

# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

Том 82, номер 2, 2021

---

---

## (Воспроизводится в журнале “Current Contents”)

Вторичные половые признаки, иммунитет и выбор полового партнера самкой. Гипотеза “иммунного гандикапа” сегодня <i>К. А. Роговин, Н. Ю. Васильева</i>	83
Эволюция феромонов млекопитающих <i>В. В. Вознесенская, М. А. Ключникова, Т. К. Лактионова</i>	112
Генетические основы и механизмы формирования вариаций активности изоферментов цитоплазматической малатдегидрогеназы себрюги ( <i>Acipenser stellatus</i> ) и большого амударьинского лопатоноса ( <i>Pseudoscaphirhynchus kaufmanni</i> ) <i>Е. В. Кузьмин</i>	129
Модели совместного распределения видов на примере донных сообществ малых рек волжского бассейна <i>В. К. Шитиков, Т. Д. Зинченко, Л. В. Головатюк</i>	143

---

## Рецензии

Экосистемные услуги России: прототип национального доклада. Т. 1. Услуги наземных экосистем/ред.-сост. Е.Н. Букварёва, Д.Г. Замолотчиков. М.: Изд-во центра охраны дикой природы, 2016. 148 с. Т. 2. Биоразнообразие и экосистемные услуги: принципы учета в России/сост. Е.Н. Букварёва; ред. Е.Н. Букварёва, Т.В. Свиридова. М.: Изд-во центра охраны дикой природы, 2020. 252 с. <i>А. Г. Розенберг, Г. С. Розенберг</i>	155
--	-----

---

---

# Contents

---

---

Vol. 82, No. 2, 2021

---

---

## (Indexed in “Current Contents”)

Secondary sexual characters, immunity, and female mate choice: Immunocompetence handicap hypothesis for today <i>K. A. Rogovin, N. Yu. Vasilieva</i>	83
Evolution of pheromones in mammals <i>V. V. Voznessenskaya, M. A. Klyuchnikova, T. K. Laktionova</i>	112
Genetic bases and mechanisms of the variations formation in the activity of cytoplasmatic malate dehydrogenase isozymes in the stellate sturgeon ( <i>Acipenser stellatus</i> ) and the large Amu-Dar shovelnose sturgeon ( <i>Pseudoscaphirhynchus kaufmanni</i> ) <i>E. V. Kuzmin</i>	129
Models of joint distribution of species with benthic communities from the small rivers of the Volga basin as a case study <i>V. K. Shitikov, T. D. Zinchenko, L. V. Golovatyuk</i>	143

---

## Reviews

Review of: Ecosystem Services of Russia: Prototype of the National Report. V. 1. Services of Terrestrial Ecosystems. V. 2. Biodiversity and Ecosystem Services: Principles of Accounting in Russia <i>A. G. Rosenberg, G. S. Rosenberg</i>	155
---	-----

---

---

УДК 57.01;57.056

## ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ, ИММУНИТЕТ И ВЫБОР ПОЛОВОГО ПАРТНЕРА САМКОЙ. ГИПОТЕЗА “ИММУННОГО ГАНДИКАПА” СЕГОДНЯ

© 2021 г. К. А. Роговин<sup>1</sup>, \*, Н. Ю. Васильева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН  
Ленинский просп., 33, Москва, 119071 Россия

\*E-mail: krogovin@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.10.2020 г.

После доработки 17.10.2020 г.

Принята к публикации 16.12.2020 г.

В обзоре рассмотрена судьба гипотезы иммунного гандикапа (ГИГ) — одной из наиболее популярных в эволюционной экологии и экологической физиологии за почти 30 лет с момента ее появления. Обсуждаются ее истоки и результаты многочисленных проверок, смежные и альтернативные гипотезы. Согласно ГИГ, обусловленная тестостероном иммуносупрессия делает невозможным для самцов низкого генетического качества иметь повышенную экспрессию вторичных половых признаков (ВПП), не ставя под угрозу собственное здоровье и будущий репродуктивный успех. В результате только самцы высокого генетического качества (с врожденным хорошим здоровьем) могут позволить себе поддерживать высокие уровни тестостерона, необходимые для развития сложных орнаментов и демонстраций. Ключевая роль, которую отводила ГИГ тестостерону, определила и направление проверок гипотезы, как экспериментальных, так и направленных на поиск корреляций между уровнями андрогена и состоянием иммунных функций, активированных и в состоянии покоя у разных видов позвоночных животных в природе и в лаборатории. В обзоре обсуждаются результаты мета-аналитических проверок валидности ГИГ и ограничения подхода. Неоднозначные результаты проверок предсказаний ГИГ и растущее понимание сложности нейро-гуморальных взаимодействий в регуляции иммунных ответов, различий в реакциях на тестостерон разных ветвей общей системы иммунитета вызвали интерес эволюционных экологов к молекулярным процессам в клетке и в ее органеллах, в частности в митохондриях. Послужит ли внимание последних лет к митохондриальным биохимическим траекториям ключом к пониманию сложной системы связей между половыми стероидами, физическим состоянием особи и иммунными функциями, и позволит ли это решить проблему нечестного сигнала и иммунного гандикапа как способа его исключения, покажет время. За прошедшие почти три десятилетия ГИГ была конкретизирована по разным направлениям, была подтверждена ее работоспособность, она выигрывает по результатам проверок по сравнению с другими предложенными объяснениями эволюции ВПП под действием межполового отбора. Тем не менее ГИГ остается частной гипотезой, предлагающей лишь один из нескольких возможных сценариев эволюции ВПП.

