма как в норме, так и при патологии.

Бактериоцинообразующие штаммы *L. lactis* ssp. *lactis* перспективны, что позволяет их рекомендовать для использования в качестве пробиотиков (Олескин, Шендеров, 2019; Стоянова и др., 2020).

Литературные данные и результаты предшествующих исследований свидетельствуют о важной роли взаимодействий метаболитов пробиотических культур: продуктов расщепления белков, углеводов, в частности лактозы, бактериоцинов пептидной природы, антиоксидантов, соединений, функционирующих как нейромедиаторы и нейрогормоны, включая биогенные амины и нейроактивные аминокислоты и др. Эти вещества используются как сигнальные молекулы внутри микробного консорциума.

Перспективные МКБ изучены как пробиотические культуры, которые устойчивы к неблагоприятной среде верхних отделов пищеварительного тракта. Это позволяет им достигать толстой кишки, где, в основном, реализуется их полезный эффект. В частности, эти бактерии могут подавлять размножение вредных гнилостных и патогенных бактерий, а также вытеснять патогены — возбудители кишечных и нозокомиальных инфекций, часто полирезистентных к широко используемым антибиотикам (Стоянова, Габриэлян, 2017).

Антибиотики и пробиотики сегодня не должны рассматриваться как несовместимые группы лечебных препаратов или антагонисты. Их совместное рациональное использование создает предпосылку для достижения максимального результата в широком спектре клинических ситуаций.

В заключение отметим, что приведенные обобщения роли пробиотиков для здоровья человека хорошо вписываются в проблему экологии человека, в том числе эндоэкологии. Данная статья привлечет к этому направлению еще большее внимание ученых и клиницистов, что позволит углубить разработку превентивных мероприятий по отношению к дисбиозу кишечной микробиоты, значимость которых для здоровья человека трудно переоценить. Подобные исследования расширяют границы понимания феномена здоровья человека в аспекте эндоэкологии и открывают перспективы развития биотерапии. Мировые и отечественные данные свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями и иммунодефицитом вследствие COVID-19.

Следовательно, изучаемые штаммы *L. lactis* ssp. *lactis* обладают многофункциональными свойствами, полезными для здоровья человека. Они являются перспективными в комплексной антибиотикотерапии при лечении заболеваний, отличающихся затяжным течением, с иммунодефицитом и для создания про-, пре-, син- и метабиотиков, вакцин,

а также профилактических препаратов — биологически активных добавок, необходимых для применения в пищевой промышленности и в медицине. Увеличение числа публикаций по исследованию и разработке биологических консервантов, пробиотиков, вакцин свидетельствуют об актуальности данной научной проблемы и несет большую социальную и экономическую значимость для оздоровления человека.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Воеводкина А.Ю., Хайтович А.Б. Микробиом и его влияние на здоровье человека // Актуальная медицина. 2018. С. 283–289.
- ГОСТ Р 57646-2017. Продукция микробиологическая. Добавка пищевая низин. Технические условия. Москва: Стандартинформ, 2017. 18 с.
- Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации" от 30.01.2010 №120 // Информационно-правовой портал Гарант.ру: официальный сайт. 2021. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73338425/>
- Ильин В.К., Суворов А.Н., Кирюхина Н.В. и др. Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания // Вестн. РАМН. 2013. № 2. С. 56–62.
- Общая микробиология: Прокариоты. Т. 1 / Ред. Й. Ленгелер, Г. Древис, Г. Шлегель. М.: Мир. 2005. 656 с.
- Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы // Физ. реабилитац. мед., мед. реабилитац. 2020. Т. 2. №. 3. С. 233–243.
- Осипова И.Г. К вопросу разработки стандартов качества на иммунобиологические лекарственные средства — пробиотики // Вед. НЦ экспертизы средств мед. прим. 2013. № 3. С. 55–57.
- Роспотребнадзор. Продвижения идей по повышению качества пищевой продукции, рационального потребления пищевой продукции, как важнейшей составляющей укрепления здоровья. 2020. URL: <https://zpp.rospotrebnadzor.ru/info/stat/202831>.
- Стоянова Л.Г., Габриэлян Н.И. Перспективность использования пробиотических штаммов *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* при лечении госпитальных инфекций // Журн. инфектол. 2017. Т. 4. № 8. С.18–24.
- Стоянова Л.Г., Сульимова Т.Д., Ботина С.Г., Непрусов А.И. Выделение и идентификация бактериоци-
- нпродуцирующих штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* из свежего молока // Прикл. биохим. микробиол. 2006. Т. 42. № 5. С. 560–568.
- Стоянова Л.Г., Сорокина Е.В., Дбар С.Д. Скрининг перспективных штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* для создания нетоксичных антимикотиков // Пробл. мед. микол. 2020. Т. 12. № 4. С. 25–32.
- Стоянова Л.Г., Устюгова Е. А., Непрусов А. И. Анти-микробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор) // Прикл. биохим. микробиол. 2012. Т. 48. № 3. С. 259–275.
- Стоянова Л.Г., Федорова Г.Б., Егоров Н.С. и др. Штамм *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* F-119 — продуцент антибиотического комплекса LGS и способ получения антибиотического комплекса с его использованием. Патент № 2374320. Бюл. изобретений. Полезные модели. 2009. № 33.
- Суворов А.Н. Полезные микробы — кто они? // Природа. 2009. Т. 7. № 1127. С. 21–30.
- Устюгова Е.А., Федорова Г.Б., Камруха Г.С., Стоянова Л.Г. Изучение антибиотического комплекса, образуемого *Latococcus lactis* subsp. *lactis* 194, вариант-К // Микробиология. 2011. Т. 80. № 5. С. 644–650.
- Устюгова Е.А., Тимофеева А.В., Стоянова Л.Г. и др. Характеристика и идентификация бактериоцинов, образуемых *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* 194-К // Прикл. биохим. микробиол. 2012. Т. 48. № 6. С. 618–625.
- Уша Б.В. Основа пищевой и биологической безопасности. Хранение и переработка сельхозсырья // Ветеринария. 2017. № 4. С. 42–44.
- Шендеров Б.А., Манвелова М.А., Степанчук Ю.Б., Скиба Н.Э. Пробиотики и функциональное питание // Антибиотики и химиотерапия. 1997. Т. 42. № 7. С. 30–34.
- Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // Соврем. мед. наука. 2013. № 1–2. С. 21–50.
- Шендеров Б.А. Метабиотики — новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека // Вестн. восстан. мед. 2017. Т. 4. №. 80. С. 40–49.
- Шигина Е.С., Самопкина В.Н. Современные методы микробиологического исследования молочных продуктов // Мат. Междунар. науч.-практ. конф. “Актуальные подходы и направления научных исследований XXI века” / Теоретико-практическая конференция “Актуальные подходы и направления научных исследований XXI века”. Кишинев, 2018. С. 37–43.
- Abdullaeva A.M. Blinkova L.P., Usha B.V. et al. Bacteriophages and bactericins as anti-contaminants of chicken meat products // J. Hyg. Engin. Design. Macedonia. 2020. V. 33. P. 28–33.
- Albano C., Morandi S., Silvetti T. et al. Lactic acid bacteria with cholesterol-lowering properties for dairy applications: *in vitro* and *in situ* activity // J. Dairy Sci. 2018. V. 101 № 12. P. 10807–10818. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15096>
- Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition // Eur. J. Clin. Nutr. 2007. V. 61 № 3. P. 355–361.

- Bernbom N., Licht T.R., Brogren C.H. et al. Effects of *Lactococcus lactis* on composition of intestinal microbiota: role of nisin // Appl. Environ. Microbiol. 2006. V. 72 № 1. P. 239–244.
<https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.239-244.2006>
- Bhagavathi S., Sivamaruthi M.I., Periyannaina K. et al. Probiotics in human mental health and diseases – a mini-review // Trop. J. Pharm. Res. 2019. V. 18. № 4. P. 889–895.
- Bhatnagar S., Aggarwal R. Lactose intolerance // Br. Med. J. 2007. V. 334. № 7608. P. 1331–1332.
- Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C. et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // J. Food Drug Anal. 2019. V. 27. № 3. P. 632–648.
- Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity // Gut. 2014. V. 63. P. 1913–1920.
- Council, European Parliament. Regulation (EC) № 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 Jan. 1997 concerning novel foods and novel food ingredients // Official J. 1997. L43. 14.2.97. P. 1–7.
- Crowley J., Ball L., Hiddink G.J. Nutrition in medical education: a systematic review // Lancet Planet Health. 2019. V. 3. № 9. P. e379–e389.
[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30171-8](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30171-8)
- Di Costanzo M., Berni Canani R. Lactose intolerance: common misunderstandings // Ann. Nutr. Metab. 2018. V. 73. № 4. P. 30–37.
<https://doi.org/10.1159/000493669>
- Di Stadio A., Ishai R., Gambacorta V. et al. Nutraceuticals as immune-stimulating therapy to fight COVID-19. Combination of elements to improve the efficacy // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. V. 24 № 17. P. 9182–9187.
https://doi.org/10.26355/eurev_202009_22869
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. V. 308. № 5728. P. 1635–1638.
- Erdmann K., Cheung B.W.Y., Schröder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease // J. Nutr. Biochem. 2008. V. 19. P. 643–654.
- Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut microbiota: an essential moderator of health and disease // Front Microbiol. 2018. V. 21. № 9. P. 15.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. V. 11. № 8. P. 506–514.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Positive interactions with the microbiota: probiotics // Adv. Exp. Med. Biol. 2008. № 635. P. 57–66.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-09550-9_5
- Kimoto-Nira H., Suzuki C., Kobayashi M. et al. Anti-ageing effect of a lactococcal strain: analysis using senescence-accelerated mice // Br. J. Nutr. 2007. V. 98. № 9. P. 1178–1186.
- Kitaoka K., Uchida K., Okamoto N. et al. Fermented ginseng improves the first-night effect in humans // Sleep. 2009. V. 32. № 3. P. 413–421.
- Klimko A.I., Cherdynseva T.A., Brioukhanov A.L. et al. In vitro evaluation of probiotic potential of selected lactic acid bacteria strains // Prob. Antimicrob. Prot. 2020. V. 12. № 3. P. 1139–1148.
- Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects. Fourth edition / Eds S. Lahtinen, A. Ouwehand, S. Salminen, A. von Wright. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2012. 798 p.
<https://doi.org/10.1201/b11503>
- Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // Nature. 2013. V. 29. № 500. P. 541–546.
<https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // Science. V. 147. № 3659. 1965. P. 747–748.
- Makrgeorgou A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.J. et al. Probiotics for treating eczema // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. V. 21. № 11. CD006135.
<https://doi.org/10.1002/14651858>
- Manna S., Chowdhury T., Chakraborty R., Mandal S.M. Probiotics-derived peptides and their immunomodulatory molecules can play a preventive role against viral diseases including COVID-19 // Prob. Antimicrob. Prot. 2021. V. 13. № 3. P. 611–623.
<https://doi.org/10.1007/s12602-020-09727-7>
- Medina M., Vintini E., Villena J. et al. *Lactococcus lactis* as an adjuvant and delivery vehicle of antigens against pneumococcal respiratory infections // Bioeng. Bugs. 2010. V. 1. № 5. P. 313–325.
<https://doi.org/10.4161/bbug.1.5.12086>
- Mohammed A.T., Khattab M., Ahmed A.M. et al. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // Clin. Rheumatol. 2017. V. 36. № 12. P. 2697–2707.
<https://doi.org/10.1007/s10067-017-3814-3>
- News release. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. GENEVA. 27 February 2017.
- Norris V., Molina Gewirtz A.T. Hypothesis: bacteria control host appetites // J. Bacteriol. 2013. V. 195. № 3. P. 411–416.
<https://doi.org/10.1128/JB.01384-12>
- Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals // Prob. Antimicrob. Prot. 2019. V. 11. № 4. P. 1071–1085.
- Pereg D., Kotliroff A., Gadoth N. et al. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study // Nutrition. 2011. V. 27. № 2. P. 177–181.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.01.006>
- Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // Biologics. 2011. № 5. P. 71–86.
- Savaiano D.A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance // Am. J. Clin. Nutr. 2014. V. 99. № 5.

- P. 1251–1255.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073023>
- Sharma M., Shukla G. Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer // *Front. Microbiol.* 2016. V. 2. № 7. P. 1940.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01940>
- Sorokina E.V., Vodolazov I.R., Oleskin A.V. Stimulatory and toxic effects of neurotransmitters on the lux operon-dependent bioluminescence of *Escherichia coli* K12 TGI // *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2019. V. 9, № 3. P. 136–143.
- Sounik M., Trinath C., Ranadhir C., Santi M. Mandal. Probiotics-derived peptides and their immunomodulatory molecules can play a preventive role against viral diseases including COVID-19 // *Prob. Antimicrob. Prot.* 2021. V. 13. P. 611–623.
- Stoyanova L.G., Semenova H.V. Improving training in food microbiology // *J. Hyg. Engin. Design.* 2021. V. 33. №12. P. 169–175.
- Stoyanova L.G., Napalkova M.V., Netrusov A.I. The creating a new biopreservative based on fusant strain *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* F-116 for food quality and its safety // *J. Hyg. Engin. Design.* 2016. V. 16. P. 19–27.
- Stoyanova L.G., Sultimova T.D., Ustiugova E.A. et al. New antifungal bacteriocin synthesizing strains of *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* as the perspective biopreservatives for protection of raw smoked sausages // *Am. J. Agric. Biol. Sci.* 2010. V. 5. № 4. P. 477–485.
- Teuber M. The genus *Lactococcus* // *The genera of lactic acid bacteria* / Eds B.J.B. Wood, W.H. Holzapfel. Boston, MA: Springer, 1995. V. 2. P. 173–274
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5817-0_6
- Trafalska E., Grzybowska K. Probiotics – an alternative for antibiotics? // *Wiad. Lek.* 2004. V. 57. № 9–10. P. 491–498.
- Trush E.A., Poluektova E.A., Beniashvili A.G. et al. The evolution of human probiotics: challenges and prospects // *Prob. Antimicrob. Prot.* 2020. V. 12. № 4. P. 1291–1299.
<https://doi.org/10.1007/s12602-019-09628-4>
- Villena J., Oliveira M.L., Ferreira P.C. et al. Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges // *Int. Immunopharmacol.* 2011. V. 11. P. 1633–1645.
- Virtanen T., Pihlanto A., Akkanen S. et al. Development of antioxidant activity in milk whey during fermentation with lactic acid bacteria // *J. Appl. Microbiol.* 2007. V. 102. P. 106–115.
- Vodolazov I.R., Dbar S.D., Oleskin A.V. et al. Exogenous and endogenous neuroactive biogenic amines // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2018. V. 54. № 6. P. 603–610.
- Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J. et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota // *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e97500.
- Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // *J. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008. № 111. P. 1–66.
https://doi.org/10.1007/10_2008_097
- Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota – mucosal interface // *PNAS USA.* 2011. V. 108. (Suppl. 1). P. 4607–4614.
- Willey M., van der Donk W. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function // *Ann. Rev. Microbiol.* 2007. V. 61. P. 477–501.
- Yoneyama H., Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006. V. 70. № 5. P. 1060–1075.
<https://doi.org/10.1271/bbb.70.1060>

Multifunctional Properties of Probiotic Strains *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*

E. V. Sorokina^a, I. A. Stoyanov^b, A. M. Abdullaeva^b, and L. G. Stoyanova^{a, *}

^aLomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

^bMoscow State University of Food Industry, Faculty of Veterinary, Moscow, Russia

*e-mail: stoyanovamsu@mail.ru

The analysis of the RSCI and Web of Science literature on the multifunctionality of useful properties of mesophilic lactic acid bacteria *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, used by humans for centuries in the preparation of fermented foods as a preservation method – milk and food raw materials. *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* can become a resource for various biologically active substances – potential metabiotics, such as bacteriocins, organic acids, short-chain fatty acids, antioxidants, adhesins, neurotransmitters. New areas of their use are described as suppliers of bioprotective agents for preventive therapy, the development of oral vaccines, which is important for the prevention and control of infections that pose an additional danger to patients during the COVID-19 pandemic.

Keywords: *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, bacteriocins, bioconservatives, probiotics, metabiotics, probiotics, psychobiotics, vaccines

УДК 615.918+615.099.092

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИНАХ ВЫСШИХ ГРИБОВ: БЕЗАЗОТИСТЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

© 2021 г. А. А. Ховпачев¹, *, В. А. Башарин¹, С. В. Чепур², **, Д. В. Цой², И. М. Иванов²,
С. В. Волобуев³, ***, М. А. Юдин², А. С. Никифоров², Л. Б. Калинина³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

³Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: vtmz@vmeda.org

**e-mail: gniiivm_2@mail.ru

***e-mail: rbo.fungi@binran.ru

Поступила в редакцию 06.03.2021 г.

После доработки 09.07.2021 г.

Принята к публикации 25.07.2021 г.

В продолжение обсуждения токсинов высших грибов рассмотрены их ядовитые безазотистые органические соединения. Обсуждены проблемы их изучения и систематизации. Проанализированы современные представления о токсических процессах, индуцируемых ядовитыми терфенилами, сесквитерпенами, тритерпенами, трихотеценами и олигоизопреноидами. Представлены некоторые недавно открытые цитотоксические соединения подобной структуры. Сделан вывод о том, что системное изучение токсинов безазотистой структуры востребовано, в то время как данная область исследований остается малоосвоенной.

Ключевые слова: мицетизм, токсины, высшие грибы, безазотистые соединения, терфенилы, терпены, трихотецены

DOI: 10.31857/S0042132421050045

ВВЕДЕНИЕ

Вследствие того, что высшие грибы (макромицеты) испытывают постоянную угрозу со стороны микофагов, одна из ключевых стратегий их защиты реализована в производстве токсинов. Тяжелые последствия интоксикаций их плодовыми телами, содержащими в качестве главных ядовитых компонентов безазотистые органические соединения, определяют актуальность их исследований для современной биологии и медицины (Медицинская токсикология ..., 2012; Sterner, Anke, 1995; Yokoyama, Gonmori, 2009; Beuhler, 2016; Yin et al., 2019).

Тем не менее в российской (Магазов и др., 2019) и зарубежной (Sterner, Anke, 1995; Yin et al., 2019) токсикологии изучение безазотистых ядовитых соединений не относят к числу приоритетных исследований. Как следствие, остаются не раскрытыми многие механизмы их действия, объясняющие проявления детерминированных ими расстройств. Фундаментальная проблема токсичности веществ подобной структуры требует системного изучения (McMorris et al., 2003;

Schöffler, 2018). К медицинским аспектам этой проблемы относят совершенствование токсикологической помощи при интоксикациях макромицетами, или мицетизмах (шифры МКБ-10 Т 40.9, Т 62.0) (Медицинская токсикология..., 2012; Beuhler, 2016). Вместе с тем, за минувшее десятилетие описаны новые ядовитые вещества безазотистой структуры, изучены ранее неизвестные токсидомы (White et al., 2019). В этой связи в продолжение обсуждения токсинов макромицетов назревает необходимость обобщения сведений о структурах и путях реализации эффектов их ядовитых безазотистых органических соединений.

РОЛЬ БЕЗАЗОТИСТЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ВЫСШИХ ГРИБОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Безазотистые токсины макромицетов представлены среди ароматических и терпеновых структур. Традиционно считают, что основная причина интоксикаций содержащими их гриба-

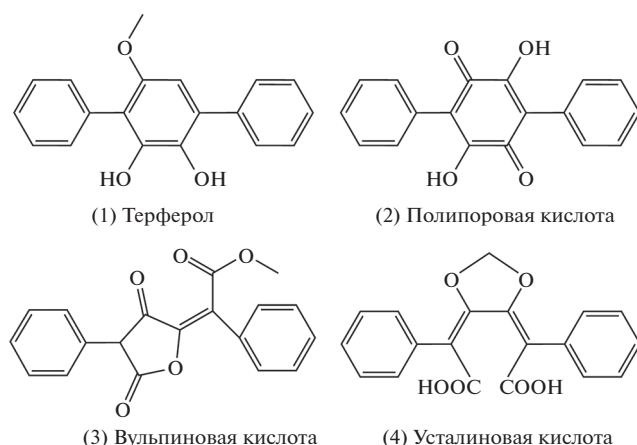


Рис. 1. Химическая структура ядовитых терфенилов и терфенилоподобных соединений макромицетов (адаптировано по: Sano et al., 2002; Schöffler, 2018).

ми обусловлена пищевой значимостью внешне сходных с ними съедобных видов (Мусселиус, Рык, 2002). Кроме этого, грибы — ценный источник лекарственного сырья (Abraham, 2011; Gill, 2003).

Ароматические углеводороды

Терфенилы

Терфенилы — это углеводороды, структурно содержащие бис-фенилзамещенный ароматический цикл, либо циклохинон (терфенилхиноны) (Li et al., 2017). В природе *o*-терфенилы неизвестны, *m*-производные встречаются в ограниченном количестве, а *n*-терфенильные соединения в настоящий момент выявлены только среди лишайников и грибов. В этой связи, *n*-терфенилы уникальны в своем роде. Вместе с тем, терфенилы макромицетов представляют обширный класс пигментов: лейкомелон представителей рода *Inonotus* P. Karst., гирицианин Гирипоруса синего (Gyroporus cyanescens (Bull.) Quél.), флелиа-руброн Пунктулярии шетинисто-зональной (*Punctularia strigosozonata* (Schwein.) P.H.B. Talbot) и т.д. (Zhou, Liu, 2010), ауратрихон Трихоломы золотисто-оранжевой (*Tricholoma aurantium* (Schaeff.) Ricken) и т.д. В целом, рассматриваемые пигменты малоядовиты для млекопитающих: наибольшую среди них среднесмертельную дозу (ЛД₅₀) наблюдают у терферола (1) — 160 мг/кг, мыши в/бр (рис. 1) (The Merck index ..., 2006). Однако, среди терфенилов макромицетов токсикологическим значением обладают полипоровая (2), вульпиновая (3) и усталиновая (4) кислоты.

С отравлениями полипоровой кислотой (4С по White et al., 2019), содержащейся в базидиомах Гапалопилуса красноватого (*Haпalopilus rutilans* (Pers.) Murrill), связывают всего 7 случаев инток-

сикации в Германии и Франции, произошедшие в период с 1986 г. по 2013 г. (Villa et al., 2013). Плодовые тела *H. rutilans* отличает необычайно высокое содержание данного соединения — до 40% от сухой массы (Bauer et al., 1990). Пигмент часто встречаются и в других афиллофороидных грибах, а также лишайниках, но в гораздо меньших количествах (Gill, 2003; Li et al., 2017).

Все известные интоксикации *H. rutilans* вызваны его ошибочной идентификацией в качестве сходной с ним и потребляемой в пищу в этих краях Фистулыны печеночной (*Fistulina hepatica* (Schaeff.) With.) (Villa et al., 2013). Интоксикации сопровождаются отделением фиолетовой мочи в течение нескольких дней, что неудивительно, поскольку в зависимости от pH полипоровая кислота приобретает оттенки от красного до темно-коричневого цвета. Латентный период до проявления гастроинтестинального синдрома составляет около 12 ч. Далее, к концу 1–2 сут возникают диплопия, разнонаправленный нистагм, оглушение и зрительные галлюцинации. Неврологические нарушения проходят к 4 сут (White et al., 2019). Неспецифические изменения регуляции витальных функций, признаки отека мозга и диффузная лабильность волновой активности на спонтанной электроэнцефалограмме возвращаются к референсным показателям только на 7–10 сут (Kraft et al., 1998). Лабораторно интоксикации сопровождаются легким и умеренным цитолитическим синдромом, метаболическим ацидозом, гипокалий- и гипокальциемией и явлениями почечного повреждения: повышением сывороточных концентраций мочевины, креатинина и альбуминурии (Bauer et al., 1990; Villa et al., 2013).

Подобные изменения выявляют при внутривенных (в/в), внутрибрюшинных (в/бр) и внутрижелудочных (в/ж) интоксикациях грызунов. Токсичность *per os* полипоровой кислоты для мышей относительно невысока — ЛД₅₀ = 800 мг/кг. При этом нейродепрессивные эффекты возникают уже при ее введении в дозах более 100 мг/кг и проявляются снижением мышечной силы, локомоторной активности, нарушениями темнового рефлекса и координации движений (Kraft et al., 1998).

По механизму действия полипоровую кислоту относят к ингибиторам Src-тирозин-протеинкиназы (КФ 2.7.10.2), дигидрооротатдегидрогеназы (КФ 1.3.5.2). В отношении дигидрооротатдегидрогеназы ее полуингибирующая концентрация (IC₅₀) составляет 0.5 ммоль/л (Burton, Cain, 1959; Kraft et al., 1998). Помимо этого, известно, что она проявляет свойства агентов, разобщающих окислительное фосфорилирование. Соединение обладает способностью переносить H⁺ через мембраны дыхательной цепи, минуя протонные каналы, а также может встраиваться в кристы митохон-

дрий, делая их проницаемыми для H^+ . В результате ликвидируется протонный градиент, что ведет к увеличению скорости окисления, однако фосфорилирования АДФ не происходит. Вследствие разобщения этих процессов возникает энергодефицит (Abo-Khatwa et al., 1996; Chen, Liu, 2017).

Ранее способность полипоровой кислоты влиять на обмен пуриновых оснований посредством ингибирования перечисленных ферментов рассматривали как цитостатическую в рамках онкотерапии лейкемии (Burton, Cain, 1959). Однако в отличие от аналогичного по основному механизму цитостатика — бреквинара, полипоровая кислота в дозе 100 мг/сут не оказывает у грызунов противовоспалительного действия на модели оксалонон-индуцированного отека. Наряду с отсутствием избирательности в отношении опухолевых клеток, это послужило основанием для прекращения дальнейших исследований, посвященных внедрению этого соединения в клиническую практику (Jafee et al., 1993).

Полипоровая кислота приводит нервные клетки к гибели вследствие апоптоза. Показано, что в ходе 2 сут инкубации с линиями глии, нейронов и феохромацитомы РС-12 она вызывает утрату их способности к адгезии и расщепление ДНК-активированными эндонуклеазами (Jafee et al., 1993). Тем не менее, считают, что механизм нейротоксичности полипорового терфенилхинона, опосредующий неврологические и психические изменения в ходе интоксикации, носит функциональный характер и изучен слабо (Villa et al., 2013).

Терфенил — вульпиновую кислоту — выявляют в плодовых телах Пульвероболета Равенеля (*Pulveroboletus ravenelii* (Berk. ex M.A. Curtis) Murrill), встречаемого в странах Северной Америки (Stephenson, Rundel, 1979; Duncan et al., 2003). Вульпиновую кислоту — $LD_{50} = 178$ мг/кг, мыши в/бр, также относят к группе лишайниковых, поскольку ее накапливают лишайники родов *Letharia* и *Vulpicida*. Издавна пастухи использовали их ядовитые свойства для истребления нападающих на стада хищников, закладывая лишайники в тушки животных (Вишневский, 2019; Abo-Khatwa et al., 1996). К сходным по структуре, но менее токсичным соединениям, относят хризопетраговую, лепрариновую и ризокарповую кислоты. По всей видимости, они выполняют функцию пропеллентов, подавляющих рост конкурентов лишайников за субстрат (Li et al., 2017).

Ядовитые производные пигмента флебиаруброна — усталиновую кислоту (4) и ее метаболиты, относят к основным токсинам Рядовки опаленной (*Tricholoma ustale* (Fr.) P. Kumm.) (Sano et al., 2002; Sawayama et al., 2006). Свежие базидиомы *T. ustale* в среднем содержат 4 мкг/г усталиновой кислоты и при попадании в желудок приводят к

выраженному резиноидному, или желудочно-кишечному синдрому со спазмами, рвотой и диареей (5 группа по White et al., 2019). Это один из трех видов грибов, наиболее часто вызывающих мицетизмы в Японии. Так, в период с 1989 г. по 2010 г. было зарегистрировано в общей сложности 347 пострадавших (Beuhler, 2016; Yoshioka et al., 2020). В условиях резорбтивного действия токсины *T. ustale* способны оказывать нейро- и кардиотоксические эффекты. Основные механизмы токсичности усталиновой кислоты опосредованы ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы. Концентрации, наполовину ингибирующие работу белкового переносчика в нейронах и энтероцитах свиньи, составляют 5.2 и 0.77 ммоль/л соответственно (Sano et al., 2002).

Латентный период между приемом в пищу *T. ustale* и возникновением резиноидного синдрома составляет от 30 мин до 3 ч. При тяжелых интоксикациях возникают неврологические нарушения (Yoshioka et al., 2020). Аналогично, при внутрибрюшинном введении LD_{50} у грызунов в дополнение к абдоминальному синдрому развиваются тремор, судороги. Смерть животных происходит в результате остановки дыхательных движений на высоте судорог (Sano et al., 2002).

Несмотря на то, что цитотоксические свойства терфенилов начали изучать уже в середине прошлого века, на настоящий момент отношения структура—активность данной группы соединений весьма расплывчаты (Li et al., 2017). Тем не менее, за последние 20 лет были проанализированы механизмы действия для некоторых из них. Как и полипоровая кислота, атроментин Свиноушки толстой (*Tapinella atrotomentosa* (Batsch) Šutara (= *Paxillus atrotomentosus* (Batsch) Fr.) индуцирует процессинг каспазы-3 в клетках лейкемии человека (Kim, Lee, 2009). Телефоровая кислота, пигмент Омфалота подиллюдового (*Omphalotus subilludens* (Murrill) H.E. Bigelow) и Полиозеллуса сложного (*Polyozellus multiplex* (Underw.) Murrill), проявляет свойства ингибитора пролилолигопептидазы (КФ 3.4.21.26) нейронов человека и позиционируется в качестве терапевтического средства при болезни Альцгеймера (Ju-Yeon et al., 1999). Встречаемый среди афиллофороидных грибов терферол ингибирует циклическую аденозин-3,5-монофосфатфосфодиэстеразу (КФ 3.1.4.53) (Li et al., 2017).

Пироны

В отечественных рекомендациях по лечению интоксикаций макромицетами (Мусселиус, Рык, 2002; Клинические рекомендации..., 2012) упомянут стерил-пионовый психодислептический синдром со зрительными галлюцинациями. В качестве ассоциированных с ним макромицетов при-

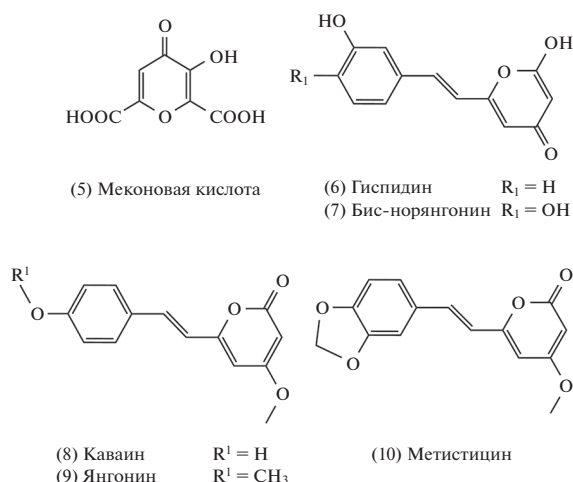


Рис. 2. Химическая структура пиранов макромицетов (5–7) и строение психоактивных кава-лактонов кустарника *Piper methysticum* (8–10) (адаптировано по: Lee, Yun, 2011).

водят Гимнопилус Юноны (*Gymnopilus junonius* (Fr.) P.D. Orton), Г. великолепный (*G. spectabilis* (Weinm.) A.H. Smith.), Стрoфарию сине-зеленую (*Stropharia aeruginosa* (Curtis) Quel.), Псилоцибе увенчанную (*Psilocybe coronilla* (Bull.) Noordel (= *Stropharia coronilla* (Bull.) Quel.), Чешуйчатку чешуйчатую (*Pholiota squarrosa* (Vahl) P. Kumm.). Среди представленных видов псилоцин был достоверно выявлен только в плодовых телах *G. spectabilis* (Hatfield, Valdes, 1978).

Данное состояние в руководствах ассоциируют с меконовой кислотой (5) — соединением класса пиранов (рис. 2). Этимология названия синдрома также подразумевает участие в токсическом процессе стирилзамещенных пиранов, или стирилпиранов (styrylpyrones).

Меконовая кислота в качестве меконата морфия выделена Ф. Сертюнером из Мака снотворного (*Papaver somniferum* L., 1753). С начала прошлого века кислоту используют в качестве аналитического маркера на присутствие алкалоидов опия в биологических жидкостях: с хлорным железом дает глубоко-красное окрашивание. Начиная с этого периода, соединению приписывают слабое наркотическое действие, что в настоящее время признают ошибочным суждением (Fairbairn, Steele, 1981). Считают, что роль меконовой кислоты, наряду с фумаровой, янтарной и другими первичными метаболитами, может состоять в образовании растворимых солей с алкалоидами. По-видимому, вследствие этого ее находят в различных биологических источниках, в том числе съедобных грибах (Schüffler, 2018). В то же время, меконовую кислоту активно используют в косметологической промышленности как ингибитор

тирозины, способствующий осветлению кожи (Kletskov et al., 2018).

Брейди с соавт. показано наличие стирилпиранов бис-норянгонина (6) и гиспидина (7) в плодовых телах *G. spectabilis* (Hatfield, Brady, 1969) и Чешуйчатке чешуйчатожирной (*Pholiota squarrosoidiposa* J.E. Lange) (рис. 2) (Brady, Benedict, 1972). Двигаясь в русле общего развития идей о соединениях пиранового ряда растительного происхождения, авторами высказано предположение, что выявленные стирилпираны также обладают и галлюциногенными свойствами. Ссылаясь на эти исследования, в ряде работ данные соединения отождествляют с психоактивными стирилпиранами Перца опьяняющего (*Piper methysticum* Forst F., 1786) (Вишневский, 2019). Последние также известны как кава-лактоны: название кустарника *P. methysticum* “kava” с полинезийского — горькое растение.

Однако гиспидин, бис-норянгонин и еще 44 стирилпирана со структурами иноскавина, интерофунгина, феллигридина и даваллиалактона к настоящему времени выявлены среди широкого списка дереворазрушающих грибов, которые не обладают галлюциногенными свойствами. Вместе с тем, среди индивидуальных соединений пиранов грибного происхождения описаны только антиоксидантная, гипогликемическая и цитотоксическая активности (Zhou, Liu, 2010; Lee, Yun, 2011).

Кава-лактоны перца действительно обладают психотропными свойствами. Опьяняющие эффекты корня растения связывают с 18 соединениями, из которых до 96% экстрагируемой безазотистой массы приходится на кавин (8), янгонин (9), метистицин (10) и 3 их производных (White, 2018). В отличие от известных стирилпиранов грибов, все психоактивные кава-лактоны *P. methysticum* содержат метокси-группу в 4 положении гетероцикла, которая представляет их общую черту (Lee, Yun, 2011). Таким образом, отсутствие галлюциногенных свойств среди известных пиранов макромицетов можно объяснить тем, что структурно они не идентичны кава-лактонам *P. methysticum*.

Тем не менее, стирилпираны грибов и кава-лактоны объединяет и много общего в строении. Логичен вопрос: есть ли сходство в проявлениях описанного мизетизма и токсического действия кавы, опосредованное общими чертами структур их биоактивных соединений? С этой позиции необходимо более детальное рассмотрение известных механизмов действия и наблюдаемых эффектов кава-лактонов.

Потребление напитка на основе порошка корня растения вызывает обратимую анестезию рта и кожи, эйфорию, седативный эффект, миорелаксацию, атаксию и ступорозный сон. Вместе с тем, в отчетах о токсическом действии *P. methysticum*

на зрительных галлюцинациях, которые приводят в качестве основного дифференциально-диагностического критерия рассматриваемого мицетизма, внимание не акцентируют, либо не упоминают (White, 2018). Таким образом, описание грибного стерил-пиронового синдрома мало соответствует состоянию, наблюдаемому в ходе токсического действия *P. methysticum*.

По мнению Шульгина (Shulgin, 1973), существует некоторая неопределенность и противоречивость в отношении ниши кава-лактонов среди психотомиметиков, которая до сих пор не разрешена. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлен довольно широкий спектр их центральных эффектов: усиление связывания лиганда с рецептором γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А, ингибирование потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов, снижение обратного захвата дофамина и норадреналина и усиление ацетилхолиновой нейротрансмиссии, возможно, из-за ингибирования ацетилхолинэстеразы (Sarris et al., 2011). По всей видимости, они могут модулировать серотониновую и каннабиноидную рецепторные системы. Важно отметить, что антагонист бензодиазепинового сайта ГАМК-рецепторов — флумазенил не ингибирует эффекты кава-лактонов, что исключает их работу через этот сайт. Аналогичным образом, μ -антагонист налоксон не влияет на биологическое действие кава-лактонов, предполагая, что опиоидные рецепторы не участвуют в реализации их эффектов (Sarris et al., 2011; White, 2018). Помимо этого, кава-лактоны оказывают выраженный депрессивный эффект в отношении активности цитохрома P_{450} и слабое ингибирование моноаминоксидазы В (Anke, Razman, 2004).

В ходе клинических испытаний кава-лактонов в качестве препаратов с анксиолитическим действием показано, что они обладают высоким риском фармакологического взаимодействия (White, 2018). Однако клинические исследования претерпели неудачу именно по причине того, что кава-лактоны *P. methysticum* обладают гепатотоксичностью (Sarris et al., 2011). Цитотоксические эффекты выявляют у гиспицина и бис-норянгонина (Li et al., 2017).

Таким образом, к общим чертам пионов растительного и грибного происхождения относят только их цитотоксичность. Наряду с этим, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие психоактивные свойства как меконовой кислоты, так и стирилпионов макромицетов. В рецензируемых зарубежных изданиях стерил-пироновый синдром среди мицетизмов не упоминают, а клинические наблюдения отсутствуют. Суммируя различные аргументы, выделение среди интоксикаций психоактивными грибами данной нозологии в отечественных источниках дис-

кутабельно и остается на уровне необоснованных допущений.

Терпеновые соединения

Терпеновые соединения составляют обширную и разнообразную группу ненасыщенных углеводородов — производных изопрена (2-метилбутадиен-1,3). Их, совместно со стероидами, относят к неомыляемым липидам. Структурно терпеновые соединения делят на димеры (монотерпены), тримеры (сесквитерпены) или полимеры (поли-терпены) изопрена, и их кислородные производные — терпеноиды: спирты, альдегиды и кетоны. Монотерпены из макромицетов, в отличие от растений, не выделены. Грибы продуцируют токсичные метаболиты с изопреновыми включениями, которые иногда рассматривают отдельно от терпенов. Так, производные лизергиновой кислоты содержат присоединенные к индолу триптамина изопреновые звенья, а меротерпеноиды — сесквитерпеноидный фрагмент совместно с поликетидом (Abraham, 2011).

Считают, что макромицеты способны вырабатывать некоторые соединения подобной структуры в ходе реализации антифидантной защиты, запускаемой после механического повреждения. Формально такой подход к продукции вторичных метаболитов, которые не участвуют в процессах ауторепарации, может соответствовать процессу токсинообразования. По такому принципу в базидиомах накапливаются сесквитерпены группы лактарана: бленнины А и D Рыжика соснового (*Lactarius deliciosus* (L.) Gray), лактарорурфин и фурандиол Груздя горького (*L. rufus* (Scop.) Fr.) (Chen, Liu, 2017).

В настоящее время идентифицировано более 200 цитотоксичных терпенов макромицетов, ядовитые свойства которых значимы для человека в различной степени. Цитотоксичность одних служит препятствием дальнейших разработок в качестве антибактериальных и антифунгицидных средств. Примерами могут служить кринипеллины Кринипеллиса шероховатого (*Crinipellis scabellae* (Alb. et Schwein.) Murrill (= *Crinipellis stipitaria* (Fr.) Pat.)), гемимицины Гемимицены кукушечной (*Hemimycena cucullata* (Pers.) Singer), стриатины Бокальчика полосатого (*Cyathus striatus* (Huds.) Willd.). Так, токсичность последних при внутрибрюшинном введении мышам варьирует от 60 до 110 мг/кг. К основным ограничениям применения других соединений данного класса в рамках химиотерапии относят индуцируемые ими специфические формы токсического процесса. Примером могут служить проонкогенные в тесте Эймса цитотоксиканты маразминовая кислота ($\text{LD}_{50} = 15\text{--}30$ мг/кг, мыши в/бр) и мерлидиалы, первоначально выделенные из Беоспоры мышехвостой (*Baeospora myosura* (Fr.) Singer) и Флебии дрожа-

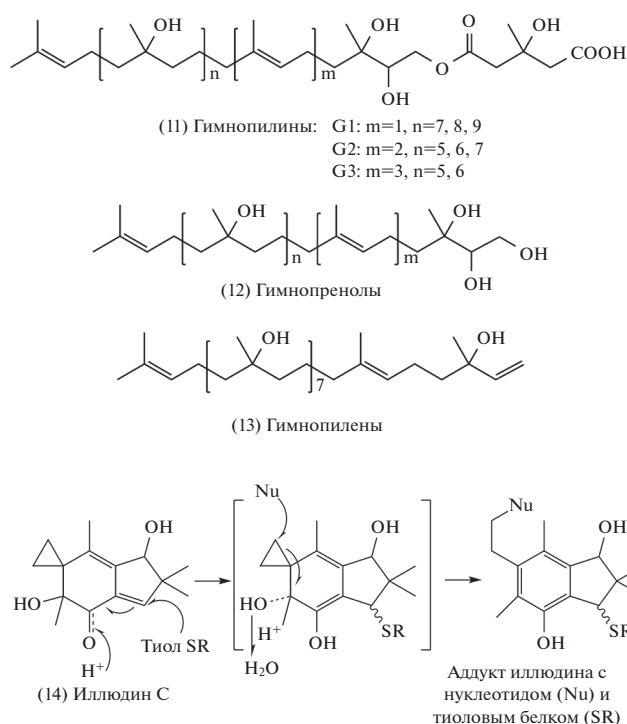


Рис. 3. Химическая структура олигоизопреноидов (11–13) и механизм образования иллидинами белково-нуклеиновых аддуктов на примере процесса алкилирования иллидина С (14) (адаптировано по: Yin et al., 2019).

шей (*Phlebia tremellosa* (Schrad.) Nakasone ex Burds.) соответственно (Sterner, Anke, 1995). Значимые для клинических токсикологов терпены грибов представлены в группах олигоизопреноидов, сескви- и тритерпенов, а также трихотеценов.

Олигоизопреноиды

В рассмотренных выше *G. spectabilis* и *G. junonius*, которые вызывают зрительные галлюцинации, наличие псилоцибина было подтверждено только в базидиомах, собранных в Европе и Северной Америке (Hatfield, Valdes, 1978). Вместе с тем, в азиатских популяциях макромицетов (вид *G. junonius* широко известен в Японии как “ohwaraitake” — гриб большого смеха) триптамины не выявляют (Kayano et al., 2014; Lee et al., 2020).