DOI: 10.31857/S0044459621020056

У каждого животного существует немного выразительных черт или особенностей, которые с готовностью привлекают и приковывают внимание [партнера]; и некоторые среди них, вполне вероятно, будут более заметными у здоровых, активных и биологически полноценных особей, в то время как другие особенности более заметны у тех, кто менее здоров и бодр.  
R.A. Fisher, 1915

В 1975 г. Амос Захави, изучавший в Израиле коммунальных птиц — арабских дроздовидных тимелий (*Argya squamiceps*), опубликовал гипотезу, которая в своих ключевых положениях отличалась от прочно утвердившейся модели межполового отбора Фишера (Fisher, 1915, 1930), объясняющей эволюцию вторичных половых признаков (ВПП) действием механизма

положительной обратной связи (“runaway model” или “Fisherian process”) и основанной на идее генетического, а следовательно сигнального и перцептивного единства самцов и самок. Модель Захави известна как “гипотеза гандикапа” (стартовой форы, здесь — обременения) (Zahavi, 1975, 1977). Основные ее положения следующие:

1. Отбор поддерживает признак, если он указывает на лучшее качество, лучшую потенциальную приспособленность потомков;

2. Экстравагантные признаки самца не случайны. Они служат сигналами для выбора хороших (генетически) самцов самкой;

3. Отбор поддерживает такие признаки, несмотря на их высокую стоимость;

4. Сигнал должен быть честным, а его стоимость – высокой. Дешевизна будет плодить “обманщиков”, но обман наказуем отбором;

5. Самка – активный игрок, она выбирает лучшего самца, ориентируясь на его честные сигналы.

По Захави более интенсивный сигнал демонстрирует способность самца тратить больше ресурсов на поддержание того свойства, о котором самец сигнализирует самке. Идеи Захави долгое время не принимали всерьез за их внешний антропоморфизм и механистичность (например, Getty, 2006). Это продолжалось до тех пор, пока Графен (Grafen, 1990a, b) не предложил им математическое обоснование, после чего гипотеза сделалась весьма популярной, хотя и активно критикуемой (Bullock, 1999; Eshel et al., 2000; Kokko et al., 2003; Getti, 2006, и др.).

Одна из основных трудностей в моделях Захави–Графена состоит в том, что у видов, у которых самка активно выбирает партнера (например, у видов, формирующих в брачный период тока), устойчивое предпочтение самками партнеров с “хорошими генами” должно вести к падению генетической изменчивости отбираемых признаков. В итоге выгода, которую извлекает самка из дорогостоящего выбора, должна в результате отбора постепенно утрачиваться. В этом состоит так называемый парадокс тока (lek paradox; Borgia, 1979; Taylor, Williams, 1982; Kirkpatrick, Ryan, 1991). Механизм, объясняющий, почему парадокс тока не реализуется, предложили Гамильтон и Зук (Hamilton, Zuk, 1982). Половые сигналы самца могут быть связаны с генами, которые кодируют повышенную устойчивость к паразитам. Согласно их гипотезе, генетическая изменчивость самца поддерживается посредством коэволюционной “гонки вооружений”. Гены, кодирующие хорошее здоровье, распространяются в популяции хозяина паразита (возбудителя болезни), в то время как паразиты (возбудители) эволюционируют в направлении усиления вирулентности по мере улучшения механизмов иммунной защиты хозяина (Hamilton, Zuk, 1982). Основанием для гипотезы послужили данные по североамериканским воробьиным птицам о связи паразитарной нагрузки (зараженностью крови простейшими пяти родов и одним видом нематод) с экспрессией ВПП (яркость самца, песня и яркость самки).

Дальнейшее развитие идея Гамильтона и Зук получила в вышедшей спустя 10 лет статье Фольстада и Картера (Folstad, Karter, 1992), которые предположили, что мужские половые гормоны, конкретно тестостерон, обеспечивают связь между половыми сигналами и хорошим здоровьем самца через влияние тестостерона как на развитие сигнала, так и на иммунитет. Гипотеза, получившая название “гипотеза гандикапа иммунокомпетентности” (immunocompetence handicap hypothesis), или в русскоязычном варианте “гипотеза иммунного гандикапа” (ГИГ), оказалась чрезвычайно привлекательной для объяснения непосредственных (proximate) причин эволюции вторичных половых признаков (цветовых и структурных орнаментов и экстравагантных демонстраций) на основе принципа гандикапа Захави, возродив его для новой жизни.

В соответствии с ГИГ, половые украшения самца обеспечивают честные сигналы о состоянии иммунной системы их владельца по причине дорогостоящего компромисса (трейдоффа) между развитием орнамента и иммунным здоровьем, и это опосредовано подавляющими иммунитет эффектами тестостерона. Это ключевое положение гипотезы. Основанием для такого предположения послужили существовавшие к тому времени эмпирические данные о негативном влиянии тестостерона на иммунные функции людей и лабораторных животных, а также свидетельства того, что паразиты снижают приспособленность хозяина, что устойчивость к заражению часто наследуется, что экспрессия вторичных половых признаков зависит от состояния здоровья/тяжести заболевания и, наконец, что самка предпочитает здоровых самцов (Roberts et al., 2004). На какие конкретно ветви общей системы иммунной защиты организма распространяется эффект тестостерона как иммуносупрессора, гипотеза не уточняла. Согласно гипотезе, обусловленная тестостероном иммуносупрессия делает невозможным для самцов низкого генетического качества иметь повышенную экспрессию орнаментов (ВПП), не ставя под угрозу собственное здоровье и будущий репродуктивный успех. В результате только самцы высокого генетического качества (с врожденным хорошим здоровьем) могут позволить себе поддерживать высокие уровни тестостерона, необходимые для развития сложных орнаментов и демонстраций.

Ключевая роль, которую отводила ГИГ тестостерону, определила и направление проверок гипотезы, как экспериментальных, так и направленных на поиск корреляций между уровнями тестостерона и состоянием иммунных функций, как активированных, так и в состоянии покоя у разных видов позвоночных животных в природе и в лаборатории. Экспериментальные проверки гипотезы проводились в двух направлениях: путем

модуляции уровня тестостерона в организме и наблюдения изменений иммунных реакций, а также путем активации иммунных ответов и регистрации уровней тестостерона. Несколько позже пробудился интерес эко-иммунологов к исследованиям влияния на иммунитет женских половых гормонов (эстрогенов) у разных видов в природе и лаборатории (Roved et al., 2017), а также роли стресса в модуляции иммунных ответов и уровней половых гормонов (Leary, Knapp, 2014; Moore et al., 2016; Leary, Vaughn, 2020).

Неоднозначные результаты проверок предсказаний ГИГ и растущее понимание сложности нейрональных и гуморальных взаимодействий в регуляции иммунных ответов, различий в реакциях на тестостерон разных ветвей общей системы иммунитета вызвали в последние годы пристальный интерес эко-иммунологов и эволюционных экологов к достижениям биомедицинских наук, заставили исследователей обратить внимания на молекулярные процессы в клетке и ее органеллах в надежде, что именно на этом уровне организации биологических процессов будет найден ключ к пониманию того, как природа создала столь диковинный хвост у павлина.

Обсуждению этих исследований посвящен предлагаемый вниманию читателей обзор. Поскольку связанная с ГИГ литература на сегодня поистине огромна, наш обзор сосредоточен в основном на обобщающих и предлагающих новые подходы публикациях. И в этом смысле он может претендовать лишь на статус обобщения итогов. Рассматривая перспективы направления, мы более подробно обсуждаем отдельные современные исследования, выполненные на диких животных, примеры работ, которые, как нам кажется, свидетельствуют о возможностях эколого-физиологических исследований эволюционной направленности в настоящем и будущем.

### ТЕСТОСТЕРОН: СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Тестостерон – один из важнейших физиологических регуляторов, посредством которого реализуются сценарии жизненного цикла (Ketterson et al., 1992). Наряду с другими стероидными и тиреоидными гормонами тестостерон участвует в энергоемких метаболических процессах – роста, развития, обеспечения сезонных функций и др. (Nelson, Kriegsfeld, 2016). Гормон вырабатывается в основном в клетках Лейдига семенников у самцов и в малых дозах в яичниках у самок (Burger, 2002). И у самцов, и у самок тестостерон также синтезируется в коре надпочечников. В дополнение к классическим стероидогенным органам (Розен, 1994; Dohle et al., 2003; Luetjens, Weinbauer, 2012) в мозге также происходит биосинтез тестостерона и других стероидов (Mellon et al.,

2001). Синтез в норме осуществляется из холестерина через такие стероиды, как дезоксикортикостерон и прогестерон. Тестостерон легко превращается в эстрадиол с помощью фермента ароматазы или в дигидротестостерон с помощью редуктазы (Celes et al., 2015). Ключевую роль в синтезе тестостерона играют митохондрии, где транспортный белок StAR (стероидогенный острый регуляторный белок) обеспечивает передачу холестерина с внешней на внутреннюю митохондриальную мембрану, где холестерин может быть далее обработан соответствующими ферментами (Miller, Auchus, 2011; Luetjens, Weinbauer, 2012). Ген *StAR* экспрессируется исключительно в стероидогенных тканях, в том числе в мозге (Celes et al., 2015). Поскольку стероидогенные клетки практически не обладают способностью хранить гормоны, уровень тестостерона контролируется в первую очередь на стадии синтеза в митохондриях (Bose et al., 2002).

Взаимосвязь тестостерона (как и других стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы) с митохондриями двунаправлена: с одной стороны, митохондрии играют ведущую роль в биосинтезе и контроле стероидных гормонов (Bose et al., 2002), с другой – половые стероиды регулируют экспрессию ДНК, обеспечивающую окислительное фосфорилирование (Psarra et al., 2006; Vasconsuelo et al., 2013). Митохондрии имеют рецепторы как андрогенов, так и эстрогенов (Psarra, Sekeris, 2008; Vasconsuelo et al., 2013). Недавно показано, что рецепторы андрогенов в митохондриях контролируют многие митохондриальные функции и митонуклеарную коммуникацию (Vajrai et al., 2019). Таким образом, половые гормоны могут напрямую менять митохондриальную активность для обеспечения энергией физиологических процессов. Центральная же роль митохондрий в производстве гормонов гарантирует, что энергетически дорогие процессы могут быть запущены только при адекватном митохондриальном обеспечении (Demonacos et al., 1996; Gavrilova-Jordan, Price, 2007; Manoli et al., 2007; Psarra, Sekeris, 2008; Du et al., 2009; Vasconsuelo et al., 2013).

Известны два механизма действия тестостерона. Основной медленный механизм – геномный, связанный с активацией ядерных и митохондриальных генов. После транслокации в цитоплазму клетки тестостерон связывает рецептор андрогена, а затем после транспорта связывается с элементом гормонального ответа в ДНК, где активирует или тормозит экспрессию генов и последующий синтез белка (Koch et al., 2017). Действие быстрого негеномного механизма разнообразно, начиная с активации мембранных рецепторов, связанных с G-белком, или рецепторов глобулина, связывающего тестостерон, и заканчивая стимуляцией различных протеинкиназ и прямой моду-

ляцией активности ионных каналов и транспортных белков (Michels, Норре, 2008).

Синтез тестостерона, как и других половых гормонов, контролируется гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ), который вырабатывается гипоталамусом и стимулирует гипофиз к выделению фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ЛГ); последний увеличивает экспрессию белка StAR в клетках-мишенях (Ubuка et al., 2014). Однако эффект количества ЛГ в отношении гонад неоднозначен, и повышенный синтез тестостерона клетками Лейдига может, по-видимому, происходить за счет временного увеличения чувствительности семенников к ЛГ (Chichinadze K., Chichinadze N., 2008). Секреция ГРГ пульсирует. У людей она наиболее высока во время сна с последующими самыми высокими пиками тестостерона, приходящимися на ранние утренние часы (Lord et al., 2014). Уровни тестостерона постепенно снижаются с возрастом, главным образом из-за истощения клеток Лейдига и замедления генерации выбросов ГРГ в гипоталамусе (Celes et al., 2015).