Установлено, что *G. spectabilis* и *G. junonius* содержат в качестве минорных компонентов 3 вида олигоизопреноидов: гимнопилины (11), гимнопренолы (12) и гимнопилены (13). Структурно перечисленные соединения можно охарактеризовать как ациклические полиоксигенированные непредельные жирные кислоты и спирты, содержащие от 9 до 12 изопреновых звеньев (рис. 3). Хотя известные механизмы действия олигоизо-

преноидов *Gymnopilus* на нервную систему млекопитающих не могут полностью объяснить возникновение неконтролируемого смеха, галлюциногенное действие азиатских популяций ассоциируют именно с ними (Findlay, He, 1991; Kim et al., 2012).

Ранее, с этими соединениями связывали горький вкус представителей рода *Gymnopilus*. В дальнейшем оказалось, что гимнопилины способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и проявлять цитотоксические свойства в отношении нервных клеток. При оценке посттетанического ответа доказана их способность к деполяризации двигательных нейронов переднего рога спинного мозга (Tanaka et al., 1993). Выявлено, что гимнопилины в концентрации $IC_{50} = 30$ мкмоль/л активируют везикулярный транспорт Ca^{2+} через систему G_q –фосфолипаза С. В мотонейронах первого порядка, мантийных глиоцитах и лейкоцитах спинального ганглия крыс этот механизм приводит к повышению концентрации иона Ca^{2+} в цитоплазме (Miyazaki et al., 2012). В данном исследовании также отмечено, что олигоизопреноиды активируют цАМФ-зависимый каскад. На клетках феохромоцитомы РС12 показано, что помимо мобилизации внутриклеточного пула Ca^{2+} , гимнопилины ингибируют работу никотинчувствительных ацетилхолиновых рецепторов в ответ на введение полных агонистов — $IC_{50} = 15$ мкмоль/л. При этом в зависимости от структуры активность соединений с $m = 2$ увеличивается в следующем порядке: $n = 7 < n = 6 < n = 5$ (Kayano et al., 2014).

Помимо центрального действия, олигоизопреноиды обладают выраженными гемодинамическими эффектами. Установлено, что на изолированных препаратах аорты крыс сумма гимнопилинов в концентрациях более 0.1 мг/кг оказывает вазодилатирующее действие. На организменном уровне (анестезированные крысы) они проявляют положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты. Кроме этого, их внутривенное введение в дозах 5 и 50 мг/кг повышает среднее артериальное давление в 1.4 и 1.7 раз соответственно. С учетом кинетики и содержания токсина в *G. spectabilis* — 5 мг/г сухой массы, полагают, что его уровни в плазме будут достигать гипертензивных концентраций при потреблении человеком массой 60 кг 30 г высушенных плодовых тел (Nishio et al., 2012).

Таким образом, к настоящему времени показано, что гимнопилины и родственные им соединения обладают центральным н-холинолитическим действием и гипертензивным эффектом. Тем не менее, выясненных механизмов недостаточно для полноценного суждения о психодислептическом процессе, который ассоциирован с псилоцибин-негативными популяциями *Gymnopilus*. По-

этому их дальнейшее изучение остается открытой проблемой (Miyazaki et al., 2012).

Сесквитерпены

В странах Океании, Юго-Восточной Азии и Северной Америки к значимым в токсикологическом отношении относят несколько видов рода *Omphalotus*: Омфалот иллюдовый (*Omphalotus illudens* (Schwein.) Bresinsky et Besl), *O. гуепиниообразный* (*O. guepiniformis* (Berk.) Neda) и *O. японский* (*O. japonicus* (Kawam.) Kirchn. et O.K. Mill.) (French, Garrettson, 1988; Aoki et al., 2020; Dai et al., 2020). Интересно отметить, что перечисленные макромицеты обладают биолюминесцентными свойствами, поэтому в англоязычных изданиях в качестве их обиходного названия используют оборот “jack-o-lantern mushroom” — блуждающий огонек. Резиноидный синдром вследствие интоксикации данными видами ассоциирован с производными иллюдиновой кислоты: иллюдинами, иллюданами, протоиллюданами и иллюдаланами (Yokoama, Gonmori, 2009; Beuhler, 2016). По всей видимости, обитающий в наших причерноморских краях *O. масляный* (*O. olearius* (DC.) Singer) также содержит токсины подобного рода.

Несмотря на относительно доброкачественное течение описанных интоксикаций, сесквитерпены иллюдинового типа *Omphalotus* проявляют выраженную цитотоксичность в условиях резорбции. Полулетальная доза для крыс наиболее ядовитого среди них — иллюдина С (14) составляет 15.6 мг/кг при в/в и 30 мг/кг при в/бр введении (рис. 3). Цитотоксичность производных иллюдиновой кислоты опосредована их алкилирующими свойствами при взаимодействии с ДНК и белками. Так, иллюдины М, S и С проявляют апоптотическую активность в отношении клеток рака легкого A549 — $IC_{50} = 0.22, 0.069, 0.36$ мкмоль/л соответственно (McMorris et al., 2003).

Механизмы резорбтивного действия иллюдинов изучены достаточно подробно в связи с тем, что в течение достаточно продолжительного времени их исследовали в рамках химиотерапевтических средств. Так, при помощи модификации иллюдина S получен препарат ирофульвен. В ходе клинических испытаний ирофульвен в отношении злокачественных новообразований яичников и немелкоклеточного рака легких оказался более эффективен в сравнении с такими известными соединениями как митомицин, цисплатин и паклитаксел (McMorris et al., 1990).

Иллюдины в организме млекопитающих подвержены реакции токсификации в ходе окисления простагландинредуктазой $PTGR_1$ (КФ 1.3.1.48) и НАДФ-зависимой алкенальной оксидоредуктазой (КФ 1.3.1.74). Образующий активный метаболит легко реагирует в бесклеточных системах при

физиологическом диапазоне pH с аденином и гуанином ДНК, тиоловыми нуклеофилами, такими как серосодержащие пептиды и амины. Среди особенностей иллюдинов следует обратить внимание на наличие двух различных по реакционным предпочтениям участков. Наличие этих центров может приводить к связыванию одной молекулой токсина нуклеотида и белка в непосредственной близости (Le et al., 2019). При этом внутримолекулярная перегруппировка электронов способствует образованию двойных нуклеин-белковых аддуктов, которые отличает большая стабильность в сравнении с соединениями токсина с одной из молекул (рис. 3).

В процессе алкилирования серосодержащих молекул высока вероятность ингибирования тиолсодержащих ферментов. Считают, что алкогольдегидрогеназа, глутатионредуктаза и рибонуклеозидтрифосфатредуктаза наиболее чувствительны к иллюдинам (Le et al., 2019). Заслуживает внимания нарушение токсинами работы алкогольдегидрогеназы I типа, которое ведет к снижению синтеза оксида азота (II). Так, иллюдин С ингибирует в активированных бактериальным липополисахаридом макрофагах продукцию NO со значением $EC_{50} = 31.4$ мкмоль/л, что отчасти объясняет его противовоспалительные эффекты (Chen, Liu, 2017).

Образуя карбонильные аддукты с сульфидными группами цистеина и глутатиона, иллюдины также выступают в качестве прооксидантов. Перечисленные биологически активные молекулы, наряду с ингибируемыми ферментными системами, играют ключевую роль в поддержании антиоксидантного и кислотно-основного равновесия в тканях (McMorris et al., 1990). Для некоторых разветвленных иллюдинов и иллюданов этот процесс можно рассматривать как токсификацию, поскольку в ходе него образуется α -, β -ненасыщенный кетон. Последний обладает высокой реакционной способностью и ведет к вторичному повреждению (Yin et al., 2019).

За последние 10 лет список сесквитерпенов на основе иллюдиновой кислоты был расширен за пределы рода *Omphalotus* в рамках концепции “drug discovery”. Они выявлены среди макромицетов рода *Coprinopsis*: иллюдины I, I₂ и J₂ — из культур Копринописиса епископального (*Coprinopsis episcopalis* (P.D. Orton) Redhead, Vilgalys et Moncalvo), копринастатин и иллюдан-иллюдановые димеры бовистолы — из плодовых тел К. Строссмайера (*C. strossmayeri* (Schulzer) Redhead, Vilgalys et Moncalvo), дигидрогранулоинден — из культур К. пепельного (*C. cinerea* (Schaeff.) Redhead, Vilgalys et Moncalvo) (Aoki et al., 2020; Dai et al., 2020). Терпены иллюданового типа — эхинолактоны выделяют из культуральной жидкости афиллофороидного гриба Эхинодентииел-

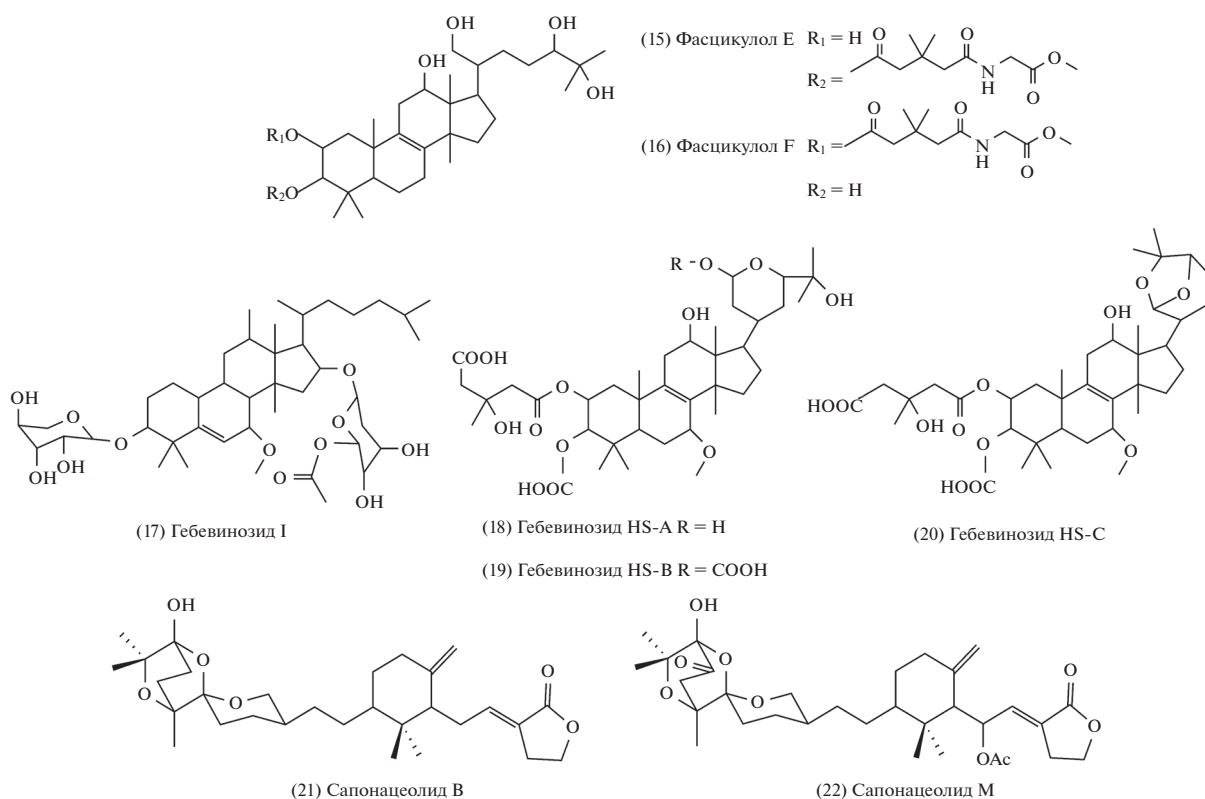


Рис. 4. Химическая структура ядовитых тритерпенов со скелетами ланостана (15–20) и сапонацеолида (21, 22) (адаптировано по: Fujimoto et al., 1992; Yin et al., 2014).

лума японского (*Echinodontiellum japonicum* (Imazeki) S.H. He et Nakasone) (Chen, Liu, 2017). По всей видимости, токсикологическое значение перечисленных видов ограничено отсутствием у них пищевой ценности и своеобразным габитусом.

Тритерпены

Тритерпены и их производные состоят из 6 изопреновых единиц и представлены моно-, ди-, три-, тетра- и пентациклическими углеводородами. К настоящему времени из высших грибов выделены соединения со скелетами ланостана, эргостана, кукурбитана и сапонацеолида. Ядовитые полициклические тритерпены со скелетом ланостана встречаются среди макромицетов рода *Hypholoma* и *Hebeloma*, а сапонацеолида — среди представителей рода *Tricholoma* (рис. 4).

Отравления Опенком серно-желтым (*Hypholoma fasciculare* (Huds.) P. Kumm.) и Ложноопенком кирпично-красным (*H. lateritium* (Schaeff.) P. Kumm.) приводят к обезвоживанию вследствие интенсивного гастроинтестинального синдрома. Помимо этого, их токсическое действие сопровождается парезами мышц и нарушениями зрения (Shi et al., 2011; Chuluunbaatar et al., 2019). По-

лагают, что токсины перечисленных видов могут быть одной из значимых причин гибели пациентов, которым был поставлен диагноз резиноидного синдрома (Yokoyama, Gonmori, 2009; Beuhler, 2016). В этой связи *H. fasciculare* и *H. lateritium* относят к смертельно ядовитым видам (Бадалян, 1998).

Токсичность сухого остатка водно-метанольного экстракта *H. fasciculare* составляет $LD_{50} = 500$ мг/кг, мыши в/бр (Suzuki et al., 1983), по другим данным — $LD_{50} = 243.3$ мг/кг, $LD_{100} = 250$ мг/кг, мыши в/бр (Бадалян, 1998). При этом наблюдают дозо-зависимые гастроинтестинальные, гемолитические и нейротоксические эффекты с различными латентными периодами. В пределах базидиом токсическими свойствами обладают ланостановые тритерпены фасцикулолы, сесквитерпен со скелетом кариофиллана наематолон, порообразующий протеин фасцикуларелизин (35.5 кДа). Производные фасцикулола и кариофиллана также обнаруживают в составе базидиом *H. lateritium* (Chuluunbaatar et al., 2019). В связи с тем, что фасцикуларелизин ($LD_{50} = 0.5$ мг/кг, крысы в/в) подвержен в желудке протеолизу и термолабилен, а полулетальная доза нематолона значительно превышает 225 мг/кг (мыши в/бр), ядовитые свойства перечисленных видов связывают исключительно с фасцикулолами (Sterner, Anke, 1995).

С момента первой идентификации в макромицетах тритерпенов со структурой фасцикулолов (Ikeda et al., 1977) их список был значительно расширен. В настоящем среди *Hypholoma* известны фасцикулолы А–М, фасцикуловые кислоты А–С, фасцикулароны А, В (Abraham, 2011; Yin et al., 2019). Вместе с тем, список ядовитых фасцикулолов остается прежним. Он ограничен изомерами Е (15) – ЛД₅₀ = 168 мг/кг, и F (16) – ЛД₅₀ = 30–50 мг/кг, мыши в/бр (Suzuki et al., 1983), а также минорными изоформами Н и I, которые проявляют цитотоксичные свойства в отношении клеток глиомы U87 и нефроцитов (Shi et al., 2011). В ходе моделирования интоксикаций гибель животных от фасцикулолов Е и F возникает в результате паралича дыхательной мускулатуры. При этом наблюдают дозозависимые гастроинтестинальные, гемолитические и нейротоксические эффекты с различными латентными периодами. Также в ходе морфологических наблюдений отмечают выраженные дистрофические изменения в печени и почках (Suzuki et al., 1983).

Помимо рассматриваемых токсинов, остальные фасцикулолы, фасцикулароны и фасцикуловые кислоты малоядовиты в отношении млекопитающих. Им приписывают роль ингибиторов роста растений. В этой связи остается актуальным вопрос выяснения механизма действия и ключевых структурных особенностей токсичных фасцикулолов Е и F, придающих ядовитые свойства только им среди целой группы тритерпенов (Chen, Liu, 2017).

Среди ланостановых тритерпенов со структурой гебевинозида к ядовитым относят изоформы I (17), HS-A (18), -B (19) и -C (20). Токсичные гебевинозиды выделяют из базидиом Гебеломы виносифиллумной (*Hebeloma vinosophyllum* Hongo) (Fujimoto et al., 1986) и Г. раздетой (*H. spoliatum* (Fr.) Gillet). Так, *H. spoliatum* содержит HS-A, -B и -C в количестве 1.1, 0.71 и 0.02% от сухой массы соответственно (Fujimoto et al., 1992). Помимо этого, HS-A присутствуют в Г. клейкой (*H. crustuliniforme* (Bull.) Quél.) и Г. горчичной (*H. sinapizans* (Paulet) Gillet), которые встречаются и в нашей стране (Yin et al., 2019). Как правило, токсическое действие перечисленных видов ассоциировано только с резиноидным синдромом с коротким латентным периодом. Однако в ходе интоксикаций с летальным исходом описаны судороги с исходом в кому (Price, 1927; White et al., 2019).

Гебевинозиды содержат углеводный компонент и гликозидную связь, необходимые для их нейротоксичности. Поэтому их иногда рассматривают как гликозиды макромицетов (Chen, Liu, 2017). Экспериментально показано, что токсичность гебевинозидов I, HS-A, -B и -C варьирует мало и составляет ЛД₅₀ = 100 мг/кг, мыши в/бр. Полагают, что механизм их действия опосредо-

ван нарушением возбудимости тканей за счет ингибирования Na⁺/K⁺-переносчика. Интоксикации веществами в полулетальных дозах сопровождаются депрессией мышечной силы и развитием атонической комы. Также соединения вызывают расслабление изолированной тонкой кишки, сокращенной путем обработки ацетилхолином или хлористым барием (Fujimoto et al., 1992).

Тритерпены позиционируют в качестве одной из возможных причин рабдомиолиза, наблюдаемого при отравлениях некоторыми грибами. Вследствие интоксикаций макромицетами выделяют ранний (3А) и отсроченный (3В) рабдомиолиз (White et al., 2019). В качестве этиологического фактора раннего рабдомиолиза, описанного на территории Азии, приводят *Russula subnigricans* Hongo, токсины которой в настоящее время точно не определены. Возможной причиной могут быть циклопропенкарбоновая кислота (ЛД₅₀ = 2.5 мг/кг, мыши в/бр), которую встречают в базидиомах в виде циклопропилацетилкарнитина, и хлорированные фениловые эфиры руссофелины А–F (Yin et al., 2019).

В результате работы, выполненной группой китайских исследователей, была выявлена причина рабдомиолиза на европейской территории континента. В ходе исследования из неполярной фракции экстракта Рядовки землистой (*Tricholoma terreum* (Shaeff.) P. Kumm.) выделены шестнадцать индивидуальных соединений: терреолиды А–F и сапонацеолиды Н–Р. Среди них токсичностью обладают сапонацеолиды В (21) и М (22) – ЛД₅₀ = 88.3 и 63.7 мг/кг, мыши в/бр соответственно. Содержание изоформ В и М в сухой массе базидиом *T. terreum* составляет 414 и 184 мг/кг соответственно, а количество всей суммы сапонацеолидов достигает 1.3 г/кг. Гибель животных при введении веществ в полулетальных дозах сопряжена с судорогами, морфологически наблюдают острое повреждение почек на фоне массивного рабдомиолиза (Yin et al., 2014).

Однако не у всех исследователей однозначное мнение относительно полученных результатов. Аргументируя тем, что *T. terreum* издавна относили к съедобным видам, считают, что модель интоксикации не отражает действительности, поскольку в эксперименте был использован термически не обработанный экстракт (Davoli et al., 2016). Вместе с тем, известно, что потребление сырых плодовых тел даже съедобных видов способно приводить к повышенным значениям креатинкиназы (Nieminen et al., 2005). Также Даволи с соавт. (Davoli et al., 2016) выражают сомнение насчет стабильности рассматриваемых тритерпенов. В ответ на указанные возражения в отношении результатов исследования, авторы последнего на-

стаивают на валидности полученных данных (Yin et al., 2016).

Кроме этого, высказано предположение, что базидиомы *T. terreum* могли быть неверно идентифицированы. Вид *T. terreum* крайне вариабелен и обладает большой экологической пластичностью. Описано несколько видов рядовок, сходных с *T. terreum*, но отличающихся друг от друга наличием или отсутствием частного покрывала и различиями в строении пилеипеллиса: Рядовка байковая (*Tricholoma gausapatum* (Fr.) Quél.), Р. белоземлистая (*T. leucoterreum* Mariotto et Turetta) и Рядовка мышьяная (*T. myomyces* (Pers.) J.E. Lange). Европейские микологи (Christensen, Neilmann-Clausen, 2013) считают, что вышеперечисленные таксоны составляют один вид. Вместе с тем, ядовитые свойства представителей, считавшихся ранее самостоятельными видами, могут различаться.

После выхода в свет работ Бедри с соавт. (Bedry et al., 2001; Bedry, Gromb, 2009), рабдомиолиз-ассоциированным видом также считают Р. зеленую (*T. equestre* (L.) P. Kumm. (= *Tricholoma auratum* Gillet)). В работах представлена серия клинических наблюдений, ассоциированных с *T. equestre* и произошедших в Аквитании (Франция) начиная с 1992 г. Серия включает 12 случаев, 3 из которых — с летальным исходом. Также с *T. equestre* связывают 3 случая в Польше (Chodorowski et al., 2003; Klimaszyk, Rzymiski, 2018).

Ассоциируемые с *T. equestre* интоксикации сопровождаются латентный период от 1 до 3 сут. Далее выявляют повышенную утомляемость, мышечную слабость и миалгии в области бедер. Слабость усиливается в течение последующих 4 сут, возникают скованность в ногах, миоглобинурия. В половине случаев токсическому действию *T. equestre* сопутствуют эритема лица, тошнота, которая не доходит до рвоты, и обильное потоотделение. Уровень креатинкиназы в плазме достигает 200 тыс. МЕ/л. В большинстве наблюдений разрешение симптомокомплекса происходит в течение 15 сут. Предвестниками неблагоприятного течения интоксикации среди погибших пациентов выступают нарастание одышки, лихорадка, почечной и сердечной недостаточности. Неблагоприятное течение интоксикации сопровождается гиперкалиемией и острым миокардитом (Chodorowski et al., 2003; Bedry, Gromb, 2009).

Опровергающим аргументом можно считать то, что в исследовании на людях никаких побочных эффектов *T. equestre* не обнаруживают (Klimaszyk, Rzymiski, 2018). К достоинствам исследования следует отнести использование идентифицированных с помощью молекулярных инструментов образцов. Однако в данной работе токсичность оценивали после однократного потребления. В то же время, описанные случаи интоксикаций возникали вследствие нескольких эпизодов употребления в

пищу в течение как минимум нескольких дней подряд.

На данный момент в нашей стране пока не выявлено ни одного случая рабдомиолиза, связанного с *T. equestre*. В этой связи не акцентируют внимание на ее ядовитые свойства и не исключают из съедобных видов (Вишневский, 2019).

С учетом четко отграниченных территорий, на которых возникают данные интоксикации, то есть эндемичности, не могут быть полностью исключены гипотезы идиосинкразических реакций, генетической предрасположенности и ядовитых паразитов грибов. Предполагают, что ответственные за рабдомиолиз плодовые тела могли быть заражены паразитирующими на грибах миксомицетами (микромицетами), которые продуцируют цитохалазин В — токсин, способный вызывать поражение мышечных волокон (Klimaszyk, Rzymiski, 2018).

Трихотецены

Трихотецены традиционно считают токсинами микромицетов, однако их встречают и среди высших грибов. Исторически интерес к изучению трихотеценов предопределен их значением в качестве контаминантов пищи (Медицинская токсикология..., 2012), строительных материалов и систем кондиционирования воздуха (Smoragiewicz et al., 1993). Оказываемый трихотеценовыми микотоксинами токсический эффект сложен и зависит от конкретных точек приложения механизмов действия индивидуальных соединений, попавших в организм человека (Shifrin, Anderson, 1999; Wu et al., 2017).

Среди базидиомицетов трихотецены в качестве минорных метаболитов выявляют в плодовых телах *G. junonius*. Однако самостоятельное токсикологическое значение им не отводят (Lee et al., 2020). Токсикологически значимым продуцентом трихотеценов среди аскомицетов считают Подострему оленероговую (*Podostroma cornu-damae* (Pat.) Boedijn (≡ *Trichoderma cornu-damae* (Pat.) Z.X. Zhu et W.Y. Zhuang) сем. Нуротецеасеae). Летальные отравления стромами этого вида описаны на территориях Австралии, Китая, Кореи, Японии и о. Ява (Saikaw et al., 2001; Kim et al., 2016; Choe et al., 2018). Вследствие выраженности токсического эффекта, некоторые исследователи считают *P. cornu-damae* самым ядовитым видом среди известных макромицетов (Beuhler, 2016).

Интоксикации стромами *P. cornu-damae* классифицируют как токсическое действие трихотеценов (4D). Этот вид считают достаточно редким в ареале обитания и хорошо дифференцируемым относительно представителей с пищевой ценностью. Вследствие этого, отравления ими встречаются редко. Например, в Японии с 1983 г. по 2008 г.

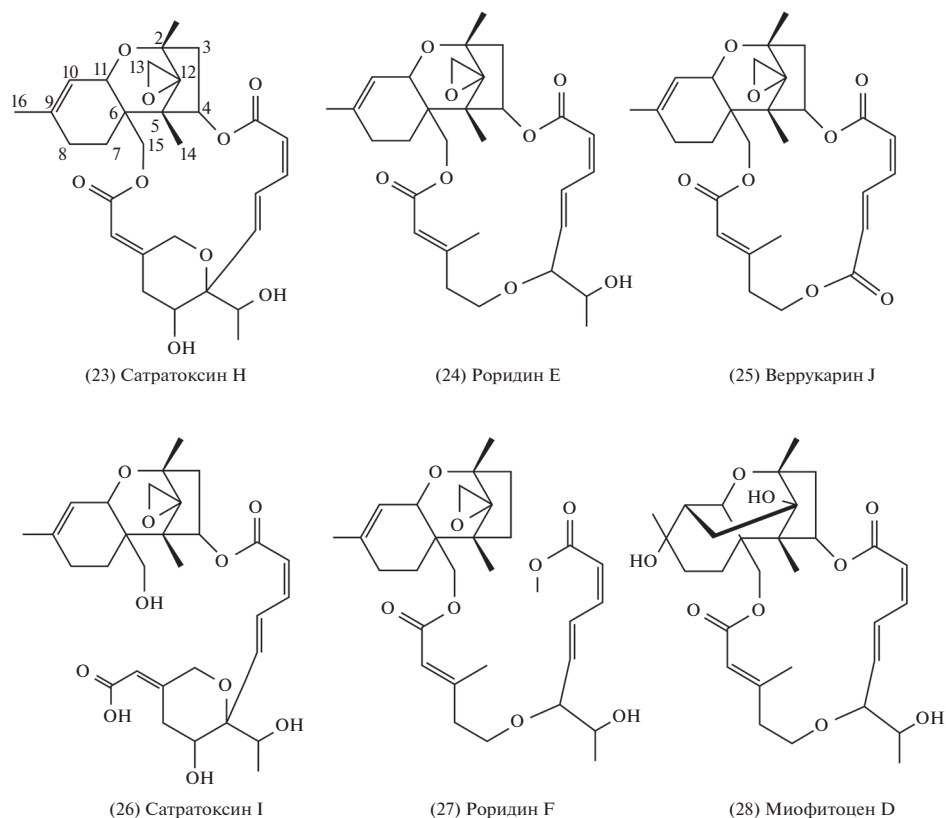


Рис. 5. Химическая структура трихотеценов *P. cornu-damae* (адаптировано по: Choe et al., 2018; Lee et al., 2018).

описано всего 13 случаев с 3 смертельными исходами (Lee et al., 2018). Токсическое действие *P. cornu-damae* ассоциируют с ошибочным сбором их стром вместо видов рода *Cordyceps* или примордиев плодовых тел *Ganoderma lucidum*, потребляемых населением в лечебных целях. Известны случаи криминальных отравлений (White et al., 2019).

Выявляемые в стромах *P. cornu-damae* трихотецены проявляют выраженные ядовитые свойства: сатратоксин Н (23) – ЛД₅₀ = 0.5–1.23 мг/кг, крысы в/бр; роридин Е (24) – ЛД₅₀ = 10 мг/кг, мыши в/бр; ЛД₅₀ = 55 мг/кг, мыши п/о; ЛД₅₀ = 17.3 мг/кг – кролик п/о; веррукарин J (25) – ЛД₅₀ = 0.5–0.7 мг/кг, мыши в/бр (The Merck index..., 2006; McCormick et al., 2011). Из чистых культур этого аскомицета также выделяют менее токсичные сатратоксин I (26), роридин F (27) и миофитоцен D (28) (Lee et al., 2018).

Токсины данного класса относят к поликетидам (Shifrin, Anderson, 1999), также их классифицируют как соединения сесквитерпенового ряда (Lee et al., 2020). Токсины *P. cornu-damae* относят к трихотеценом типа D, которые характеризует наличие эфирного макроцикла C₄–C₁₅ относительно 12,13-эпокситрихотец-9-енового ядра (рис. 5). Как правило, соединения подобной структуры более токсичны в сравнении с простыми трихотецено-

ми типа А–С (McCormick et al., 2011). Необходимыми условиями их токсичности считают наличие двойной связи между атомами C₉–C₁₀, эпоксида при C₁₂–C₁₃-положении, а также макроцикла. Так, гидроксирование C₁₂ снижает токсичность ридина Е более чем в 1000 раз, а незамкнутый макроцикл роридина F и сатратоксина I делает их неактивными в отношении линий раковых клеток (Zhu et al., 2020).

Клинически отравления *P. cornu-damae* дублируют проявления микотоксикозов по типу алейкии. Описывают раздражающее действие аском на слизистую ротовой полости (Kim et al., 2016). Латентный период до начальных проявлений со стороны пищеварительной системы варьирует от 1 до 3 ч: отмечают тошноту, рвоту, диарею, повышенную температуру тела и обезвоживание (White et al., 2019). При отсроченной госпитализации последнее перетекает в гипотензию, олигурию и синдромы нарушенного сознания. Со стороны кожных покровов наблюдают мелкие кровоизлияния и петехиальную сыпь, пластинчатую десквамацию кожи ладоней, стоп, лица и алопецию. Тяжелые степени интоксикации характеризуют поражения всех органов и систем (Mogi et al., 2003).

Ключевые лабораторные изменения сопряжены с поражением костного мозга, нарушениями энергообмена, метаболизма, органоспецифической токсичности индивидуальных соединений. В ходе диагностических мероприятий наблюдают панцитопению, повышение трансаминаз, азотемию, изменения кислотно-основного и водно-электролитного балансов (Jang et al., 2013). Описаны случаи агранулоцитоза, рефрактерного к лечению гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Mogi et al., 2003). У пациентов в течение недели прогрессируют нарушения свертывающей системы крови, иммунитета — снижается устойчивость к инфекционным осложнениям. Вследствие этого они подвержены массивным кровотечениям и сепсису (White et al., 2019).

Описанные летальные исходы опосредованы множественной органной дисфункцией на фоне инфекционных и тромботических осложнений. В ходе аутопсии выявляют синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, атрофию нервной ткани, жировое перерождение печени, почек, сердца (Saikaw et al., 2001; Mogi et al., 2003). Примечателен случай гибели пожилого мужчины вследствие геморрагического некроза легкого после потребления отваренных плодовых тел (Jang et al., 2013). Аналогичные проявления описаны при “синдроме больного здания” вследствие ингаляции трихотеценовых микотоксинов (Smoragiewicz et al., 1993). По всей видимости, в данном случае помимо перорального присутствовал ингаляционный путь поступления, который мог быть реализован в ходе термической обработки ядовитого гриба.

При проведении биологических проб очищенных субстанций рорицина Е, веррукарина J и сатратоксина H на грызунах обнаруживают изменения, аналогичные клиническим проявлениям. Течение интоксикации у животных характеризуют кахексия и геморрагический синдром. В месте введения токсинов возникают воспаление и раздражение. Как при внутрижелудочном, так и парентеральном введении у крыс и цыплят возникают эрозивно-язвенные изменения тонкого и толстого кишечника. Наблюдают транслокацию за пределы энтерогематического и лимфатического барьеров в норме непроницающих ^{14}C -маннитола и условно-патогенной микрофлоры (Wu et al., 2017).

При интраназальной аппликации рассматриваемых соединений морфологически обнаруживают гибель обонятельных окончаний. При введении веществ в дозе ЛД₅₀ прослеживают массивную гибель нейронов, в большей степени мозжечка (McCormick et al., 2011). Со стороны кроветворной системы основными мишенями выступают гематопоезические предшественники и иммунокомпетентные клетки. Показано,

что обнаруживаемые в плазме продукты расщепления ДНК происходят преимущественно из белых ростков крови и костного мозга. В результате выраженности повреждений пролиферирующих клеток костного мозга, селезенки, тимуса и лимфатических узлов трихотецены описывают как соединения с “радиомиметическим” эффектом (Smoragiewicz et al., 1993).

Трихотецены относят к ингибиторам синтеза белка и алкилирующим агентам. В частности, токсины типа D нарушают процесс инициирования трансляции, препятствуя образованию пептидной связи в пептидилтрансферазном центре 60S субъединицы рибосом (Shifrin, Anderson, 1999). Токсины оказывают множественное алкилирующее действие, образуя аддукты с ДНК, РНК и белками. Так, связывание тиоловых групп белков происходит преимущественно за счет 12,13-эпоксида в составе их ядра (McCormick et al., 2011). Поскольку введение различных органических меркаптанов не снижает их цитотоксичности, считают, что они проявляют избирательность в отношении лишь некоторых дисульфидных групп белков. Так как трихотецены не ингибируют ДНК- и РНК-полимеразы *in vitro*, подавление сборки нуклеиновых полимеров считают процессом вторичным в отношении снижения экспорта функционально-активных протеинов. Снижение ядерного экспорта белков и матричной РНК индуцирует через митоген-активируемую протеинкиназу опосредованные каспаза-3 и -9 апоптоз и аутофагию. Также развитию клеточной гибели способствует выраженный прооксидантный эффект токсинов, который, инициируя повреждение биологических мембран и ферментных систем, истощает клеточный ресурс репарации (Wu et al., 2017).

Вследствие перечисленных биохимических изменений также возникают снижение интенсивности всех видов обмена и специальные формы токсического процесса. Тем не менее, предпосылки для фатальных осложнений создает токсическое действие трихотеценов в отношении органов гемопоэза и иммунитета.

В зависимости от дозы, трихотецены могут быть как иммунодепрессантами, так и иммуностимуляторами. Высокие дозы токсинов приводят к быстрому началу вакуолизации лейкоцитов, в то время как низкие — способствуют экспрессии набора цитокинов *in vitro* и *in vivo*. Ряд авторов связывают это с дозозависимой направленностью модуляции работы трихотеценами внеклеточных сигнал-регулирующих киназ ERK1 и 2 (Shifrin, Anderson, 1999; McCormick et al., 2011). Ингибирование последних препятствует активации наивных Т-клеток и опосредует изменение конформации F-актина макрофагов, тем самым снижая интенсивность фагоцитоза патогенных микроор-

ганизмов. Снижение сопротивляемости вследствие иммунотоксичности трихотеценов показано на животных в отношении целого ряда патогенных и условно-патогенных вирусов, бактерий и микромицетов (Wu et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные группы цитотоксичных и галлюциногенных безазотистых органических соединений неоднородны по своему составу. Однако их объединяет то, что они — этиологический фактор мицетизмов. Анализ литературы, посвященной безазотистым токсинам макромицетов, показывает, что данная область исследований, за редким исключением, остается малоосвоенной. Велик разрыв между перечнем соединений, ассоциируемых с конкретной серией интоксикаций, и списком изученных в токсикологическом отношении веществ. Вместе с тем, роль некоторых из них в формировании патологических процессов дискутабельна и требует пересмотра.

Системное исследование этих вопросов может послужить теоретической основой в разработке методов диагностики и средств терапии, а также направлений дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи при мицетизмах. Помимо этого, глубокое понимание процессов, реализуемых безазотистыми токсинами, представляет прочный фундамент для исследований веществ подобного рода в качестве фармакологических агентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бадалян С.М. Биологические особенности некоторых базидиальных макромицетов (морфология, экология и физиологическая активность): Автореф. дис. ... докт. биол. наук: Ереван: Институт ботаники НАН РА, 1998. 52 с.
- Вишневский М.В. Ядовитые грибы России. М.: Проспект, 2019. 448 с.
- Медицинская токсикология. Национальное руководство / Ред. Е.А. Лужников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 748.
- Магазов Р.Ш., Степанов А.В., Чепур С.В., Савельев А.П. Токсины биологического происхождения: природа, структура, биологические функции и диагностика / Ред. Р.Ш. Магазов. Уфа: Башкирская энциклопедия, 2019. 352 с.
- Мусселиус С.Г., Рык А.А. Отравления грибами. М.: ООО Демидург-АПТ, 2002. 310 с.
- Abo-Khatwa A.N., Al-Robai A.A., Al-Jawhari D.A. Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse liver mitochondria // Nat. Toxins. 1996. V. 4. № 2. P. 96–102.
- Abraham W.-R. Bioactive sesquiterpenes produced by fungi are they useful for humans as well // Curr. Med. Chem. 2001. V. 8. № 6. P. 583–606.
- Anke J, Razman I. Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interactions with kava (*Piper methysticum* Forst. F.) // J. Ethnopharmacol. 2004. V. 93. P. 153–160.
- Aoki S., Aboshi T., Shiono Y. et al. Constituents of the fruiting body of poisonous mushroom *Omphalotus japonicus* // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2020. V. 68. № 5. P. 436–442.
- Bauer S., Langner J., Rath F.W. et al. Zur Toxizität des Pilzinhaltsstoffes Polyporsäure aus *Haploporus rutilans* // Tag. Berl. Akad. L. Wiss. 1990. B. 285. S. 179–182.
- Bedry R., Baudrimont I., Deffieux G. et al. Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis // N. Engl. J. Med. 2001. V. 343. P. 798–802.
- Bedry R., Gromb S. Les intoxications particulières de la région Aquitaine // Rev. Med. Int. 2009. V. 30. № 7. P. 640–645.
- Beuhler M.C. Overview of mushroom poisoning. Ch. 1 // Critical care toxicology / Eds J. Brent, K. Burkhart, P. Dargan et al. Cham: Springer Int. Publ., 2016. P. 1–26.
- Brady L.R., Benedict R.G. Occurrence of bis-noryangonin in *Pholiota squarrosa-adiposa* // J. Pharm. Sci. 1972. V. 61. P. 318.
- Burton J.F., Cain B.F. Antileukemic activity of polyporic acid // Nature. 1959. V. 184. № 4695. P. 1326–1327.
- Chen H.P., Liu J.K. Secondary metabolites from higher fungi // Progress in the chemistry of organic natural products / Eds A. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, J. Kobayashi. Cham: Springer Int. Publ., 2017. P. 1–201.
- Chodorowski Z., Anand J.S., Grass M. Acute poisoning with *Tricholoma equestre* of five-year old child // Przegl. Lek. 2003. V. 60. P. 309–310.
- Choe S., In S., Jeon Y. et al. Identification of trichothecene-type mycotoxins in toxic mushroom *Podostroma cornu-damae* and biological specimens from a fatal case by LC-QTOF/MS // Foren. Sci. Int. 2018. V. 291. P. 234–244.
- Christensen M., Heilmann-Clausen J. Fungi of Northern Europe. V. 4. The genus *Tricholoma*. Copenhagen: Dan. Mycol. Soc., 2013. 228 p.
- Chuluunbaatar B., Beni Z., Dekany M. et al. Triterpenes from the mushroom *Hypholoma lateritium*: isolation, structure determination and investigation in bdelloid rotifer assays // Molecules. 2019. V. 24 (2). P. 301.
- Dai Q., Zhang F.L., Du J.X. et al. Illudane sesquiterpenoids from edible mushroom *Agrocybe salicicola* and their bioactivities // ACS Omega. 2020. V. 5. № 34. P. 21961–21967.
- Davoli P., Floriani M., Assisi F. et al. Comment on “Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum*” // Chem. Eur. J. 2016. V. 22. № 16. P. 5786–5788.