#### ИММУННАЯ СИСТЕМА ПОЗВОНОЧНЫХ

У позвоночных животных иммунная система весьма консервативна и представлена двумя ветвями. Врожденный иммунитет – это система быстрого иммунного ответа на инфекции, основанная на распознавании консервативных, уникальных для патогенов признаков. Другая ветвь – адаптивный иммунитет – обеспечивает антиген-специфические ответы, которые активируются при инфекции. Высокая специфичность и гибкость адаптивных иммунных реакций основана на специфических рецепторах антигенов на Т- и В-лимфоцитах (Ройт и др., 2000; Cooper, Alder, 2006; Murphy, Weaver, 2016). Клеточный пул врожденного иммунитета представлен моноцитами, макрофагами, дендритными клетками (ДК), гранулоцитами (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и базофилы), натуральными киллерными клетками (НК), тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системами в значительной степени опосредовано регуляторными молекулами – цитокинами, которые координируют действия различных иммунных функций, нацеливая их на конкретные виды патогенов (Ройт и др., 2000; Abbas et al., 2014).

Адаптивная иммунная система позвоночных включает клеточный и гуморальный иммунитет. Клеточные иммунные реакции ориентированы на борьбу с патогенами внутри клеток. Их осуществляют цитотоксические Т-лимфоциты (или цитотоксические Т-клетки, CD8+); они убивают инфицированные клетки хозяина. Другие Т-лимфоциты (Т-хелперы, CD4+) стимулируют макро-

фаги к уничтожению микробов. В гуморальном адаптивном иммунитете эффекторными клетками являются В-лимфоциты (или В-клетки), которые стимулируются другими CD4+ хелперными Т-клетками. В-клетки продуцируют антитела, которые связывают внеклеточные патогены и обеспечивают их обезвреживание (Murphy, Weaver, 2016). Четыре основных функциональных группы хелперных Т-клеток (CD4+) известны как Th1, Th2, Th17 и Treg (Т-регуляторные клетки) (Murphy, Weaver, 2016). Клетки Th1, Th2 и Th17 инициируют три различных типа адаптивных иммунных ответов. Th1-ответ включает в основном активацию макрофагов и цитотоксических клеток, Th17 – выработку воспалительных цитокинов, Th2-ответ стимулирует В-клетки к производству антител. Treg-клетки участвуют в регуляции иммунных ответов, предотвращая, например, иммунопатологию (Murphy, Weaver, 2016). При Th1-ответе выделяемый Th1-лимфоцитами интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) активирует макрофаги к уничтожению микробов, цитотоксические клетки к убийству инфицированных клеток; у человека Th1-клетки также стимулируют производство В-клетками IgG3 антител (Murphy, Weaver, 2016). Иммунный ответ Th2-типа направлен на активацию гуморального иммунитета; у людей секреторирующие IL-4 и IL-5 Th2-клетки стимулируют В-клетки продуцировать другие классы антител (IgA, IgE, IgG1, IgG2, IgG4) (Murphy, Weaver, 2016). При Th17-ответе клетки Th17 продуцируют цитокины, которые вызывают сильные воспалительные реакции (особенно IL-17 и IL-22) и в основном участвуют в борьбе с инфекциями на слизистых поверхностях. Клетки Th17 также работают вместе с клетками Treg, обеспечивая увеличение секреции антител IgA в просвет кишечника (Cao et al., 2012).

При инициации врожденного иммунного ответа сигналы цитокинов, выделяемых макрофагами и дендритными клетками, индуцируют дифференциацию наивных CD4+ Т-клеток в Th1, Th2 или Th17, тем самым иницируя определенный тип адаптивного иммунного ответа (Zhu, Paul, 2008; Murphy, Weaver, 2016). Цитокины IL-12 и IFN- $\gamma$  индуцируют дифференцировку Th1, цитокины IL-2 и IL-4 индуцируют Th2, а дифференцировка Th17 индуцируется цитокинами TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-21 и IL-23 (Murphy, Weaver, 2016). Цитокиновые сигналы усиливаются положительными обратными связями от дифференцирующихся Т-хелперов. Однако сигналы цитокинов, связанных с одним типом Т-хелперных клеток (например, Th1), подавляют дифференцировку других типов (например, Th2 или Th17). В результате этих конкурентных отношений адаптивные иммунные ответы того или иного типа могут стать преобладающими, будучи однажды запущенными (Murphy, Weaver, 2016).

## ТЕСТОСТЕРОН, ВПП И ПОВЕДЕНИЕ

У самцов позвоночных животных тестостерон необходим для производства сперматозоидов, осуществления полового акта, для развития и экспрессии многих вторичных половых признаков, делающих самца привлекательным для самки (Ketterson et al., 1992, 1996; Owens, Short, 1995; Saino, Møller, 1995; Enstrom et al., 1997; Ketterson, Nolan, 1999; Ardia et al., 2010). Известно также, что не все ВПП, в том числе поведенческие, контролируются тестостероном (Wingfield, Farner, 1993; Kimball, Ligon, 1999). Тестостерон усиливает проявление территориальности (Moore, Marler, 1987; Nau, 2007), с ним связывают внутриполовую агрессивность самцов и конкурентоспособность в борьбе за обладание самкой (Salvador et al., 1997; Nau, 2007; McGlothlin et al., 2007, 2008; Ardia et al., 2010; Bartos et al., 2012).