- Duncan C.J., Cuendet M., Fronczek F.R. et al. Chemical and biological investigation of the fungus *Pulveroboletus ravenelii* // J. Nat. Prod. 2003. V. 66. № 1. P. 103–107.
- Fairbairn J., Steele M. Meconic acid and alkaloids in *Papaver somniferum* and *P. bracteatum* // Planta Medica. 1981. V. 41. № 1. P. 55–60.
- Findlay J.A., He Z. Minor constituents of *Gymnopilus spectabilis* // J. Nat. Prod. 1991. V. 54. № 1. P. 184–189.
- French A.L., Garrettson L.K. Poisoning with the North American jack o'lantern mushroom, *Omphalotus illudens* // J. Clin. Toxicol. 1988. V. 26. № 1–2. P. 81–88.
- Fujimoto H., Suzuki K., Hagiwara H. et al. New toxic metabolites from a mushroom *Hebeloma vinosophyllum*. I. Structures of hebevinosides I, II, III, IV and V // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. № 1. P. 88–99.
- Fujimoto H., Takano Y., Yamazaki M. et al. Isolation, identification and pharmacological studies on 3 toxic metabolites from a mushroom *Hebeloma spoliatum* // Chem. Pharm. Bull. 1992. V. 40. № 4. P. 869–872.
- Gill M. Pigments of fungi (Macromycetes) // Nat. Prod. Rep. 2003. V. 20. № 6. P. 615–639.
- Hatfield G.M., Brady L.R. Occurrence of bis-noryangonin in *Gymnopilus spectabilis* // J. Pharm. Sci. 1969. V. 58. № 10. P. 1298–1299.
- Hatfield G.M., Valdes L.J. The occurrence of psilocybin in *Gymnopilus* species // Lloydia. 1978. V. 41. № 2. P. 140–144.
- Ikedo M., Sato Y., Izawa M. et al. Isolation and structure of fasciculol A, a new plant growth inhibitor from *Neamatoloma fasciculare* // Agric. Biol. Chem. 1977. V. 41. № 8. P. 1539–1541.
- Jafee B.D., Jones E.A., Loveless S.E., Chen S.F. The unique immunosuppressive activity of brequinar sodium // Transpl. Proc. 1993. V. 25. № 2. P. 19–22.
- Jang J., Kim C.H., Yoo J.J. et al. An elderly man with fatal respiratory failure after eating a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae* // Tubercul. Resp. Dis. 2013. V. 75. № 6. P. 264–268.
- Ju-Yeon K., Rhee I.-K., Lee K.-B. et al. Thelephoric acid and kynapcin-9 in mushroom *Polyozellus multiflex* inhibit prolyl endopeptidase *in vitro* // J. Microbiol. Biotechnol. 1999. V. 9. № 6. P. 798–803.
- Kayano T., Kitamura N., Miyazaki S. et al. Gymnopilins, a product of a hallucinogenic mushroom, inhibit the nicotinic acetylcholine receptor // Toxicon. 2014. V. 81. P. 23–31.
- Kim H.N., Do H.H., Seo J.S. et al. Two cases of incidental *Podostroma cornu-damae* poisoning // Clin. Exp. Emerg. Med. 2016. V. 30. № 3. P. 186–189.
- Kim J.H., Lee C.H. Atromentin-induced apoptosis in human leukemia U937 cells // J. Microbiol. Biotechnol. 2009. V. 19. № 9. P. 946–950.
- Kim K., Choi S., Lee K. Gymnopilin K: a new cytotoxic gymnopilin from *Gymnopilus spectabilis* // J. Antibiot. 2012. V. 65. P. 135–137.
- Kletskov A.V., Potkin V.I., Kolesnik I.A. et al. Synthesis and biological activity of novel comenic acid derivatives containing isoxazole and isothiazole moieties // Nat. Prod. Comm. 2018. V. 13. № 11. P. 1507–1510.
- Klimaszynski P., Rzymyski P. The yellow knight fights back: toxicological, epidemiological, and survey studies defend edibility of *Tricholoma equestre* // Toxins (Basel). 2018. V. 10. № 11. P. 468.
- Kraft J., Bauer S., Keilhoff G. et al. Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom *Hapalopilus rutilans*, in rats and humans // Arch. Toxicol. 1998. V. 72. P. 711–721.
- Le P., Nodwell M.B., Eirich J. et al. A chemical proteomic analysis of illudin-interacting proteins // Chemistry. 2019. V. 25. № 54. P. 12644–12651.
- Lee I.K., Yun B.S. Styrylpyrone-class compounds from medicinal fungi *Phellinus* and *Inonotus* spp., and their medicinal importance // J. Antibiot. 2011. V. 64. P. 349–359.
- Lee S., Ryoo R., Choi J.H. et al. Trichothecene and tremulane sesquiterpenes from a hallucinogenic mushroom *Gymnopilus junonius* and their cytotoxicity // Arch. Pharm. Res. 2020. V. 43. P. 214–223.
- Lee S.R., Seok S., Ryoo R. et al. Macrocyclic trichothecene mycotoxins from a deadly poisonous mushroom, *Podostroma cornu-damae* // J. Nat. Prod. 2018. V. 82. № 1. P. 122–128.
- Li W., Li X.-B., Lou H.-X. Structural and biological diversity of natural *p*-terphenyls // J. Asian Nat. Prod. Res. 2017. V. 20. № 1. P. 1–13.
- McCormick S.P., Stanley A.M., Stover N.A. et al. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins // Toxins. 2011. V. 3. № 7. P. 802–814.
- McMorris T.C., Cong Q., Kelner M.J. Structure-activity relationship studies of illudins: analogues possessing a spiro-cyclobutane ring // J. Org. Chem. 2003. V. 68. № 25. P. 9648–9653.
- McMorris T.C., Kelner M.J., Wang W. et al. On the mechanism of toxicity of illudins: the role of glutathione // Chem. Res. Toxicol. 1990. V. 3. № 6. P. 574–579.
- Miyazaki S., Kitamura N., Nishio A. et al. Gymnopilin – a substance produced by the hallucinogenic mushroom, *Gymnopilus junonius* – mobilizes intracellular Ca²⁺ in dorsal root ganglion cells // Biomed. Res. 2012. V. 33. № 2. P. 111–118.
- Mogi K., Takeshita H., Yasuda T. et al. Case report: food poisoning to death by *Podostroma cornu-damae*, its case history and autopsy findings // Acta Criminol. Med. Leg. Jpn. 2003. V. 69. P. 14–20.
- Nieminen P., Mustonen A.-M., Kirsi M. Increased plasma creatine kinase activities triggered by edible wild mushrooms // Food Chem. Tox. 2005. V. 43. № 1. P. 133–138.
- Nishio A., Kitamura N., Tanaka S. et al. Multiple effects of gymnopilin on circulatory system of the rat // Biol. Pharm. Bull. 2012. V. 35. № 8. P. 1300–1305.
- Price H.W. Mushroom poisoning due to *Hebeloma crustuliniforme* // Arch. Dis. Child. 1927. V. 34. № 3. P. 441.
- Saikaw Y., Okamoto H., Inui T. et al. Toxic principles of a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae* // Tetrahedron. 2001. V. 57. № 39. P. 8277–8281.
- Sano Y., Sayama K., Arimoto Y. et al. Ustalic acid as a toxin and related compounds from the mushroom *Tricholoma ustale* // Chem. Comm. 2002. V. 13. P. 1384–1385.
- Sarris J., La Porte I., Schweitzer I. Kava: a comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology // Aust. N. Z. J. Psych. 2011. V. 45. P. 27–35.
- Sawayama Y., Tsujimoto T., Sugino K. et al. Syntheses of naturally occurring terphenyls and related compounds // Biosci. Biotech. Biochem. 2006. V. 70. № 12. P. 2998–3003.

- Schöffler A. Secondary metabolites of basidiomycetes // The physiology and genetics. 2nd Edition / Eds T. Anke, A. Schöffler. N.Y.: Springer Int. Publ., 2018. P. 231–275.
- Shi X.W., Li X.J., Gao J.M. et al. Fasciculols H and I, two lanostane derivatives from Chinese mushroom *Naematoloma fasciculare* // Chem. Biodiv. 2011. V. 8. № 10. P. 1864–1870.
- Shifrin V.I., Anderson P. Trichothecene mycotoxins trigger a ribotoxic stress response that activates c-jun n-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and induces apoptosis // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. № 20. P. 13985–13992.
- Shulgin A.T. The narcotic pepper – the chemistry and pharmacology of '*Piper methysticum*' and related species // Bull. Narc. 1973. V. 25. № 2. P. 59–74.
- Smoragiewicz W., Cossette B., Boutard A. et al. Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings // Intern. Arch. Occup. Environ. Health. 1993. V. 65. № 2. P. 113–117.
- Stephenson N.L., Rundel P.W. Quantitative variation and the ecological role of vulpinic acid and atranorin in thallus of *Letharia vulpina* // Biochem. Syst. Ecol. 1979. V. 7. P. 263–267.
- Sterner O., Anke H. Toxic terpenoids isolated from higher fungi // Czech. Mycol. 1995. V. 4. № 8. P. 39–52.
- Suzuki K., Fujimoto H., Yamazaki M. The toxic principles of *Naematoloma fasciculare* // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. № 6. P. 2176–2178.
- Tanaka M., Hashimoto K., Okuno T. et al. Neurotoxic oligoisoprenoids of the hallucinogenic mushroom, *Gymnopilus spectabilis* // Phytochem. 1993. V. 34. № 3. P. 661–664.
- The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th Edition / Eds M.J. O'Neil, P.E. Heckelman, C.B. Koch, K.J. Roman. Hoboken, N.J.: Merck, John Wiley & Sons, Inc., 2006. 2564 p.
- Villa A.F., Saviuc P., Langrand J. et al. Tender nesting polypore (*Hapalopilus rutilans*) poisoning: report of two cases // Clin. Toxicol. 2013. V. 51. № 8. P. 798–800.
- White C.M. The pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and adverse events associated with kava // J. Clin. Pharmacol. 2018. V. 58. № 11. P. 1396–1405.
- White J., Weinstein S.A., De Haro L. et al. Mushroom poisoning: a proposed new clinical classification // Toxicol. 2019. V. 157. P. 53–65.
- Wu Q., Wang X., Nepovimova E. et al. Trichothecenes: immunomodulatory effects, mechanisms, and anti-cancer potential // Arch. Toxicol. 2017. V. 91. № 12. P. 3737–3785.
- Yin X., Feng T., Li Z.H. et al. Response to the “Comment on chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum*” // Chem. Eur. J. 2016. V. 22. № 16. P. 5789–5792.
- Yin X., Feng T., Shang J.H. et al. Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum* // Chem. Eur. J. 2014. V. 20. № 23. P. 7001–7009.
- Yin X., Yang, A., Jin-Ming G. Mushroom toxins: chemistry and toxicology // J. Agric. Food Chem. 2019. V. 18. № 67. P. 5053–5071.
- Yokoyama K., Gonmori K. Increase of poisoning by tropical mushrooms in Japan in recent years // Chudoku Kenkyu. 2009. V. 22. № 3. P. 240–248.
- Yoshioka N., Hayakawa I., Minatani T. et al. Quantitative analysis of the *Tricholoma ustale*-derived toxin, ustalic acid, in mushroom and food samples by LC-MS/MS // Forensic Sci. Int. 2020. V. 317. P. 110554.
- Zhou Z.Y., Liu J.K. Pigments of fungi (macromycetes) // Nat. Prod. Rep. 2010. V. 27. № 11. P. 1531–1570.
- Zhu M., Cen Y., Ye W. et al. Recent advances on macrocyclic trichothecenes, their bioactivities and biosynthetic pathway // Toxins (Basel). 2020. V. 12. № 6. P. 417.

Actual Concepts of Higher Fungi's Toxins: Nitrogen-Free Organic Compounds

A. A. Khovpachev^{a, *}, V. A. Basharin^a, S. V. Chepur^{b, **}, D. V. Tsoy^b, I. M. Ivanov^b, S. V. Volobuev^{c, ***}, M. A. Yudin^b, A. S. Nikiforov^b, and L. B. Kalinina^c

^a Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

^b State Scientific-Research Test Institute of the Military Medicine, Russian Federation Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia

^c Komarov Botanical Institute, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

*e-mail: vtmz@vmeda.org

**e-mail: gniiivm_2@mail.ru

***e-mail: rbo.fungi@binran.ru

In continuation of the discussion of the higher fungi toxins, their toxic nitrogen-free organic compounds are considered. Problems of their study and systematization are discussed. Modern concepts of toxic processes induced by toxic terphenyls, sesquiterpenes, triterpenes, trichothecenes, and oligoisoprenoids are analyzed. Some recently discovered cytotoxic compounds of a similar structure are presented. It is concluded that the systematic study of nitrogen-free toxins is in demand, while this area of research remains poorly developed.

Keywords: mycetism, toxins, higher fungi, nitrogen-free compounds, terphenyls, terpenes, trichothecenes

УДК 34.35.51;34.35.15

ПОВРЕЖДЕНИЯ, АДАПТАЦИИ, СТРАТЕГИИ ДРЕВЕСНЫХ ВИДОВ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕНЕЗА: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ УРОВНИ РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

© 2022 г. Р. В. Уразильдин¹ *, А. Ю. Кулагин¹

¹Уфимский Институт биологии — обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

*e-mail: urv@anrb.ru

Поступила в редакцию 05.08.2021 г.

После доработки 30.08.2021 г.

Принята к публикации 30.08.2021 г.

Обзор посвящен систематизации работ в области адаптивных реакций древесных растений к техногенезу на основных иерархических структурно-функциональных уровнях организации и в области адаптивных стратегий. Рассмотрено влияние различных типов промышленного загрязнения на микро-, макроморфологию и физиологические реакции хвои и листьев, радиальный прирост стволовой древесины, корневые системы, жизненное состояние древостоев, а также рассмотрены вопросы определения адаптивных реакций и адаптивных стратегий древесных видов к техногенезу. Показана относительная независимость адаптивных реакций в пределах органов, выделены специфические и неспецифические реакции, обсуждаются причины данных поливариантных реакций, лежащие в основе адаптивного потенциала, принципа множественного обеспечения биологически необходимых функций для сохранения гомеостаза, толерантности видов к техногенезу. Рассмотрены вопросы устойчивости биосистем к техногенезу, в основе которой лежат адаптивные реакции, протекающие на всех уровнях организации живого — от цитогенетического до экосистемного. Промышленное загрязнение, как новый для растений в историческом плане фактор, вызывает необходимость разработки вопросов, связанных с адаптивными стратегиями видов к техногенезу, в основе которых лежат адаптивный потенциал, изменчивость, устойчивость и экологическая пластичность видов.

Ключевые слова: промышленное загрязнение, микро- и макроморфология, водный обмен и пигментный комплекс, радиальный прирост стволовой древесины, корневые системы, жизненное состояние древостоев, адаптивные реакции, адаптивные стратегии

DOI: 10.31857/S0042132422010082

ВВЕДЕНИЕ

Микро- и макроморфология хвои и листьев, их физиологические показатели (водный обмен и пигментный комплекс), радиальный прирост стволовой древесины, состояние и развитие корневых систем, жизненное состояние древостоев очень часто используются для мониторинга и индикации повреждения лесных экосистем промышленными загрязнителями. Анализ литературных данных, посвященных адаптациям растений к техногенезу, позволил выделить ряд наиболее общих специфических адаптивных реакций, принятых в дендрэкологии как “классические” при усилении степени промышленного загрязнения:

— уменьшение линейных размеров, площади и массы листа/хвои, размеров устьиц, толщины губчатой паренхимы; увеличение устьичной

плотности, плотности жилкования, толщины листа и всех тканей (кроме губчатой паренхимы) и др.;

— уменьшение интенсивности транспирации (как показатель уменьшения вентилируемости внутренних полостей листа для уменьшения проникновения токсикантов) при кратковременной и незначительной фумигации токсикантами, а при хронической фумигации — значительное усиление интенсивности транспирации (потеря возможности контролировать транспирационный процесс); увеличение относительного содержания воды в листе (как результат уменьшения интенсивности транспирации и увеличения количества физиологически связанной воды); уменьшение дефицита водного насыщения листа (как результат уменьшения интенсивности транспирации и увеличения относительного содержания воды);

– уменьшение содержания хлорофилла *a* и компенсаторное увеличение хлорофилла *b* и каротиноидов; уменьшение соотношения хлорофилл *a*/хлорофилл *b* и увеличение соотношения (хлорофилл *a* + хлорофилл *b*)/каротиноиды;

– уменьшение величины радиального прироста, потеря его чувствительности к климатическим сигналам, перераспределение долей ранней и поздней древесины в общем приросте, изменение длительности онтогенетических периодов и нарушение цикличности прироста, появление повышенного количества ложных годичных колец или их выпадение, ускоренное начало старения древостоев и др;

– подавление роста и развития корневых систем;

– ухудшение жизненного состояния древостоев.

Таким образом, наиболее общей и частой реакцией для всех видов в дендрэкологии считается усиление ксероморфности вегетативных органов, подавление физиологических процессов, роста, развития и жизненного состояния деревьев. С другой стороны, различные промышленные загрязнители по-разному влияют на древесные виды и ответные реакции могут быть как специфическими, так и не специфическими и нейтральными, что будет показано в данном обзоре. Такое многообразие и неоднородность адаптивных реакций выступают основой для разработки положений об адаптивном потенциале и адаптивных стратегиях древесных видов к техногенезу, что будет рассмотрено в заключительной части обзора.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ

Каждая биосистема для существования в природе должна противопоставить воздействию внешней среды достаточное разнообразие соответствующих реакций. Принцип множественного обеспечения биологически необходимых функций является чрезвычайно важным для увеличения уровня гомеостаза (Маслов, 1980). Чем большее число механизмов адаптации используется растением одновременно на самых разных уровнях, тем более устойчив организм к действию токсических ингредиентов (Тарабрин, 1984). Не каждый стресс обязательно негативен для деревьев, но может вместо этого вызвать повышенную устойчивость к стрессу. Кратковременная стрессовая реакция может не совпадать с длительным изменением жизненного состояния деревьев, поэтому изменения должны интерпретироваться с долгосрочной точки зрения (Kozłowski, Pallardi, 2002).

Адаптивные реакции, возникающие в ответ на действие факторов окружающей среды, характеризуют изменчивость метаболизма и устойчивость растений в экстремальных условиях. Адап-

тационные процессы протекают на всех уровнях организации живого – от цитогенетического до экосистемного. На уровне организма механизмы адаптации, свойственные клетке, дополняются новыми, отражающими взаимодействие органов в целом растении. В процессе жизнедеятельности биометрические параметры испытывают колебания, определяемые как внутренними, так и внешними факторами. Регуляторные гомеостатические механизмы обеспечивают низкий уровень этих колебаний. При воздействиях, превышающих границы толерантной зоны, в биосистеме развивается комплекс физиологических и биохимических изменений. Комплекс изменений, происходящих в живой системе, отражает ее переход из состояния, поддерживаемого гомеостатическими механизмами, в новое квазистационарное стрессовое состояние. Биотипическая, возрастная и модификационная неоднородность популяций выступает в качестве адаптивного полиморфизма на разных уровнях организации. Важнейшими механизмами являются изменения популяционной структуры вида, в результате которых большее представительство в популяции приобретают особи, обладающие наибольшей резистентностью к действию конкретного токсического фактора (Кулагин, 1985; Веселова и др., 1993; Пахомова, 1995).

Вопросам изучения адаптаций растений, в том числе и древесных, к техногенному загрязнению посвящена обширная литература. Выделен целый комплекс адаптаций к техногенным воздействиям, начиная с биохимических, клеточных, анатомических и далее до экосистемных (Кулагин, 1985). Древесные растения имеют специальные механизмы для преодоления повреждений, вызванных стрессами окружающей среды. Но ситуация осложняется, когда возникают множественные стрессы. Механизмы, принятые против одного фактора стресса, не обязательно аналогичны механизмам противодействия множественным стрессам. Реакция растения может отличаться, когда два или более стресса возникают последовательно или одновременно (Chelli-Chaaboimi, 2013). Биотические и абиотические стрессы влияют на рост, развитие и продуктивность растений. Чтобы справиться с этими стрессами, растения “разрабатывают” определенные эффективные стратегии, которые позволяют им адаптироваться – избежать или терпеть стрессы. Такие стратегии адаптации находятся на морфологическом, анатомическом, биохимическом и молекулярном уровнях (Deviet al., 2017).

При воздействии экологических стрессов древесные растения должны перераспределять энергию таким образом, чтобы обеспечить адаптацию к стрессу, но также поддерживать рост и производительность. Для достижения этих жизненно важных целей растение реагирует активацией

многих метаболических процессов, контролирующих фотосинтез, ионный гомеостаз и сигнализацию гормонов растений, которые могут изменять экспрессию генов. Эти реакции обычно экспрессируются как на фенотипическом, так и на генотипическом уровне (Skirycz, Inzé, 2010). В результате на различных структурно-функциональных уровнях организации растительного организма возникает множество адаптивных реакций, направленность которых — специфические реакции, неспецифические, нейтральные (отсутствие реакции) — зависит от адаптивного потенциала растения. Далее проведем анализ публикаций, посвященных адаптивным реакциям древесных растений на основных структурно-функциональных уровнях иерархической организации с выделением направленности этих реакций.

Влияние техногенеза на макро- и микроморфологию хвои/листа

Основная масса исследований указывает на значительное уменьшение макроморфологических параметров ассимиляционного аппарата древесных растений в условиях техногенеза. Так, серия публикаций указывает на проявление тех или иных изменений, как то уменьшение длины, ширины, площади, массы ассимиляционных органов, их количества на побегах (в частности плотности охвоения побегов и возраста хвои) длины побегов и др. Например, показано, что в условиях высокого автотрафика г. Кветта (Пакистан) наблюдается значительное снижение длины, ширины, площади листа и длины черешка у *Elaeagnus angustifolia* L., *Eucalyptus tereticornis* L., *Ficus carica* L., *Fraxinus excelsior* L., *Melia azadirach* L., *Morus alba* L., *Morus nigra* L., *Fistacia vera* L., *Prunus armeniaca* L., *Punica granatum* L., *Robinia pseudoacacia* L., *Rosa indica* L. и *Vitis vinifera* L., причем значительные различия выявлены в зависимости от сезона: максимальное снижение обнаружено летом, среднее осенью, а наименьшее — весной. По мере старения растений уменьшение морфологических параметров возрастает (Leghari, Asrar, 2013). В условиях атмосферного загрязнения Иркутско-Черемховского промышленного центра нарушение питания почвенными элементами (содержание S, F, Fe, Al, Pb, Cd, Hg, N, Ca, Mg в хвое увеличивается, а содержание P, K, Mn уменьшается) приводит к снижению параметров роста *Pinus sylvestris* L. (длины и массы хвои, длины побегов, количества хвоинок на побегах), а впоследствии приводит к системному нарушению функционирования организма растений (Mikhailova et al., 2017). С использованием камер для фумигации выявлено, что с увеличением концентрации O₃ у *Populus nigra* L. и *P. euramericana* L. значительно снижается фотосинтетическая био-

масса из-за образования меньшего количества новых листьев, уменьшения их размера и преждевременного их опадения (Schreuder et al., 2001). Аналогичные результаты показаны во многих отечественных и зарубежных публикациях (Баканов, 1997; Неверова, Колмогорова, 2002; Сухарева, Лукина, 2004; Бойко, 2005; Кулагин, Зайцев, 2008; Сейдафаров, 2009; Лукина, 2011; Бикмуллин, 2012; Аминева, 2016; Василевская, Лебедевич, 2016; Донцов и др., 2016; Василевская, Сидорчук, 2018; Jahan, Iqbal, 1992; Seyyednejad et al., 2009b, 2011; Seyyednejad, Koochak, 2013; Aribal et al., 2016; Qadir et al., 2016; Swain et al., 2016; Areington et al., 2017; Rostunov et al., 2017; Allahnouri et al., 2018; Chaudhary, Rathore, 2019; Uka, Belford, 2020). Также показано, что степень угнетения морфологических параметров зависит от периода вегетации (Лукина, 2011; Василевская, Сидорчук, 2018), времени года (Leghari, Asrar, 2013; Areington et al., 2017), стадии депрессии древостоя (Сухарева, Лукина, 2004), а в некоторых случаях наблюдается нелинейная изменчивость морфологических параметров и интенсивный преждевременный листопад (Сухарева, Лукина, 2004; Бикмуллин, 2012).

Но в то же время, у многих древесных видов в условиях промышленного загрязнения в отношении морфологических параметров могут наблюдаться неспецифические адаптивные реакции, то есть увеличение всех или только некоторых морфологических параметров, причем данный факт, как правило, зависит от типа промышленного загрязнения. Например, показано достоверное удлинение годичных побегов у *Picea obovata* Ledeb., *Sorbus sibirica* Hedl., *Betula pendula* Roth в условиях г. Кемерово (Легощина, 2016), *Salix caprea* L., *Sorbus aucuparia* L., *Malus baccata* (L.) Borkh., *Populus balsamifera* L. и *Betula pendula* Roth в условиях г. Ижевска (Бухарина и др., 2007a), *Pinus sylvestris* L. в условиях Казанского промышленного центра (Бикмуллин, 2012) и др. (Турмухаметова, 2005; Зайцев, Кулагин, 2006; Скотников, 2007; Кулагин, Зайцев, 2008; Аминева, 2016). Также отмечается увеличение длины, ширины, площади, массы ассимиляционных органов на примере *Picea obovata* Ledeb. в зоне загрязнения Сыктывкарского лесопромышленного комплекса (Тужилкина, Плюснина, 2014), *Tilia cordata* Mill. в условиях высоких концентраций металлов в почвах индустриальной территории провинции Нижняя Силезия (Польша) (Kosiba, 2008), *Albizia lebeck* Benth. в условиях загрязнения от нефтехимических компаний в высокотемпературных районах Ирана (Seyyednejad et al., 2009a) и др. (Зайцев, Кулагин, 2006; Скотников, 2007; Бикмуллин, 2012; Jochner et al., 2015).

Довольно часто исследователи сталкиваются вообще с отсутствием реакций древесных видов на техногенное воздействие. Например, в древо-

стоях *Picea abies* (L.) Н. Karst. в зонах действия промышленных выбросов предприятий Московской области не установлено достоверных различий с контролем по длине, толщине хвои и ее массе в абсолютно сухом состоянии (Баканов, 1997), не выявлено отличий по длине хвои *Picea obovata* Ledeb. в магистральных посадках г. Красноярск (Донцов и др., 2016), отсутствуют изменения по массе листьев *Tilia cordata* Mill. в условиях углеводородного загрязнения Уфимского промышленного центра (Аминева, 2016), не обнаружено достоверных различий по длине одно- и двулетних побегов *Pinus sylvestris* L. в условиях Казанского промышленного центра (Бикмуллин, 2012) и др. (Тужилкина, Плюснина, 2014; McDermot et al., 2020).

В отношении микроморфологических характеристик ассимиляционного аппарата древесных растений в условиях техногенеза также наблюдается поливариантность адаптивных реакций. Многие исследователи указывают на значительную ксероморфизацию параметров, как, например, увеличение устьичной полноты, но снижение устьичного индекса, размеров устьиц и устьичной щели (длина, ширина и площадь), количества эпидермальных клеток на единицу площади листа; увеличение толщины листа и толщины тканей листа, но уменьшение размеров клеток тканей листа и др. на примере: *Lagerstroemia indica* L., *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels в промышленной долине Катманду в центральной части Непала (Shrestha et al., 2021), *Fraxinus excelsior* L., *Amaranthus viridis* L., *Cynodon dactylon* L., *Chenopodium album* L., *Robinia pseudoacacia* L., *Sophora mollis* (Royle) Baker в столичном г. Кветта (Пакистан) (Laghari et al., 2015), *Eugenia uniflora* L. вдоль главной городской дороги в Рио-де-Жанейро (Бразилия) (Bezerra et al., 2020), *Mangifera indica* L., *Albizia procera* (Roxb.) Benth. и *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. в придорожных древостоях гг. Газипур и Мименсингх (Бангладеш) (Mitu et al., 2019), *Fraxinus rotundifolia* Mill. вдоль дороги с высоким трафиком в провинции Хамедан (Иран) (Allahnouri et al., 2018), *Robinia pseudoacacia* L., *Ulmus minor* "Umbraculifera" в условиях сильного автотранспортного загрязнения воздуха в Тегеране (Иран) (Rashidi et al., 2012; Abbasi et al., 2018). Во многих случаях указывается на значительное увеличение количества закупоренных устьиц (Laghari et al., 2015; Mitu et al., 2019; Uka, Belford, 2020; Shrestha et al., 2021).

Однако, у многих древесных видов могут наблюдаться неспецифические адаптивные реакции микроморфологических параметров в условиях промышленного загрязнения, направленные на ослабление ксероморфизации: снижение устьичной плотности, количества вспомогательных клеток, но увеличение размеров устьиц и устьичных щелей, числа и размеров эпидермальных клеток и трихом; снижение толщины и пло-

щади поперечного сечения хвои/листа и толщины тканей, но увеличение размеров клеток тканей и др. Такие изменения можно наблюдать на примере: *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels, *Lagerstroemia indica* L. в промышленной долине Катманду (Непал) (Shrestha et al., 2021), *Picea obovata* Ledeb. в зоне загрязнения Сыктывкарского лесопромышленного комплекса (Тужилкина, Плюснина, 2014), *Ficus platyphylla* Del., *Mangifera indica* L., *Polyalthia longifolia* Sonn., *Terminalia cattapa* L. в метрополисе Кумаси (Гана) (Uka, Belford, 2020), *Morus alba* L. вдоль дороги с высоким трафиком движения в провинции Хамедан (Иран) (Allahnouri et al., 2018), *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl, *Lawsonia inermis* L. и *Bougainvillea spectabilis* Willd. в промышленном районе города Джидда (Саудовская Аравия) (Shaheen et al., 2016), *Platanus orientalis* L. в условиях автотранспортного загрязнения в мегаполисе Мешхед (Иран) (Pourkhabbaz et al., 2010).

Нередки случаи отсутствия реакций микроморфологических параметров на техногенное воздействие. Сравнение листьев деревьев *Acer rubrum* L. в лесах небольшого (Ньюарк) и крупного (Филадельфия) городов показало, что существенных различий в толщине листьев, верхнего эпидермиса, губчатой паренхимы и палисадной паренхимы не выявлено. Аналогично, на абаксиальной поверхности листьев не обнаружено различий в устьичной плотности, однако размеры устьиц (длина и ширина) значительно больше у кленов в лесах Филадельфии (McDermot et al., 2020). У листьев *Eugenia uniflora* L. вдоль главной городской дороги в Рио-де-Жанейро (Бразилия) площадь и удельная площадь листа, масса сырого и сухого листа, толщина и плотность сырого листа, толщина палисадной, губчатой паренхимы и абаксиального эпидермиса, суккулентность существенно не различались между загрязнением и контролем (Bezerra et al., 2020). Исследования листьев *Platanus orientalis* L. в условиях автотранспортного загрязнения в мегаполисе Мешхед (Иран) не выявили анатомических нарушений, длина, ширина и площадь проекции клеток палисадной паренхимы и губчатой паренхимы не различаются между загрязнением и контролем, однако верхняя кутикула значительно уменьшается (Pourkhabbaz et al., 2010).

Наибольший интерес вызывает относительная независимость адаптивных реакций в пределах одного органа: лист и хвоя, являясь едиными целостными органами, следуя логике, должны проявлять к одному и тому же стрессовому фактору одинаправленные адаптивные реакции, однако во многих исследованиях мы одновременно видим разнонаправленные специфические и неспецифические реакции в пределах одного органа. Анатомические исследования в индустриальном центре г. Карачи (Пакистан) выявили видоспеци-

фические адаптивные перестройки в тканях листьев: у *Ficus bengalensis* L. уменьшаются верхняя кутикула, верхняя столбчатая паренхима и губчатая паренхима, но увеличиваются верхний эпидермис, нижняя столбчатая паренхима и нижний эпидермис; у *Eucalyptus* sp. уменьшаются верхняя кутикула, верхний эпидермис, верхняя столбчатая паренхима, губчатая паренхима и нижний эпидермис, но увеличиваются верхний и нижний гиподермис, нижняя столбчатая паренхима и нижняя кутикула; у *Guaiacum officinale* L. уменьшаются все анатомические параметры. Таким образом, больше всего страдают клетки столбчатой и губчатой паренхимы — они становятся “сплюснутыми” (Jahan, Iqbal, 1992). Аналогичные результаты показаны и другими авторами (Бикмуллин, 2012; Тужилкина, Плюснина, 2014; Донцов и др., 2016; Dineva, 2004, 2005, 2006; Pourkhabbaz et al., 2010; Rashidi et al., 2012; Shaheen et al., 2016; Allahnouri et al., 2018; Bezerra et al., 2020; Shrestha et al., 2021). Также обращает на себя внимание то, что во многих случаях одни морфологические параметры изменяются значительно и достоверно (или недостоверно), а другие — незначительно и недостоверно (Неверова, Колмогорова, 2002; Сухарева, Лукина, 2004; Легощина, 2016; Jahan, Iqbal, 1992; Dineva, 2004, 2005, 2006; Abbasi et al., 2018; Uka, Belford, 2020).

Влияние техногенеза на физиологию ассимиляционного аппарата

Водный обмен и пигментный комплекс ассимиляционного аппарата древесных растений характеризуются значительной чувствительностью к стрессовым факторам окружающей среды, поэтому многие исследования указывают на проявление специфических адаптивных реакций физиологических процессов в условиях техногенеза. Листья деревьев *Lagerstroemia speciosa* L., растущих вдоль обочины Национального шоссе в г. Дехрадун (Индия), характеризуются низкими скоростью ассимиляции углерода, интенсивностью транспирации, устьичной проводимостью и устьичным сопротивлением, но при этом наблюдается повышенная эффективность водопользования, а повышение дефицита давления пара и концентрации пролина в тканях листьев являются индикаторами стресса (Singh et al., 2017). Фумигация листьев *Acer saccharinum* L. раздельно Cd^{2+} и SO_2 показала, что чистый фотосинтез и транспирация значительно снижаются в обоих случаях, а совместное воздействие токсикантов снижает их еще гораздо больше. Диффузионные сопротивления листьев к переносу диоксида углерода и водяного пара увеличиваются как с увеличением концентрации Cd^{2+} , так и SO_2 (Lamoreaux, Chaney 1978). Показано, что фумигация O_3 значительно умень-

шает углы контакта капель с листьями (увеличивает их смачиваемость) и увеличивает потери воды и проводимость водяного пара у древесных видов *Populus nigra* L., *P. euramericana* L. сорт Robusta и *Pseudotsuga menziesii* (Mirb.) Franco, что приводит к повреждению листьев и преждевременному их опаданию (Schreuder et al., 2001). У клена остролистного в условиях нефтехимического загрязнения Уфимского промышленного центра наблюдается снижение концентрации хлорофиллов *a* и *b* и каротиноидов, причем наиболее чувствительными к загрязнению являются хлорофилл *b* и каротиноиды (Васильева, 2011), а реакция пигментов ивы белой зависит от периода вегетации: до середины вегетации наблюдаются незначительные и недостоверные уменьшения содержания хлорофилла *a*, увеличение содержания хлорофилла *b*, и значительное и достоверное компенсаторное увеличение содержания каротиноидов; в середине вегетации происходит резкий скачок увеличения содержания всех пигментов; в конце вегетации концентрация всех пигментов понижается (Ахмадуллин, 2014). Высокие уровни загрязнения SO_2 , NO_2 и взвешенными веществами в городских условиях значительно снижают скорость фотосинтеза у *Platanus occidentalis* L. (Сеул, Южная Корея) и у *Erythrina orientalis* Murr. (Макати и Кезоне, Филиппины), но при этом значительно повышают активность антиоксидантных ферментов — аскорбатпероксидазы и глутатионредуктазы, что является компенсаторным механизмом для минимизации ущерба от стресса (Woo, Je, 2006; Woo et al., 2007). Аналогичные результаты прослеживаются в ряде работ (Masuch et al., 1992; Chapla, Kamalakar, 2004; Paoletti, Grulke, 2005; Prajapati, Tripathi, 2008; Gao et al., 2016; Mikhailova et al., 2017; Rostunov et al., 2017; Duan et al., 2019).

Однако, вне зависимости от древесного вида и типа промышленного загрязнения в отношении физиологических параметров могут наблюдаться неспецифические реакции. На отвалах угольной промышленности Кузбасса у хвои *Pinus sylvestris* L. выявлено незначительное повышение водоудерживающей способности, снижение суточных потерь воды и значительное возрастание водного дефицита. В динамике вегетационного периода наиболее ярко эти тенденции проявляются в июле (Цандекова, Колмогорова, 2016). Для *Acer platanoides* L., *Populus tremula* L., *P. nigra* L. и *P. balsamifera* L. в условиях нефтехимического загрязнения Уфимского промышленного центра показано, что листья характеризуются высоким относительным содержанием воды и низким дефицитом водного насыщения, у всех видов наблюдается усиление интенсивности транспирации и нарушение суточного хода данного параметра (Уразгильдин, Кужлева, 2003; Васильева, 2011). В условиях избыточных концентраций металлов в почвах, прилегающих к заводам в г. Сос-

новец (Польша), показано пониженное относительное содержание воды в листьях *Robinia pseudoacacia* L., причем с усилением загрязнения оно значительно снижается. Данная тенденция сохраняется на протяжении всей вегетации (Skrypnetska et al., 2018). Загрязнение воздушного бассейна г. Калининград приводит к значительному увеличению уровня зеленых пигментов, каротиноидов и антоциановых пигментов у деревьев *Sorbus aucuparia* L., *Tilia cordata* Mill., *Acer platanoides* L. и *Picea pungens* Engelm. У всех видов выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством зеленых пигментов и аскорбиновой кислотой и обратная — между содержанием хлорофиллов *a* и *b* и каротиноидов (Майдебур, 2006). Показано увеличение относительного содержания хлорофилла в листьях *Brachylaena discolor* DC. на участках, загрязненных диоксидом серы в промышленном районе Южного Дурбанского бассейна (Южная Африка), причем этот показатель значительно коррелирует с сезонным изменением концентраций SO_2 в приземном слое и в листьях (Areington et al., 2017). Более высокие концентрации хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов наблюдаются в листьях *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels возле нефтехимических заводов в промышленном районе г. Махшахр (Иран) (Seyyednejad et al., 2009a). Ряд других исследований показывает аналогичные результаты (Тужилкина, 2009; Тужилкина, Плюснина, 2014; Баландайкин, 2014; Freer-Smith, Taylor, 1992; Burkhardt et al., 2001; Matysiak, 2001).

Также может наблюдаться и отсутствие физиологических реакций на техногенное воздействие. Последовательное влияние имитированного кислотного дождя (pH 3.0 в течение 1 мес.) и засухи (20 дн.) на водный обмен саженцев *Pinus radiata* D. Don показало, что кислотные дожди не влияют ни на водный потенциал хвои, ни на относительное содержание воды, но отмечается заметное влияние на транспирацию. Последовавшая засуха оказала большое влияние на потенциал воды, относительное содержание воды, проницаемость мембраны и скорость транспирации. Следовательно, кислотные дожди, не оказывая значительного прямого воздействия, изменяют толерантность этого вида к засухе и повышают чувствительность к обезвоживанию (Mena-Petite et al., 1999). Вариационный анализ показал, что атмосферные осадки и концентрация NO в воздухе не оказывают существенного влияния на скорость транспирации городских деревьев *Ginkgo biloba* L., *Aesculus chinensis* Bunge, *Magnolia liliiflora* Desr., *Robinia pseudoacacia* L., *Pinus tabulaeformis* Carr., *Cedrus deodara* (Roxb.) G. Don, *Castanea mollissima* Blume в Пекине (Китай), а температура (воздуха, почвы и общая радиация), влажность (дефицит давления пара, относительная влажность воздуха и влажность почвы) и загрязнители (NO_2 , O_3 , SO_2 и

$PM_{2.5}$) значительно влияют на транспирацию деревьев (как суточную, так и почасовую) в течение всего года. Атмосферное загрязнение, характеризующееся концентрациями отдельных загрязнителей, является лишь дополнительным незначительным фактором стресса в городской среде, а условия микроклимата являются определяющими факторами, регулирующими характер транспирации деревьев (Wang et al., 2011, 2012, 2014).

Особый интерес вызывают публикации, в которых показана относительная независимость физиологических адаптивных реакций в пределах одного органа, когда в листьях и хвое одновременно наблюдаются разнонаправленные специфические, неспецифические и нейтральные реакции, несмотря на единство и целостность этих органов. В условиях города Пскова отмечено уменьшение содержания общей воды в листьях *Betula pendula* Roth., *Tilia cordata* L., *Syringa vulgaris* L. и *Populus nigra* L., при этом наблюдаются видоспецифические перераспределения во фракционном составе — уменьшается количество свободной воды, но увеличивается количество связанной. У всех видов при усилении загрязнения снижается водоудерживающая способность и степень суккулентности, но усиливается интенсивность транспирации и дефицит водного насыщения (Хмельская, 2008). В условиях загрязнения Сыктывкарского лесопромышленного комплекса показано, что на контрольном и загрязненном участках влагоемкость, оводненность и водный потенциал хвои *Picea obovata* Ledeb. практически одинаковы, но в условиях загрязнения при возрастании устьичной проводимости наблюдается незначительное повышение водного дефицита и значительное снижение интенсивности транспирации и фотосинтеза (Сенькина, 2017). В условиях загрязнения городской среды г. Краков (Польша) показано, что в период май—июль при усилении загрязнения содержание воды в листьях *Tilia cordata* Mill и *Populus × canadensis* Moench сорт Robusta значительно понижается, но в период август—ноябрь реакция меняется на противоположную, и оводненность листьев возрастает у обоих видов, причем к ноябрю разница между загрязнением и контролем становится значительной, и особенно ярко это проявляется у тополя (Klamerus-Iwan et al., 2018). В условиях нефтехимического загрязнения Уфимского промышленного центра показаны видоспецифические реакции пигментного комплекса основных лесообразователей: увеличение содержания всех пигментов — *Betula pendula* Roth.; уменьшение содержания всех пигментов — *Larix sukaczewii* Dyl.; увеличение содержания хлорофиллов и уменьшение содержания каротиноидов — *Pinus sylvestris* L., *Tilia cordata* Mill; уменьшение содержания хлорофиллов и увеличение содержания каротиноидов — *Picea obovata* Ledeb., *Quercus robur* L. У лиственных

видов в течение вегетации происходит снижение содержания всех пигментов, в то время как у хвойных наблюдается снижение их содержания до июля и существенное увеличение к концу вегетации. У липы в условиях загрязнения резко возрастает доля хлорофилла *a* в составе фотосинтезирующих пигментов, остальные виды характеризуются стабильностью пигментного состава в соотношении “Хл *a*/Хл *b*” на протяжении всего вегетационного периода. Соотношение (Хл *a* + Хл *b*)/Каротиноиды показывает, что у хвойных видов увеличивается доля хлорофиллов *a* и *b* на фоне уменьшения доли каротиноидов, а у лиственных лесобразователей, напротив, увеличивается доля каротиноидов на фоне уменьшения долей хлорофиллов *a* и *b* (Уразгильдин и др., 2016; Urazgil'din et al., 2018). Промышленное загрязнение в Паневнике (Польша) вызывает снижение содержания хлорофильных пигментов в хвое текущего года генерации *Pinus strabus* L. и *P. nigra* Arnd., но незначительное увеличение у *P. silvestris* L. и *Pseudotsuga menziesii* Franco. При этом у всех четырех видов наблюдается значительное возрастание содержания феофитина. В то же время в хвое второго года генерации всех четырех видов все пигменты показывают рост относительно контроля, но в разной степени интенсивности (Gowin, Goral, 1977). Подобные результаты прослеживаются в ряде других работ (Бухарина и др., 2007б; Уразгильдин, Сейдафаров, 2007; Бухарина, Двоглазова, 2010; Сунцова и др., 2011; Ахмадуллин, Зайцев, 2013а; Зиятдинова и др., 2013; Аминева и др., 2016; Донцов и др., 2016; Prusty et al., 2005; More, Chaubal, 2017; Mukherjee, Agrawal, 2018).

Следует отметить, что широкое распространение получила методика вычисления индекса толерантности видов к промышленному загрязнению. Однако, анализ публикаций, использующих его для оценки устойчивости растений к загрязнению, показывает значительную противоречивость получаемых данных как при сравнении с результатами других авторов, так и в пределах собственных исследований. Например, индексы толерантности одного и того же растения в пределах одного региона с одним типом загрязнения у разных авторов могут меняться на противоположные, а в других случаях по отношению к одному и тому же источнику загрязнения показаны значительные перепады по мере приближения от контроля к источнику, что не дает возможности установить четкую тенденцию (Joshi, Swami, 2007, 2009; Tripathi, Gautam, 2007; Lakshmi et al., 2008; Liu, Ding, 2008; Agbaire, 2009; Agbaire, Esiefarienne, 2009; Das, Prasad, 2010; Jyothi, Jaya, 2010; Meerabai et al., 2012; Thambavani, Sabitha, 2012; Qadir et al., 2016). Следовательно, несмотря на высокую чувствительность физиологических параметров к промышленному загрязнению, изменение их количественных характеристик в значи-

тельной степени зависит от адаптивного потенциала растения как к уровню, так и к типу загрязнения.