В соответствии с “гипотезой вызова” (challenge hypothesis) (Wingfield et al., 1990, 2001), стабильно высокий уровень тестостерона имеет дезадаптивные последствия. Поэтому высокие уровни гормона должны быть ограничены периодами жизненного цикла с высоким репродуктивным усилием. Предсказания гипотезы в целом поддерживаются результатами многих исследований (Archer, Carré, 2016; Carré, Archer, 2018). Уровень тестостерона высоко изменчив и на более коротких временных интервалах (суточный ритм, социальный контекст и индивидуальные особенности реагирования) (Archer, Carré, 2016). Это объясняет, почему уловить связь между гормональным фоном и относительно стабильной экспрессией ВПП удается далеко не всегда (Weatherhead et al., 1993; Evans et al., 2000; Stoehr, Hill, 2001; McGlothlin et al., 2008, и др.). Важно также иметь в виду, что корреляции между гормоном и регулируемым признаком можно наблюдать только при концентрациях ниже уровня насыщения на кривых доза-эффект. Эти уровни могут различаться для разных андроген-зависимых признаков.

Тестостерон, по-видимому, оказывает непосредственное влияние на функции мозга. Известно его влияние на когнитивные способности и эмоции у человека (Celes et al., 2015). Значительная часть биомедицинских исследований подтверждает его активность как анксиолитика и антидепрессанта, его способность улучшать пространственную ориентацию — способности, которые ослабевают с возрастом (Celes et al., 2015).

## ТЕСТОСТЕРОН И ИММУННЫЕ ФУНКЦИИ

Иммуносупрессивная роль тестостерона известна давно (Cohn, 1979; Folstad, Karter, 1992; Marsh, 1996; Klein, 2000; Moshkin et al., 2000; Skau,

Folstad, 2004, и др.). Однако эффекты и конкретные механизмы его действия на разные ветви общей системы иммунной защиты организма относительно отчетливо начинают вырисовываться лишь к настоящему времени (Koch et al., 2017; Roved et al., 2017; Taneja, 2018). Наиболее популярное объяснение иммуносупрессивной роли тестостерона состоит в снижении вероятности аутоиммунной атаки развивающихся сперматозоидов (Skau, Folstad, 2004). Производство высококачественного эякулята связано со значительными затратами. Гаплоидные сперматозоиды воспринимаются иммунной системой как чужое и подвергаются аутоиммунной атаке уже в половых органах самца. Это снижает качество спермы и, следовательно, ее фертильность. Таким образом, успех самца зависит от способности семенников выполнять барьерную функцию в отношении собственных антител. Мета-анализ результатов лечения кортикостероидами мужского бесплодия, направленного на иммуносупрессию, показал, что лечение снижало уровень антиспермальных антител, улучшало подвижность сперматозоидов и их количество, а также сокращало время зачатия (Skau, Folstad, 2004).

Негативная роль тестостерона в отношении отдельных иммунных функций может быть связана с его ролью в обеспечении перераспределения пластических и энергетических ресурсов между иммунной и генеративной системами (Wedekind, Folstad, 1994). Тестостерон выступает в качестве регулятора функций внутри иммунной системы, однако его влияние на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета неоднозначно.

Экспериментально добавленный тестостерон оказывает негативное влияние на клеточный иммунитет (Foo et al., 2017). Однако подробное исследование биомедицинской литературы свидетельствует о том, что тестостерон в основном подавляет адаптивные иммунные ответы Th2- и Th17-типов путем подавления функций, связанных с дифференциацией Th2 и Th17 (Roved et al., 2017). В то же время, помимо иммуносупрессивных эффектов, он также может усиливать клеточный иммунитет Th1-типа; самцы в целом имеют более высокое соотношение цитокинов Th1/Th2, чем самки (Girón-González et al., 2000). Неоднозначны также и результаты исследований влияния тестостерона на индукцию дифференцировки Th1-клеток, обобщенные в обзоре Ровед с соавт. (Roved et al., 2017). Отмечалось как уменьшение продукции Th1-индуцированного цитокина IFN- $\gamma$  (Kissick et al., 2014), так и отсутствие такого эффекта (Girón-González et al., 2000; Posma et al., 2004). В целом направленность действия тестостерона при иммунных ответах Th1-типа остается невыясненной (Roved et al., 2017).

Тестостерон обладает негативным действием в отношении гуморальной компоненты адаптивного иммунитета, уменьшая как антителообразование, так и пролиферацию В-клеток (Foo et al., 2017).

В отношении врожденного иммунитета тестостерон, по-видимому, имеет демпфирующий эффект, хотя действие его не вполне однозначно (Roved et al., 2017). В моноцитах тестостерон увеличивает выработку Th1 цитокина IL-12 (Posma et al., 2004), хотя он оказывает различный эффект на цитокины, индуцирующие Th17-ответ; он подавляет продукцию IL-6 (O'Connor et al., 2007), но увеличивает продукцию IL-1 (Posma et al., 2004). В дендритных клетках, которые играют важную роль в качестве антигенпрезентирующих клеток гуморального иммунитета, тестостерон ингибирует или уменьшает продукцию Th2 цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-13) (Herpworth et al., 2010), Th17-индуцирующих цитокинов IL-1 и IL-6 (Corrales et al., 2009), а также может подавлять экспрессию рецепторов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II и ко-стимулирующих молекул (Koh et al., 2009; Herpworth et al., 2010). Исследования влияния тестостерона на гранулоциты предполагают, что он усиливает активность нейтрофилов и тучных клеток, но описан и ингибирующий эффект в отношении нейтрофилов (Roved et al., 2017).

Еще один важный аспект, связанный с первой линией обороны от инфекций — это заживление ран. Здесь исследования показывают, что тестостерон усиливает агрегацию тромбоцитов (Ajayi et al., 1995; Li et al., 2007), которая способствует заживлению раны и поврежденных тканей. Это особенно интересно, потому что было высказано предположение, что увеличение скорости заживления ран (одновременно с усилением Th1-реакций клеточного иммунитета) должно быть адаптивным у самцов из-за более высокого риска травм во время конкурентной борьбы за доминантный ранг и при защите территории (Zuk, Johnsen, 1998; Hasselquist, 2007).