Влияние техногенеза на дендрохронологию древесных растений

Анализ публикаций показывает, что как правило наблюдается однозначное уменьшение величины радиального прироста древесных видов в ответ на промышленное загрязнение (Стравинскене, 1987; Таранков, Матвеев, 1994; Демьянов и др., 1996; Неверова, 2002; Кучеров, Мулдашев, 2003; Бойко, 2005; Сейдафаров, 2009; Матвеев, Акулов, 2012; Аминева и др., 2014; Рыбаков, 2016; Ярмишко и др., 2017; Кладько, Бенькова, 2018; Woodwell, Miller, 1963; Danek, 2007; Kuang et al., 2008; Song et al., 2009; Pärn, Mandre, 2011; Wertz, 2012; Godek et al., 2015; Sensuła et al., 2015, 2017; Barniak, Krapiec, 2016; Łuszczynska et al., 2018; Perone et al., 2018; Rutkiewicz, Malik, 2018; Schekalev et al., 2020), потеря его чувствительности к климатическим сигналам (Кучеров, Мулдашев, 2003; Аминева и др., 2014; Уразгильдин и др., 2018; Sensuła et al., 2015, 2017;), перераспределение долей ранней и поздней древесины в общем приросте (Мусаев, 1995; Глазун, 1998; Неверова, 2002; Чжан и др., 2011; Матвеев, Акулов, 2012; Белов, 2017; Skuterud et al., 1994), изменение длительности онтогенетических периодов и нарушение цикличности прироста (Таранков, Матвеев, 1994; Николаева, Савчук, 2009; Аминева и др., 2014; Уразгильдин и др., 2018), появление повышенного количества ложных годичных колец или их выпадение (Пастернак и др., 1989; Радиационное..., 1990; Кучеров, Мулдашев, 2003; Barniak, Krapiec, 2016), ускоренное начало старения древостоев (Кладько, Бенькова, 2018; Уразгильдин и др., 2018), зависимость величины прироста от расстояния между древостоями и источниками эмиссии и от ландшафта местности (Неверова, 2002; Матвеев, Акулов, 2012; Danek, 2007; Sensuła et al., 2015, 2017; Barniak, Krapiec, 2016; Perone et al., 2018; Schekalev et al., 2020), а также тесная связь между уменьшением ширины древесных колец и содержанием в годичных кольцах металлов и различных микроэлементов (Мюльгаузен, Панкратова, 2016; Рыбаков, 2016; Song et al., 2009; Perone et al., 2018), восстановление прироста после снижения объемов выбросов загрязняющих веществ (Борисова, 2009; Ярмишко и др., 2017; Danek, 2007; Pärn, Mandre, 2011; Stravinskiene et al., 2013; Sensuła et al., 2015, 2017; Barniak, Krapiec, 2016; Łuszczynska et al., 2018).

Однако, нефтехимическое, радиационное и некоторые типы смешанных загрязнений способны стимулировать увеличение радиального прироста, при этом эффекты видоспецифичны и зависят от возраста и жизненного состояния де-

ревью (Мусаев, 1995; Глазун, 1998; Чжан и др., 2011; Шетинкин, Шетинкина, 2014; Белов, 2017; Уразгильдин и др., 2018; Chandorkar, Demgler, 1987; Skuterud et al., 1994; Stravinskiene et al., 2013). Предполагается, что углеводороды в составе нефтехимического загрязнения могут действовать в качестве “внекорневой подкормки” на хвойные древесные виды, поскольку являются химическими аналогами естественного почвенного гумуса (Уразгильдин и др., 2018). В настоящее время имеющиеся данные не позволяют сформировать единое мнение о влиянии хронического облучения на рост растений: одни исследователи указывают на ингибирование роста, другие отвергают какие-либо особенности в его действии, а третьи указывают на возможность позитивного действия относительно невысоких доз радиации (Белов, 2017). Так, с одной стороны, в сосняках юга Нечерноземной зоны европейской части России отмечено негативное влияние даже сравнительно малых доз радиации на радиальный прирост на следующий год после аварии на ЧАЭС (Скок, 2005). С другой стороны, утверждается, что хроническая радиация при МЭД до 1.5 мР/ч не оказывает сильного ингибирующего действия на ростовые процессы, а зачастую вызывает их стимуляцию (Глазун, 1998).

Влияние техногенеза на корневые системы древесных растений

Промышленные эксгалаты изменяют, прежде всего, физико-химические свойства почвы, вызывая увеличение ее кислотности (Baker et al., 1975) или, наоборот, подщелачивание (Nyborg et al., 1975), нередко в условиях техногенеза имеет место уменьшение содержания в почве минеральных веществ (Paavilainen, 1967; Safford, 1976) и изменение микробиологического состава ризосферы (Newman, Hart, 2006). Наиболее чувствительными как к естественным, так и к антропогенным факторам, являются поглощающие корни, тем не менее, загрязнение вызывает, как правило, существенное уменьшение корненасыщенности почвы всеми фракциями корней, как в условиях промышленных центров (Мусаев, 1995; Ярмишко, 1997; Веселкин, 1999; Кулагин, Зайцев, 2008; Helmišari et al., 1999; Puhe, 2003; Albrechtová et al., 2017), так и в опытах с искусственным внесением токсикантов в среду (Kahle, 1993; Lux et al., 2004, 2011; Cudlín et al., 2007; Li et al., 2020). Интересным является адаптивный механизм, когда при общем угнетении корневых систем или угнетении только отдельных корневых фракций наблюдается перераспределение во фракционном составе в пользу увеличения долей тех или иных корневых фракций (Кулагин, Зайцев, 2008; Сейдафаров, 2009; Васильева и др., 2011; Яшин и др., 2012; Ахмадуллин, Зайцев, 2013б; Аминева, 2016),

а также эффект “избегания” корневыми системами наиболее загрязненных слоев почвенного профиля (Ярмишко, 1997; Веселкин, 1999; Зайцев и др., 2019). В одних случаях наблюдается интенсивное накопление токсикантов в корнях (Brunner et al., 2008), а в других случаях — активное выделение корневых экссудатов, препятствующих проникновению токсикантов в растение (Wang et al., 2020).

Как и в случае с радиальным приростом, нефтехимическое загрязнение способно стимулировать увеличение корненасыщенности почвы у хвойных древесных видов (Зайцев, 2000; Скотников, 2007), однако для лиственных видов данный эффект носит видоспецифический характер (Сейдафаров, 2009; Васильева и др., 2011; Яшин и др., 2012; Ахмадуллин, Зайцев, 2013б; Аминева, 2016). Но радиоактивное загрязнение наносит более значительное повреждение корневым системам, чем радиальному приросту (Мусаев, 1995).

Влияние техногенеза на жизненное состояние древостоев

В отличие от морфологии и физиологии хвои и листьев, морфологии корневых систем и дендрохронологических характеристик, показатели жизненного состояния древостоев не проявляют адаптивный полиморфизм, неспецифические реакции отсутствуют и наблюдается однозначное ухудшение жизненного состояния древостоев вне зависимости от древесного вида и типа загрязнения (Уразгильдин, 1998; Бойко, 2005; Колмогорова, 2005; Зайцев, Кулагин, 2006; Скотников, 2007; Ковылина и др., 2008; Кулагин, Зайцев, 2008; Сейдафаров, 2009; Кулагин и др., 2010; Васильева, 2011; Радостева, 2011; Ахмадуллин, 2014; Аминева, 2016; Зайцев и др., 2017; Armolaitis, 1998; Šrámek, 1998; Vacek et al., 2013; Jakovljević et al., 2019). Однако степень ухудшения во многом зависит от древесного вида и типа загрязнения. Жизненное состояние древостоев является наиболее точным и понятным показателем, характеризующим влияние техногенеза на древостои, поскольку в методическом плане является комплексной оценкой как габитуальных, так и лесотаксационных параметров всего фитоценоза. Следует отметить стремительное развитие методического аппарата оценки жизненного состояния древостоев и переход от упрощенных схем только визуальной оценки к интегрированию качественных и количественных параметров древостоев.

АДАПТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ

Как видно из данного обзора, полиморфизм адаптивных реакций древесных видов на техногенный стресс на каждом структурно-функциональном иерархическом уровне довольно обши-

рен, даже в пределах одного органа. Встает закономерный вопрос: как же оценить всю эту сумму разнонаправленных реакций, как на их основе определить адаптивную стратегию вида к конкретному типу загрязнения и какой адаптивный потенциал лежит в основе реализации этой стратегии?

Промышленное загрязнение, как новый для растений в историческом плане фактор, вызывает необходимость разработки вопросов, связанных с адаптивными стратегиями видов к техногенезу, в основе которых лежит адаптивный потенциал видов. Адаптивный потенциал древесных растений складывается из изменчивости, экологической пластичности и устойчивости на различных структурно-функциональных уровнях организации. Обеспечение гомеостаза растений при развитии в условиях техногенеза сопровождается неизбежными флуктуациями показателей на различных уровнях организации, при этом величина максимальных флуктуаций определяет экологическую пластичность, а минимальные величины флуктуаций служат показателем устойчивости вида (Кулагин, 2006). Таким образом, адаптивная стратегия представляет собой реализованную часть адаптивного потенциала вида и характеризуется широким адаптивным полиморфизмом, проявляющимся комплексом специфических и неспецифических адаптивных реакций (а также степенью их изменчивости и степенью взаимозависимости между ними), протекающих на всех уровнях организации живого — от цитогенетического до экосистемного.

Разработка вопроса адаптивных стратегий к техногенезу уходит корнями к динамическому развитию экологических стратегий Раменского—Грайма (Раменский, 1938; Grime, 1979), в основу которых положено “поведение” видов в отношении широкого спектра эколого-ценотических ситуаций. В поступательном развитии данного направления лежит множество работ, предлагавших как подходы к классификации систем адаптивности растений, так типы и подтипы стратегий (Серебрякова, 1971; Уиттекер, 1980; Работнов, 1992; Усманов и др., 2001; Миркин, Наумова, 2012; MacLeod, 1884 по Hermy, Stieperaete, 1985; MacArthur, Wilson, 1967). Однако, эколого-ценотические адаптивные стратегии не дают ответов на вопросы каковы адаптивные стратегии видов к новому для них в историческом плане техногенному фактору при естественно сложившемся и уже привычном для них фитоценотическом факторе.

Это дало толчок к развитию нового направления в области дендрэкологии — адаптивные стратегии растительных организмов к техногенезу. Наиболее яркий подход к систематизации этого вопроса, но не для отдельного вида, а для совокупности разных видов растений, предложен В.К. Жировым с соавт. (2006). Авторами рассматривается вопрос о взаимодействии структур раз-

личных уровней организации растительного организма при формировании адаптивных реакций к промышленному загрязнению. Ими предложено степень независимости или согласованности отдельных структур иерархий в условиях, далеких от экологического оптимума, определять пассивной или активной стратегией адаптивного ответа организма и надорганизменных структур. При оценке изменчивости структур различных иерархий в градиенте техногенного воздействия в аспекте вариаций уровня их интегрированности ими предложено три типа реакций: 1) активизация процессов энергообмена при снижении целостности на всех уровнях; 2) снижение уровня энергообмена при возрастании целостности структур всех уровней и падении их устойчивости; 3) дальнейшее падение уровня энергообмена при снижении целостности структур всех иерархий.

Анализ совокупности современных подходов к определению и выявлению адаптивных стратегий к техногенному фактору позволил разработать авторский подход к данному вопросу, основанный на материалах собственных многолетних исследований (Уразгильдин, 2009). Представляется целесообразным рассматривать адаптивную стратегию древесного вида к техногенному фактору как степень согласованности относительно независимых (разнонаправленных) адаптивных реакций (биохимических, физиологических, анатомических, морфологических, габитуальных и т.д.), совокупно проявляющихся на всех иерархических структурно-функциональных уровнях организации древесных растений популяции. Исходя из современных представлений об адаптивных реакциях организма, стрессе и толерантности, предлагается различать следующие адаптивные реакции древесных растений к действию техногенного фактора:

- стрессовые — при низком адаптивном потенциале адаптивные реакции направлены на активное ограничение влияния стрессового фактора, затрачивая значительные энергетические ресурсы;
- умеренно-стрессовые — незначительное или недостоверное проявление адаптивных реакций, направленных на ограничение влияния стрессового фактора;
- нейтральные — отсутствие реакций при влиянии стрессового фактора;
- умеренно-толерантные — возрастающий адаптивный потенциал позволяет незначительно или недостоверно усиливать процессы роста и развития, несмотря на давление стрессового фактора;
- толерантные — высокий адаптивный потенциал позволяет быть невосприимчивым к стрессовому фактору, не расходовать энергию на ограничение его влияния и без вреда усиливать процессы роста и развития.

Отнесение того или иного рассматриваемого параметра к конкретной адаптивной реакции принимается на основе степени и достоверности

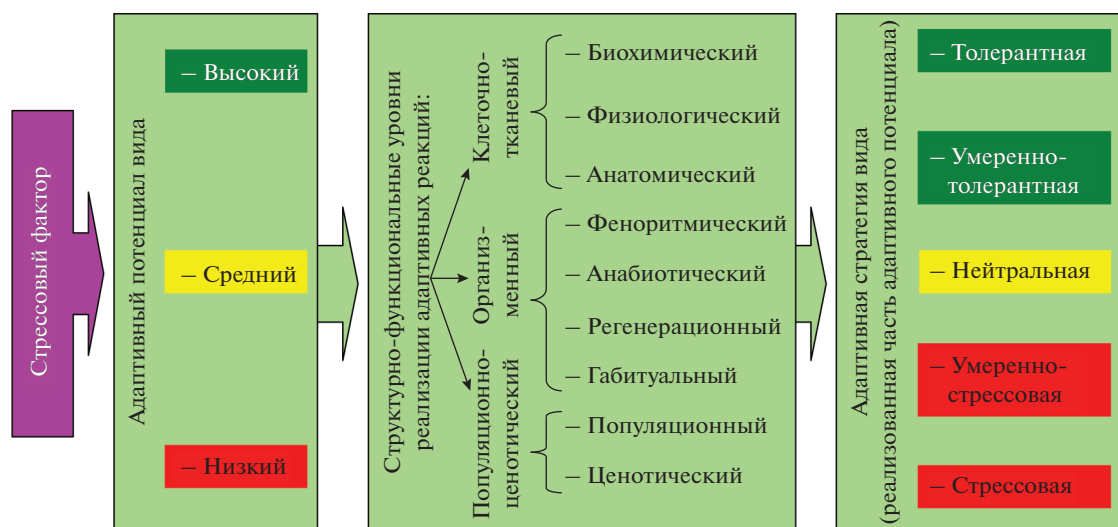


Рис. 1. Обобщенная схема реализации адаптивной стратегии древесных растений к техногенным факторам.

его изменения под действием стрессирующего фактора. Итоговая адаптивная стратегия определяется как мода совокупности адаптивных реакций, а количественная оценка степени согласованности адаптивных реакций проводится с использованием коэффициентов меры разнообразия: в пределах иерархических уровней используется коэффициент равномерности, а между иерархическими уровнями — среднее квадратическое отклонение. Чем больше иерархических уровней организации будет вовлечено в оценку, тем больше будут выражены мода, коэффициент меры разнообразия и адаптивная стратегия древесного вида. В целом, чем толерантнее адаптивная стратегия вида, тем выше его адаптивный потенциал и успешнее его существование в условиях стрессирующего фактора.

Разработанные методические подходы позволили оценить адаптивные стратегии и адаптивный потенциал лесобразователей Предуралья к нефтехимическому загрязнению на примере Уфимского промышленного центра: сосна, лиственница и дуб характеризуются “толерантной” адаптивной стратегией и высоким адаптивным потенциалом, липа характеризуется “стрессовой” адаптивной стратегией и низким адаптивным потенциалом, ель и береза характеризуются “нейтральной” адаптивной стратегией и средним адаптивным потенциалом. Для каждого древесного вида показана относительная независимость адаптивных реакций на каждом иерархическом структурно-функциональном уровне и относительная независимость адаптивных реакций между иерархическими уровнями. У всех видов наибольшей степенью согласованности адаптивных реакций в пределах иерархических уровней характеризуются показатели жизненного состояния древостоев и морфология корневой системы, наименьшей — параметры водного обмена

хвои/листьев. По степени согласованности адаптивных реакций между иерархическими уровнями древесные виды образуют ряд уменьшения: береза > липа > лиственница > ель > сосна > дуб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе рассмотренного многообразия адаптивных реакций лежит принцип множественного обеспечения биологически необходимых функций для сохранения гомеостаза, когда биосистема для поддержания своего существования в стрессовых условиях должна противопоставить воздействию внешней среды достаточное разнообразие соответствующих реакций. Чем большее число механизмов адаптации используется растением одновременно на самых разных уровнях организации ассимиляционного аппарата, тем более устойчив организм к действию токсических ингредиентов. Кроме того, не каждый стресс обязательно негативен для деревьев, он может вместо этого вызвать повышенную устойчивость к стрессу, а кратковременная стрессовая реакция может не совпадать с длительным изменением жизненного состояния деревьев (Маслов, 1980; Тарабрин, 1984; Kozlowski, Pallardi, 2002). Таким образом, в зависимости от величины адаптивного потенциала растения в процессе приспособления включаются те механизмы, которые позволяют при наименьших энергетических затратах повысить его толерантность к стрессовому фактору, а многообразие реакций является залогом повышения устойчивости к фитотоксикантам. Результирующая схема реализации адаптивных стратегий древесных видов к техногенезу нам представляется в следующем виде (рис. 1).

Предложенная схема гармонично укладывается в методические подходы выделения и оценки адаптивных реакций на структурно-функциональных иерархических уровнях организации древесного растения, определения на их основе адаптивной стратегии вида к техногенному фактору и опосредованной оценке адаптивного потенциала вида.

В заключение следует отметить ряд проблемных вопросов, решение которых позволит более детально оценивать влияние техногенеза на древесные растения:

- фрагментарность исследований – оценка влияния техногенеза на один определенный орган (как правило ассимиляционный аппарат вследствие его доступности и тесный контакт с окружающей средой) или ограниченную группу параметров или процессов;

- малочисленность работ с оценкой эффектов в их развитии – в динамике вегетационного периода и в многолетней динамике;

- простое описание выявленного эффекта без оценки сути адаптивной реакции и ее направленности;

- отсутствие увязки в единую адаптивную схему множества выявленных эффектов;

- ошибочная подмена понятия “адаптивная стратегия” выявленными “адаптивными реакциями”. Зарубежные исследователи довольно часто оперируют понятием “адаптивная стратегия” при обсуждении реакций какого-то конкретного параметра (группы параметров) или органа в ответ на внешнее воздействие. На наш взгляд, в данных случаях корректнее использовать термин “адаптивная реакция”, так как речь идет о реакциях только на одном определенном структурно-функциональном уровне организации растительного организма, в то время как “адаптивная стратегия” подразумевает совокупное использование всех имеющихся защитно-приспособительных механизмов, складывающихся из комплекса относительно независимых адаптивных реакций на всех структурно-функциональных уровнях организации растительного организма – то есть всего растения в целом;

- необходим переход от анализа видоспецифических адаптивных реакций (на отдельных уровнях структурно-функциональной организации) к комплексной оценке адаптивных стратегий древесных видов (как единого целого организма) на тот или иной вид техногенного загрязнения с вовлечением в оценку как можно большего числа иерархических уровней организации (от морфологии и физиологии корневых систем до морфологии и физиологии хвои/листьев);

- на наш взгляд в публикациях мало уделяется внимания вопросам разработки методических

подходов к оценке адаптивного потенциала растений к техногенезу и разработке классификации адаптивного потенциала. На сегодняшний день имеется определение адаптивного потенциала и его общая характеристика (высокий–средний–низкий), однако необходима детальная количественная и качественная оценка этого термина.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использована приборная база Центра коллективного пользования “Агидель” УФИЦ РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена по теме № АААА-А18-118022190103-0 “Адаптация древесных растений и трансформация лесных экосистем Южно-Уральского региона в контрастных природных и антропогенных условиях” в рамках государственного задания Минобрнауки России № 075-00326-19-00. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-14-50218-Экспансия.

FUNDING

The reported study was funded by RFBR, project number 20-14-50218.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аминева К.З. Эколого-биологическая характеристика дуба черешчатого (*Quercus robur* L.) в условиях техногенного загрязнения (на примере Уфимского промышленного центра): Дис. ... канд. биол. наук. Тольятти: ИЭВБ РАН, 2016. 163 с.
- Аминева К.З., Уразгильдин Р.В., Кулагин А.Ю. Прирост стволовой древесины дуба черешчатого (*Quercus robur* L.) в условиях техногенного загрязнения // Биосфера. 2014. Т. 6. № 4. С. 388–399.
- Аминева К.З., Уразгильдин Р.В., Кулагин А.Ю., Денисова А.В. Вегетационная динамика водного обмена хвои ели сибирской, сосны обыкновенной, лиственницы Сукачева в условиях техногенного загрязнения Предуралья // Карельский науч. журн. 2016. Т. 5. № 1 (14). С. 81–86.
- Ахмадуллин Р.Ш. Эколого-биологическая характеристика ивы белой (*Salix alba* L.) в условиях Уфим-

- ского промышленного центра: Дис. ... канд. биол. наук. Оренбург: ГОУ ВПО ОГПУ, 2014. 175 с.
- Ахмадуллин Р.Ш., Зайцев Г.А. Особенности транспирации листьев ивы белой в условиях нефтехимического загрязнения // Изв. Саратовского ун-та. Серия Химия. Биология. Экология. 2013а. Т. 13. Вып. 2. С. 53–56.
- Ахмадуллин Р.Ш., Зайцев Г.А. Корненасыщенность почвы в насаждениях ивы белой (*Salix alba* L.) в условиях нефтехимического загрязнения Уфимского промышленного центра // Изв. Уфимского НЦ РАН. 2013б. № 3. С. 30–33.
- Баканов А.В. Экологическая оценка состояния лесных насаждений с помощью методов фитоиндикации на примере Сергиево-Посадского района: Дис. ... канд. биол. наук. М: МГУЛ, 1997. 198 с.
- Баландайкин М.Э. Динамика и различия в концентрации основных фотосинтетических пигментов листьев березы, произрастающей в неоднородных условиях // Химия раст. сырья. 2014. № 1. С. 159–164.
- Белов А.А. Динамика радиального прироста сосны обыкновенной в насаждениях Брянской области, загрязненных радионуклидами: Дис. ... канд. биол. наук. Москва: ФБУ ВНИИЛМ, 2017. 158 с.
- Бикмуллин Р.Х. Оценка состояния древостоев сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) и березы повислой (*Betula pendula* Roth) на территории Казанского промышленного центра Республики Татарстан: Дис. ... канд. биол. наук. Оренбург: ГОУ ВПО ОГПУ, 2012. 169 с.
- Бойко А.А. Дендрэкологическая характеристика березы повислой (*Betula pendula* Roth.) в условиях смешанного типа загрязнения окружающей среды (Уфимский промышленный центр): Дис. ... канд. биол. наук. Оренбург: ГОУ ВПО ОГПУ, 2005. 122 с.
- Борисова О.В. Влияние аэротехногенного загрязнения на хвойные и лиственные древостои в Новгородской области: Дис. ... канд. биол. наук. Тольятти: ИЭВБ РАН, 2009. 155 с.
- Бухарина И.Л., Двоеглазова А.А. Биоэкологические особенности травянистых и древесных растений в городских насаждениях. Ижевск: Изд-во “Удмуртский университет”, 2010. 184 с.
- Бухарина И.Л., Ведерников К.Е., Поварницина Т.М. К вопросу о влиянии техногенной среды на формирование и биохимический состав годичного побега древесных растений // Вестн. ИжГТУ. 2007а. № 2. С. 145–148.
- Бухарина И.Л., Поварницина Т.М., Ведерников К.Е. Эколого-биологические особенности древесных растений в урбанизированной среде. Ижевск: ФГОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2007б. 216 с.
- Василевская Н.В., Лебедевич И.Е. Воздействие техногенного загрязнения г. Мурманска на рост и развитие *Sorbus gorodkovii* Rojark // Естеств. и техн. науки. 2016. № 4 (94). С. 23–28.
- Василевская Н.В., Сидорчук А.В. Воздействие промышленного загрязнения комбината “Печенганикель” на динамику роста *Sorbus gorodkovii* Rojark (Мурманская область) // Уч. записки ПетрГУ. 2018. № 3 (172). С. 28–35.
- Васильева К.А. Эколого-биологические особенности клена остролистного (*Acer platanoides* L.) в условиях техногенного загрязнения: Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: ИБ УНЦ РАН, 2011. 160 с.
- Васильева К.А., Зайцев Г.А., Кулагин А.Ю. Особенности строения корневых систем клена остролистного (*Acer platanoides* L.) в условиях нефтехимического загрязнения // Вестн. Удмуртского ун-та. Серия 6: Биология. Науки о Земле. 2011. Вып. 2. С. 55–60.
- Веселкин Д.В. Освоение почвы корнями хвойных при загрязнении тяжелыми металлами // Тез. докл. науч. конф. “Б.П. Колесников – выдающийся отечественный лесовод и эколог. К 90-летию со дня рождения”. Екатеринбург: [б.и.], 1999. С. 19.
- Веселова Т.В., Веселовский В.А., Чернавский Д.С. Стресс у растений (биофизический подход). М.: Издательство МГУ, 1993. 144 с.
- Глазун И.Н. Изменчивость хвойных растений в радиоактивно загрязненных насаждениях Брянского округа зоны широколиственных лесов: Дис. ... канд. с.-х. наук. Брянск: БГИТА, 1998. 161 с.
- Демьянов В.А., Китсинг Л.И., Ярмишко В.Т. Влияние промышленного загрязнения на радиальный прирост *Larix Gmelinii* (Pinaceae) // Изв. РАН. Серия биол. 1996. № 4. С. 490–494.
- Донцов А.С., Сунцова Л.Н., Иншаков Е.М. Оценка состояния окружающей среды г. Красноярск по состоянию фотосинтетического аппарата ели сибирской // Хвойные бореальной зоны. 2016. Т. 37. № 5–6. С. 246–250.
- Жиров В.К., Хаитбаев А.Х., Говорова А.Ф., Гонтарь О.Б. Взаимодействия структур различных уровней организации и адаптационные стратегии растений // Вестн. МГТУ. 2006. Т. 9. № 5. С. 725–728.
- Зайцев Г.А. Особенности формирования корневых систем сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) и лиственницы Сукачева (*Larix sukaczewii* Dyl.) в техногенных условиях Предуралья (Уфимский промышленный центр): Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: БГУ, 2000. 137 с.
- Зайцев Г.А., Кулагин А.Ю. Сосна обыкновенная и нефтехимическое загрязнение. Дендрэкологическая характеристика, адаптивный потенциал и использование. М.: Наука, 2006. 124 с.
- Зайцев Г.А., Дубровина О.А., Логвинов К.В. Корневая система березы повислой в условиях загрязнения // ЭКОБИОТЕХ 2019 / Мат. VI Всерос. конф. с международ. участием. 2019. С. 140–143.
- Зайцев Г.А., Кулагин А.Ю., Уразильдин Р.В. и др. Относительное жизненное состояние древесных насаждений в условиях промышленного загрязнения // Изв. Уфимского НЦ РАН. 2017. № 2. С. 63–68.
- Зиятдинова К.З., Уразильдин Р.В., Денисова А.В. Водный обмен листьев дуба черешчатого (*Quercus robur* L.) в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Вестн. ЧелГУ. 2013. № 7. Вып. 2. С. 181–184.
- Кладыко Ю.В., Бенькова В.Е. Радиальный рост древесных видов в условиях высокой антропогенной нагрузки г. Красноярск // Сиб. лесн. журн. 2018. № 4. С. 49–57.

- Ковылина О.П., Зарубина И.А., Ковылин А.Н. Оценка жизненного состояния сосны обыкновенной в зоне техногенного загрязнения // Хвойные бореальной зоны. 2008. Т. 25. № 3–4. С. 284–289.
- Колмогорова Е.Ю. Видовое разнообразие и жизненное состояние древесных и кустарниковых растений в зеленых насаждениях города Кемерово: Дис. ... канд. биол. наук. Томск: ТГУ, 2005. 163 с.
- Кулагин А.А. Реализация адаптивного потенциала древесных растений в экстремальных лесорастительных условиях: Дис. ... докт. биол. наук. Тольятти. ИЭВБ РАН, 2006. 430 с.
- Кулагин А.А., Зайцев Г.А. Лиственница Сукачева в экстремальных лесорастительных условиях Южного Урала. М.: Наука, 2008. 171 с.
- Кулагин А.Ю., Гиниятуллин Р.Х., Уразгильдин Р.В. Средостабилизирующая роль лесных насаждений в условиях Стерлитамакского промышленного центра. Уфа: Гилем, 2010. 108 с.
- Кулагин Ю.З. Индустриальная дендрэкология и прогнозирование. М.: Наука, 1985. 118 с.
- Кучеров С.Е., Мулдашев А.А. Радиальный прирост сосны обыкновенной в районе Карабашского медеплавильного комбината // Лесоведение. 2003. № 2. С. 43–49.
- Легощина О.М. Оценка ростовых процессов у древесных растений в условиях преобладающего влияния выбросов промзоны г. Кемерово // Бюл. науки и практики. 2016. № 5. С. 14–19.
- Лукина Ю.М. Влияние техногенного загрязнения комбината “Североникель” на рост и развитие древесных растений: на примере *Betula Czerepanovii* Orlova: Дис. ... канд. биол. наук. Петрозаводск: ПГУ, 2011. 177 с.
- Майдебур И.С. Влияние загрязнения воздушного бассейна города Калининграда на анатомо-морфологические особенности и биохимические показатели древесных растений: Дис. ... канд. биол. наук. Калининград: РГУ им. И. Канта, 2006. 146 с.
- Маслов С.П. Ограничения возможностей гомеостаза мультифункциональностью и главные пути его обхода // Уровни организации биологических систем. М.: Наука, 1980. С. 8–19.
- Матвеев С.М., Акулов В.В. Динамика состояния сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) вдоль пригородных автотрасс г. Воронежа 1991–2007 гг. // Вестн. ТГУ. 2012. № 364. С. 212–218.
- Миркин Б.М., Наумова Л.Г. Современное состояние основных концепций науки о растительности. Уфа: АН РБ, Гилем, 2012. 488 с.
- Мусаев Е.К. Реакция прироста и структуры годичных колец сосны (*Pinus sylvestris* L.) на радиоактивное воздействие в районе Чернобыльской АЭС: Дис. ... канд. биол. наук. Красноярск: Институт леса им. В.Н. Сукачева СО РАН, 1995. 175 с.
- Мюльгаузен Д.С., Панкратова Л.А. Влияние аэротехногенного загрязнения на радиальный прирост сосны обыкновенной на Кольском севере // Вестн. СПбГУ. Науки о Земле. 2016. Вып. 4. С. 124–133.
- Неверова О.А. Морфометрическая и дендрохронологическая диагностика состояния древесных насаждений как способ индикации загрязнения урбанизированной среды // Успехи соврем. естествознания. Биол. науки. 2002. № 1. С. 57–64.
- Неверова О.А., Колмогорова Е.Ю. Ксерофитизация листьев древесных растений как показатель загрязнения атмосферного воздуха (на примере г. Кемерово) // Лесн. хозяйство. 2002. № 3. С. 29–33.
- Николаева С.А., Савчук Д.А. Комплексный подход и методика реконструкции роста и развития деревьев и лесных сообществ // Вестн. ТГУ. Биология. 2009. № 2 (6). С. 111–125.
- Пастернак П.С., Молотков П.И., Кучма Н.Д., Подкур П.П. Лесоводственно-экологические последствия загрязнения лесов аварийными выбросами // Чернобыль-88 / Докл. 1 Всесоюз. науч.-техн. совещ. по итогам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Чернобыль, 1989. Т. 3. Ч. 2. С. 36–60.
- Пахомова В.М. Основные положения современной теории стресса и неспецифический адаптационный синдром у растений // Цитология. 1995. № 1 (2). С. 66–91.
- Работнов Т.А. Фитоценология. 3-е изд. М.: МГУ, 1992. 350 с.
- Радиационное воздействие на хвойные леса в районе аварии на Чернобыльской АЭС / Ред. Г.М. Козубов, А.И. Таскаев. Сыктывкар: Коми НЦ РАН, 1990. 136 с.
- Радостева Э.Р. Эколого-биологическая характеристика насаждений сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) и березы повислой (*Betula pendula* Roth) при лесной рекультивации отвалов горнодобывающей промышленности (Республика Башкортостан): Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: ИБ УНЦ РАН, 2011. 190 с.
- Раменский Л.Г. Введение в комплексное почвенно-ботаническое исследование земель. М.: Сельхозгиз, 1938. 620 с.
- Рыбаков Д.С. Биогеохимическая оценка экологического риска на примере *Pinus sylvestris* L. // Принципы экол. 2016. № 2. С. 70–83.
- Сейдафаров Р.А. Эколого-биологические особенности липы мелколистной (*Tilia cordata* Mill.) в условиях техногенного загрязнения (на примере Уфимского промышленного центра): Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: ИБ УНЦ РАН, 2009. 204 с.
- Сенькина С.Н. Показатели водообмена хвои *Picea obovata* (Pinaceae) в условиях аэротехногенного загрязнения (Республика Коми) // Раст. ресурсы. 2017. Т. 53 (2). С. 255–264.
- Серебрякова Т.И. Морфогенез побегов и эволюция жизненных форм. М.: Наука, 1971. 359 с.
- Скок А.В. Изменчивость репродуктивных и ростовых процессов сосны обыкновенной в различных зонах хронического радиоактивного загрязнения ЧАЭС Южного Нечерноземья РФ: Дис. ... канд. биол. наук. Брянск: БГУ им. акад. И.Г. Петровского, 2005. 158 с.
- Скотников Д.В. Дендрэкологическая характеристика ели сибирской (*Picea obovata* Ledeb.) в условиях нефтехимического загрязнения (Уфимский промышленный центр): Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: ИБ УНЦ РАН, 2007. 160 с.

- Стравинскене В.П. Изменение радиального прироста деревьев в зоне действия промышленного загрязнения // Лесн. хозяйство. 1987. № 5. С. 34–36.
- Сунцова Л.Н., Инишаков Е.М., Козик Е.В. Оценка состояния городской среды методом фитоиндикации (на примере г. Красноярска) // Лесн. журн. 2011. № 4. С. 29–32.
- Сухарева Т.А., Лукина Н.В. Химический состав и морфометрические характеристики хвои ели сибирской на Кольском полуострове в процессе деградиционной сукцессии лесов // Лесоведение. 2004. № 2. С. 36–43.
- Тарабрин В.П. Природа устойчивости растений к промышленным эксгалатам // Адаптация древесных растений к экстремальным условиям среды. Петрозаводск: Карельский филиал АН СССР, 1984. С. 90–97.
- Таранков В.И., Матвеев С.М. Радиальный прирост древостоев сосны обыкновенной в зоне действия промышленного загрязнения // Лесн. журн. 1994. № 4. С. 48–51.
- Тужилкина В.В. Реакция пигментной системы хвойных на длительное аэротехногенное загрязнение // Экология. 2009. № 4. С. 243–248.
- Тужилкина В.В., Плюснина С.Н. Комплексная оценка состояния хвои *Picea obovata* (Pinaceae) в условиях аэротехногенного загрязнения // Раст. ресурсы. 2014. Т. 50. Вып. 4. С. 579–586.
- Турмухаметова Н.В. Особенности морфогенеза побегов и феноритмов *Betula pendula* Roth и *Tilia cordata* Mill. в условиях городской среды: Дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ЦСБС СО РАН, 2005. 278 с.
- Уиттекер Р. Сообщества и экосистемы. М.: Прогресс, 1980. 327 с.
- Уразгильдин Р.В. Эколого-биологическая характеристика тополей в условиях загрязнения окружающей среды (на примере Уфимского промышленного центра): Дис. ... канд. биол. наук. Уфа: БГУ, 1998. 172 с.
- Уразгильдин Р.В. Классификация адаптивных стратегий древесных растений к техногенному загрязнению (на примере липы сердцевидной *Tilia cordata* Mill.) // Аграрная Россия. 2009. Спец. выпуск. С. 205–209.
- Уразгильдин Р.В., Кужлева Н.Г. Водный режим листьев тополей в условиях промышленного загрязнения // Сб. докладов науч.-практ. конф. “Лесное образование, наука и хозяйство”, посвященной 125-летию Уфимского лесхоз-техникума. Уфа: РИО РУНМЦ МО РБ, 2003. С. 174–188.
- Уразгильдин Р.В., Сейдафаров Р.А. Водный режим листьев липы мелколистной (*Tilia cordata* Mill.) в условиях промышленного загрязнения окружающей среды // Вестн. ОГУ. 2007. Вып. 75. С. 369–372.
- Уразгильдин Р.В., Аминев К.З., Зайцев Г.А. и др. Сравнительная характеристика формирования пигментного комплекса дуба черешчатого (*Quercus robur* L.), липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.) и березы повислой (*Betula pendula* Roth) в условиях промышленного загрязнения // Карельский науч. журн. 2016. Т. 5. № 1 (14). С. 90–94.
- Уразгильдин Р.В., Полякова Г.Р., Аминев К.З. и др. Прирост стволовой древесины сосны обыкновенной, ели сибирской и лиственницы Сукачевы в условиях промышленного загрязнения // Бюл. Моск. общ-ва испытателей природы. Отд. Биол. 2018. Т. 123. Вып. 2. С. 45–61.
- Усманов И.Ю., Рахманкулова З.Ф., Кулагин А.Ю. Экологическая физиология растений: учебник. М.: Логос, 2001. 224 с.
- Хмелевская И.А. Эколого-физиологические исследования древесных пород в г. Пскове // Вестн. ПГПУ: Серия “Естественные и физико-математические науки”. 2008. Вып. 6. С. 37–57.
- Цандекова О.Л., Колмогорова Е.Ю. Особенности адаптационных перестроек хвои *Pinus sylvestris* L. в условиях породного отвала угольного разреза “Кедровский” // Вестн. ОГУ. 2016. № 6 (194). С. 81–85.
- Чжан С.А., Рунова Е.М., Пузанова О.А., Чжан Л.А. Изменение радиального прироста сосны обыкновенной в зоне длительного воздействия промышленного загрязнения // Хвойные бореал. зоны. 2011. Т. 29. № 3–4. С. 304–308.
- Щетинкин С.В., Щетинкина Н.А. Особенности динамики радиального прироста дуба черешчатого в условиях радиоактивного загрязнения лесов центральной лесостепи // Лесотехн. журн. 2014. № 3. С. 130–139.
- Ярмишко В.Т. Сосна обыкновенная и атмосферное загрязнение на Европейском Севере. Санкт-Петербург: Издательство НИИ Химии СПбГУ, 1997. 210 с.
- Ярмишко В.Т., Лянгузова И.В., Лянгузов А.Ю. Изменение годичного прироста стволов *Pinus sylvestris* (Pinaceae) при снижении аэротехногенного загрязнения // Раст. ресурсы. 2017. № 53 (4). С. 527–542.
- Яшин Д.А., Зайцев Г.А., Зиятдинова К.З., Уразгильдин Р.В. Особенности строения корневых систем березы повислой в условиях нефтехимического загрязнения // Изв. Самарского НЦ РАН. 2012. Т. 14. № 1 (6). С. 1581–1583.
- Abbasi S., Hosseini S., Khorasani N., Karbassi A. Responses of the morphological traits of elm (*Ulmus minor* “Umbraclifera”) leaves to air pollution in urban areas (a case study of Tehran metropolitan city, Iran) // Appl. Ecol. Environ. Res. 2018. № 16 (4). P. 4955–4968.
- Agbaire P.O. Air pollution tolerance indices (APTII) of some plants around Erhoike-Kokori oil exploration site of Delta State, Nigeria // Int. J. Phys. Sci. 2009. V. 4. P. 366–368.
- Agbaire P.O., Esiefarienrhe E. Air pollution tolerance indices (apti) of some plants around Otorogun Gas Plant in Delta State, Nigeria // J. Appl. Sci. Environ. Manag. 2009. V. 13. Iss. 1. P. 11–14.
- Albrechtová P., Mauer O., Gebauer R. et al. A comparative study of above- and below-ground parameters of healthy and declining young Norway spruce trees in a mountain area affected by air pollution // Scand. J. Forest Res. 2017. V. 32. Iss. 6. P. 481–487.
- Allahnouri M., Ghasemi A.F., Pazhouhan I. Traffic effects on leaf macro- and micromorphological traits // Folia Oecologica. 2018. V. 45. № 2. P. 92–101.

- Areington C.A., Varghese B., Sershen N. The utility of biochemical, physiological and morphological biomarkers of leaf sulfate levels in establishing *Brachylaena discolor* leaves as a bioindicator of SO₂ pollution // Plant Physiol. Biochem. 2017. V. 118. P. 295–305.
- Aribal L.G., Llamas E.J.N., Bruno A.G.T., Medina M.A. Comparative leaf morphometrics of two urban tree species: an assessment to air pollution impacts // J. Biodiv. Environ. Sci. 2016. V. 9. № 1. P. 106–115.
- Armolaitis K. Nitrogen pollution on the local scale in Lithuania: vitality of forest ecosystems // Environ. Poll. 1998. V. 102. Iss. 1. Suppl. 1. P. 55–60.
- Baker D.E., Chesin L. Chemical monitoring of soil for environmental quality animal and health // Adv. Agronom. 1975. V. 27. P. 306–366.
- Barniak J., Krapić M. The tree-ring method of estimation of the effect of industrial pollution on pine (*Pinus sylvestris* L.) tree stands in the northern part of the Sandomierz basin (SE Poland) // Water Air Soil Poll. 2016. V. 227. Iss. 5. P. 166.
- Bezerra L.A., Callado C.H., Cunha M.D. Does an urban environment affect leaf structure of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae)? // Acta Botan. Brasil. 2020. № 34 (2). P. 266–276.
- Brunner I., Luster J., Günthardt-Goerg M.S., Frey B. Heavy metal accumulation and phytostabilisation potential of tree fine roots in a contaminated soil // Environ. Poll. 2008. V. 152. P. 559–568.
- Burkhardt J., Kaiser H., Kappen L., Goldbach H.E. The possible role of aerosols on stomatal conductivity for water vapour // Basic Appl. Ecol. 2001. V. 2. P. 351–364.
- Chandorkar K.R., Demgler N.G. Effect of low level continuous gamma irradiation on vascular cambium activity in scotch pine *Pinus sylvestris* L. // Environ. Experim. Botan. 1987. V. 27. № 2. P. 165–175.
- Chapla J., Kamalakar J.A. Metabolic responses of tropical trees to ozone pollution // J. Environ. Biol. 2004. № 25. P. 287–290.
- Chaudhary I.J., Rathore D. Dust pollution: its removal and effect on foliage physiology of urban trees // Sustain. Cit. Soc. 2019. V. 51. Article 101696.
- Chelli-Chaaboimi A. Mechanisms and adaptation of plants to environmental stress: a case of woody species // Physiological mechanisms and adaptation strategies in plants under changing environment. New York: Springer-Verlag New York Inc., 2013. P. 1–18.
- Cudlín P., Kieliszewska-Rojucka B., Rudawska M. et al. Fine roots and ectomycorrhizas as indicators of environmental change // Plant Biosyst. 2007. V. 141. P. 406–425.
- Danek M. The influence of industry on Scots pine stands in the south-eastern part of the Silesia-Krakow Upland (Poland) on the basis of dendrochronological analysis // Water Air Soil Poll. 2007. V. 185. P. 265–277.
- Das S., Prasad P. Seasonal variation in air pollution tolerance indices and selection of plant species for industrial areas of Rourkela // Indian J. Environ. Prot. 2010. V. 30. № 12. P. 978–988.
- Devi E.L., Kumar S., Singh T.B. et al. Adaptation strategies and defence mechanisms of plants during environmental stress // Medicinal plants and environmental challenges. Cham: Springer Internat. Publishing, 2017. P. 359–413.
- Dineva S.B. Comparative studies of the leaf morphology and structure of white ash *Fraxinus americana* L. and London plane tree *Platanus acerifolia* Willd growing in polluted area // Dendrobiology. 2004. V. 52. P. 3–8.
- Dineva S.B. Development of the leaf blades of *Acer platanoides* in industrially contaminated environment // Dendrobiology. 2006. V. 55. P. 25–32.
- Dineva S.B. Leaf blade structure and the tolerance of *Acer negundo* L. (box elder) to the polluted environment // Dendrobiology. 2005. V. 53. P. 11–16.
- Duan J., Fu B., Kang H., Song Z., Wei A. Response of gas-exchange characteristics and chlorophyll fluorescence to acute sulfur dioxide exposure in landscape plants // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2019. V. 171. Iss. 30. P. 122–129.
- Freer-Smith P.H., Taylor G. Comparative evaluation of the effects of gaseous pollutants, acidic deposition and mineral deficiencies on gas exchange of trees // Agricult. Ecosyst. Environ. 1992. V. 42. Iss. 3–4. P. 321–332.
- Gao F., Calatayud V., García-Breijo F. et al. Effects of elevated ozone on physiological, anatomical and ultrastructural characteristics of four common urban tree species in China // Ecol. Indic. 2016. V. 67. P. 367–379.
- Godek M., Sobik M., Błaś M. et al. Tree rings as an indicator of atmospheric pollutant deposition to subalpine spruce forests in the Sudetes (Southern Poland) // Atmosph. Res. 2015. V. 151. P. 259–268.
- Gowin T., Goral I. Chlorophyll and pheophytin content in needles of different age of trees growing under conditions of chronic industrial pollution // Acta Societ. Botan. Polon. 1977. V. 46. № 1. P. 151–159.
- Grime J.P. Plant strategies and vegetation processes. Chichester: Wiley and Sons, 1979. 222 p.
- Helmisaari H.S., Makkonen K., Olsson M. et al. Fine-root growth, mortality and heavy metal concentrations in limed and fertilized *Pinus sylvestris* (L.) stands in the vicinity of a Cu-Ni smelter in SW Finland // Plant Soil. 1999. V. 209. P. 193–200.
- Jahan S., Iqbal M. Z. Morphological and anatomical studies of leaves of different plants affected by motor vehicles exhaust // J. Islam. Acad. Sci. 1992. V. 5. № 1. P. 21–23.
- Jakovljević T., Marchetto A., Lovreškov L. et al. Assessment of atmospheric deposition and vitality indicators in mediterranean forest ecosystems // Sustainability. 2019. V. 11. Iss. 23. P. 6805.
- Jochner S., Markevych I., Beck I. et al. The effects of short- and long-term air pollutants on plant phenology and leaf characteristics // Environ. Poll. 2015. V. 206. P. 382–389.
- Joshi P.C., Swami A. Physiological responses of some tree species under roadside automobile pollution stress around city of Haridwar, India // Environmentalist. 2007. № 27. P. 365–374.
- Joshi P.C., Swami A. Air pollution induced changes in the photosynthetic pigments of selected plant species // J. Environ. Biol. 2009. № 30. P. 295–298.
- Jyothi S.J., Jaya D.S. Evaluation of air pollution tolerance index of selected plant species along roadsides in Thiruvananthapuram, Kerala // J. Environ. Biol. 2010. V. 31. P. 379–386.
- Kahle H. Response of roots of trees to heavy metals // Environ. Experim. Botan. 1993. V. 33. P. 99–119.

- Klamerus-Iwan A., Błońska E., Lasota J. et al. Seasonal variability of leaf water capacity and wettability under the influence of pollution in different city zones // Atmosph. Poll. Res. 2018. V. 9. Iss. 3. P. 455–463.
- Kosiba P. Variability of morphometric leaf traits in small-leaved linden (*Tilia cordata* Mill.) under the influence of air pollution // Acta Soc. Botan. Polon. 2008. V. 77. Iss. 2. P. 125–137.
- Kozłowski T.T., Pallardy S.G. Acclimation and adaptive responses of woody plants to environmental stresses // Botan. Rev. 2002. V. 68. Iss. 2. P. 270–334.
- Kuang Y.W., Sun F.F., Wen D.Z. et al. Tree-ring growth patterns of Masson pine (*Pinus massoniana* L.) during the recent decades in the acidification Pearl River Delta of China // Forest Ecol. Manag. 2008. V. 255. P. 3534–3540.
- Laghari I.S.K., Zaidi M.A., Razaq G. Impact of solid waste burning air pollution on some physio-anatomical characteristics of some plants // Pakistan J. Botan. 2015. V. 47 (1). P. 225–232.
- Lakshmi P.S., Sravanti K.L., Srinivas N. Air pollution tolerance index of various plant species growing in industrial areas // The Ecoscan. 2008. V. 2 (2). P. 203–206.
- Lamoreaux R.J., Chaney W.R. Photosynthesis and transpiration of excised silver maple leaves exposed to cadmium and sulphur dioxide // Environ. Poll. 1978. V. 17. Iss. 4. P. 259–268.
- Leghari S.K., Asrar M. Effect of air pollution on the leaf morphology of common plant species of Quetta city // Pakistan J. Botan. 2013. № 45. P. 447–454.
- Li P., Yin R., Shang B. et al. Interactive effects of ozone exposure and nitrogen addition on tree root traits and biomass allocation pattern: an experimental case study and a literature meta-analysis // Sci. Tot. Environ. 2020. № 710. Article № 136379.
- Liu Y., Ding H. Variation in air pollution tolerance index of plants near a steel factory: implications for landscape-plant species selection for industrial areas // WSEAS Trans. Environ. Dev. 2008. V. 4. Iss. 1. P. 24–32.
- Łuszczynska K., Wistuba M., Malik I. Reductions in tree-ring widths of silver fir (*Abies alba* Mill.) as an indicator of air pollution in southern Poland // Environ. Socioecon. Stud. 2018. V. 6. Iss. 3. P. 44–51.
- Lux A., Martinka M., Vaculik M., White P.J. Root responses to cadmium in the rhizosphere: a review // J. Experim. Botan. 2011. V. 62. P. 21–37.
- Lux A., Šottníková A., Opatrná J., Greger M. Differences in structure of adventitious roots in *Salix* clones with contrasting characteristics of cadmium accumulation and sensitivity // Physiol. Plantarum. 2004. V. 120. P. 537–545.
- MacArthur R.H., Wilson E.D. The theory of island biogeography. New Jersey: Princeton Univ. Press, 1967. 203 p.
- Hermý M., Stieperaete H. Capitalists and proletarians (MacLeod, 1884): an early theory of plant strategies // Oikos. 1985. V. 44. № 2. P. 364–366.
- Masuch G., Franz J.T., Kettrup A. Histological and biochemical differences of slightly and severely injured spruce needles of two stands in northrhine westphalia // Environ. Experim. Botan. 1992. V. 32. Iss. 2. P. 163–182.
- Matysiak R. Content of carotenoids in needles of *Pinus sylvestris* L. growing in a polluted area // Dendrobiology. 2001. № 46. P. 39–42.
- McDermot C.R., D'Amico V., Trammell T. Sensitivity of stomate size in red maple (*Acer rubrum* L.) trees in deciduous forests to urban conditions // Preprints. 2020. 2020040235. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0235.v1>
- Meerabai G., Ramana V.C., Rasheed M. Effect of industrial pollutants on physiology of *Cajanus cajan* (L.) – Fabaceae // Int. J. Environ. Sci. 2012. V. 2. № 4. P. 1889–1894.
- Mena-Petite A., Duñabeitia M.K., Gonzalez-Moro B. et al. Sequential effects of acidic precipitation and drought on water relations of *Pinus radiata* seedlings // J. Plant Physiol. 1999. V. 155. Iss. 1. P. 93–100.
- Mikhailova T.A., Afanasieva L.V., Kalugina O.V. et al. Changes in nutrition and pigment complex in pine (*Pinus sylvestris* L.) needles under technogenic pollution in Irkutsk region, Russia // J. Forest Res. 2017. V. 22. № 6. P. 386–392.
- Mitu K.J., Islam M.A., Biswas P. et al. Effects of different environmental pollutants on the anatomical features of roadside plants // Progress. Agric. 2019. № 30 (4). P. 344–351.
- More R.S., Chaubal S.S. Determination of stress and comparison by estimation of chlorophyll – a, b and carotenoid contents among plants growing along Mithi river, Mumbai // Int. J. Sci. Engin. Res. 2017. V. 8. Iss. 1. P. 1–8.
- Mukherjee A., Agrawal M. Use of GLM approach to assess the responses of tropical trees to urban air pollution in relation to leaf functional traits and tree characteristics // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2018. V. 152. Iss. 15. P. 42–54.
- Newman G.S., Hart S.C. Nutrient covariance between forest foliage and fine root // Forest Ecol. Manag. 2006. № 2–3. P. 136–141.
- Nyborg M., Crepin J., Hocking D., Baker J. Effect of sulphur dioxide on precipitation and on the sulphur content and acidity of soils in Alberta, Canada // Proc. of the first Internat. symp. on “Acid Precipitation and the Forest Ecosystem”. Columbus: Ohio State University, 1975. P. 767–778.
- Paavilainen E. The effect of fertilisation on the root systems of swamp pine stands // Folia Forest Polonica. 1967. № 31. P. 1–9.
- Paoletti E., Grulke N.E. Does living in elevated CO₂ ameliorate tree response to ozone? A review on stomatal responses // Environ. Poll. 2005. V. 137. P. 483–493.
- Pärn H., Mandre M. Dendrochronological analysis of the growth and growth-climate relationships of conifers in the region of alkaline dust deposition // Forest Ecol. Manag. 2011. № 262. P. 88–94.
- Perone A., Coccozza C., Cherubini P. et al. Oak tree-rings record spatial-temporal pollution trends from different sources in Terni (Central Italy) // Environ. Poll. 2018. V. 233. P. 278–289.
- Pourkhabbaz A., Rastin N., Olbrich A. et al. Influence of environmental pollution on leaf properties of urban plane trees, *Platanus orientalis* L. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2010. № 85. P. 251–255.

- Prajapati S.K., Tripathi B.D. Seasonal variation of leaf dust accumulation and pigment content in plant species exposed to urban particulates pollution // J. Environ. Qual. 2008. V. 37. P. 865–870.
- Prusty B.A.K., Mishra P.C., Azeez P.A. Dust accumulation and leaf pigment content in vegetation near the national highway at Sambalpur, Orissa, India // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2005. V. 60. P. 228–235.
- Puhe J. Growth and development of the root system of Norway spruce (*Picea abies*) in forest stands – a review // Forest Ecol. Manag. 2003. V. 175. P. 253–273.
- Qadir S.U., Raja V., Siddiqui W.A. Morphological and biochemical changes in *Azadirachta indica* from coal combustion fly ash dumping site from a thermal power plant in Delhi, India // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2016. V. 129. P. 320–328.
- Rashidi F., Jalili A., Kafaki S.B. et al. Anatomical responses of leaves of Black Locust (*Robinia pseudoacacia* L.) to urban pollutant gases and climatic factors // Trees. 2012. № 26. P. 363–375.
- Rostunov A., Konchina T., Zhestkova E. et al. The dependence of morphological and physiological indicators of the leaves of woody plants on the degree of technogenic pollution // Environment. Technology. Resources / Proc. of the 11th Internat. sci. and pract. conf. V. I. Latvia: Rezekne Academy of Technologies, 2017. P. 235–239.
- Rutkiewicz P., Malik I. Spruce tree-ring reductions in relation to air pollution and human diseases a case study from Southern Poland // Environ. Socio-Econ. Stud. 2018. V. 6. Iss. 2. P. 22–28.
- Safford L.O. Seasonal variation in the growth and nutrient content of yellow-birch replacement roots // Plant Soil. 1976. V. 44. № 2. P. 439–444.
- Schekalev R.V., Martynyuk A.A., Melekhov V.I. Variability properties of *Pinus sylvestris* L. wood in growing stock under technogenic impact // Изв. вузов. Лесн. журн. 2020. № 4. С. 113–122.
- Schreuder M., van Hove L.W.A., Brewer C.A. Ozone exposure affects leaf wettability and tree water balance // New Phytol. 2001. V. 152 (3). P. 443–454.
- Sensuła B., Opała M., Wilczyński S., Pawełczyk S. Long- and short-term incremental response of *Pinus sylvestris* L. from industrial area nearby steelworks in Silesian Upland, Poland // Dendrochronologia. 2015. V. 36. P. 1–12.
- Sensuła B., Wilczyński S., Monin L. et al. Variations of tree ring width and chemical composition of wood of pine growing in the area nearby chemical factories // Geochronometria. 2017. V. 44. P. 226–239.
- Seyyednejad S.M., Koochak H. Some morphological and biochemical responses due to industrial air pollution in *Prosopis juliflora* (Swartz) DC plant // African J. Agr. Res. 2013. V. 8 (18). P. 1968–1974.
- Seyyednejad S.M., Niknejad M., Koochak H. A review of some different effects of air pollution on plants // Res. J. Environ. Sci. 2011. № 5 (4). P. 302–309.
- Seyyednejad S.M., Niknejad M., Yusefi M. Study of air pollution effects on some physiology and morphology factors of *Albizia lebbek* in high temperature condition in Khuzestan // J. Plant Sci. 2009a. V. 4. P. 122–126.
- Seyyednejad S.M., Niknejad M., Yusefi M. The effect of air pollution on some morphological and biochemical factors of *Callistemon citrinus* in petrochemical zone in South of Iran // Asian J. Plant Sci. 2009b. № 8. P. 562–565.
- Shaheen A.M., Al-Toukhy A.A., Hajar A.S. Effect of air pollution on leaf traits of three tree species growing in the industrial zone of Jeddah, Saudi Arabia // Meteorol. Environ. Arid Land Agric. Sci. 2016. V. 26. № 2. P. 33–40.
- Shrestha S.D., Devkota A., Jha P.K. Assessment of air pollution impact on micro-morphological and biochemical properties of *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels and *Lagerstroemia indica* L. // Sci. World. 2021. V. 14. № 14. P. 132–140.
- Singh H., Savita, Sharma R. et al. Physiological functioning of *Lagerstroemia speciosa* L. under heavy roadside traffic: an approach to screen potential species for abatement of urban air pollution // Biotech. 2017. V. 7 (1). P. 61.
- Skirycz A., Inzé D. More from less: plant growth under limited water // Curr. Opin. Biotechnol. 2010. V. 21. P. 197–203.
- Skrynetska I., Ciepał R., Kandziora-Ciupa M. et al. Eco-physiological responses to environmental pollution of selected plant species in an industrial urban area // Int. J. Environ. Res. 2018. V. 12. P. 255–267.
- Skuterud L., Goltsova N.I., Naeumann R. et al. Histological changes in *Pinus sylvestris* L. in the proximal-zone around the Chernobyl Power // Plant Sci. Environ. 1994. V. 157. P. 387–397.
- Song Y.J., Kim Y.D., Choi K.R. Estimation of the effects of air pollutants on tree ring growth in black pines (*Pinus thunbergii*) // J. Ecol. Environ. 2009. V. 32. Iss. 2. P. 109–113.
- Šrámek V. SO₂ air pollution and forest health status in Northwestern Czech Republic // Chemosphere. 1998. V. 36. Iss. 4–5. P. 1067–1072.
- Stravinskiene V., Bartkevicius E., Plausinyte E. Dendrochronological research of Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) radial growth in vicinity of industrial pollution // Dendrochronologia. 2013. V. 31. P. 179–186.
- Swain S., Mallick S.N., Prasad P. Effect of industrial dust deposition on photosynthetic pigment chlorophyll and growth of selected plant species in Kalunga industrial areas, Sundargarh, Odisha // Int. J. Botan. Stud. 2016. V. 1. Iss. 5. P. 1–5.
- Thambavani S.D., Sabitha M. A. The spectral determination of chlorophylls *a*, *b* and total carotenoids using various solvents for tree species growing near sugar mill // Asian J. Experim. Chem. 2012. V. 7. Iss. 1. P. 5–9.
- Tripathi A.K., Gautam M. Biochemical parameters of plants as indicators of air pollution // J. Environ. Biol. 2007. № 28 (1). P. 127–132.
- Uka U.N., Belford E.J.D. Response of roadside tree leaves in a tropical city to automobile pollution // Notulae Sci. Biol. 2020. № 12 (3) P. 752–768.
- Urazgil'din R.V., Amineva K.Z., Zaitsev G.A., Kulagin A.Yu. Comparative characteristics of pine, spruce and larch pigmental complex seasonal variability in industrial pollution conditions // Ecology and geography of plants and plant communities / The fourth Internat. sci. conf. on ecology and geography of plants and plant communities. 2018. V. 2018. P. 232–242.

- Vacek S., Bilek L., Schwarz O. et al. Effect of air pollution on the health status of spruce stands // Moun. Res. Dev. 2013. V. 33. № 1. P. 40–50.
- Wang H., Ouyang Z., Chen W. et al. Water, heat, and airborne pollutants effects on transpiration of urban trees // Environ. Poll. 2011. V. 159. Iss. 8–9. P. 2127–2137.
- Wang H., Wang X., Zhao P. et al. Transpiration rates of urban trees, *Aesculus chinensis* // J. Environ. Sci. 2012. V. 24. Iss. 7. P. 1278–1287.
- Wang H., Ouyang Z., Chen W. et al. Transpiration characteristics of chinese pines (*Pinus tabulaeformis*) in an urban environment // Designing low carbon societies in landscapes / Eds N. Nakagoshi, A. J. Mabuhay. Tokyo: Springer, 2014. P. 57–71.
- Wang J., Farooq T.H., Aslam A. et al. Non-targeted metabolomics reveal the impact of phenanthrene stress on root exudates of ten urban greening tree species // Environ. Res. Available online 22 October 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110370>
- Wertz B. Dendrochronological evaluation of the impact of industrial imissions on main coniferous species in the Kielce Upland // Sylwan. 2012. V. 156. Iss. 5. P. 379–390.
- Woo S.Y., Je S.M. Photosynthetic rates and antioxidant enzyme activity of *Platanus occidentalis* growing under two levels of air pollution along the streets of Seoul // J. Plant Biol. 2006. № 49. P. 315–319.
- Woo S.Y., Lee D.K., Lee Y.K. Net photosynthetic rate, ascorbate peroxidase and glutathione reductase activities of *Erythrina orientalis* in polluted and non-polluted areas // Photosynthetica. 2007. № 45. P. 293–295.
- Woodwell G.M., Miller L.N. Chronic gamma radiation affects the distribution of radial increment in *Pinus rigida* stems // Science. 1963. V. 139. № 3551. P. 222–223.

Damages, Adaptations, Strategies of Tree Species in Technogenesis Conditions: Structural-Functional Levels of Adaptive Potential Realization

R. V. Urazgildin^a, * and A. Yu. Kulagin^a

^aUfa Institute of Biology – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

*e-mail: urv@anrb.ru

The review focuses on the systematization of works in the field of adaptive reactions of woody plants to technogenesis at the main hierarchical structural and functional levels of living life organization, and in the field of adaptive strategies. The influence of various types of industrial pollution on micro-, macromorphology and physiological reactions of needles and leaves, radial increment of trunk, root systems, vital state of forest stands, as well as issues of determining adaptive reactions and adaptive strategies of woody species to technogenesis are considered. The relative independence of adaptive reactions within organs is shown, specific and non-specific reactions are identified. Discussed the causes of these polyvariant reactions that underlie of the adaptive potential, of the principles of multiple provision of biologically necessary functions for the preservation of homeostasis, of the species tolerance to technogenesis. The issues of biosystems resistance to technogenesis, based on the adaptive reactions taking place at all levels of living life organization – from cytogenetic to ecosystem are considered. Industrial pollution, as a new historical factor for plants, necessitated the development of issues related to adaptive strategies of species to technogenesis, based on the adaptive potential, variability, sustainability and environmental plasticity of species.

Keywords: industrial pollution, micro- and macromorphology, water exchange and pigment complex, radial increment of trunk, root systems, vital state of forest stands, adaptive reactions, adaptive strategies

УДК 9.929+57.557+50.502/504

БИОКЛИМАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ВОЛЖСКОГО БАССЕЙНА И ЕЕ РЕСУРСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕРОДНОГО ЦИКЛА ПРИ ГЛОБАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ КЛИМАТА (ПРОГНОЗНОЕ ЭМПИРИКО-СТАТИСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ)

© 2022 г. Э. Г. Коломыц¹, *, Л. С. Шарая¹

¹Самарский исследовательский центр, Институт экологии Волжского бассейна РАН, Тольятти, Россия

*e-mail: egk2000@mail.ru

Поступила в редакцию 17.08.2021 г.

После доработки 28.10.2021 г.

Принята к публикации 28.10.2021 г.

По коренной лесной растительности Волжского бассейна описана региональная биоклиматическая система и проведен опыт ее прогнозного аналитического и картографического моделирования в свете известных сценариев глобальных изменений климата. Проведено эмпирическое обоснование выдвинутой В.Г. Горшковым и А.И. Уткиным концепции экологических ресурсов лесного покрова как его способности поглощать парниковые газы с помощью механизмов регуляции углеродного цикла и тем самым смягчать климатические колебания. Описана структура углеродно-балансовых ниш коренных лесов, раскрывающая различные зонально-региональные типы регуляции лесным покровом содержания CO₂ в атмосфере при потеплении и похолодании. Прогнозируется, что при одном и том же термоаридном сигнале бореальные коренные леса будут преимущественно поглощать дополнительно парниковые газы, а суббореальные — выбрасывать их в атмосферу, оказывая соответствующее влияние на состояние наземных экосистем. На примере Окского бассейна проведено виртуальное прогнозное картографирование углеродного баланса по отдельным категориям коренных лесов, что важно для стратегии лесного хозяйства в лесодефицитных регионах.

Ключевые слова: региональная биоклиматическая система, коренные леса, экологические ресурсы лесного покрова, регуляция углеродного цикла, эмпирико-статистическое моделирование, прогнозирование

DOI: 10.31857/S0042132422010045

ВВЕДЕНИЕ

Под региональной биоклиматической системой понимается упорядоченная совокупность пространственных связей почвенно-растительного покрова с ландшафтно-геофизическими факторами (Базилевич и др., 1986; Коломыц, 2003), то есть взаимодействие макро- и микросубстратных природных компонентов, по А.А. Григорьеву (1965), в организации эколого-географического пространства. Элементами системы являются климатические ниши фитоценологических или почвенных объектов, распределенные по гидротермическим градиентам и представляющие собой гиперпространственный, согласно Ю. Одуму (1975), а также ресурсный, по Ю.М. Свиричеву (1982), аспекты экологических ниш. В отношении растительного покрова региональная биоклиматическая система определяет граничные условия формирования фитоценологических единиц топологического и субрегионального уровней (ассоциаций, их групп и классов) под пре-

ломляющим воздействием местных геоморфологических и эдафических факторов.

Операционными единицами лесной растительности как одного из представителей макросубстрата в биоклиматической системе служат коренные (первичные, или девственные) леса, которые наиболее чувствительны к изменениям климата (Сукачев, 1975) и отображают зонально-провинциальные закономерности организации природной среды. Коренные леса Земли сохранились на площади около 13.5 млн кв. км, что составляет 40% территории суши. Из них почти половину площади составляют бореальные леса, среди которых более 51% приходится на коренные леса России (Bryant et al., 1997). Доля российских лесов достигает почти трети всех девственных лесов мира (Лосев, 2001), и российские леса обеспечивают свыше 90% стока углерода всех мировых бореальных лесов (Швиденко и др., 2014). В биоклиматической интерпретации — это климаксные и близкие к ним квазиклимаксные лес-

ные сообщества (хвойные, смешанные и широколиственные), знаменующие собой заключительный этап эндозоогенетических (восстановительных) сукцессий, по В.Н. Сукачеву (1972).

Современное глобальное потепление, вызванное увеличением выбросов парниковых газов в атмосферу, является свершившимся фактом. Климатические прогнозы, основанные на сценариях техногенных выбросов парниковых газов в атмосферу, предполагают повышение за период с 1990 г. по 2100 г. средней глобальной температуры поверхности Земли в пределах 1.4–5.8°C, что в 2–10 раз больше величины потепления, произошедшего в XX в. (Албриттон и др., 2003). Согласно Парижскому (2015) Соглашению по изменению климата (Paris Agreement, 2015), во избежание глобальной экологической катастрофы необходимо принимать меры, чтобы потепление к 2050 г. не превысило 1.5–2°C. Одной из этих мер является достижение баланса между возникающими в результате деятельности человека парниковыми газами и их поглощением морями и лесами (Ст. 4 Парижского Соглашения). Через процессы поглощения парниковых газов необходимо оценить роль естественных экосистем в регуляции углеродного цикла и стабилизации окружающей среды (Кондратьев и др., 2003).

Оценка пулов углеродного баланса пока не привела к формированию общей точки зрения на пространственное распределение наземных стоков и источников углерода, в том числе и в лесах России, где даже в недавних публикациях (Замолдчиков и др., 2007, 2011; Моисеев, Филипчук, 2009; Shvidenko et al., 2010) величины суммарного стока углерода варьируют от 100 до 700 Мт С в год. Возможные причины этого состоят в различии методов как процедур измерения стока углерода, так и интерполяции данных между точками измерений в условиях резко выраженных контрастов лесных экосистем, какими они нередко бывают.

Оценка потенциальных возможностей биоклиматической системы Волжского бассейна в смягчении климатических изменений, в том числе глобального потепления, является одной из актуальных экологических проблем этого обширного региона — индустриального и демографического “ядра” нашей страны. Опыт решения некоторых задач этой проблемы методами ландшафтной экологии представлен в настоящем сообщении.

Идеологической основой научного поиска стала выдвинутая В.Г. Горшковым (1995) и А.И. Уткиным (1995) и обобщенная К.С. Лосевым (2001) новая экологически ориентированная парадигма в учении о лесе. Речь идет об экологических ресурсах лесного покрова как его способности поглощать парниковые газы с помощью механизмов регуляции углеродного цикла при изменениях климата. Эта регуляция направлена на

возвращение среды в оптимальное для лесных экосистем состояние и способствует сохранению относительной стабильности их продукционного процесса в меняющемся климате, что обеспечивает и устойчивость механизмов самой регуляции углеродного цикла как ведущего звена биологического круговорота.

Таковы основные экологические биосферно-стабилизирующие функции леса (Уткин, 1995; Исаченко и др., 2000), то есть ведущие “экосистемные услуги” лесного покрова (Тишков, 2005). Задача “поддерживать ... возобновительную способность лесов ... выполнять защитные функции лесных ресурсов ... на местном, национальном и глобальном уровнях” входит составной частью стратегии устойчивого управления лесами (Швиденко и др., 2014, с. 14). Одним из важнейших направлений этой стратегии является использование лесов в качестве средства смягчения изменений климата (Швиденко и др., 2017) с помощью механизмов биотической регуляции углеродного цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходными материалами послужили карты групп лесных формаций (ГЛФ) Европейской России (Растительность европейской ..., 1980; Растительность европейской ... и Кавказа, 1987), а также результаты наших крупномасштабных ландшафтных съемок, проведенных в лесной зоне Волжского бассейна (Коломыц, 2008) примерно в те же годы, когда создавались эти карты. Согласно В.Б. Сочаве (1979), данные фитоценологические единства относятся к классам (и подклассам) растительных формаций, которые являются региональными вариантами (например, восточно-европейскими или камско-печерско-предуральскими) типов и подтипов растительности (среднетаежного, подтаежного и т.д.). На территорию Волжского бассейна приходится 13 групп коренных растительных формаций (табл. 1).

Новейшая “Карта лесных экосистем Северной Евразии”, составленная по спутниковым данным SPOT-Vegetation (Барталев и др., 2010; Разнообразие и динамика ..., 2012) не могла быть использована. Выделенные на ней типы растительности (например, хвойные вечнозеленые леса, хвойные листопадные, лиственные леса вообще, смешанные с преобладанием хвойных и т.п.) имеют скорее лесопромышленное, нежели лесоведческое значение, что затрудняет интерпретацию этой карты в свете классических законов лесной биогеоценологии, согласно (Сукачев, 1972). Такие категории лесов совершенно не соответствуют принятому в традиционной геоботанике содержательному смыслу понятий “классы растительных формаций” и “типы растительности” (Работнов, 1978; Сочава, 1979), на основе которых и по-

Таблица 1. Классификационная схема коренных растительных формаций основного водосбора Волжского бассейна и его окружения

Фитоценологические единицы (по Грибова и др., 1980)				Группы растительных формаций	
зональные типы и классы	региональные варианты	подзональные подтипы	краткая характеристика	номер и символ	
I. Темнохвойные и широко- лиственно-темнохвойные леса (производные осиново- березовые)	Восточноевропейские (верхневолжские)	Среднетаежные	Еловые кустарничково-зеленомошные	1 	
		Южнетаежные	Еловые кустарничково-травяные	2 	
		Подтаежные	Широколиственно-еловые сложные неморальнотравяные	3 	
	Камско-Печерско-Пред- уральские	Средне- и южнетаежные	Пихтово-еловые и елово-пихтовые травяно-кустарничковые зеленомошные и травяные	4 	
		Подтаежные	Пихтово-еловые сложные неморальнотравяные	5 	
			Широколиственно-пихтово-еловые неморальнотравяные	6 	
II. Сосновые и широколист- венно-сосновые леса (произ- водные осиново-березовые)	Восточноевропейские (верхневолжские)	Средне- и южнетаежные	Сосновые с елью кустарничково-зеленомошные	7 	
		Подтаежные	Сосновые (с дубом в подлеске) кустарничково- травяные	8 	
			Широколиственно-сосновые и сосновые сложные с елью	9 	
		Лесостепные и степные	Сосновые и широколиственно-сосновые со степными кустарниками и разнотравно-злаковые	10 	
III. Широколиственные леса	Восточноевропейские	Северо-лесостепные	Липово-дубовые и дубовые	11a 	
			Липовые с примесью других широколиственных пород	11б 	
IV. Типичная и южная лесостепь	Причерноморского типа	Типично-лесостепные	Луговые степи в сочетании с лесами из дуба	12 	
		Южно-лесостепные	Богато-разнотравно-типчаково-ковыльные степи	13 	

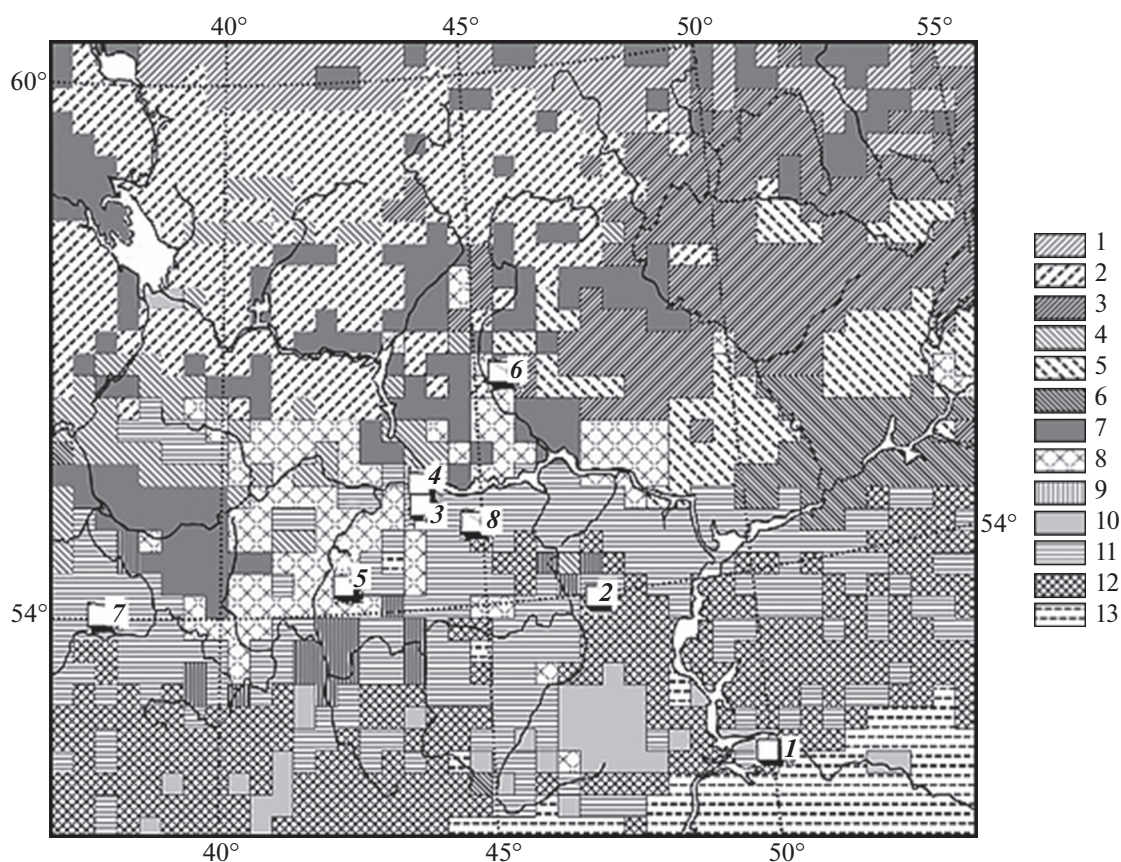


Рис. 1. Растровая базовая карта зонально-провинциальных групп коренных растительных формаций (современных + + восстановленных) и распределение экспериментальных полигонов на территории основного водосбора Волжского бассейна.

Экспериментальные полигоны (по: Коломыц, 2008): 1 – Жигули; 2 – Присурье; 3 – Зеленый Город; 4 – Щелоковский Хутор; 5 – Выкса; 6 – Керженец; 7 – Приокско-Террасный заповедник; 8 – Кудьма. Обозначения групп 1–13 растительных формаций см. в табл. 1.

строена классификация растительного покрова Волжского бассейна.

На рис. 1. представлена базовая растровая карта зонально-провинциальных групп растительных формаций Волжского бассейна 1 : 8000000. Карта построена на основе Геоботанической карты Европейской России (Растительность европейской ... и Кавказа, 1987). В ареалы каждой из фитоценологических групп вошли коренные лесные сообщества (темно- и светлохвойные, смешанные, широколиственные) – как современные, так и восстановленные на месте длительно производных (мелколиственных) лесов, а также агроландшафтных комплексов. Таким образом, эта карта представляет собой модель биоклиматической системы лесов Волжского бассейна. Она отображает зонально-провинциальную фитоцелистическую структуру этой территории. На ее основе предстояло дать прогнозные оценки углеродного баланса лесного покрова, гипотетически представленного только коренными формациями, что весьма важно для оценок потенциальных воз-

можностей регуляции лесным покровом Волжского бассейна углеродного цикла при климатических изменениях.

На карте показаны также места расположения 8 экспериментальных полигонов, на которых была проведена одноразовая крупномасштабная (1 : 50000) ландшафтная съемка по специально разработанной программе (Коломыц, 2008). Каждый полигон включал 40–50 пробных площадей (лесных биогеоценозов), которые в совокупности характеризовали данную региональную экосистему. Среди 70 полученных параметров структурно-функционального состояния биогеоценозов были измерены, либо рассчитаны следующие фитомассы: *BS* – живая скелетная древесно-кустарниковая; *BV* – общая зеленая масса всех растительных ярусов; *BR* – общая масса корней; *WD* – мертвая древесно-кустарниковая фитомасса (дебрис); *ML* – масса лесной подстилки (опад + + отпад + мор); *HU* – масса лабильного гумуса в горизонте A1.

Для оценок изменений содержания углерода в различных биотических компонентах был применен известный лесоводственный метод (Морозов, 1949; Целыникер, 2006), основанный на динамике живых и мертвых фитомасс и дающий наиболее эффективные результаты за большие промежутки времени. Изменение (ΔC) массы потока углерода в системе почва—растение—атмосфера представляется в наиболее общем виде (Кобак, 1988) как

$$\Delta C(Fa) = \Delta R_m - \Delta(NPP), \quad (1)$$

где $\Delta C(Fa)$ — поток CO_2 над растительным покровом; R_m — выделение CO_2 в результате жизнедеятельности почвенных и наземных сапротрофов (преимущественно бактерий и грибов), разлагающих гумус, лесную подстилку и скелетный детрит; NPP — чистая первичная продукция биогеоценоза (надземная + корневая). Используя дискретные показатели малого биологического круговорота, приведенное выше уравнение было развернуто в следующей форме:

$$\Delta C(Fa) = \Delta C(WD) + \Delta C(ML) + \Delta C(HU) - \Delta C(BS) - \Delta C(BV) - \Delta C(BR). \quad (2)$$

Здесь представлены углеродные пулы, содержащие упомянутые выше фитомассы.

Следует подчеркнуть, что рассчитываемые по уравнению (2) значения параметра $\Delta C(Fa)$ характеризуют динамический (так будем его называть) углеродный баланс лесных экосистем, обусловленный изменениями баланса депозита и эмиссии углерода в почвенно-растительном покрове под воздействием устойчивой смены климатических условий. Это, так сказать, баланс балансов — как соотношение прогнозных балансов и баланса конца базового периода. Динамический баланс коренным образом отличается от традиционного статического углеродного баланса, который рассчитывается для данных почвенно-геоморфологических и фитоценологических условий при стационарном климате. Как правило, статический углеродный баланс по своим абсолютным значениям на порядок больше баланса динамического.

По балансовому уравнению (2) рассчитывались возможные изменения потоков углерода между почвенно-растительным покровом и атмосферой в различные прогнозные сроки (по заданным климатическим моделям) для каждой группы коренных лесных сообществ во всех рассматриваемых региональных экосистемах. Каждый член правой части уравнения (2) может иметь как положительные, так и отрицательные значения. При положительных значениях (потепление) первые три слагаемые дают прибавку эмиссии CO_2 из почвенно-растительного покрова в атмосферу, а вторые — убыль этого потока. При отрицательных же значениях указанных параметров

(похолодание) — картина обратная. В итоге складывается общий баланс изменений углеродного обмена между биогеоценозами и атмосферой [$\pm \Delta C(Fa)$], который должен показать, поглощает ли данная группа лесных топоэкосистем дополнительное количество CO_2 из атмосферы в результате обусловленных устойчивым климатическим сигналом сдвигов в биологическом круговороте или, наоборот, становится источником его дополнительных выбросов.

В результате расчетов были получены парциальные (по отдельным пулам-фитомассам) и суммарные значения базового содержания углерода и прогнозируемые углеродные балансы для каждой группы лесных биогеоценозов данного экспериментального полигона. Биогеоценозы группировались по элементам системы локальных ландшафтных сопряжений (Глазовская, 1988), а также по основным типам леса (Сукачев, 1972). По полученным формулам был произведен расчет величин всех шести метаболических параметров при прогнозируемых значениях температур воздуха и атмосферных осадков, которые трансформируются в гидротермические характеристики почвы.

Термо- и гидроэдафическая ординация метаболических характеристик лесных топоэкосистем проведена по двум геофизическим параметрам: температуре почвы на глубине 50 см (t_{50}) и запасам летней продуктивной влаги в слое почвы 0—50 см. С этими параметрами функциональные характеристики лесных сообществ обнаруживают наиболее тесные связи. В табл. 2 приведен небольшой фрагмент расчетных формул, полный набор которых представлен в работе (Коломыц, 2008). По этим формулам определялись величины всех шести метаболических параметров при прогнозируемых значениях среднеянварских и среднеиюльских температур воздуха, а также годового количества осадков.

Корреляционные связи не всегда достаточно высоки (коэффициент детерминации меняется от 0.25—0.30 до 0.65—0.70), хотя и вполне значимы (критерий Пирсона $P = 1.0\text{--}2.5 \times 10^{-4}$). При слабой связи последнюю можно интерпретировать как некоторую общую тенденцию изменений данного метаболического параметра под влиянием геофизического тренда на фоне “шумового” воздействия других факторов локального порядка (прежде всего, факторов литогенной основы ландшафтов).