Влияние тестостерона на эндотелиальные клетки неоднозначно. Исследования дают основания предположить как усиление, так и подавление адгезии и миграции лейкоцитов, либо отсутствие эффекта (Roved et al., 2017). Было также обнаружено снижение экспрессии IL-6 и рецепторов TLR-4, что указывает на противовоспалительное действие тестостерона на эндотелиальные клетки (Norata et al., 2006). Влияние тестостерона на дендритные клетки и эндотелиальные клетки находится в соответствии с его подавляющим влиянием на дифференцировку Th2 и Th17 (Roved et al., 2017).

Таким образом, исследования действия тестостерона на разные ветви общей системы иммун-

ной защиты организма свидетельствуют о его неоднозначных эффектах. Подавление адаптивного иммунитета можно считать подтвержденным лишь в отношении клеточных ответов Th2, Th17 и гуморальной компоненты Th2, но не Th1-ответов. В отношении реакций врожденного иммунитета эффект тестостерона различен. Различная роль разного типа клеточных (Th) ответов в зависимости от условий жизни, стадии жизненного цикла, состояния организма — результат адаптивной эволюции. Усиление Th1, например весной, в период гона, на фоне подавления Th2 и гуморальной иммунореактивности может рассматриваться как вполне адаптивная реакция и свидетельство того, что реальная цена адаптации формируется на основании более сложных компромиссных решений, нежели это предлагается ГИГ (Hasselquist, 2007).

### ПРОВЕРКИ ГИГ, ОСНОВАННЫЕ НА АНАЛИЗЕ КОРРЕЛЯЦИЙ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД)

В соответствии с ГИГ, иммунный гандикап, обуславливающий честность сигнала, может действовать, если увеличение уровня тестостерона вызывает снижение индивидуальной иммунокомпетентности. Однако положительные связи между качеством сигнала, тестостероном и иммунокомпетентностью не могут рассматриваться как противоречащие ГИГ (Roberts et al., 2004; Getty, 2006). Положительная связь или отсутствие связи могут существовать в том случае, если особи высокого генетического качества способны справляться с обусловленным тестостероном подавлением иммунной функции. Напротив, отрицательная связь может свидетельствовать о том, что здоровые особи жертвуют своей индивидуальной приспособленностью. Это может быть причиной противоречивых результатов исследований. Например, у мужчин прослежена положительная связь между уровнем тестостерона, привлекательностью лица для женщин и иммунореактивностью на вакцину против гепатита В (Rantala et al., 2012a). Пример отсутствия связи дают краснокрылые трупялы (*Agelaius phoeniceus*), у которых адаптивная гуморальная иммунокомпетентность в три разных периода годового цикла никак не была связана с физиологическими показателями уровня тестостерона (Hasselquist et al., 1999).

Теоретически иммунокомпетентные самцы, как более здоровые, могут выдерживать большую паразитарную нагрузку, чем более иммунологически слабые самцы. В этом смысле акцент на паразитарной нагрузке как показателе иммунокомпетентности (отрицательная связь) при тестировании ГИГ малопродуктивен (Getty, 2002). Тем не менее при межвидовых сравнениях высокая зараженность паразитами часто бывала связанной с



пониженной иммунокомпетентностью и использовалась в качестве ее показателя (Poulin, 1996; Schalk, Forbes, 1997; Klein, 2000, и др.). Положительная корреляция между зараженностью клещами, уровнем тестостерона и размером красных эпюлет на крыльях была обнаружена у краснокрылых трупялов. Однако взаимосвязь между тестостероном, зараженностью другими паразитами и такими ВПП, как песня и общий цвет оперения, отсутствовала (Weatherhead et al., 1993). Размер рогов у белохвостого оленя положительно коррелировал с уровнем тестостерона, но вопреки ожиданию отрицательно – с зараженностью нематодами. При этом корреляции между тестостероном и зараженностью гельминтами не было (Ditchkoff et al., 2001). Один и тот же вид паразита может по-разному влиять на иммунные функции, а разные виды паразитов могут оказывать разное влияние на одну и ту же иммунную функцию (Foo et al., 2017). Это может быть связано с разной стоимостью для организма разных видов паразитов. Так, у красных полевок в природной обстановке зараженность цестодами (*Arostrilepis horrida*) значимо влияла на уровень базального метаболизма, однако иммунизация бараньими эритроцитами, зараженность таежным клещом (*Ixodes persulcatus*) и нематодой (*Heligmosomum mixtum*) самостоятельного влияния на базальный метаболизм не оказывали. Вместе с тем красные полевки – носители нематод – после иммунизации эритроцитами демонстрировали значимо более низкий максимальный уровень потребления кислорода в тесте острого охлаждения по сравнению с зараженными нематодой полевками, инъецированными физиологическим раствором (Novikov et al., 2015).

Если зараженность паразитами отрицательно связана с иммунокомпетентностью, а тестостерон подавляет иммунные функции, то зараженность паразитами самцов теоретически должна быть более высокой, чем самок. Давно известно, что женщины больше склонны к определенным аутоиммунным расстройствам, а мужчины показывают бóльшую восприимчивость к паразитам и микробным инфекциям (Grossman, 1990; Klein, 2000). Однако проведенный МакКарди с соавторами (McCurdy et al., 1998) мета-анализ 33 исследований птиц показал, что зараженность *Haemoproteus* (паразит крови) более распространена среди самок, как вне зависимости от системы спариваний, так и в пределах только полигинных видов. При этом существуют значительные различия между видами в восприимчивости одних и тех же паразитов и в эффектах, оказываемых разными видами паразитов (Moore, Wilson, 2002). Эти результаты, основанные на регистрации фоновых показателей иммунитета, половых гормонов и зараженности паразитами трудно интерпретировать еще и потому, что поведенческие

особенности полов могут обуславливать их разную подверженность атакам паразитов (Klein, 2000). Поведение самца отличается повышенной активностью и подвижностью, что повышает вероятность заражения (Zuk, Stoehr, 2002).

Ограниченные возможности сравнительного коррелятивного подхода для тестирования ГИГ хорошо видны из широко цитируемого эlegantного сравнительного анализа роли паразитов в половом отборе у млекопитающих (Moore, Wilson, 2002). Авторам удалось весьма убедительно продемонстрировать наличие положительной связи между величиной диморфизма в размерах тела и уровнем зараженности паразитами самцов в сравнительном ряду таксонов млекопитающих. Система спариваний в этой сравнительной работе была использована как показатель интенсивности действия полового отбора в эволюции таксонов. Оказалось, что такая же положительная связь прослеживается между паразитарными нагрузками и показателем степени выраженности полигинии. Смертность среди самцов по сравнению с самками была выше в таксонах млекопитающих с большими паразитарными нагрузками. Это исследование показало, что паразиты могли играть важную роль в эволюции млекопитающих, в тех таксонах, которые находились под сильным давлением полового отбора. Однако сравнительный анализ корреляций не дает возможность объяснить непосредственный механизм выявленных трендов. Эти тренды могли быть обусловлены иммуносупрессией под влиянием повышенных уровней андрогенов у самцов у видов с выраженным половым диморфизмом и испытавших мощное давление полового отбора. Однако вклад паразитарной инфекции в соматические инвестиции мог быть не менее вероятным гандикапом, чем иммуносупрессия андрогенами (Moore, Wilson, 2002).

Среди внешних факторов, обуславливающих возможность разнонаправленности корреляций между андрогенами, ВПП и иммунитетом, особую роль играет доступность корма (Ohlsson et al., 2003; Strandin et al., 2018). Обеспеченность кормом влияет на иммунитет, уровень андрогенов и ВПП через энергетику и как источник важнейших субстратов, таких, например, как каротиноиды (Blount et al., 2003). С другой стороны, внутреннее состояние организма, меняющееся по ходу жизненного цикла, также существенно влияет на направленность связей между иммунными функциями и андроген-зависимыми признаками (Zuk, Stoehr, 2002). На разных этапах цикла меняется не только уровень тестостерона, но и величина его доза-эффекта для различных андроген-зависимых процессов (Wingfield et al., 1990). Это может быть связано с величиной результирующего эффекта разнонаправленно воздействующих на иммунитет гормонов гипоталамо-гипофизарно-го-

надной системы. Если тестостерон подавляет иммунные функции, то гонадотропин-релизинг-гормон, наоборот, стимулирует (Jacobson, Ansari, 2004). Баланс этих гормонов может меняться по ходу жизненного цикла в зависимости от эффективности механизмов стероидогенеза, связывающей емкости байндинг-протеинов, активности систем, метаболизирующих андрогены.

Набор обсуждаемых факторов, которые способны обуславливать разнонаправленность связей между андрогенами, ВПП и иммунитетом при проверках ГИГ на основе корреляций, можно продолжить, но это лишь увеличит громоздкость нашего обзора. Важно, однако, отметить, что при сравнении наборов видов при коррелятивном подходе влияние разных факторов, в том числе водоспецифичных, оценить крайне трудно, если вообще возможно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОВЕРКИ

Экспериментальные проверки имеют безусловное преимущество перед сравнительными корреляционными исследованиями, поскольку дают возможность для дифференцированной оценки влияния одних факторов при исключении влияния других. Были проведены многочисленные эксперименты и на лабораторных, и на диких видах различных позвоночных (в основном млекопитающие и птицы), включавшие как манипулирование уровнем тестостерона путем кастрации, использования тестостероновых имплантов и антагонистов тестостерона, которые подавляют продуцирование тестостерона (Ketterson et al., 1996; Roberts et al., 2004; Mills et al., 2009; Foo et al., 2017), так и активацию иммунитета патогенными микроорганизмами и непатогенными антигенами с оценками их влияния на уровень андрогенов (Voonekamp et al., 2008). Проверялись в эксперименте эффекты разных уровней паразитарных нагрузок (например, Mills et al., 2010). Одним из лучших экспериментальных подходов к проверке ГИГ было использование линий животных, прошедших селекцию на различные уровни иммунокомпетентности. Верхальст и соавторы (Verhulst et al., 1999) обнаружили, что самцы кур (*Gallus gallus domesticus*), отобранные в череде поколений на низкий уровень гуморального иммунного ответа (продукция антител), имели относительно большие размеры гребней (ВПП) и более высокий уровень тестостерона, чем самцы, отобранные на высокий уровень иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Это исследование остается одним из наиболее убедительных доказательств генетической связи между тестостероном и иммунной функцией, которая может объяснить иммунный гандикап в развитии ВПП. Селекционный подход был использован и в экспериментах с дикими рыжими полевками

(*Myodes glareolus*), но лишь в поколениях родителей и их непосредственных потомков в условиях, приближенных к естественным (Mills et al., 2010). К сожалению, направленная селекция по признакам низкой и высокой иммунореактивности по одному или нескольким направлениям иммунного реагирования может вести к быстрому ослаблению других системных функций, включая репродуктивную. Так, в нашем эксперименте с селекцией хомячков Кэмпбелла (*Phodopus campbelli*) в трех поколениях на высокий и низкий гуморальный иммунный ответ на введение эритроцитов барана, повторная иммунизация F2 поколения отобранных хомячков не вела к различиям в уровне тестостерона как фонового, так и на пике вторичного иммунного ответа. Однако низкоиммунные самцы отличались повышенным фоновым уровнем кортизола, были менее агрессивными, а самки в парах с такими самцами имели меньшие по размеру выводки (Роговин и др., 2014). Дальнейшая же селекция вела к быстрому угнетению репродуктивной функции.