Как известно, природные комплексы ландшафтного уровня отличаются сложной зарегулированной системой прямых и обратных экологических связей, которые имеют поэтому принципиально вероятностный характер (Арманд и др., 1969; Зейдис и др., 2001). При описании сложных многокомпонентных биологических систем

Таблица 2. Расчетные модели, описывающие связи параметров биологического круговорота с температурой и влажностью почвы в вегетационный период в лесных биогеоценозах экорегионов Среднего и Верхнего Поволжья

Вид модели (расчетная формула)*	Экспериментальные полигоны	Параметры (см. в тексте)	Коэффициенты			Статистические характеристики**		
			b_0	b_1	b_2	R^2	P	S_y
$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2$	Присурье	BV	21.93	-0.7415	-0.7135	0.441	0	3.09
		HU	5.99	0	55.75	0.484	0	20.29
	Зеленый Город	BR	8.712	5.838	-0.0678	0.339	0.1×10^{-3}	17.92
		HU	16.34	-0.2402	0.07426	0.508	0	
$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_1^2$	Щелоковский Хутор	WD	642.1	-114.7	5.142	0.876	0	2.21
$y = b_0 + b_1x_2 + b_2x_2^2$	Жигули	ML	44.08	-0.3611	0.00091	0.489	0	17.75
	Щелоковский Хутор	BS	-34.93	0.9472	0.00403	0.591	0	90.49
		HU	12.5	0.1712	0	0.449	0	9.31
	Керженец	WD	22.85	-0.2588	0.00149	0.518	0	12.78
		HU	8.84	0.0091	0.0006	0.724	0	8.03
	ПТЗ	BS	244.6	0.3956	-0.0031	0.310	0.7×10^{-3}	71.4
		HU	25.31	0.0159	0.00042	0.333	0.4×10^{-3}	16.32
$y = \exp(b_0 + b_1/x_1)$	Жигули	BS	3.706	15.42	—	0.373	0	39.3
		BR	1.768	26.26	—	0.377	0	12.25
	Зеленый Город	ML	0.0845	35.08	—	0.256	0	16.0
		WD	-4.389	64.63	—	0.412	0	7.0
	Выкса	ML	0.3274	46.81	—	0.637	0	0.34

Примечание: * x_1 — среднеиюльская температура почвы на глубине 50 см (t_{50}); x_2 — среднеиюльские запасы продуктивной влаги в слое почвы 0–50 см ($W-50$). ** R^2 — коэффициент детерминации (здесь и на рис. 2); P — уровень значимости (критерий Пирсона); S_y — стандартное отклонение.

могут нарушаться базовые принципы статистического анализа. В частности, может не выполняться требование линейной независимости предикторов, а коэффициенты корреляции и детерминации не могут быть высокими (Montgomery, Peck, 1982). Диссимметризация и дробление гидротермических ниш, с преимущественно пуассоновским характером распределения биогеоценологических единиц, указывают на сложный, дифференцированный в пространстве процесс их климатогенных преобразований (Коломыц, 2018). Далее, “... численные предсказания прогнозных моделей ... должны рассматриваться ... скорее как информация к размышлению о вероятных будущих траекториях лесов ..., принимая во внимание значительную неопределенность прогнозов” (Швиденко, 2012, с. 55).

Основная задача ординационного анализа состояла в том, чтобы отделить изучаемый сигнал от “шума” и оценить количественно величину этого сигнала. Данный сигнал нередко оказывается гораздо менее мощным, нежели множество “шумовых”

воздействий, однако важно то, что он постоянно действующий и однонаправленный, и в этом его эффективность. Локальный разброс метаболических характеристик, обусловленный информационным “шумом”, в значительной степени элиминировался при зонально-региональном обобщении результатов топологической ординации (см. ниже).

Для получения базовых и прогнозных углеродных характеристик лесных формаций был осуществлен переход с локального уровня операционных единиц на региональный с помощью разработанного нами метода индукционно-иерархической экстраполяции, подробно описанного в работе (Коломыц и др., 2009). Метод основан на эмпирически установленном явлении полизональности локальных экосистем как формы их реакции на глобальные изменения климата (Коломыц, 2008).

Каждый тип/подтип растительной формации, представленный на мелкомасштабной геоботанической карте, идентифицировался определен-

ной группой конформных фитоценозов, взятых из факторально-динамических рядов биогеоценозов по всем полигонам. Пример такой идентификации приведен в табл. 2. В свою очередь, каждый экорегион, описываемый определенным экспериментальным полигоном, содержал целый спектр локальных представителей различных зонально-региональных фитоценологических систем ранга растительных формаций.

Одновременно создавалась карта мезоместоположений, для чего была проведена экологизация ландшафтной карты (Коломыц, 2005). Каждый ареал данной формации, представленный как поливекторное множество мезокатен, дробился на региональные типы местоположений — от элювиального и трансэлювиального до аккумулятивного и супераккумулятивного (Глазовская, 1964). Принимая далее мезокатену в качестве гомоморфного образа микрокатены, согласно концепции ландшафтных сопряжений Б.Б. Пылынова (1952), разносили имеющиеся биогеоценозы всех выделенных групп из каждого экспериментального полигона по мезоместоположениям соответствующего ему геоботанического ареала (табл. 3). Полученная таким образом региональная фитокаценарная мозаика насыщалась затем метаболическими параметрами биогеоценозов, взятых уже в качестве локальных представителей соответствующих зонально-региональных типов/подтипов географической среды. Это были базовое содержание углерода и углеродный баланс к данному прогнозируемому сроку в отдельных пулах и в целом по лесному биогеоценозу. Наконец, на основе информационного анализа по каждой группе растительных формаций бассейна рассчитывались средневзвешенные значения $\Sigma C(\text{баз})$ и $\Delta C(Fa)$ в соответствии с площадной долей ее участия в данном зональном типе формаций.

В каждую группу формаций входят лесные сообщества разного возраста (от молодого до перестойного), что создает определенное многообразие содержания углерода в различных пулах. Считается, что наиболее высокие значения депонирования CO_2 свойственны молодым и средневозрастным насаждениям (Замолодчиков и др., 2005; Разнообразие и динамика ..., 2012 и др.). Однако влияние фактора возраста леса удалось обойти. В процессе обобщения по каждой лесной формации, с одной стороны, интегрировались локальные геоморфологические и гидротермодинамические условия ее формирования, а с другой, — осреднялись возрастные показатели лесообразующих пород в каждом множестве пробных площадей (табл. 3), что “стирало” соответствующий разброс продуктивности и позволяло получить некоторые средние для каждой группы формаций значения как базового содержания углерода в различных пулах, так и ее прогнозируемого углеродного баланса. Таким образом, каждая

лесная формация описывалась осредненными зонально-региональными ресурсами регуляции углеродного цикла. Эти ресурсы складываются из топологического разнообразия абиотической среды и уровней функционирования биогеоценозов, входящих в данную формацию.

Оценка потенциальных возможностей биоклиматической системы Волжского бассейна в регуляции углеродного цикла для различных сценариев глобальных изменений климата (см. ниже) проведена по углеродным балансам лесных формаций (табл. 1) трех иерархических уровней: высшего (зональных типов и классов формаций), среднего (подзональных подтипов) и низшего (групп формаций). По каждому иерархическому уровню вся совокупность углеродных балансов фитоценологических единиц была представлена в виде единой экологической ниши их функционирования, включающей как положительные, так и отрицательные значения параметра $\Delta C(Fa)$. Назовем ее балансовой экологической нишей. По удельным углеродным балансам формационных единиц данного уровня и занимаемых ими площадям были рассчитаны парциальные суммарные балансы $\Sigma \Delta C(Fa)$, а затем — доля каждой формации в интегральном суммарном балансе $[\Sigma \Sigma \Delta C(Fa)]$. В итоге балансовая экологическая ниша лесного покрова Волжского бассейна для каждого прогнозного климатического сценария была представлена в виде распределения параметра $\Sigma \Delta C(Fa)$, выраженного в долях от $\Sigma \Sigma \Delta C(Fa)$. Распределение прогнозируемого баланса углерода получено для низшего фитоценологического таксона (рис. 2) и для двух высших таксонов (рис. 3).

Если расположить ГЛФ по нише в порядке убывания параметра $\Sigma \Delta C(Fa)$, то их распределение описывается закономерностью, выраженной арифметической прогрессией с коэффициентом детерминации выше 0.84 (рис. 2). На графиках можно видеть доминирующие формационные единицы, формации-субдоминанты с положительной и отрицательной регуляцией углеродного цикла.

Ряд авторов, в том числе Р. Уиттекер (1980) при анализе распределения видового богатства различных жизненных форм растений описали явление захвата экологической ниши. Захват описывался геометрической прогрессией, определяющей закономерности распределения долей жизненных форм в системе, объем занимаемых ниш доминантами и субдоминантами (Шарый и др., 2019). Рассмотрим подобным образом нишу углеродного баланса. Наличие дискретных компонентов с разными знаками, отвечающих процессам депонирования и эмиссии, не позволяет использовать геометрическую прогрессию для описания ниши. Однако, если принять весь объ-

Таблица 3. Подтаежный елово-широколиственный биом (полигон № 4 “Зеленый город”, см. рис. 1). Пример индукционно-иерархической экстраполяции групп лесных фитоценозов на зонально-региональные группы растительных формаций

№ пробной площади	Экспозиция	Тип местоположения*	Зональная группа фитоценоза	Группа растительных формаций, коррелятивная растительному сообществу данного биогеоценоза**
33	Горизонтальная	ТА	Бореальная таежная	Североевропейские среднетаежные еловые кустарничково-зеленомошные леса
1	С	Э	Бореальная таежная	Североевропейские южнетаежные еловые леса кустарничково-травяные с участием неморальных элементов
39	ЮЮВ	Т	Неморально-бореальная	Предуральские южнетаежные пихтово-еловые леса, неморальнотравяно-кисличные с участием липы в подлеске
20	ЮВ	ТЭ	Бореально-неморальная	Подтаежные широколиственно-еловые неморальнотравяные леса
47	Горизонтальная	ТЭ	Бореальная боровая	Североевропейские средне- и южнетаежные сосновые (с примесью ели и березы) зеленомошные и кустарничковые леса
11	ЮЗ	Т	Неморально-бореальная	Североевропейские подтаежные широколиственно-сосновые леса с елью, лещиновые, разнотравно-злаковые
19	Горизонтальная	Э	Неморальная европейская	Среднерусско-приволжские северные (с примесью ели) дубовые и липово-дубовые неморальнотравяные леса
14	Горизонтальная	Э	Неморальная евразийская	Уральские горные и предгорные кленово-липово-дубовые злаково-высокотравно-папоротниковые леса
8	Горизонтальная	ТА	Неморальная евроазиатская	Среднерусско-приволжские липовые, с примесью дуба, клена, ильма, злаково-разнотравные леса

Примечание: * – типы местоположений: Э – элювиальный; ТЭ – трансэлювиальный; Т – транзитный; ТА – трансаккумулятивный; ** – растительные формации даны по (Грибова и др., 1980). С, ЮЮВ, ЮВ, ЮЗ – стороны горизонта.

ем ниши, состоящей из двух частей, – депонирующей (положительные значения) и эмиссионной (отрицательные значения) за 100%, можно провести расчет долей для каждой ГЛФ в процентах без учета знака баланса. Распределение балансов можно описать арифметической прогрессией, отвечающей закону линейного убывания дискретных компонентов. Захват ниши в этом случае состоит в следующем. Если доминирующая единица растительного покрова занимает долю k от объема ниши, то следующая по рангу единица занимает такую же долю от оставшейся части ниши

($1 - k$), следующая – от ($1 - 2k$) и т.д. Это соотношение описывается уравнением:

$$p_i = p_1 - [(i - 1)/(n - 1)](p_1 - p_n), \quad (3)$$

где p_i – доля суммарного углеродного баланса лесной формации i -го ранга, p_1 – доля баланса формационной единицы с наибольшим положительным значением, n – число рангов, p_n – доля баланса формации наиболее высокого ранга. Далее все ГЛФ располагаются в ряд рангов по убыванию их долей, теперь уже с учетом знака баланса, и рассчитывается линейный тренд для полученного

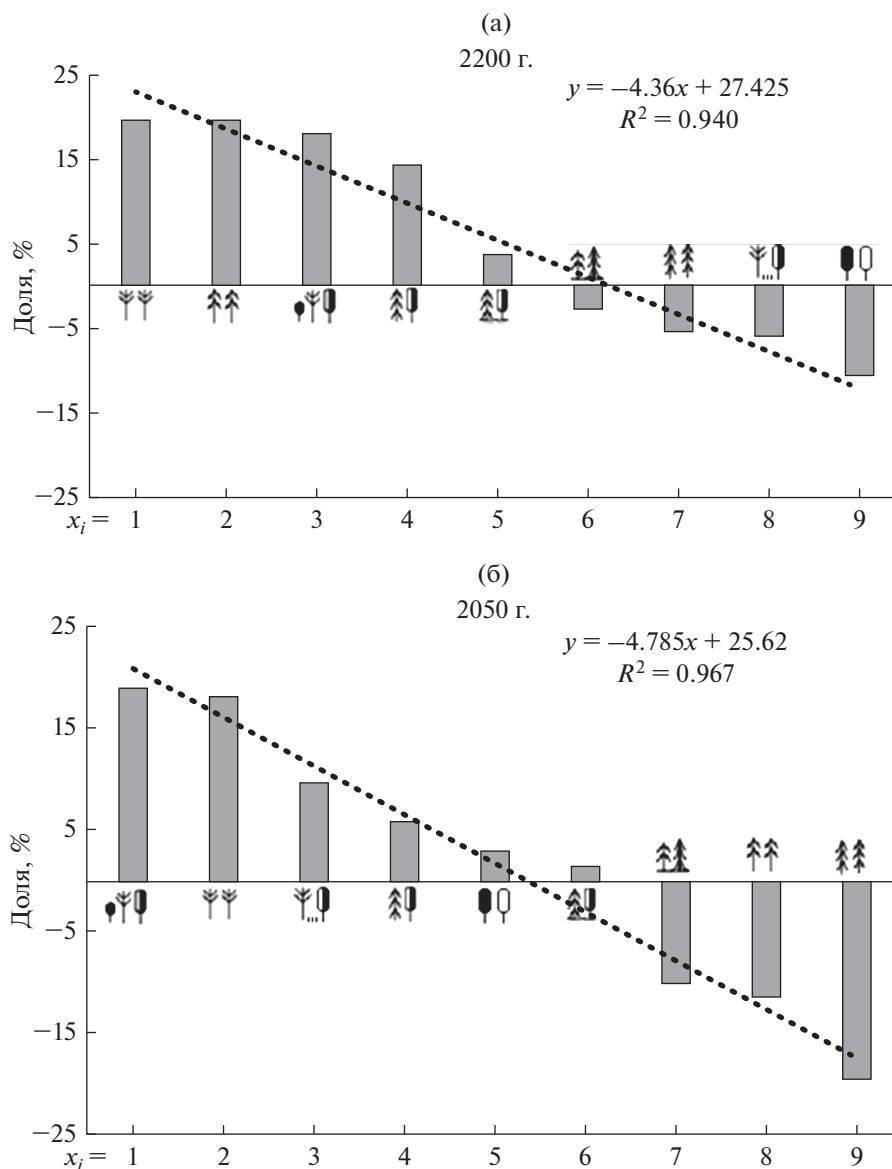


Рис. 2. Распределение долей суммарного углеродного баланса у групп растительных формаций Волжского бассейна x (нижний иерархический уровень) по модели E GISS: (а) — на 2200 г. (термоаридный тренд); (б) — на 2050 г. (холодно-гумидный тренд).

ряда (рис. 2). Такое расположение рангов определяет два доминанта — один для депонирующей и другой — для эмиссионной части. Последний ранг с отрицательным значением может оказаться доминантом не только в эмиссионной части, но и в объеме общей балансовой ниши. На основе полученных линейных трендов рассчитывается теоретическая доля каждого компонента балансовой ниши:

$$y_i = ax_i + b, \quad (4)$$

где y_i есть доля i -го ранга ГЛФ, x_i — номер ранга ГЛФ.

Степень доминирования ГЛФ оценивается долей k относительного объема ее балансовой ни-

ши. Эта доля пропорциональна значениям y_1 или $|y_n|$ в зависимости от того, какое из них больше по абсолютной величине. Показатель доминирования d может быть также оценен по углу наклона тренда балансовой ниши, то есть как величина, пропорциональная $|a|$ в тренде. Более строгое определение k и d для арифметической прогрессии пока не найдено. Однако сравнение распределений, например, для разных климатических сценариев можно проводить с помощью описанных оценок.

Показатель k , рассчитанный с помощью d , характеризует спектр занимаемых лесными формациями объемов регуляции углеродного цикла и их

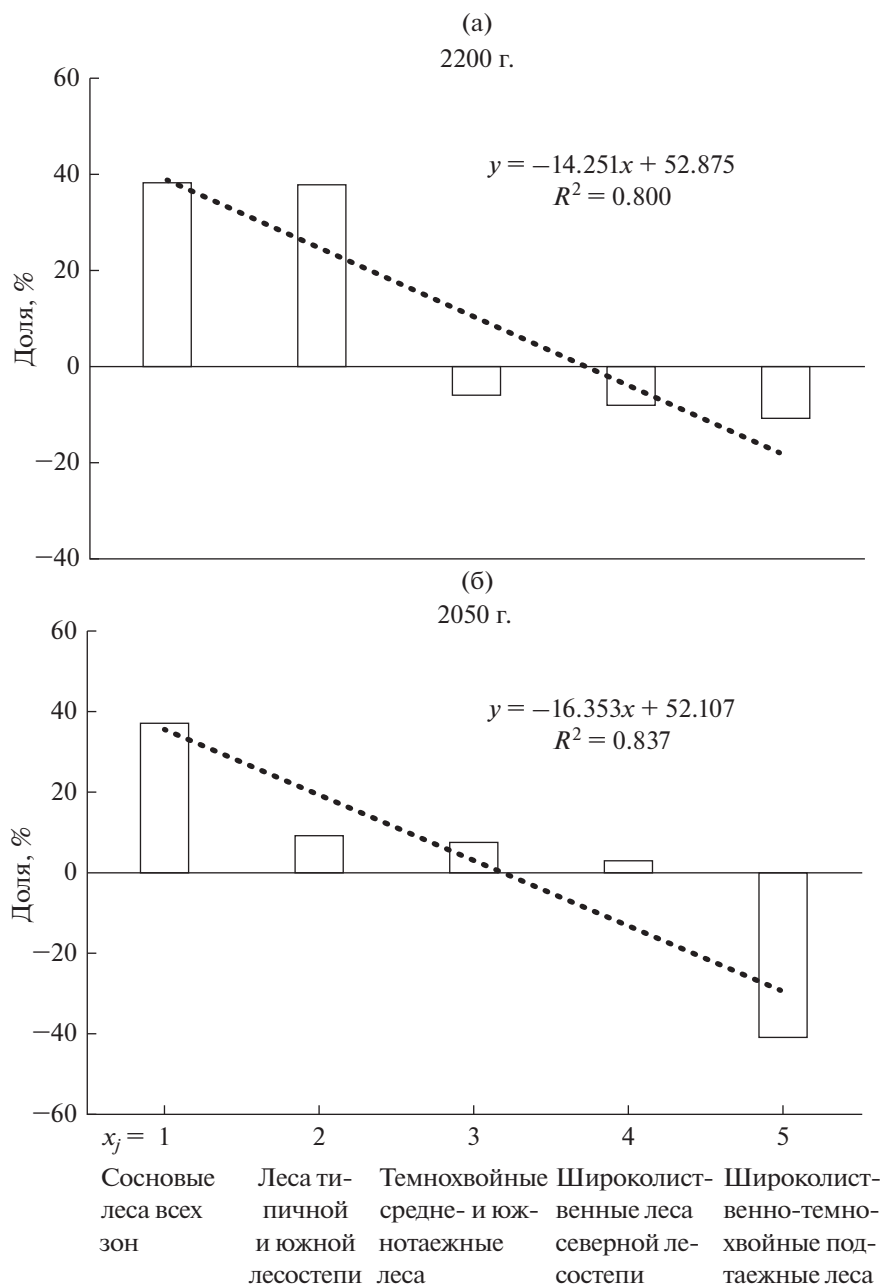


Рис. 3. Распределение долей прогнозного баланса углерода в зональных типах и классах коренных растительных формаций Волжского бассейна (верхний и средний иерархические уровни) по модели E GISS: (а) — на 2200 г. (термоаридный тренд); (б) — на 2050 г. (холодно-гумидный тренд).

пропорции: чем больше значение k , тем сильнее доминирование, и — наоборот. Таким образом, по значению параметра k дается оценка доминирования рангов в системе, а значение коэффициента детерминации линейного тренда отвечает согласованности дискретных компонентов: чем он больше, тем более согласованы в общей системе балансовой ниши компоненты положительной и отрицательной регуляции углеродного цикла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозные климатические сценарии

Количественная оценка экологических ресурсов биоклиматической системы Волжского бассейна проведена по прогнозным климатическим сценариям двух глобальных моделей из семейства моделей общей циркуляции атмосферы AOGCMs: 1) модели E GISS (Hansen et al., 2007) и 2) модели HadCM3, версия A-2 (Pope et al., 2000).

Первая модель дает пределы климатических изменений, соответствующие целям Парижского (2015) Соглашения — не допустить среднегодовое потепление более чем на 1.5–2.0°C к середине нашего столетия, то есть к сроку удвоения концентрации CO₂ в атмосфере. В бореальном поясе Волжского бассейна к 2050 г. ожидается понижение средней июльской температуры ($t_{\text{июля}}$) на 0.5–1.9°C, с ростом коэффициента атмосферного увлажнения Высоцкого–Иванова ($K_{\text{увл}}$) с 1.15–1.52 до 1.27–1.79 (холодно-гумидный сценарий), а в 2200 г. — ее повышение на 0.5–0.7°C при уменьшении $K_{\text{увл}}$ до 1.00–1.36 (умеренный термоаридный сценарий). Оба прогнозных срока нами рассматривались безотносительно к их временной привязке, то есть они использованы как модели для ответа на вопрос “что будет, если ...”. Аналогичный подход принят, как известно, в ретроспективном прогнозе по палеогеографическим данным.

По экстремальной модели HadCM3 повышение $t_{\text{июля}}$ в Средневолжском регионе к 2050 г. составит 2–3°C, а в конце XXI в. достигнет 5.5–7.0°C. Годовое количество осадков при этом изменится незначительно, поэтому в лесостепных районах вековое падение $K_{\text{увл}}$ составит с 0.95–1.07 до 0.36–0.45, а в подтаежных — с 1.37 до 0.65. По данному термоаридному сценарию весь юг бореального пояса на Русской равнине окажется в суббореальных климатических условиях (Волобуев, 1963). Они уже могут превысить порог выносливости основных лесообразующих пород и вызвать распад на обширных пространствах не только неморальных, но и бореальных лесов. Следует отметить, что климатический прогноз по хэдловской модели адекватен существующему в настоящее время тренду потепления, который способен привести к повышению средней глобальной температуры к 2100 г. на 4°C (Le Quere et al., 2015), а на территории России — на 6–11°C (Швиденко и др., 2017).

Экологические ресурсы лесных формаций при умеренных климатических колебаниях

Базовое суммарное содержание углерода, а также удельные и суммарные углеродные балансы восстановленных коренных лесов в меняющемся климате (табл. 4; рис. 3 и 4) раскрывают потенциальную регуляцию углеродного цикла зонально-региональной структурой биоклиматической системы Волжского бассейна для трех описанных климатических сценариев.

Анализ балансовой ниши по холодно-гумидному сценарию на 2050 г. показывает, что распределение углерода в низшем таксоне лесных формаций характеризуется заметно большей согласованностью, чем в зональных типах и классах

формаций (рис. 26 и 36). Депонирующая часть балансовой ниши несколько преобладает над эмиссионной и составляет 57.8% от общего объема. Доминантом депонирующей части являются сосновые подтаежные леса (их доля составляет 19.0%), субдоминантом (18.0%) — средне- и южнотаежные сосновые леса. Доминант и субдоминант эмиссионной части баланса — южнотаежные и среднетаежные темнохвойные леса, с их долей соответственно 19.7 и 11.4%.

Для высших фитоценологических таксонов в депонирующей части баланса место доминанта заняли сосновые и широколиственно-сосновые леса (37.2% от объема ниши), в эмиссионной части — средне- и южнотаежные темнохвойные леса (41.5%). В условиях холодно-гумидного климатического тренда доминантная в бассейне по площади и базовым запасам углерода формация темнохвойных лесов в бассейне “раскололась” на две части, противоположные по типу регуляции углеродного цикла.

Балансовая ниша 2200 г., сформированная по условиям мягкого термоаридного тренда, также характеризуется большей согласованностью прогнозируемого углерода для групп лесных формаций по сравнению с их зональными типами и классами (рис. 2а и 3а). По этому климатическому сценарию депонирующая часть балансовой ниши значительно превышает эмиссионную (доля 75.3% от всей ниши против 24.7%). В первом случае на низшем иерархическом уровне доминируют верхневолжские средне- и южнотаежные сосновые леса. Субдоминанты депонирования — восточноевропейские среднетаежные темнохвойно-лесные. Доминантом же эмиссионной части являются широколиственные леса. По всем фитоценологическим таксонам при термоаридном тренде взаимозависимость между компонентами углеродного баланса выражена слабее, чем при тренде холодно-гумидном.

В целом коренные бореальные и суббореальные леса бассейна могут оказывать два взаимно противоположных воздействия на углеродный обмен земной поверхности с атмосферой: 1) сравнительно слабое негативное — при холодно-гумидном тренде (дополнительный депозит CO₂ и соответствующее усиление похолодания); 2) гораздо более мощное позитивное — при тренде термоаридном, с трехкратно возрастающим значением $\Delta C(Fa)$, которое снижает концентрацию парниковых газов в атмосфере и тем самым ослабляет антропогенное потепление. В первом случае общая адсорбция CO₂ из атмосферы составляет около 1% суммарного базового содержания углерода в бореальных и суббореальных лесах, а во втором — 3.5%. Для сравнения отметим, что для хвойных, смешанных и других лесов США по расчетам, основанным на климатиче-

Таблица 4. Суммарные базовые запасы углерода, суммарный и удельный углеродный баланс в восстановленных коренных (зонально-климаксных) лесах Волжского бассейна (см. рис. 1) для различных климатических сценариев, согласно глобальным климатическим моделям E GISS и HadCM3

Группы формаций (см. табл. 1)	Общая площадь, кв. км	Суммарные базовые запасы углерода, млн т	Суммарный (удельный) углеродный баланс, в млн т (т/га), по климатическим сценариям		
			модель E GISS		модель HadCM3, экстремальному термоаридному, 2100 г.
			холодно- гумидному, 2050 г.	умеренному термоаридному, 2200 г.	
1 	44 167	508.596	−70.932 [+] (−16.06)	+187.489 [+] (+42.45)	+91.205 [+] (+20.65)
2 	123 429	2307.238	−122.565 [+] (−9.93)	−51.100 [−] (−4.14)	+2.222 [+] (+0.18)
3 	92 997	1975.984	+36.362 [−] (+3.91)	+137.822 [+] (+14.82)	+103.785 [+] (+11.16)
4 	68 015	579.350	−64.274 [+] (−9.45)	−26.800 [−] (−3.94)	+221.865 [+] (+32.62)
5, 6 	25 896	1663.224	+9.426 [−] (+3.64)	+35.685 [+] (+13.78)	+40.372 [+] (+15.59)
7 	89 595	2445.425	+111.725 [−] (+12.47)	+189.404 [+] (+21.14)	+147.563 [+] (+16.47)
8, 9 	63 479	1122.653	+117.881 [−] (+18.57)	+173.537 [+] (+27.33)	+55.448 [+] (+9.05)
11 	132 245	2486.206	+18.118 [−] (+1.37)	−102.622 [−] (−7.76)	+110.689 [+] (+8.37)
10, 12 	39 344	703.510	+58.859 [−] (+14.96)	−56.891 [−] (−14.46)	−13.613 [−] (−3.46)
13 	3 181	4.372	+4.165 [−] (+13.09)	+2.416 [+] (+7.60)	+0.767 [+] (+2.41)
Заболоченные леса	5 026	70.721	+8.463 [−] (+16.84)	+7.172 [+] (+14.27)	+20.370 [+] (+40.53)
Лесные болота	2 062	283.649	+2.142 [−] (+10.39)	+5.798 [+] (+28.12)	+4.182 [+] (+20.28)
Неморальные поймы	14 915	158.680	+0.223 [−] (+0.15)	+11.798 [+] (+7.91)	+12.469 [+] (+8.36)
Сумма (среднее)	704 351	14 309.61	+109.586 [−] (+4.61)	+513.708 [+] (+11.31)	+797.319 [+] (+14.02)

Примечание: лесопокрытая площадь для групп формаций 10 и 12 принята равной 26%, а для 13-ой группы формаций — 11%. Знаком [+] отмечена позитивная регуляция углеродного цикла при данном климатическом тренде, а знаком [−] — регуляция негативная.

ской модели UKMO-1987 (предшественнице модели HadCM3) получено, что удвоение содержания CO₂ в атмосфере приводит к изменениям содержания углерода в диапазоне от −(1.5–1.8) до +(7.8–12.5)% (Aber et al., 2001).

По сценарию умеренного потепления (на 2200 г., рис. 2а) депонирующая часть углеродно-балансовой ниши лесов Волжского бассейна значительно превышает эмиссионную (доля 75.3% от всей ниши, против 24.7%). Наиболее значительное со-

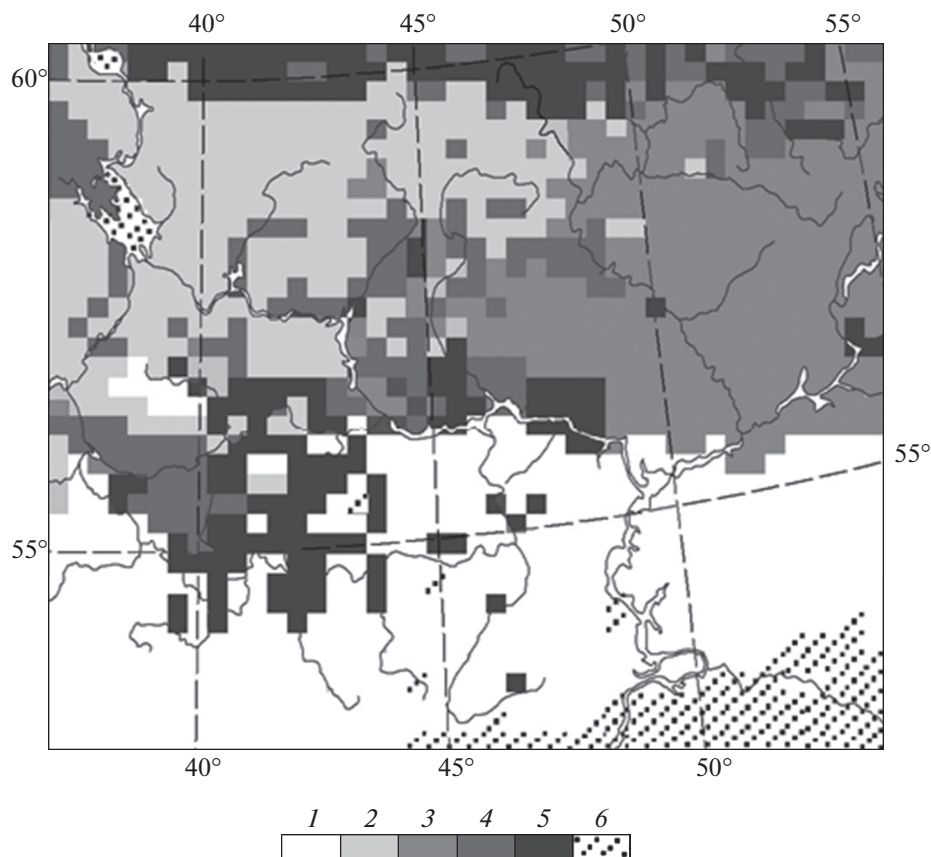


Рис. 4. Распределение удельного углеродного баланса в восстановленных коренных лесных формациях Волжского бассейна для сценария умеренного регионального потепления (2200 г.), согласно модели E GISS. Углеродный баланс (т/га): 1 – (–15.0... –8.0); 2 – (–8.0... 0); 3 – 0–15.0; 4 – 15.0–25.0; 5 – 25.0–43.0; 6 – озера, водохранилища и территории с отсутствием лесной растительности.

крашение парниковых газов в атмосфере и, следовательно, максимальное ослабление регионального потепления ожидается со стороны двух доминирующих групп коренных лесных формаций, занимающих заметную часть площади бассейна (около 20%) – средне- и южнотаежных сосняков в бассейнах Унжи, Ветлуги и Средней Вятки по Низменному Заволжью и среднетаежных пихто-ельников на северных водоразделах Среднего Поволжья (рис. 3). В каждой из них суммарный углеродный баланс $\sum \Delta C(Fa)$ приближается к +190 млн т, что составляет 19.5–19.7% от всего объема балансовой ниши. Почти столь же высоким экологическим ресурсом обладают подтаежные елово- и сосново-широколиственные леса в западном секторе бассейна, где $[\sum \Delta C(Fa)] \approx +140–170$ млн т). В восточном же секторе (Камско-Печерско-Западноуральском) суммарный углеродный баланс снижается почти в четыре раза (табл. 4; рис. 3).

Разительным контрастом по отношению к упомянутым лесным формациям при термоаридном тренде выступают восточноевропейские широколиственные леса, которые как коренные со-

общества должны занимать значительную часть бассейна (19.5%). Они должны оказывать существенное негативное воздействие на углеродный обмен земной поверхности с атмосферой: здесь $[\sum \Delta C(Fa)] > -100$ млн т. В два с лишним раза возрастет отрицательный баланс в маргинальных типично-лесостепных сосновых и широколиственно-сосновых лесах (рис. 2а). Последние, таким образом, оказываются не только наиболее неустойчивыми к глобальному потеплению (Коломыц, 2008), но и как фитоценологические системы с положительной обратной связью сами способствуют своей деградации, усиливая данный климатический тренд.

Интересными оказались отрицательные значения суммарного углеродного баланса у всех южнотаежных пихто-ельников. Причины этого феномена остаются неясными, и здесь можно высказать следующее. Полог темнохвойных лесов оказывает наиболее мощное эдификаторное воздействие на радиационный и тепловой баланс поверхности почвы и приземного слоя воздуха (Морозов, 1926). На открытых площадках метеостанций эти балансы определяют распределение

зональных типов и подтипов растительного покрова и почв (Волобуев, 1963; Базилевич и др., 1986). Простой расчет показывает (Коломыц, 2003), что если бы не было снижения под пологом южнотаежных пихто-ельников годовой суммарной радиации и коэффициента увлажнения на 10–15% по сравнению, например, с сосняками того же возраста (Работнов, 1978), то на месте темнохвойных формаций здесь должны были бы произрастать широколиственно-сосновые либо чисто широколиственные леса. Находясь по-существу в “не своей” фоновой климатической зоне, южная тайга реагирует на слабый климатический сигнал (по сценарию E GISS на 2200 г.) с отрицательным углеродным балансом. Лишь при гораздо более сильном потеплении (по экстремальной модели HadCM3) их баланс становится хотя и незначительно, но положительным (табл. 4).

Для сценария холодно-гумидного тренда имеют место аналогичные соотношения абсолютных значений $[\Sigma \Delta C(Fa)]$ между группами коренных лесных формаций, однако знак их углеродного баланса меняется на противоположный (рис. 2 б): положительный углеродный баланс коренных лесов способствует дополнительному похолоданию. Данный сценарий свойствен всему левобережью Средней Волги, занятому средне- и южнотаежными и подтаежными лесами. Наибольшее смягчение похолодания следует ожидать со стороны средне- и южнотаежных лесных формаций Ветлужско-Камского региона ($\Sigma \Delta C(Fa) \approx -(128-220)$ т/га). Леса же северной и средней лесостепи должны оказывать максимальное усиление холодного климатического тренда ($\Sigma \Delta C(Fa) \approx +(74-243)$ т/га).

В целом группы коренных лесов Волжского бассейна, при заполнении каждой из них своего зонально-регионального экологического пространства, должны оказывать общее положительное регулирующее влияние на углеродный обмен земной поверхности с атмосферой при потеплении и отрицательное влияние — при похолодании, причем в первом случае в три раза более мощное, нежели во втором (табл. 4, нижняя строка). Обладая достаточно высокими экологическими ресурсами, коренные бореальные леса восточноевропейского субконтинента могут служить эффективным поглотителем парниковых газов из атмосферы, снижая тем самым грядущее глобальное потепление.

Ресурсный потенциал лесных формаций в условиях экстремального потепления

Не менее важно оценить регуляцию углеродного цикла лесными экосистемами при экстремальном термоаридном сигнале, согласно модели HadCM3, климатические сценарии которой могут оказаться, как уже говорилось, вполне реальными при сохранении текущей тенденции глобаль-

ного потепления. По сравнению с е-гиссовским термоаридным сценарием, хэдловская модель дает почти трехкратную прибавку не только летних, но и зимних температур. Соответственно должна возрасти продолжительность вегетационного периода, что даже при небольшом увеличении годовых атмосферных осадков неизбежно вызовет рост продуктивности лесных сообществ, с соответствующим усилением ими поглощения парниковых газов.

В результате при экстремальном потеплении коренной лесной покров Волжского бассейна может приобрести преимущественно положительный углеродный баланс (табл. 4, рис. 5). Так, восточноевропейские подтаежные широколиственно-еловые леса, оказывающие по е-гиссовскому сценарию потепления слабо выраженную отрицательную регуляцию углеродного цикла ($\Delta C(Fa) = -7.12$ т/га), при более мощном термоаридном сигнале, согласно модели HadCM3, становятся субъектами существенной положительной регуляции ($\Delta C(Fa) = +20.01$ т/га). Аналогично меняется углеродный баланс камско-печерско-предуральских коренных подтаежных лесов — с -18.24 до $+15.59$ т/га. Восточноевропейские широколиственные леса оказываются уже не источником углерода, как это было при слабом термоаридном сигнале, а его стоком. Совместно с бореальными (подтаежными и таежными) лесами они способны выполнять общую положительную регуляцию углеродного цикла. В целом можно констатировать общее смягчающее воздействие лесного покрова Волжского бассейна на климатические изменения по мере усиления самого гидротермического сигнала.

Итак, регуляция углеродного цикла со стороны коренных бореальных и неморальных лесов Русской равнины должна быть достаточно пестрой не только по знаку, но и по абсолютной величине. Такая пестрота между группами лесных формаций будет проявляться в пределах каждого типа (подтипа) растительности, поэтому итоговый эффект регуляции углеродного цикла для всей рассматриваемой территории Волжского бассейна будет существенно зависеть от соотношения площадей ГЛФ, то есть от структуры самой биоклиматической системы.

Высокие удельные средневзвешенные значения углеродного баланса той или иной ГЛФ нередко не соответствуют занимаемой им площади. Так, сосновые средне- и южнотаежные леса имеют не столь значительные площади, однако благодаря высоким положительным значениям $\Delta C(Fa)$ их итоговый вклад в региональный сток углерода окажется весьма существенным. При экстремальном термоаридном тренде их суммарный углеродный баланс будет равен $+51.725$ млн т, что составит около 38% общего положительного баланса.

Таблица 5. Уравнения связей изменения суммарного содержания углерода в лесных формациях Окского бассейна к 2100 г. (ΔC_{2150}), по модели HadCM3, с наиболее значимыми факторами среды

Зональные типы и классы растительных формаций	Уравнения регрессии
Еловые и широколиственно-еловые леса	$\Delta C_{2150 \text{ г.}} = 76.7Z + 46.7T + 24.0F - 63.8$
Сосновые и широколиственно-сосновые леса	$\Delta C_{2150 \text{ г.}} = -24.0Z + 21.0MCA - 7.1F + 12.1$
Широколиственные леса	$\Delta C_{2150 \text{ г.}} = -76.2T + 42.9MCA + 12.1GA + 15.1$
Коренные и вторичные леса бассейна (все леса бассейна в их современных ареалах)	$\Delta C_{2150 \text{ г.}} = 28.8MCA + 23.9k_{\max} - 7.2T - 7.8$

Примечание: предикторы в уравнениях регрессии: Z — абс. высота; MCA — площадь водосбора; GA — крутизна склонов; $k_{\max}$ — максимальная кривизна, определяющая “гребневые” формы рельефа; F — освещенность склонов при положении солнца в южном азимуте; T — средняя температура июля.

Незначительной будет негативная регуляция углеродного цикла со стороны наиболее распространенных (занимающих более 30% площади региона) темнохвойных южнотаежных и смешанных лесов — по причине низких отрицательных значений $\Delta C(Fa)$. И наоборот, менее распространенные широколиственно-сосновые подтаежные леса станут объектами наиболее мощного стока CO_2 при термоаридном климатическом тренде (в сумме около 50.0 млн т), что и предопределист их доминирующую позитивную роль в региональной биотической регуляции углеродного цикла.

Виртуальные прогнозно-экологические сценарии углеродного баланса

В связи с ожидаемыми изменениями лесного покрова из-за потепления климата проводятся экономические оценки осуществления лесопосадок в масштабе планеты для снижения CO_2 в атмосфере. При осуществлении новых лесопосадок сокращение стоимости связывания углерода для уменьшения CO_2 в атмосфере может составить 5–25% (Benitez et al., 2007). Даются также оценки масс депонированного углерода на планете в зависимости от планируемых затрат и времени. Однако нерешенными остаются вопросы о том, какие и где лесобразующие породы или растительные ассоциации эффективнее использовать.

Очевидно, при подборе ассортимента лесопосадочных пород предпочтение следует отдавать тем из них, которые будут обеспечивать в лесном насаждении положительный углеродный баланс и смогут создавать, таким образом, лесные сообщества, наиболее устойчивые к изменениям климата. Тем самым можно достигнуть наиболее высокого уровня “... потенциала смягчения изменений климата средствами лесного хозяйства” (Швиденко и др., 2017, с. 15). При этом “более перспективно ... выравнивание возрастной структуры насажде-

ний в лесном фонде” (Замолотчиков и др., 2005, с. 328).

Для глобального потепления на период 2075–2100 гг. по экстремальной модели HadCM3 нами был проведен опыт построения регрессионных карт углеродного баланса лесных формаций Окского бассейна (рис. 6). Карты созданы на основе выявленных статистических связей параметра $\Delta C(Fa)_{2100}$ различных лесных формаций бассейна с наиболее значимыми предикторами (табл. 5). Были использованы картографически привязанные данные по балансу углерода к 2075–2100 гг. с учетом типов мезоместоположений, полученные в ходе описанных выше исследований. Далее отдельно для каждой формации рассчитывали карту баланса для всей площади бассейна, включив в регрессионный анализ матрицы рельефа и прогнозную температуру июля.

Сами карты носят условный характер. Каждая из них описывает виртуальную реальность — картину изменений содержания углерода в данной группе формаций при допущении, что она покрывает всю площадь бассейна. Однако такие карты позволяют более четко представить парциальный вклад лесных сообществ в биотическую регуляцию углеродного цикла на территориях с различными природными условиями. Это особенно важно для стратегии лесоразведения в ныне обезлесенных районах при ожидаемых изменениях климата, а также для лесовосстановления после пожаров и вырубок. На территории Российской Федерации площадь фонда лесоразведения составляет от 10.8 до 20.3 млн га, между тем с учетом лесовосстановления она может достичь 35–40 млн га (Исаев, Коровин, 2006).

Мозаика депонирования и эмиссии углерода в лесных формациях при опробованных сценариях посадки лесов заметно различается. В восточной половине территории Окского бассейна целесообразно высаживать сосну в смеси с широколиственными породами, а в крайней северо-запад-

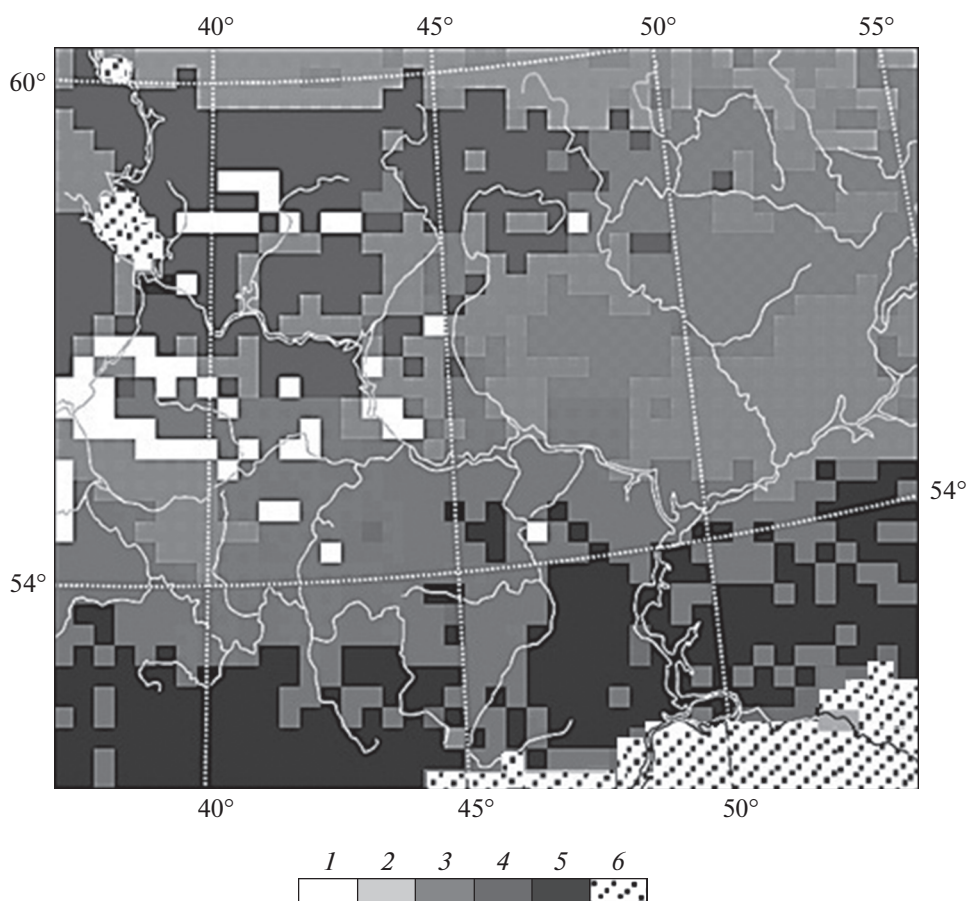


Рис. 5. Распределение удельного углеродного баланса в восстановленных коренных лесных формациях Волжского бассейна для сценария экстремального регионального потепления (2100 г.), согласно модели HadCM3. Углеродный баланс (т/га): 1 – 32.5–28.5; 2 – 28.5–17.5; 3 – 17.5–5.5; 4 – 5.5–1.0; 5 – 1.0... –3.5; 6 – озера, водохранилища и территории с отсутствием лесной растительности.

ной полосе — чистые липово-дубовые древостой (рис. 6б, 6в); они дадут максимум поглощения парниковых газов. В то же время при посадках широколиственных пород на юго-востоке бассейна, где прогнозируемая температура имеет наибольшие значения, ожидается активная эмиссия CO_2 . Положительная, хотя и слабо выраженная, регуляция углеродного цикла проявится на всей территории бассейна при лесопосадках с сохранением современного площадного соотношения коренных и вторичных лесов. Это, по-видимому, самый “позитивный” сценарий, который характеризуется общим наибольшим депонированием углерода.

Для большинства лесных формаций (табл. 5) депозит углерода возрастает с увеличением площади водосбора MCA , то есть с переходом от элювиальных (Э) и трансэлювиальных (ТЭ) местоположений к трансаккумулятивным (ТА) и аккумулятивным (А). Особенно это характерно для сосновых и широколиственно-сосновых лесов Окско-Цнинской низменной равнины, где на об-

ширных площадях дополнительное поглощение углерода достигает 15 т/га. В то же время в верховьях Оки на Среднерусской возвышенности положительные значения $\Delta C(Fa)$ свойственны только крупным речным долинам, а на местных водоразделах преобладает уже эмиссия CO_2 . В противоположность светлехвойным формациям, в еловых и широколиственно-еловых лесах депонирование углерода усиливается с абс. высотой Z , между тем как в речных долинах ельники дают его слабо выраженную эмиссию. При повышении освещенности склонов F (фактора, влияющего на локальную гидротермику) возрастают депозит углерода в еловых лесах и его эмиссия — в лесах сосновых и широколиственно-сосновых.

Крутизна склонов GA и максимальная кривизна $k_{\max}$, определяющая “гребневые формы” в рельефе, оказывают положительное действие на аккумуляцию углерода. Среднеиюльская температура воздуха как один из основных климатических факторов влияет на углеродный баланс лесов по-разному. В относительно слож-

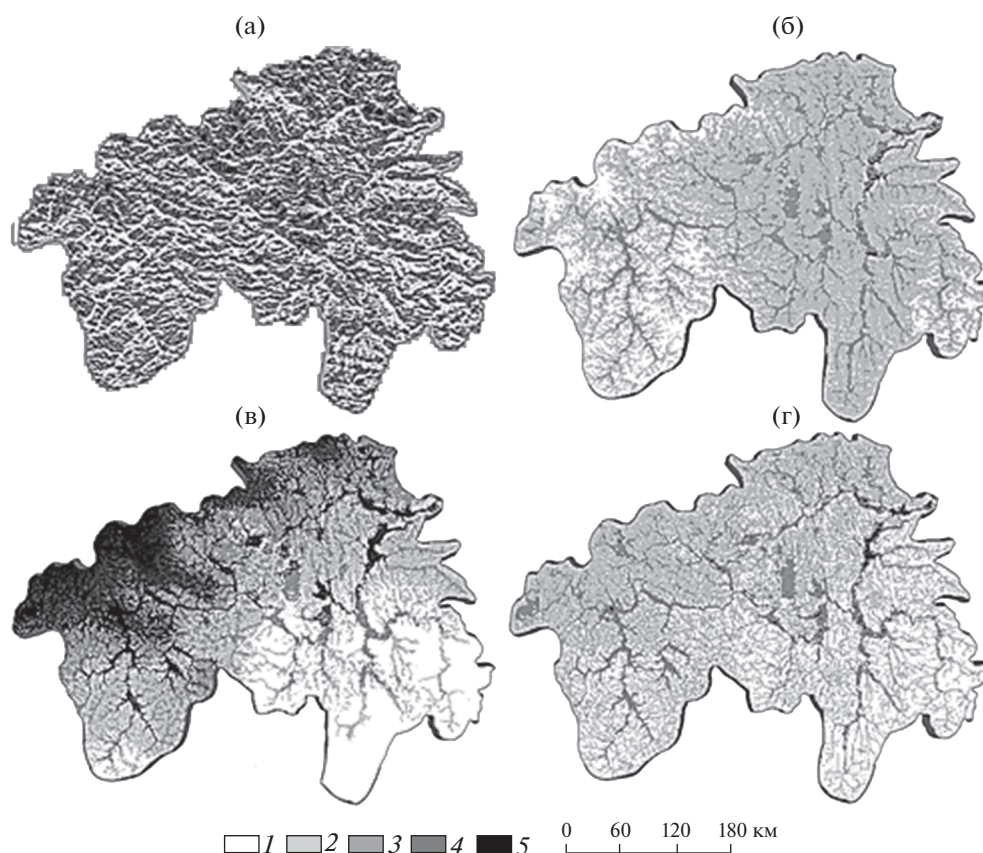


Рис. 6. Регрессионные карты углеродного баланса в растительных формациях бассейна р. Ока на прогнозный период 2075–2100 гг. глобального потепления, согласно модели HadCM3.

Допущение: территория бассейна р. Ока полностью покрыта лесами: (а) — еловыми и широколиственно-еловыми; (б) — сосновыми и широколиственно-сосновыми; (в) — широколиственными; (г) — коренными и вторичными в пропорциях их современного распределения. Изменения суммарного углерода, т/га: 1 — (–136... 0); 2 — 0–15; 3 — 15–30; 4 — 30–45; 5 — 45–115.

ных по генезису группах лесных формаций повышение температуры вызывает тенденцию к преобладающей эмиссии углерода, а в сравнительно простых группах — к его депонированию.

Предикторы уравнений регрессии, описывающих пространственную вариабельность изменений суммарного углерода, могут действовать разнонаправленно, поэтому необходим результирующий учет их интерференции. В целом можно сказать, что на местном уровне более высокую эмиссию CO_2 , то есть отрицательную регуляцию углеродного цикла при потеплении, следует ожидать на приводораздельных местоположениях, особенно занятых хвойно-лесными сообществами. Широтно-зональные контрасты параметра $\Delta C(Fa)$ наиболее резко выражены в случае покрытия территории широколиственными лесами. В северо-западной полосе Окского бассейна, относящейся к подтаежной зоне, дубравы и липняки станут активно поглощать CO_2 из атмосферы ($\Delta C(Fa)$ достигает 50–100 т/га), ослабляя тем самым ее парниковый эффект. В юго-восточных же

районах типичной и южной лесостепи широколиственные леса будут осуществлять, наоборот, отрицательную биотическую регуляцию углеродного цикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложены представления о региональной биоклиматической системе лесного покрова и проведен опыт ее прогнозного пространственного анализа по коренной растительности как репрезентативному представителю этой системы.

По удельным и суммарным значениям углеродного баланса восстановленных коренных лесных формаций Волжского бассейна проведена количественная оценка эколого-ресурсного потенциала данной региональной биоклиматической системы в обеспечении положительной регуляции углеродного цикла и соответствующего смягчения прогнозируемого глобального потепления.

Балансовые экологические ниши лесного покрова Волжского бассейна для каждого прогнозного климатического сценария представлены в виде распределения долей суммарного углеродного баланса с закономерностью, выраженной арифметической прогрессией с заметными коэффициентами детерминации. На этих аналитических моделях выделены доминирующие формационные единицы, формации-субдоминанты и второстепенные формации с положительной и отрицательной регуляцией углеродного цикла. Растровые карты удельных углеродных балансов лесных формаций характеризуют региональные структуры депонирования и эмиссии парниковых газов для прогнозируемых сценариев потепления и похолодания.

Установлено, что при одном и том же климатическом сигнале различные лесные формации Волжского бассейна будут как поглощать дополнительно парниковые газы (положительный углеродный баланс лесных сообществ), так и выбрасывать их в атмосферу (отрицательный баланс), оказывая соответствующее влияние на состояние наземных экосистем. В каждом экорегионе выявляются определенные зонально-региональные типы регуляции коренным лесным покровом содержания CO₂ в атмосфере при развитии климатической термоаридизации.

На примере Окского бассейна созданы прогнозно-экологические карты, которые описывают виртуальную реальность — картину изменений содержания углерода в данном зональном типе и классе формаций при допущении, что она покрывает всю площадь бассейна. Оценка парциального вклада коренных лесных формаций в биотическую регуляцию углеродного цикла особенно важна для стратегии лесоразведения в ныне обезлесенных районах при ожидаемых изменениях климата, а также для лесовосстановления после пожаров и вырубок.

Полученные обобщающие материалы по углеродным балансам крупного региона Европейской России могут быть использованы для количественных оценок потенциальных возможностей влияния бореальных и неморальных лесов на потоки парниковых газов в системе земная поверхность—атмосфера. Результаты проведенных исследований раскрывают некоторые механизмы регуляции углеродного цикла лесным покровом при климатических сценариях регионального потепления и похолодания и призваны внести определенный вклад в эмпирическое обоснование новой экологически ориентированной парадигмы В.Г. Горшкова и А.И. Уткина в учении о лесе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 18-05-00024-а.

FUNDING

The research was carried out with a financial support from the RFBR № 18-05-00024-а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Албриттон Д.Л., Баркер Т., Башмаков И. Изменение климата. 2001 г. Обобщенный доклад МГЭИК / Ред. Р.Т. Уотсон. Geneva: World Meteorological Organization, 2003. 220 p.
- Арманд Д.Л., Преображенский В.С., Арманд А.Д. Природные комплексы и современные методы их изучения // Изв. АН СССР. Сер. геогр. 1969. № 5. С. 5—16.
- Базилевич Н.И., Гребенищев О.С., Тишков А.А. Географические закономерности структуры и функционирования экосистем. М.: Наука, 1986. 297 с.
- Барталев С.А., Ершов Д.В., Исаев А.С. и др. Карта растительного покрова России. М.: ИКИ РАН и ЦЭПЛ РАН, 2010.
- Волобуев В.Р. Экология почв (Очерки). Баку: Изд-во АН Азерб. ССР, 1963. 308 с.
- Глазовская М.А. Геохимические основы типологии и методики исследований природных ландшафтов. М.: Изд-во МГУ, 1964. 230 с.
- Глазовская М.А. Геохимия природных и антропогенных ландшафтов СССР. М.: Высшая школа, 1988. 328 с.
- Горшков В.Г. Физические и биологические основы устойчивости жизни / Ред. К.С. Лосев. М.: б.и., 1995. 470 с.
- Григорьев А.А. Развитие теоретических проблем советской теоретической географии. М.: Наука, 1965. 246 с.
- Замолотчиков Д.Г., Грабовский В.И., Коровин Г.Н., Курц В.А. Динамика бюджета углерода лесов России за два последних десятилетия // Лесоведение. 2011. № 6. С. 16—28.
- Замолотчиков Д.Г., Коровин Г.Н., Гитарский М.Л. Углеродный бюджет управляемых лесов Российской Федерации // Лесоведение. 2007. № 6. С. 23—34.
- Замолотчиков Д.Г., Уткин А.И., Коровин Г.Н., Честных О.В. Динамика пулов и потоков углерода на территории

- лесного фонда России // *Экология*. 2005. № 5. С. 323–333.
- Зейдис И.М., Кружалин В.И., Симонов Ю.Г. Общие свойства динамики геосистем // *Вестн. МГУ. Сер. 5. География*. 2001. № 4. С. 3–8.
- Исаев А.С., Коровин Г.Н. Леса России и Киотский протокол // *Возможности предотвращения изменений климата и его негативных последствий. Проблема Киотского протокола*. М.: Наука, 2006. С. 287–305.
- Исаченко Г.А., Книзе А.А., Романюк Б.Д. Экологические функции леса в южнотаежных ландшафтах Северо-Запада // *Изв. ВГО*. 2000. Вып. 1. С. 3–12.
- Кобак К.И. Биотические компоненты углеродного цикла. Л.: Гидрометеоиздат, 1988. 248 с.
- Коломыц Э.Г. Региональная модель глобальных изменений природной среды. М.: Наука, 2003. 371 с.
- Коломыц Э.Г. Бореальный экотон и географическая зональность: Атлас-монография. М.: Наука, 2005. 390 с.
- Коломыц Э.Г. Локальные механизмы глобальных изменений природных экосистем. М.: Наука, 2008. 427 с.
- Коломыц Э.Г. Экспериментальная географическая экология. Записки географа-натуралиста. М.: КМК, 2018. 716 с.
- Коломыц Э.Г., Розенберг Г.С., Шарая Л.С. Методы ландшафтной экологии в прогнозных оценках биотической регуляции углеродного цикла при глобальном потеплении // *Экология*. 2009. № 6. С. 1–8.
- Кондратьев К.Я., Лосев К.С., Ананичева М.Д., Чеснокова И.В. Естественно-научные основы устойчивости жизни. М.: ВИНТИ, Ин-т географии РАН, 2003. 239 с.
- Лосев К.С. Экологические проблемы и перспективы устойчивого развития России в XXI веке. М.: Космосинформ, 2001. 399 с.
- Моисеев Б.Н., Филипчук А.Н. Методика МГЭИК для расчета годичного депонирования углерода и оценка ее применимости для лесов России // *Лесн. хозяйство*. 2009. № 4. С. 11–13.
- Морозов Г.Ф. Учение о лесе. Изд. третье. Л.: Гос. изд-во, 1926. 368 с.
- Одум Ю. Основы экологии. Пер. с англ. М.: Мир, 1975. 740 с.
- Полынов Б.Б. Географические работы. М.: Географгиз, 1952. 399 с.
- Работнов Т.А. Фитоценология. М.: Изд-во МГУ, 1978. 384 с.
- Разнообразие и динамика лесных экосистем России. Книга 1 / Ред. А.С. Исаев. М.: КМК, 2012. 460 с.
- Растительность европейской части СССР / Ред. С.А. Грибова, Т.И. Исаченко, Е.М. Лавренко. Л.: Наука, 1980. 429 с.
- Растительность европейской части СССР и Кавказа [Карты]: для высших учебных заведений / Ред. Т.В. Котова. М.: ГУГК, 1987. 4 л.
- Свирижев Ю.М. Математические модели в экологии // *Число и мысль*. М.: Знание, 1982. Вып. 5. С. 16–55.
- Сочава В.Б. Растительный покров на тематических картах. Новосибирск: Наука, 1979. 189 с.
- Сукачев В.Н. Избранные труды. Т. 1. Основы лесной типологии и биогеоценологии. Л.: Наука, 1972. 418 с.
- Сукачев В.Н. Избранные труды. Том 3. Проблемы фитоценологии. Л.: Наука, 1975. 543 с.
- Тишков А.А. Биосферные функции природных экосистем России. М.: Наука, 2005. 310 с.
- Уиттекер Р. Сообщества и экосистемы. М.: Прогресс, 1980. 327 с.
- Уткин А.И. Углеродный цикл и лесоводство // *Лесоведение*. 1995. № 5. С. 3–20.
- Цельникер Ю.Л. Газообмен CO₂ в лесных биогеоценозах / Идеи биогеоценологии в лесоведении и лесоразведении. М.: Наука, 2006. С. 213–229.
- Шарый П.А., Шарая Л.С., Иванова А.В. и др. Сравнительный анализ видового богатства жизненных форм сосудистых растений в Среднем Поволжье // *Сиб. экол. журн*. 2019. № 5. С. 182–196.
- Швиденко А.З. Глобальные изменения и российская лесная таксация // *Лесн. таксация и лесостроит.* 2012. Т. 47. № 1. С. 52–75.
- Швиденко Ф.З., Кракснер Ф., Оберштайер М., Щепаченко Д.Г. Проблема перехода к устойчивому управлению лесами России; потенциал и риски // *Мат. Всерос. конф. с Междунар. участием “Лесные биогеоценозы бореальной зоны: география, структура, функции, динамика”*, 16–19 сентября 2014 г., Красноярск. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. С. 14–19.
- Швиденко А.З., Щепаченко Д.Г., Кракснер Ф., Онучин А.А. Переход к устойчивому управлению лесами России: теоретико-методические предпосылки // *Сиб. лесн. журн*. 2017. № 6. С. 3–25.
- Aber J., Nelson R.P., McNulty St. et al. Forest processes and global environmental change: predicting the effects of individual and multiple stressors // *BioScience*. 2001. V. 51. № 9. P. 735–751.
- Benitez P.C., McCallum I., Obersteiner M., Yamagata Y. The economics of tree-planting for carbon mitigation: a global assessment // *Reg. Externat. Berlin, Heidelberg: Springer*, 2007. P. 307–321.
- Bryant L.R., Nielsen d., Tanglely L. The last frontier forests. Washington, DC: World Resources Institute, 1997. 42 p.
- Hansen J., Sato M., Ruedy R. Climate simulations for 1880–2003 with GISS model E // *Climat. Dynam.* 2007. V. 29. P. 661–696.
- Le Quere C., Moriarty R., Andrew R.M. Global carbon budget 2014 // *Earth Syst. Sci. Data*. 2015. V. 7. Iss. 1. P. 47–85.
- Montgomery D.C., Peck E.A. Introduction to linear regression analysis. New York: Wiley, 1982.
- Paris Agreement // *Conf. of the Parties. Twenty-first session. Paris, 30 Nov. to 11. Dec., 2015*. 19 p.
- Pope V.D., Gallani M.L., Rowntree P.R., Stratton R.A. The impact of new physical parametrizations in Hadley Centre climate model – HadCM3 // *Climat. Dynam.* 2000. V. 16. P. 123–146.
- Shvidenko A., Schepaschenko D., McCallum I., Nilsson S. Can the uncertainty of full carbon accounting of forest ecosystems be made acceptable to policymakers? // *Climat. Change*. 2010. V. 103. P. 137–157.

The Bioclimatic System of the Volga River Basin and Its Resource Potential for Carbon Cycle Regulation under Global Climate Changes

E. G. Kolomyts^{a, *}, and L. S. Sharaya^a

^a*Samara Federal Research Center of Russian Academy of Sciences, Institute of Ecology of the Volga River Basin, Russian Academy of Sciences, Togliatti, Russia*

**e-mail: egk2000@mail.ru*

Based on the primary forest vegetation of the Volga river basin, the regional bioclimatic system is described and the experience of its predictive analytical and cartographic modeling according to well-known scenarios of global climate change is carried out. Empirically substantiated put forward V.G. Gorshkov and A.I. Utkin's concept of the ecological resources of the forest cover as its ability to absorb greenhouse gases through carbon cycle regulation mechanisms and thereby mitigate climate fluctuations, including global warming. The structure of carbon-balance niches reveals various zonal-regional types of regulation of forest CO₂ content in the atmosphere during warming and cooling. It is predicted that with the same thermo-arid signal, boreal indigenous forests will predominantly absorb greenhouse gases, and subboreal ones will emit them into the atmosphere, having a corresponding effect on the state of terrestrial ecosystems. On the example of the Oka river basin, a virtual predictive mapping of the carbon balance for certain categories of primary forests was carried out which is important for the forestry strategy in forest-deficient regions.

Keywords: regional bioclimatic system, native forests, ecological resources of the forest cover, carbon cycle regulation during warming and cooling

УДК 599.323.43:575.22(571.65)

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНА ЦИТОХРОМА *b* мтДНК ПОЛЕВКИ-ЭКОНОМКИ (*Alexandromys oeconomus* Pallas, 1776) СЕВЕРНОГО ОХОТОМОРЬЯ

© 2022 г. В. В. Переверзева¹*, Н. Е. Докучаев¹, А. А. Примаков¹, Е. А. Дубинин¹, С. В. Киселев¹

¹Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

*e-mail: vvpereverzeva@mail.ru

Поступила в редакцию 21.07.2021 г.

После доработки 23.08.2021 г.

Принята к публикации 13.09.2021 г.

Исследован полиморфизм нуклеотидной последовательности и гаплотипическое разнообразие гена цитохрома *b* в выборках полевки-экономки (*Alexandromys oeconomus*) из 6 материковых и 4 островных популяций Северного Охотоморья. Найдено 58 гаплотипов гена цитохрома *b* (32 центрально-азиатской и 26 берингийской филогрупп), различающихся между собой 96-ю нуклеотидными заменами. Генофонды полевок-экономок о. Парамушир и о. Талан представлены уникальными для каждого из этих островов гаплотипами гена цитохрома *b*, не обнаруженными в других популяциях этого вида. Установлена идентичность части нуклеотидных замен в последовательностях гена *cytb* особей, населяющих острова и сопредельные им материковые территории. Это указывает на общность их происхождения. Значения индексов молекулярного разнообразия в большинстве исследованных выборок свидетельствуют о стабильности популяций, имеющих в течение длительного времени высокое значение эффективной численности. Генетические различия между большинством исследованных выборок статистически достоверны. Своеобразие генетической структуры популяций *A. oeconomus* Северного Охотоморья сформировалось в результате заселения данной территории на западе представителями центрально-азиатской, а на востоке — берингийской гаплогруппы и образованием в бассейнах рек Дукча и Ола смешанных популяций. В настоящее время линия разграничения этих клад расположена несколько восточнее г. Магадан.

Ключевые слова: полевка-экономка, *Alexandromys oeconomus*, ген цитохрома *b* (*cytb*), генетический полиморфизм, филогенетический анализ, Охотоморье

DOI: 10.31857/S0042132422010057

ВВЕДЕНИЕ

Полевка-экономка (*Alexandromys* (= *Microtus*) *oeconomus* Pallas, 1776) имеет обширный гомарктический ареал, охватывающий преимущественно северные территории Евразии и Северной Америки (Воронцов и др., 1986; Павлинов, Лисовский, 2012; Shenbrot, Krasnov, 2005). На севере Дальнего Востока России это один из фоновых видов мышевидных грызунов, занимающий сырые участки по долинам рек, берегам озер, болот и луговин (Юдин и др., 1976; Чернявский, 1984). Вдоль западного побережья Охотского моря ареал полевки-экономки простирается на юг до бассейна р. Уда (Костенко, 2000). Населяет она также северные и центральные острова Курильской гряды (Костенко и др., 2004) и некоторые острова Тауйской губы Охотского моря (Талан, Недоразумения, Вдовушка), включая мелкие острова Ольской лагуны (Сикулун и Уратамлян). Митохондриальный ген цитохрома *b* (*cytb*) кодирует одноименный трансмембранный фермент, кото-

рый является ключевым звеном дыхательной цепи переноса электронов. Уровень функциональной активности этого фермента играет важнейшую роль в жизнеобеспечении и возможности адаптации организма к различным экологическим условиям. Полиморфизм нуклеотидной последовательности гена *cytb* широко используется в популяционной генетике и молекулярной географии различных видов млекопитающих (Переверзева, Павленко, 2014; Григорьева и др., 2015; Малиарчук и др., 2015; Переверзева и др., 2018; Esteva et al., 2010; Petrova et al., 2014; Kohli et al., 2015), в том числе и полевки-экономки (Abramson, Tikhonova, 2005; Brunhoff et al., 2006; Fink et al., 2010; Dabrowski et al., 2013; Jancewicz et al., 2015). У этого вида на основании разнообразия нуклеотидной последовательности *cytb* были выделены четыре гаплогруппы — североамериканская, центрально-европейская, центрально-азиатская и берингийская (Brunhoff et al., 2003). На территории Северо-Восточной Азии обитают *A. oeconomus*

только центрально-азиатской и берингийской филогрупп (Brunhoff et al., 2003; Galbreath, Cook, 2004; Abramson, Tikhonova, 2005; Iwasa et al., 2009; Haring et al., 2011; Lisovsky et al., 2018). Ранее было установлено, что в верховьях р. Омолон области распространения полевков-экономок данных гаплогрупп перекрываются с образованием смешанных популяций (Galbreath, Cook, 2004). При этом внутривидовая генетическая изменчивость нуклеотидной последовательности гена *cytb* у *A. oeconomus* Северного Охотоморья оставалась малоизученной. Следует особо отметить важность этой территории в зоогеографическом отношении, служившей своеобразным “экологическим коридором”, по которому проходили основные миграционные пути расселения растений и животных, в том числе мелких млекопитающих (Докучаев, 2012, 2019). В настоящее время исследование структуры генофондов популяций является одной из важнейших частей комплексного анализа видовой изменчивости. Особое значение имеет изучение изолированных внутривидовых группировок. Идеальными объектами таких исследований являются островные популяции. Сравнительный анализ генетической структуры континентальных и островных популяций позволяет реконструировать историю формирования генофонда видов на различных участках ареала. Такие задачи успешно решаются с применением методов молекулярно-генетического анализа мтДНК (Джикия и др., 2007; Переверзева и др., 2013а,б, 2018; Hinten et al., 2003; Suzuki et al., 2004, 2015; Fulgione et al., 2008; Hanazaki et al., 2017). Цель проведенного исследования — сравнительный анализ генетической структуры и филогенетических связей островных и континентальных популяций *A. oeconomus* Северного Охотоморья по данным полиморфизма гена *cytb* мтДНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы десять выборок полевки-экономки из материковых и островных охотоморских популяций (рис. 1). Характеристики выборок представлены в табл. 1. Выделение, очистку тотальной ДНК, амплификацию нуклеотидной последовательности гена *cytb*, очистку продукта полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирование полной нуклеотидной последовательности гена *cytb* мтДНК проводили ранее описанными методами (Переверзева и др., 2018). Ген *cytb* картировали относительно полной нуклеотидной последовательности мтДНК *Alexandromys* (= *Microtus*) *fortis fortis* (GenBank № JF261174). Для определения филогенетических отношений гаплотипов полевков-экономок Северного Охотоморья из GenBank были взяты сведения о строении полной нуклеотидной последовательности гена *cytb*

у образцов AY305201, AY305205 центрально-азиатской AY305090, AY305091 (Brunhoff et al., 2003) и AB372197–AB372200 (Iwasa et al., 2009) берингийской филогрупп. Гаплотипы особей AB372197–AB372200, отловленных на п-ове Камчатка, использованы в сопоставлении строения нуклеотидных последовательностей берингийской клады и филогенетических отношений популяций. Гаплотипам гена *cytb* *A. oeconomus* Северного Охотоморья центрально-азиатской генетической линии нами присвоена аббревиатура EcbCA, берингийской — EcbBr. Ниже приведены номера выявленных гаплотипов гена *cytb* в электронной базе данных GenBank: MT081259–MT081261, MT085481–MT085490, MT093801–MT093817, MT109502–MT109508, MT125678, MT125679, MT127790–MT127792, MT953663, MT953664, MT953667, MT953668, MT936870–MT936874, MW598279–MW598284, MZ020156. В качестве внешней группы использовали последовательность нуклеотидов гена *cytb* *Craneomys* (= *Clethrionomys*) *rufocanus*, GenBank № KR059876 (Переверзева и др., 2018). Статистическая обработка и анализ генетических данных проводились с помощью пакетов программ MEGA 10.0.2.74 (Tamura et al., 2013) и ARLEQUIN ver. 3.5 (Excoffier et al., 2005). Детекция филогенетических связей гаплотипов гена *cytb* проводилась с использованием пакета программ MEGA. Дендрограммы филогенетических отношений построены на основании бипараметрической модели дистанций Кимуры, учитывающей разную вероятность транзиций и трансверсий и выбранной с помощью байесовского информационного критерия. Дендрограмма гаплотипов гена *cytb* строилась по методу максимального правдоподобия (ML); популяций — по методу ближайшего связывания (NJ). Оценка узлов ветвления осуществлялась бутстреп-методом (1000 итераций).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика выборок полевки-экономки из популяций Северного Охотоморья и нуклеотидных замен в кодонах гена цитохрома b

Исследована полная нуклеотидная последовательность гена *cytb* двухсот двух экземпляров *A. oeconomus* из шести материковых и четырех островных выборок (табл. 1). Ген *cytb* расположен с 14118-ой по 15260-ю пару нуклеотидов (п.н.) мтДНК и состоит из 1143 п.н. У изученных полевков-экономок определено 58 гаплотипов гена *cytb*, различающихся между собой 96-ю нуклеотидными заменами. Доля замен в нуклеотидной последовательности *cytb* полевков клады EcbCA — 0.0367, филогруппы EcbBr — 0.0402. Суммарная доля ва-

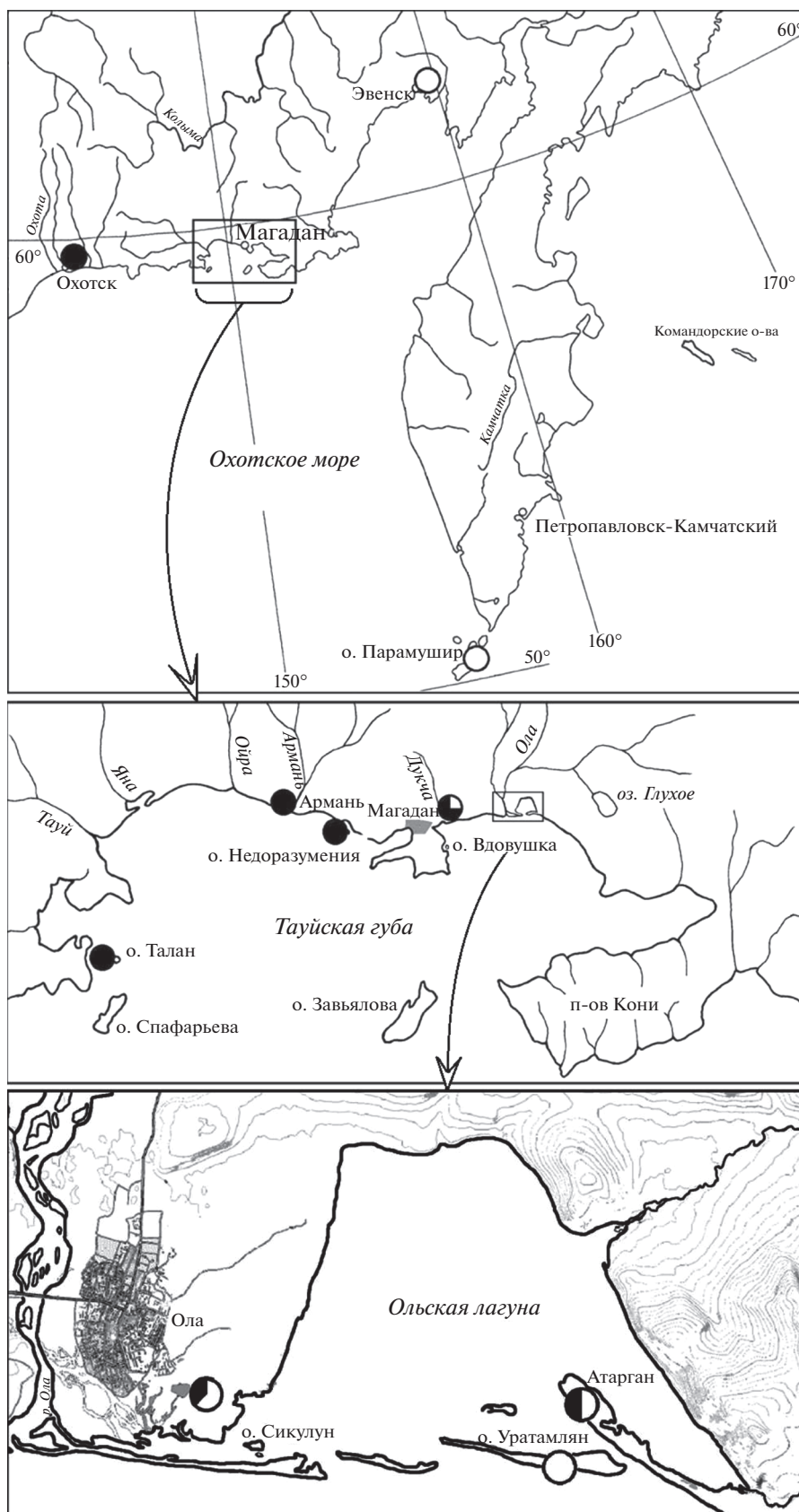


Рис. 1. Карта-схема мест сбора проб полевки-экономки центрально-азиатской и берингийской филогрупп (показаны соответственно кружками с черной и белой заливкой); в случае присутствия обеих филогрупп их доля соответствует размеру выделенных секторов.

Таблица 1. Характеристика выборок полевки-экономки из популяций Северного Охотоморья

Место сбора материала		N	n	Доля гаплотипов филогрупп		Индекс молекулярного разнообразия			
				EcbCA	EcbBr	V	Pi ± sd	π ± sd	h ± sd
Континентальная часть (окрестности населенных пунктов)									
Магадан		60	20	0.7500	0.2500	71	18.7763 ± 8.4363	0.0164 ± 0.0082	0.8904 ± 0.0209
Ола		36	13	0.3056	0.6944	49	17.7317 ± 8.0609	0.0155 ± 0.0078	0.8825 ± 0.0340
Армань		17	6	1.00	0.00	7	2.9559 ± 1.6267	0.0026 ± 0.0016	0.7647 ± 0.0929
Охотск		7	5	1.00	0.00	9	4.0000 ± 2.2718	0.0035 ± 0.0023	0.9048 ± 0.1033
Эвенск		17	6	0.00	1.00	16	6.6912 ± 3.3208	0.0059 ± 0.0033	0.8603 ± 0.0415
Атарган		2	2	0.50	0.50	39	39.0000 ± 27.9285	0.0341 ± 0.0346	1.0000 ± 0.5000
Острова	L	S	t	Острова Тауйской губы					
Недоразумения*	2.2	4.5	7	1.00	0.00	2	0.2500 ± 0.2966	0.0002 ± 0.0003	0.1250 ± 0.1064
Талан***	7	1.6	10	1.00	0.00	2	0.5714 ± 0.5208	0.0005 ± 0.0005	0.2857 ± 0.1964
Уратамлян**	0.2	0.33	нд	0.00	1.00	0	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000
Курильские острова									
Парамушир***	11	2053	10	29	6	8	2.5813 ± 1.4244	0.0023 ± 0.0014	0.6626 ± 0.0820
Характеристика молекулярного разнообразия филогрупп									
Центрально-азиатская	104	32	1.00	0.00	42	5.7526 ± 2.7762	0.0050 ± 0.0027	0.9175 ± 0.0140	
Берингийская	98	26	0.00	1.00	46	7.7494 ± 3.6406	0.0068 ± 0.0035	0.9106 ± 0.0161	
Общая выборка	202	58	0.5149	0.4851	96	22.056 ± 9.7591	0.0193 ± 0.0095	0.9573 ± 0.0053	

Примечание: L – расстояние от острова до материка (км); S – площадь острова (км²); t – время отделения острова от материка (тыс. л. н.); N – объем выборки из популяций; n – число гаплотипов; EcbCA – центрально-азиатская филогруппа; EcbBr – берингийская филогруппа; V – число переменных сайтов в гене *суб* мтДНК; Pi – среднее число попарных различий между гаплотипами; π – нуклеотидное разнообразие; h – гаплотипическое разнообразие; sd – стандартное отклонение; нд – нет данных. * – https://ru.wikipedia.org/wiki/Остров_Недоразумения; ** – по (Хорева и др., 2016); *** – по (Велижанин, 1976); <https://ru.wikipedia.org/wiki/Парамушир>.

		1111112	222222222	222333344	444445555	556666677	777778888	888888899	999999900	111 111111111	111111
		2280134561	1113344567	8890146922	4569945678	9966899003	5778900111	3347899014	6789999022	3456677889	011123
		4776185350	2694938846	2873840606	4685815185	2709745082	9140547036	5714217125	3570679003	8702558698	803627
		TAACCCCTTT	GTGCGCAACC	AAAATTATCA	CTCATTTTGT	TCCTGTGAAA	CTTCACAGAA	GCTCAACAC	ATATCTCGAA	GCCTATATAA	GCATCA
EcbCA1	MT093810										
EcbCA2	MT127791										
EcbCA3	MT127792										
EcbCA4	MT125678										
EcbCA5	MT125679										
EcbCA6	MT109503										
EcbCA7	MT109504										
EcbCA8	MT109505										
EcbCA9	MT109506										
EcbCA10	MW598281										
EcbCA11	MT093808										
EcbCA12	MT093809										
EcbCA13	MT093803										
EcbCA14	MT093804										
EcbCA15	MT093805										
EcbCA16	MT093806										
EcbCA17	MT093807										
EcbCA18	MT109507										
EcbCA19	MT127790										
EcbCA20	MT093811										
EcbCA21	MT093812										
EcbCA22	MT093813										
EcbCA26	MZ020156										
EcbCA27	MW598284										
EcbCA34	MT109508										
EcbCA43	MT936873										
EcbCA44	MT936874										
EcbCA45	MT936867										
EcbCA46	MT936870										
EcbCA47	MT936871										
EcbCA48	MT936872										
EcbCA49	MW598282										
EcbBr1	MT093814										
EcbBr2	MT093815										
EcbBr3	MT081259										
EcbBr4	MT093816										
EcbBr5	MT093817										
EcbBr6	MT085487										
EcbBr7	MT085488										
EcbBr8	MT085489										
EcbBr9	MT085490										
EcbBr10	MT093802										
EcbBr11	MT093801										
EcbBr12	MT085481										
EcbBr13	MT085482										
EcbBr14	MT085483										
EcbBr15	MT085484										
EcbBr16	MT085485										
EcbBr17	MT085486										
EcbBr25	MT109502										
EcbBr27	MT081260										
EcbBr28	MT081261										
EcbBr29	MT953668										
EcbBr30	MW598283										
EcbBr31	MT953663										
EcbBr32	MT953664										
EcbBr33	MW598279										
EcbBr34	MW598280										

Рис. 2. Гаплотипы гена цитохрома *b* полевки-экономки из популяций Северного Охотоморья. Нуклеотидные замены представлены относительно последовательности варианта EcbCA1. Сайты замен показаны от начала гена цитохрома *b*.

риабельных сайтов составляет 0.0840 от общей длины гена *cytb*. Замены относительно нуклеотидной последовательности EcbCA1 и номера выявленных гаплотипов гена *cytb* в электронной базе данных GenBank представлены на рис. 2. Характеристика обнаруженных нуклеотидных замен показана в табл. 2.

В Охотоморье у полевки-экономки клады EcbCA и EcbBr найдены примерно в равных долях. Общее количество нуклеотидных замен и гаплотипов в генетических линиях так же сопоставимо. Транзиций в нуклеотидной последовательности *cytb* *A. oeconomus* обеих клад обнаружено на порядок больше, чем трансверсий, что соответствует литературным данным (Nei, 1987; Nei, Kumar, 2000). Соотношение транзиций/трансверсий в генетической линии EcbCA составляет 7.4, EcbBr — 10.5. Полученный результат согласуется с данными Брунхофф с соавт. (Brunhoff et al., 2003). Однако, между гаплотипами EcbCA1 и EcbBr1, а также

между кладами EcbCA и EcbBr и в общей выборке *A. oeconomus* доля трансверсии в третьей позиции кодона одного порядка с транзициями в первой и третьей позициях кодона и сопоставима с долями транзиций в первой позиции (табл. 2).

Выврожденность кода определяет наибольшую вариабельность третьего нуклеотида у большинства кодонов в транслируемых участках гена (Zardoya, Meyer, 1996). Полученные нами результаты отличаются от обычного распределения нуклеотидных замен в триплеттах (2 : 1 : 9 в первой, второй и третьей позициях соответственно (Hassanin et al., 1998)). У полевки-экономки линии EcbCA в гене *cytb* доля транзиций в первой, второй и третьей позициях кодона составляет 4.5 : 1 : 13. У экземпляров EcbBr-клады — 1.2 : 1 : 8.2. Транзиции в триплеттах, различающие у полевки-экономки эти генетические группы, соотносятся как 2 : 1 : 12.3. В суммарной выборке — 2.8 : 1 : 13. Трансверсии в нуклеотидной последовательности

Таблица 2. Локализация нуклеотидных замен в кодонах гена цитохрома *b* у полевки-экономки Северного Охотоморья

Филогруппа	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>k</i>	Доля замен					
				транзиция			трансверсия		
				позиция замены в кодоне			позиция замены в кодоне		
				1	2	3	1	2	3
Центрально-азиатская	104	42	32	0.2143	0.0476	0.6190	0.0238	0.0238	0.0714
Берингская	98	46	26	0.1087	0.0870	0.7174	0.00	0.00	0.0870
Между EcbCA1и EcbBr1	—	38	—	0.1316	0.00	0.7105	0.00	0.00	0.1579
Общая выборка									
Между центрально-азиатской и берингской	202	52	32/26	0.1154	0.0577	0.7115	0.00	0.00	0.1154
Суммарно в центрально-азиатской и берингской	202	96	58	0.1458	0.0521	0.6771	0.0104	0.0104	0.1042

Примечание: *N* – объем выборки; *n* – количество замен; *k* – количество гаплотипов в выборке.

cytb у особей EcbCA клады соответствуют 1 : 1 : 3. У представителей филогруппы EcbBr найдены трансверсии в последовательности нуклеотидов этого гена только в третьей позиции кодона (табл. 2). Можно предположить, что такое распределение замен в триплетах гена *cytb* является видовой особенностью *A. oeconomus*.

Характеристика гаплотипов гена цитохрома b в выборках из популяций полевки-экономки материковой части Северного Охотоморья

На рис. 3 показаны доли вариантов *cytb*-гаплотипов в выборках *A. oeconomus* из исследуемых материковых популяций. Выборки полевков-экономок из окрестностей г. Магадан, пос. Ола и

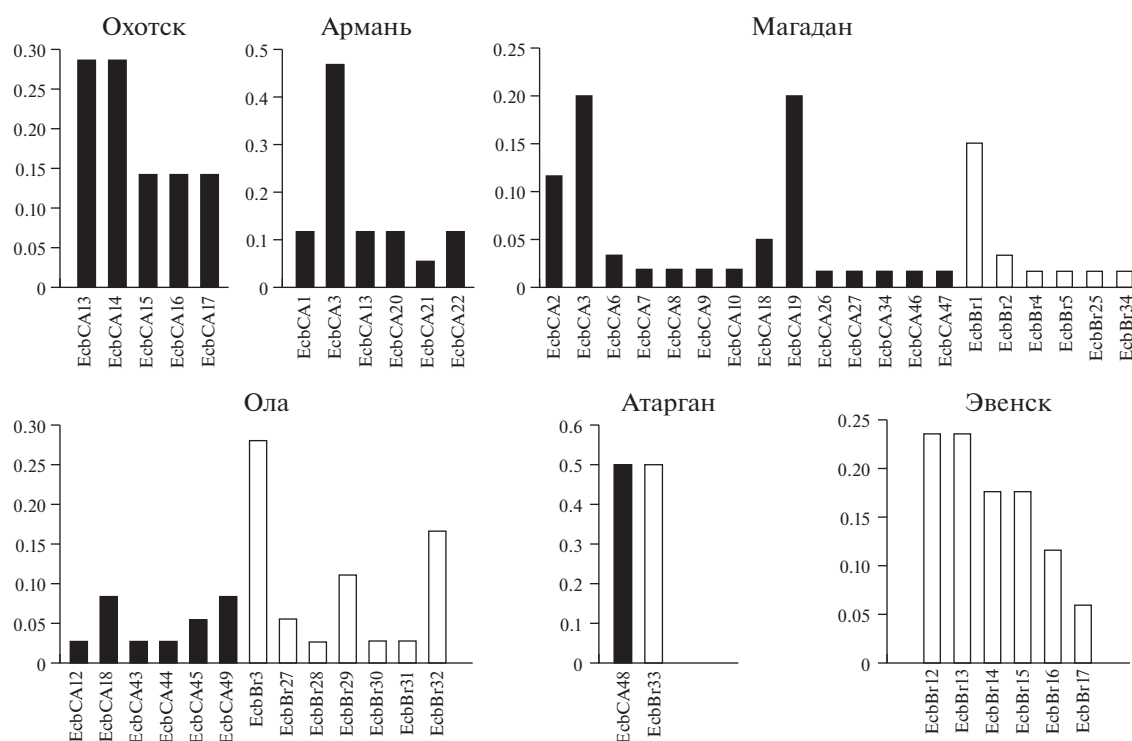


Рис. 3. Доли гаплотипов гена цитохрома *b* в выборках полевки-экономки из материковых популяций Северного Охотоморья (гаплотипы центрально-азиатской и берингской филогрупп показаны соответственно столбцами с черной и белой заливкой, здесь и на рис. 4).

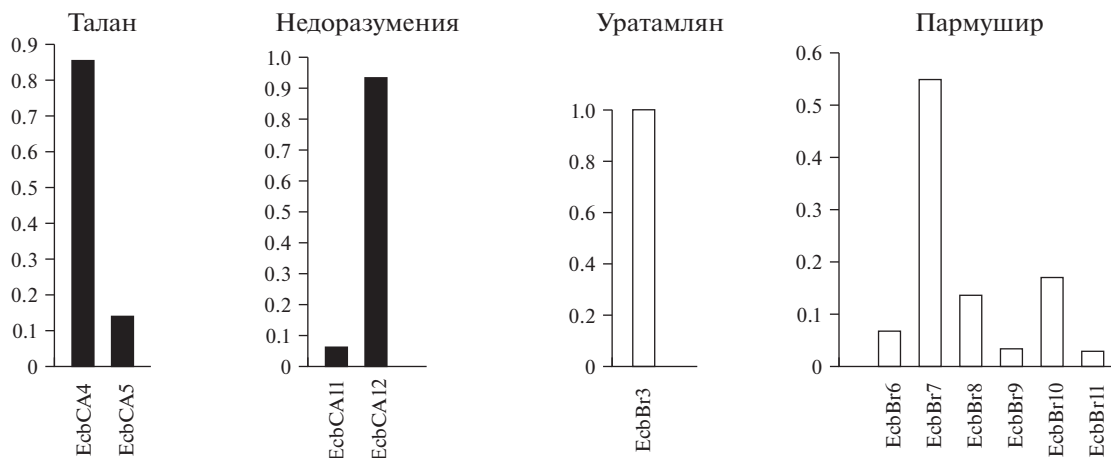


Рис. 4. Доли гаплотипов гена цитохрома *b* в выборках из популяций полевки-экономки о-вов Тауйской губы и о. Парамушир Курильской гряды.

пос. Атарган состоят из особей EcbCA- и EcbBr-генетических линий.

В окрестностях г. Магадан обитают преимущественно EcbCA-особи (табл. 1). Следует отметить, что в данную наиболее полиморфную выборку вошли экземпляры, отловленные в разные годы и в разных местах, что могло отразиться на уровне полиморфизма. Возле пос. Ола пойманы в основном EcbBr-особи. Это вторая по величине индексов молекулярного разнообразия выборка. В окрестностях пос. Атарган отловлено всего две полевки-экономки, относящиеся к EcbCA- и EcbBr-кладам. Выборки из популяций *A. oesonotus* окрестностей пос. Армань и Охотск состоят из EcbCA-особей. Все полевки-экономки из популяции окрестностей пос. Эвенск относятся к филогруппе EcbBr. Закономерно, что нуклеотидное разнообразие (π) и среднее число попарных различий между гаплотипами (P_i) в выборках *A. oesonotus*, состоящих из особей обеих филогрупп (окрестности г. Магадан, пос. Ола и пос. Атарган), на порядок превышают таковые в выборках, включающих особей одной генетической клады (окрестности пос. Армань, Охотск и Эвенск) (табл. 1).

Характеристика гаплотипов гена цитохрома b в выборках из популяций полевки-экономки о-вов Тауйской губы и о. Парамушир Курильской гряды

Формирование генофондов островных популяций происходит в результате действия стохастических процессов на частоты аллелей, количество которых изначально ограничено эффектом основателя. Уникальность генетической структуры таких сообществ зависит также от времени и степени изоляции. На о. Недоразумения (рис. 1)

большинство популяции составляют полевки-экономки генотипа EcbCA12 (рис. 4). Этот гаплотип также был найден только у одного экземпляра, отловленного вблизи пос. Ола (рис. 3). Гаплотип EcbCA11, отличающийся от EcbCA12 двумя транзигциями (рис. 2) в третьей позиции триплета, обнаружен у одной особи с о. Недоразумения. Время изоляции этого острова (7 тыс. л. н., табл. 1) достаточно для формирования уникального генофонда популяции полевки-экономки. По-видимому, при отделении острова на нем случайно оказались особи генотипа EcbCA12, однако нельзя исключить присутствие полевки-экономки и других гаплотипов. В дальнейшем в результате стохастических процессов частота гаплотипа EcbCA12 стала преобладать. Возможно, вследствие мутаций появился EcbCA11. Низкая доля этого гаплотипа объясняется либо его недавним возникновением, либо дрейфом генов, если EcbCA11-особи оказались на отделившейся от материка территории.

На о. Талан преобладают полевки-экономки генотипа EcbCA4. Особи с гаплотипом EcbCA5, который отличается от нуклеотидной последовательности EcbCA4 двумя транзигциями в третьей позиции триплета (C444T, G303A (рис. 2)), встречаются реже (рис. 4), причем оба гаплотипа уникальные. Подобный генофонд *A. oesonotus* о. Талан сформировался в результате тех же микроэволюционных процессов, что и в популяции этого вида на о. Недоразумения. Однако обращает на себя внимание сходство нуклеотидных последовательностей EcbCA4 с EcbCA11 и EcbCA5 с EcbCA12 (рис. 2). По-видимому, транзигции в третьей позиции нуклеотидов A303G и C444T, относительно последовательности EcbCA1, возникли в генотипе *A. oesonotus* до отделения этих островов от материка, то есть ранее 7–10 тыс. л. н.

		11111222	2223344455	5666677777	8888888990	1 1111111111	1111
		2801346344	8896922946	7168905789	0113899120	1233457911	1233
		7761855938	2870606511	8207589405	7367217210	2028708803	6257
EcbBr1		AACCCCTTGCA	AGGATCGATT	TATTTACTCG	AAACGAAGTG	AGGACTGATA	CTCC
		п-ов Камчатка					
AB372197		..A...A...		A..A..	..A..C....	T..A	
AB372198		..A.....	.GC.....	A..A..	..A..C....	T..A	
AB372199		..A.....		A..A..	G..A..C....	T..A	
AB372200		G..A.....C		A..AC.	..A..C....	T..TA	
		о. Пармушир					
EcbBr6	G..T...C..T.	..A.....	G....	..GTA..A..	C....	T..A	
EcbBr7	G..T...C..T.	..A.....		..GTA..A..	C....	T..A	
EcbBr8	..T...C...	..A..T...		..GTA..GA..	C....	T..A	
EcbBr9	G.....C...	..A....G..	...C.....	..GTA..A..	C....	T..A	
EcbBr10	C...	..A....G..	...C.....	..GTA..A..	C....	T..A	
EcbBr11	..T...C..T.	..A.....		..GTA..A..	C....	T..A	
		окрестности пос. Эвенск					
EcbBr12	...T.....	..A.....	A	A..A..	C....	TC..A	
EcbBr13		..A.G.....	TA	A..A..	...G.....	...A	
EcbBr14	...T.....	..A.....C.	A	A..A..	C....	TC..A	
EcbBr15	...T.....	..A.G...C.	TA	..G..A..A..	..A.G..A...	...A	
EcbBr16		..A.G.....	TA	A..A..	...G.....G	...A	
EcbBr17		..A.G.....	TA	A..A..A	...G.....	...A	

Рис. 5. Гаплотипы гена цитохрома *b* полевки-экономки берингийской клады из популяций Северного Охотоморья. Нуклеотидные замены представлены относительно последовательности варианта EcbBr1. Сайты замен показаны от начала гена цитохрома *b*.

Небольшой о. Уратамлян (табл. 1), расположенный в Ольской лагуне (рис. 1), заселен полевками-эконошками с гаплотипом EcbBr3 (рис. 4), который наиболее распространен у особей, обитающих вблизи пос. Ола (рис. 3). По-видимому, действие дрейфа генов на популяцию этого вида, ограниченную размерами территории островка, оказывает достаточно сильный прессинг, не позволяя закрепиться другим вариантам *cytb*-гаплотипов в генофонде полевкок-экономок этого острова.

Генофонд *A. oeconomus* крупного острова Парамушир (табл. 1) Курильской гряды включает гаплотипы EcbBr6–EcbBr11, не найденные у особей других исследованных нами популяций. Транзиции в третьей позиции триплета T165C, A816G и C837T (рис. 2 и 5) являются уникальными и присутствуют у всех нуклеотидных последовательностей *cytb* полевкок-экономок этого острова. Следует отметить, что *cytb*-гаплотипы *A. oeconomus*, населяющих о. Парамушир и окрестности пос. Эвенск, не только значительно отличаются от остальных нуклеотидных последовательностей субкластера EcbBr (рис. 5), но и имеют определенное сходство между собой и с вариантами *cytb* AB372197–AB372200-экземпляров (рис. 2 и 5), отловленных на п-ове Камчатка. Все эти гаплотипы относительно нуклеотидной последовательности

EcbBr1 имеют в третьей позиции кодона трансверсию C1137A и транзиции G882A, G912A. Кроме того, гаплотипы EcbBr13, EcbBr15–EcbBr17 (пос. Эвенск), EcbBr7–EcbBr11 (о. Парамушир) и AB372197–AB372200 содержат транзицию в третьей позиции кодона G297A. Гаплотипы EcbBr12, EcbBr14 (пос. Эвенск), EcbBr7–EcbBr11 и AB372197–AB372200 включают транзиции в третьей позиции кодона T1050C и C1116T (рис. 5). Полученные результаты свидетельствуют о возникновении этих нуклеотидных замен до отделения территории о. Парамушир от континентальной части, то есть ранее 10 тыс. л. н. Было обнаружено, что индексы молекулярного разнообразия нуклеотидных последовательностей *cytb* полевкок-экономок, населяющих небольшие острова – Недоразумения, Талан и Уратамлян, на порядок меньше, чем аналогичные показатели открытых материковых популяций, состоящих из особей одной генетической клады – EcbCA или EcbBr. В тоже время данные параметры полевкок-экономок о. Парамушир сопоставимы со значениями этих индексов в выборке особей из окрестностей пос. Армань (табл. 1). По-видимому, обширная площадь о. Парамушир препятствует сильному действию стохастических процессов в популяции мелких млекопитающих. Это позволило сформироваться в изолированной группе *A. oeconomus* ге-

нофонду, достаточно полиморфному по нуклеотидной последовательности *cytb*.

В целом было найдено, что, за исключением островных популяций Тауйской губы, индексы молекулярного разнообразия имеют высокие значения для всех исследованных выборок полевков, а также объединенной группы *A. oesonomus* (табл. 1). Ранее было показано (Avisé, 2000), что большие значения индексов молекулярного разнообразия означают стабильность популяции, имеющей в течение длительного времени высокое значение эффективной численности. По-видимому, это соответствует всем исследованным сообществам *A. oesonomus*, возможно, за исключением населения крайне небольшого о. Уратамлян.

*Филогенетические связи гаплотипов
гена цитохрома b полевков-экономок
Северного Охотоморья*

Результаты детекции филогенетических связей гаплотипов гена *cytb* представлены на дендрограмме (рис. 6). Наличие двух крупных кластеров с высокими значениями бутстреп-индексов обусловлено генетической обособленностью центрально-азиатской и берингийской линий *A. oesonomus*. Кластеры полиморфны по структуре и подразделяются на субкластеры, часть из которых имеет значимые бутстреп-индексы в узлах ветвей. В субкластере EcbCA-филогруппы вариант EcbCA1, имеющий наименьшее количество замен с нуклеотидными последовательностями других гаплотипов этой клады, возможно, является предковым. Однако данный вариант обнаружен только у особей, населяющих окрестности пос. Армань, причем он не превалирует у полевков-экономок этой выборки (рис. 3). В субкластере центрально-азиатской генетической линии наибольшее значение бутстреп-индекса (94%) у субклады гаплотипов EcbCA7, EcbCA10, EcbCA19. Полевки-экономки с этими гаплотипами были отловлены в окрестностях г. Магадан. По-видимому, в данной субкладе родоначальным является EcbCA19, имеющий минимальное количество нуклеотидных замен в этой группе по отношению к последовательности нуклеотидов EcbCA1 (рис. 2). Значимые бутстреп-индексы в узлах ветвления имеют субклады EcbCA14, EcbCA16 (84%) и EcbCA13, EcbCA17 (73%). Вероятно, данную генетическую обособленность можно объяснить географической отдаленностью, так как полевки-экономки этих гаплотипов отловлены в окрестностях пос. Охотск (рис. 1, 3).

В субкластере берингийской генетической линии наибольшее значение бутстреп-индекса (97%) у субклады гаплотипов EcbBr6–EcbBr11. Эти варианты нуклеотидных последовательностей гена *cytb* найдены у *A. oesonomus* о. Парамушир (рис. 4), крупного острова, который отделился от

континента около 10 тыс. л. н. (табл. 1). Длительный срок изоляции позволил микроэволюционным процессам сформировать уникальный генофонд популяции. Гаплотипы полевков-экономок, отловленных в окрестностях пос. Эвенск (рис. 3) образуют два субкластера со значимыми бутстреп-индексами – EcbBr12, EcbBr14 (96%) и EcbBr13, EcbBr15–EcbBr17 (71%).

*Филогенетические отношения исследованных
популяций полевков-экономок
Северного Охотоморья*

На рис. 7 показаны филогенетические отношения между популяциями полевки-экономки. Дендрограмма содержит два крупных кластера, подразделенных на компактно сгруппировавшиеся субкластеры, включающие в себя нуклеотидные последовательности центрально-азиатской и берингийской генетической линий и более обособленные ветви нуклеотидных последовательностей, смешанных по этому признаку популяций. Полевки-экономки о. Парамушир и п-ова Камчатка образуют отдельный субкластер, что отражает генетическое родство этих групп.

В табл. 3 представлены генетические дистанции (популяционные попарные Fst) между исследованными выборками *A. oesonomus*.

Статистически значимых различий между нуклеотидными последовательностями гена *cytb* полевков-экономок, отловленных в окрестностях г. Магадан, пос. Атарган и о. Талан, а также пос. Атарган и поселков Ола и Охотск не найдено. По-видимому, ограниченный объем выборок из окрестностей пос. Атарган (2 экз.), Охотска и о. Талан (по 7 экз.) (табл. 1) не позволил выявить реальные генетические отличия между этими популяциями. Кроме того, следует учитывать, что выборки полевков-экономок из окрестностей г. Магадан, поселков Ола и Атарган состоят из особей обеих генетических линий. Остальные выборки *A. oesonomus* имеют статистически достоверные различия (табл. 3). Наибольшие значения Fst найдены при сопоставлении островных выборок (табл. 3). Максимальное значение ($F_{st} = 0.9958$) обнаружено между популяциями о-вов Недоразумения и Уратамлян, заселенными полевками-экономками разных генетических линий (табл. 1). Большие генетические дистанции и высокая степень статистической достоверности для островных популяций закономерны и отражают уровень генетической обособленности генофондов изолированных популяций, сформировавшихся в результате процессов микроэволюции. Наименьшее достоверное генетическое различие обнаружено между популяциями полевков-экономок, отловленных в окрестностях г. Магадан и пос. Охотск ($F_{st} = 0.1438$, $P < 0.05$). Низкий уровень генетических различий выявлен также между

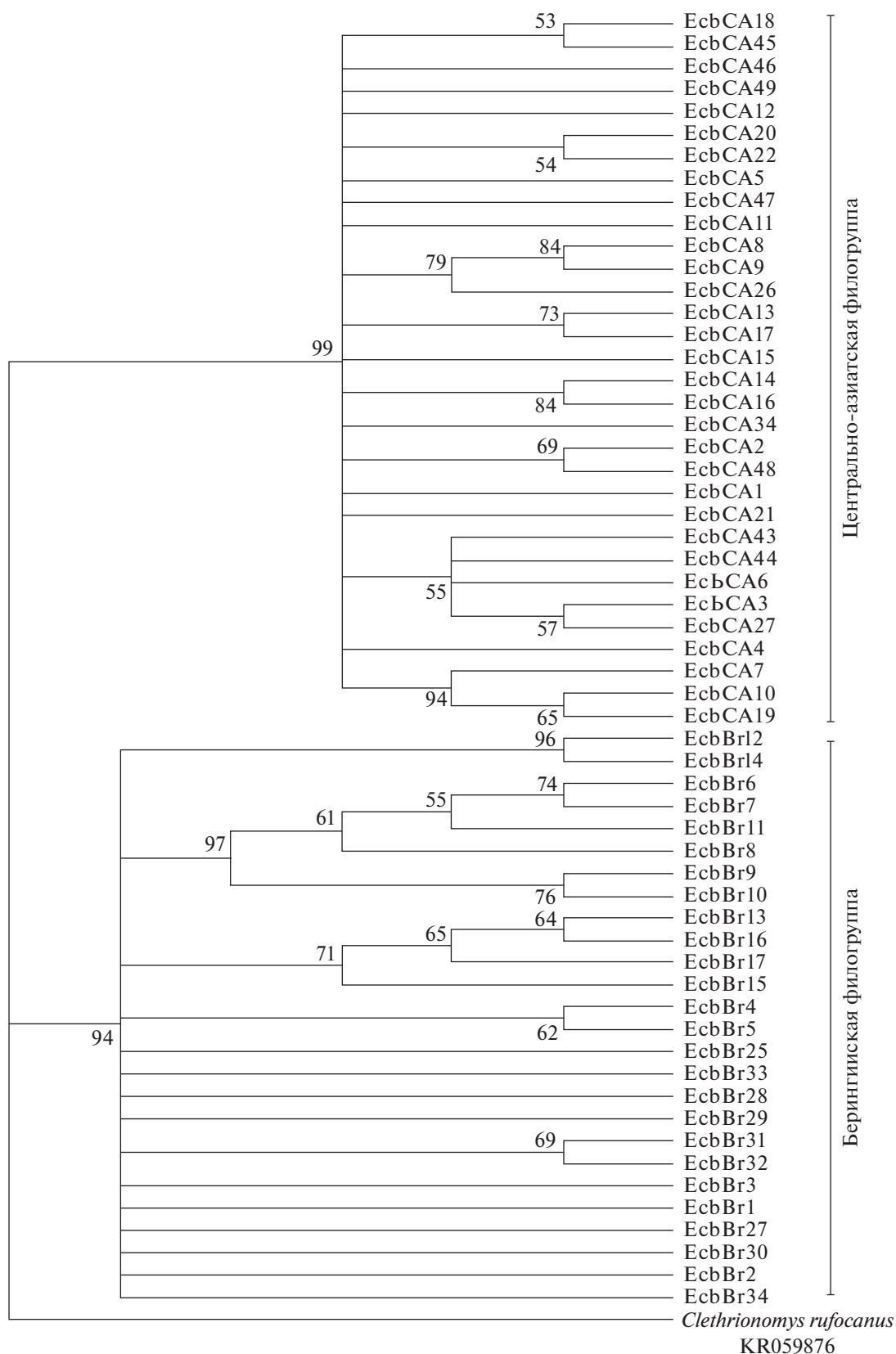


Рис. 6. ML-филогенетическое дерево, построенное по данным об изменчивости нуклеотидной последовательности гена цитохрома *b* мтДНК полевки-экономки из популяций Северного Охотоморья. В узлах ветвления указаны бутстреп-индексы (> 50%).

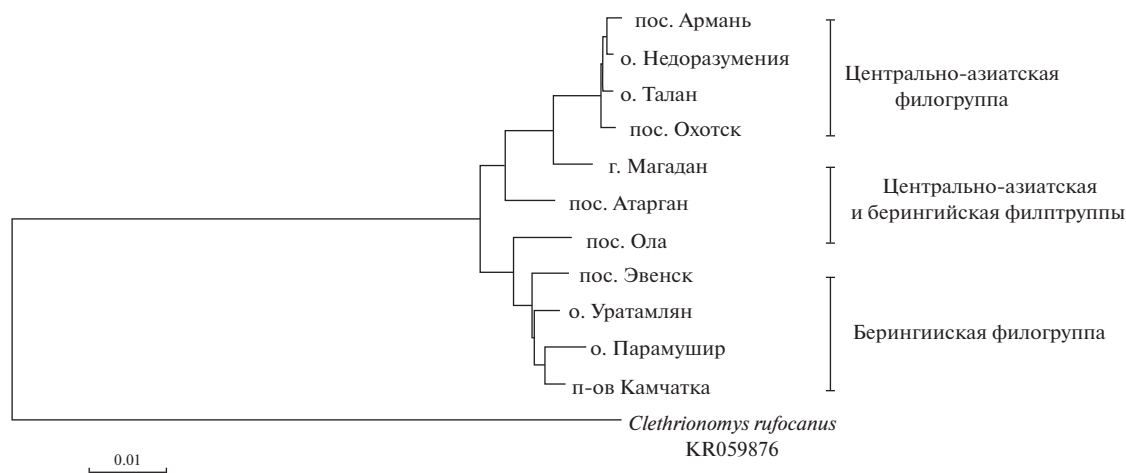


Рис. 7. Филогенетические отношения между некоторыми популяциями полевки-экономки Северного Охотоморья (NJ-дендрогрaмма). Масштабный отрезок соответствует числу нуклеотидных замен на один сайт.

выборками из популяций *A. oesonotus* в окрестностях г. Магадан и пос. Армань ($F_{st} = 0.1562$, $P < 0.05$) и окрестностями пос. Ола и о. Уратамлян ($F_{st} = 0.1638$, $P < 0.05$). Остальные выборки из популяций генетически различаются с высокой достоверностью ($P = 0.00 \pm 0.00$) (табл. 3), что свидетельствует об изоляции исследованных континентальных популяций полевков-экономок.

Методом попарной дифференциации в пакете программ AMOVA рассчитана генетическая изменчивость групп популяций *A. oesonotus*, составленных по географическому критерию (рис. 1). В первую группу вошли выборки из популяций полевков-экономок, добытых в окрестностях г. Магадан, поселков Ола, Атарган, Охотск и Армань; во вторую — отловленных возле пос. Эвенск; каждая островная популяция представляет отдельную группу. При таком объединении доля межгрупповой генетической изменчивости составила 33.14%, внутригрупповая доля — 27.51% и внутрипопуляционная — 39.35%. Полученные результаты отражают высокий уровень изменчивости нуклеотидной последовательности гена *cytb* у представителей вида *A. oesonotus*, населяющих Северное Охотоморье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования полиморфизма нуклеотидной последовательности и гаплотипического разнообразия гена цитохрома *b* шести материковых и четырех островных популяций *A. oesonotus* Северного Охотоморья было установлено, что полевки-экономки из окрестностей пос. Охотск и Армань, а также о-вов Талан и Недоразумения относятся к центрально-азиатской гаплогруппе. Населяющие о. Парамушир и окрест-

ности пос. Эвенск — к берингийской. Вблизи г. Магадан, поселков Ола и Атарган обитают полевки-экономки обеих филогрупп. Все особи с небольшого о. Уратамлян Ольской лагуны принадлежат к берингийской гаплогруппе. Генофонды *A. oesonotus* о. Парамушир и о. Талан представлены уникальными для каждого из этих островов гаплотипами гена цитохрома *b*, не обнаруженными в других популяциях этого вида. Формирование генетической структуры генофондов изолированных групп полевков-экономок островных популяций является следствием синергии эффекта основателя и микроэволюционных процессов. Интенсивность дрейфа генов зависит от численности популяции, способной обитать на территории конкретного острова. Обнаружена идентичность части нуклеотидных замен в последовательностях гена *cytb* у полевков-экономок, населяющих острова и сопредельные им материковые территории, что свидетельствует об общности их происхождения.

Полученные результаты показывают, что *A. oesonotus*, заселяющие охотоморское побережье западнее г. Магадан, представлены центрально-азиатской филогруппой. В окрестностях Магадана большая часть популяции также состоит из полевков-экономок этой генетической линии, однако треть выборки составляют особи берингийской филогруппы. Восточнее Магадана в исследованных выборках доля полевков-экономок берингийской линии увеличивается, а возле пос. Эвенск и на о. Парамушир отловлены особи только этой генетической клады. Своеобразие выявленной генетической структуры популяций *A. oesonotus* Северного Охотоморья обусловлено ее формированием в результате постледникового заселения данной территории носителями цен-

Таблица 3. Генетические дистанции между выборками из популяций полевок-экономок Северного Охотоморья

Локальность	Окрестности населенного пункта							Острова			
	Магадан	Ола	Атарган	Армань	Охотск	Эвенск	Недоразумения	Талан	Уратамлян	Парамушир	
Окрестности населенных пунктов	Магадан	0.00 ± 0.00	0.7387 ± 0.0403	0.0090 ± 0.0091	0.0270 ± 0.0139	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0541 ± 0.0201	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Ола	—	0.2432 ± 0.0385	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0180 ± 0.0121	0.00 ± 0.00	
	Атарган	—0.0573 н.д.	—	0.0090 ± 0.0091	0.0721 ± 0.0227	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.0451 ± 0.0203	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Армань	0.1562	0.6517	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Охотск	0.1438	0.4546 н.д.	0.3986	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
Острова	Эвенск	0.4818	0.5187	0.8594	0.8236	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Недоразумения	0.2056	0.5818	0.5187	0.5885	0.8924	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Талан	0.1473 н.д.	0.5311	0.5057	0.5429	0.8497	0.9042	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
	Уратамлян	0.5377	0.1638	0.9523	0.9577	0.5576	0.9958	0.9940	—	0.00 ± 0.00	
Парамушир	Парамушир	0.6099	0.4696	0.9297	0.9239	0.6653	0.9525	0.9405	0.8331	—	

Примечание: под диагональю — генетические дистанции между выборками (популяционные попарные Fst); над диагональю — уровень значимости P; н.д. — различия недостоверны.

трально-азиатской и берингийской гаплогрупп. Разделение этих генетических линий произошло в среднем плейстоцене — 0.21–0.394 млн л. н. (Brunhoff et al., 2003; Galbreath, Cook, 2004). В позднем плейстоцене на Северо-Востоке Азии уже были представлены полевки-экономки обеих филогрупп. Носители центрально-азиатской линии занимали западную часть охотоморского побережья. Полевки-экономки берингийской линии населяли Камчатку и Чукотку, откуда в период низкого стояния уровня моря проникли на Аляску. Часть этой популяции осталась на о. Парамушир после его отделения от Камчатки. По-видимому, с окончанием последнего оледенения *A. oesoptus* берингийской клады с камчатского рефугиума расселились на запад по прибрежной части Охотского моря. Полевки-экономки центрально-азиатской линии в это же время расселялись на восток. В результате встречной экспансии двух филогрупп на северном побережье Тауйской губы в бассейнах рек Дукча и Ола образовались смешанные популяции *A. oesoptus*. В настоящее время линия разграничения ареалов этих клад расположена несколько восточнее г. Магадан.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования проведены в ходе выполнения государственного задания по теме «Млекопитающие Арктики и Субарктики: структура и динамика сообществ, проблемы охраны», № гос. регистрации АААА-А18-118010990006-3 (Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Велижанин А.Г. Время изоляции материковых островов северной части Тихого океана // ДАН СССР. 1976. Т. 231. № 1. С. 205–207.
- Воронцов Н.Н., Ляпунова Е.А., Боевский Г.Г., Ревин Ю.В. Стабильность кариотипа полевки-экономки (*Microtus oeconomus*) в центральной части ареала и история становления современного ареала вида // Зоол. журн. 1986. Т. 65. Вып. 11. С. 1705–1715.
- Григорьева О.О., Борисов Ю.М., Стахеев В.В. и др. Генетическая структура популяций обыкновенной бурозубки *Sorex araneus* L., 1758 (Mammalia, Lipotyphla) на сплошных и фрагментированных участках ареала // Генетика. 2015. Т. 51. № 6. С. 711–723.
- Джикия Е.Л., Колесников А.А., Чудакова Д.А. и др. Генетический полиморфизм командорских популяций песцов // Генетика. 2007. Т. 43. № 9. С. 1239–1245.
- Докучаев Н.Е. Особенности распространения землероек (*Soricomorpha*) и грызунов (*Rodentia*) на материковом побережье Охотского моря // Вестн. СВНЦ ДВО РАН. 2012. № 3. С. 118–123.
- Докучаев Н.Е. Хребет Джугджур как географическая преграда для распространения животных (на примере землероек-бурозубок) // Вестн. СВНЦ ДВО РАН. 2019. № 4. С. 66–72.
- Костенко В.А. Грызуны (*Rodentia*) Дальнего Востока России. Владивосток: Дальнаука, 2000. 210 с.
- Костенко В.А., Нестеренко В.А., Трухин А.М. Млекопитающие Курильского архипелага. Владивосток: Дальнаука, 2004. 186 с.
- Маларчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Изменчивость митохондриального генома россомахи (*Gulo gulo*) // Генетика. 2015. Т. 51. № 11. С. 1291–1296.
- Павлинов И.Я., Лисовский А.А. Млекопитающие России: систематико-географический справочник. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2012. 604 с.
- Переверзева В.В., Павленко М.В. Разнообразие строения гена цитохрома *b* митохондриальной ДНК полевой мыши *Apodemus agrarius* Pallas, 1771 из популяций юга Дальнего Востока России // Изв. РАН. Серия Биол. 2014. № 1. С. 5–16.
- Переверзева В.В., Примаков А.А., Дубинин Е.А. Генетическая структура популяций красной полевки *Myodes* (= *Clethrionomys*) *rutilus* Pallas, 1779 Северного Приохотья по данным об изменчивости нуклеотидных последовательностей гена цитохрома *b* митохондриальной ДНК // Вавил. журн. генетики и селекции. 2013а. Т. 17. № 3. С. 435–443.
- Переверзева В.В., Примаков А.А., Дубинин Е.А. Филогенетические отношения популяций красной полевки *Myodes* (= *Clethrionomys*) *rutilus* Pallas, 1779 Северного Приохотья и Колымского региона // Вавил. журн. генетики и селекции. 2013б. Т. 17. № 3. С. 444–451.
- Переверзева В.В., Примаков А.А., Докучаев Н.Е. и др. Изменчивость гена цитохрома *b* мтДНК красно-серой полевки (*Craseomys rufocanus* Sundevall, 1846) Северного Приохотья и бассейна р. Колыма // Вестн. СВНЦ. 2018. № 1. С. 101–112.
- Хорева М.Г., Зеленская Л.А., Андриянова Е.А. Формирование растительного покрова на островных барах Ольской лагуны (Охотское море) в условиях быстрорастущей численности морских птиц // Сиб. экол. журн. 2016. № 3. С. 299–312.
- Чернявский Ф.Б. Млекопитающие крайнего северо-востока Сибири. М.: Наука, 1984. 389 с.
- Юдин Б.С., Кривошеев В.Г., Беляев В.Г. Мелкие млекопитающие Севера Дальнего Востока. Новосибирск: Наука, 1976. 270 с.

- Abramson N.I., Tikhonova E.P. Reevaluation of taxonomic structure of the root vole (*Microtus oeconomus* Pallas, 1776, Rodentia, Arvicolidae) from the territory of the former USSR based on evidence from craniometric and molecular data // Russ. J. Theriol. 2005. V. 4. № 1. P. 63–73.
- Avice J.C. Phylogeography: the history and formation of species. Cambridge, Massachusetts: Harvard Univ. Press, 2000. 447 p.
- Brunhoff C., Galbreath K.E., Fedorov V.B. et al. Holarctic phylogeography of the root vole (*Microtus oeconomus*): implications for late Quaternary biogeography of high latitudes // Mol. Ecol. 2003. V. 12. № 4. P. 957–968.
- Brunhoff C., Yoccoz N.G., Ims R.A., Jaarola M. Glacial survival or late glacial colonization? Phylogeography of the root vole (*Microtus oeconomus*) in north-west Norway // J. Biogeogr. 2006. V. 33. P. 2136–2144.
- Dabrowski M.J., Pomorski J.J., Gliwicz J. Cytochrome *b* gene (*cytb*) sequence diversity in a *Microtus oeconomus* population from Białowieża Primeval Forest // Acta Theriol. 2013. V. 58. P. 119–126.
- Esteva M., Cervantes F.A., Brant S.V., Cook J.A. Molecular phylogeny of long-tailed shrews (genus *Sorex*) from México and Guatemala // Zootaxa. 2010. V. 2615. P. 47–65.
- Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinform. Online. 2005. V. 1. P. 47–50.
- Fink S., Fischer M.C., Excoffier L., Heckel G. Genomic scans support repetitive continental colonization events during the rapid radiation of voles (Rodentia: *Microtus*): the utility of AFLPs versus mitochondrial and nuclear sequence markers // Syst. Biol. 2010. V. 59. № 5. P. 548–572.
- Fulgione D., Guglielmi S., Odierna G. et al. Morphological differentiation and genetic structure in island lizard populations // Zool. Sci. 2008. V. 25. P. 465–474.
- Galbreath K.E., Cook J.A. Genetic consequences of Pleistocene glaciations for the tundra vole (*Microtus oeconomus*) in Beringia // Mol. Ecol. 2004. V. 13. P. 135–148.
- Hanazaki K., Tomozawa M., Suzuki Y. et al. Estimation of evolutionary rates of mitochondrial DNA in two Japanese wood mouse species based on calibrations with Quaternary environmental changes // Zool. Sci. 2017. V. 34. № 3. P. 201–210.
- Hassanin A., Lecomte G., Tiller S. Related articles, links abstract. The “evolutionary signal” of homoplasy in protein-coding gene sequences and its consequences for a priori weighting in phylogeny // C.R. Acad. Sci. 1998. V. 321. № 7. P. 611–620.
- Haring E., Sheremetyeva I., Kryukov A. Phylogeny of Palearctic vole species (genus *Microtus*, Rodentia) based on mitochondrial sequences // Mamm. Biol. – Zeitschrift für Säugetierkunde. 2011. V. 76. № 3. P. 258–267.
- Hinten G., Harriss F., Rossetto M., Braverstock P.R. Genetic variation and island biogeography: microsatellite and mitochondrial DNA variation in island populations of the Australian bush rat, *Rattus fuscipes greyii* // Conserv. Genet. 2003. V. 4. P. 759–778.
- Jancewicz E., Falkowska E., Ratkiewicz M. mtDNA evidence for a local northern latitude Pleistocene refugium for the root vole (*Microtus oeconomus*, Arvicolinae, Rodentia) from Eastern Poland // J. Zool. Syst. Evol. Res. 2015. V. 53. № 4. P. 331–339.
- Iwasa M.A., Kostenko V.A., Frisman L.V., Kartavtseva I.V. Phylogeography of the root vole *Microtus oeconomus* in Russian Far East: a special reference to comparison between Holarctic and Palaearctic voles // Mamm. Study. 2009. V. 34. P. 123–130.
- Kohli B.A., Fedorov V.B., Waltari E., Cook J.A. Phylogeography of a Holarctic rodent (*Myodes rutilus*): testing high-latitude biogeographical hypotheses and the dynamics of range shifts // J. Biogeogr. 2015. V. 42. № 2. P. 377–389.
- Lisovsky A.A., Petrova T.V., Yatsentyuk S.P. et al. Multilocus phylogeny and taxonomy of East Asian voles *Alexandromys* (Rodentia, Arvicolinae) // Zool. Scripta. 2018. V. 47. Iss. 1. P. 9–20.
- Nei M. Molecular evolutionary genetics. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1987. 495 p.
- Nei M., Kumar S. Molecular evolution and phylogenetic. N.Y.: Oxford Univ. Press, 2000. 333 p.
- Petrova T.V., Zakharov E.S., Samiya R., Abramson N.I. Phylogeography of the narrow-headed vole *Lasiopodomys (Stenocranius) gregalis* (Cricetidae, Rodentia) inferred from mitochondrial cytochrome *b* sequences: an echo of Pleistocene prosperity // J. Zool. Syst. Evol. Res. 2015. V. 53. № 2. P. 97–108.
- Shenbrot G.I., Krasnov B.R. An atlas of the geographic distribution of the arvicoline rodents of the world (Rodentia, Muridae: Arvicolinae). Sofia: Pensoft Publishing, 2005. 336 p.
- Suzuki H., Yasuda S.P., Sakaizumi M. et al. Differential geographic patterns of mitochondrial DNA variation in two sympatric species of Japanese wood mice, *Apodemus speciosus* and *A. argenteus* // Gen. Genet. Syst. 2004. V. 79. Iss. 3. P. 165–176.
- Suzuki Y., Tomozawa M., Koizumi Y. et al. Estimating the molecular evolutionary rates of mitochondrial genes referring to Quaternary Ice Age events with inferred population expansions and dispersals in Japanese *Apodemus* // BMC Evol. Biol. 2015. V. 15. P. 187.
- Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA-6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. // Mol. Biol. Evol. 2013. V. 30. P. 2725–2729.
- Zardoya R., Meyer A. Phylogenetic performance of mitochondrial protein-coding genes in resolving relationships among vertebrates // Mol. Biol. Evol. 1996. V. 13. № 7. P. 933–942.

Variability of the Cytochrome *b* mtDNA Gene of the Root Vole (*Alexandromys oeconomus* Pallas, 1776) from the Northern Coast of the Sea of Okhotsk

V. V. Pereverzeva^{a, *}, N. E. Dokuchaev^a, A. A. Primak^a, E. A. Dubinin^a, and S. V. Kiselev^a

^a*Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia*

^{*}*e-mail: vvpereverzeva@mail.ru*

The nucleotide sequence polymorphism and haplotype diversity of the cytochrome *b* gene in samples of the Tundra vole (*Alexandromys oeconomus*) from 6 mainland and 4 island populations of the Northern Ochotomorye were studied. It was found 58 haplotypes of the cytochrome *b* gene (32 Central Asian and 26 Beringian phylogroups), differing from each other by 96 nucleotide substitutions. The gene pools of voles from Paramushir and Talan islands are represented by cytochrome *b* gene haplotypes unique for each of these islands, which were not found in other populations. The identity (similarity) of some nucleotide substitutions in the *cytb* gene sequences of individuals inhabiting islands and adjacent mainland territories has been established. This testifies to the generality of their origin. The values of molecular diversity indices in most of the studied samples indicate the stability of populations with a long time of high effective abundance. Genetic differences between most of the studied samples are statistically significant. The peculiarity of the genetic structure of *A. oeconomus* populations in the Northern Okhotomorye was formed as a result of the settlement of this territory in the west by representatives of the Central Asian and in the east — by Beringian haplogroups and the formation of mixed populations in the Dukcha and Ola river basins. At present, the line of demarcation between these clades is located somewhat to the east of Magadan.

Keywords: root vole, *Alexandromys oeconomus*, cytochrome *b* (*cytb*) gene, genetic polymorphism, phylogenetic analysis, coast of the Sea of Okhotsk