Безусловно, перспективным подходом к экспериментальным проверкам ГИГ и связанных с гипотезой вопросов является использование генетически модифицированных животных. Так, нокаут по генам интерлейкина 1 – IL-1 $\alpha$ / $\beta$  (IL1-KO) – у мышей линии BALB/cA вел к росту агрессивности и уровня тестостерона, измерявшегося в фекалиях у самцов. При этом генетически модифицированные мыши не отличались от контрольных BALB/cA по динамике кортикостерона после контактов с молодыми самцами (Tamagawa et al., 2007). Использование иммунодефицитных по *Foxn1* генам аутбредных CD-1 и инбредных BALB/c мышей в экспериментах по выбору самца самками показало, что инбредные (BALB/c) самки предпочитали мочу и экскрет препуциальных желез здоровых, не модифицированных самцов (Zhang et al., 2010).

Наибольший интерес представляют биомедицинские исследования с использованием генетически модифицированных мышей с нокаутом по генам, кодирующим рецепторы андрогенов. Так, исследования ген-модифицированных мышей с нокаутом по специфичному в отношении иммунных клеток рецептору андрогена (immune cell-specific androgen receptor, AR) убедительно продемонстрировали, что андроген и его рецептор (A/AR) играют важную роль в регуляции разных иммунных функций (Lai et al., 2012). Ген *AR* расположен на X-хромосоме в геноме человека и домово́й мыши. Кодированный им рецептор после связывания с лигандом (тестостерон или 5-дигидротестостерон) транслоцируется в ядро, связывается с андроген-реактивными элементами в промоторах или усилителях целевых генов и включает их экспрессию. Экспрессия *AR* была обнаружена в различных популяциях (линиях)

иммунных клеток, включая нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги, В- и Т-клетки (Viselli et al., 1997; Mantalaris et al., 2001; Chen et al., 2010).

Исследования с использованием направленного (conditional) нокаута AR (ARKO), т.е. мышей с AR-нокаутом в определенных группах иммунных клеток, определили новые перспективы для исследования не связанных с репродукцией ролей A/AR, в частности их участия в иммунной регуляции; эти исследования имеют также большой потенциал для развития новых терапевтических технологий для лечения заболеваний иммунной системы (Yeh et al., 2002; Altuwaijri et al., 2009). С помощью методов направленного нокаута было показано, что во врожденном иммунитете A/AR необходим для генерации и правильного функционирования нейтрофилов; A/AR также регулирует заживление ран с участием макрофагов и через продукцию провоспалительных цитокинов. В адаптивном иммунитете A/AR оказывают подавляющее действие на развитие и активацию Т- и В-клеток. Исключение эффекта подавления ведет к увеличению тимуса и росту экспорта незрелых В-клеток (Lai et al., 2012).

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ – МЕТА-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Термин “мета-анализ” в настоящее время обычно используется для обозначения ряда статистических процедур, которые оценивают результаты различных исследований по одной или смежным темам через стандартизированный размер эффекта статистических показателей, таких как коэффициенты корреляции, дистанции, отношение шансов (Hedges, Olkin, 1985; Arnqvist, Wooster, 1995). Мета-анализ стал широко распространенным инструментом проверки научных гипотез и устойчивости результатов независимых эмпирических исследований. Его процедуры уже давно и успешно используются в социальных и медицинских науках (Egger et al., 2001). Проник он и в экологию и эволюционную биологию под маркой мощного инструмента синтеза и проверки результатов опубликованных эмпирических исследований (Gurevitch, Hedges, 1999; Koricheva et al., 2013). Математический аппарат мета-анализа продолжает совершенствоваться (Nakagawa, Santos, 2012; Cooper et al., 2019). Все чаще подход противопоставляется традиционному “нарративному” обсуждению гипотез. Считается, что мета-анализ превосходит сравнительно-описательные обзоры в возможностях проверки гипотезы, выявления причин неоднородности результатов эмпирических проверок, оценки публикационной предвзятости, и даже для генерирования новых гипотез и будущих направлений исследований (Nakagawa, Poulin, 2012). Однако мета-аналитиче-

ский подход в эволюционной экологии таит в себе серьезную опасность “не заметить ребенка”. Это связано с особенностями исследований в этой области биологии. На сегодня не существует объективных способов формальной оценки качества каждого эмпирического исследования; по существу качество оценивается только через размер выборки (Poulin, Forbes, 2012). Неизбежный формализм мета-аналитического подхода ведет к недоучету биологического базиса, присутствующего в эмпирических исследованиях (Ioannidis, 2010). Кроме того, литература по экологии и поведению изобилует неадекватным для мета-аналитического подхода представлением основных статистических данных в эмпирических исследованиях (часто отсутствует возможность преобразования их в статистические показатели размера эффекта; Poulin, Forbes, 2012). Существуют и объективные трудности стандартизации результатов экологических и поведенческих исследований эволюционной направленности, в отличие, например, от медицины. Это и различные неучтенные условия (факторы), в особенности при исследованиях в природе, и исследование одних и тех же явлений на разных популяциях или видах со своей спецификой (Hadfield, Nakagawa, 2010; Lajeunesse, 2010). Ограничение возможности однозначной интерпретации результатов мета-анализа эко-физиологических, эко-иммунологических и поведенческих данных обусловлено низкой величиной эффектов и статистическими ограничениями из-за обычно малых размеров выборок в исследованиях, в особенности если эти исследования проводятся в природе (Gaigher et al., 2019). Тем не менее, хотя мета-аналитический подход не является панацеей, использование его для обобщения эмпирических исследований, в которых так или иначе оценивается валидность ГИГ, позволило получить интересные обобщения и способствовало формированию новых взглядов на проблему связей между экспрессией ВПП, эндокринными и иммунными механизмами и поведением, связанным с выбором полового партнера.

Первый мета-анализ результатов проверок ГИГ был посвящен оценке значимости и направления связи между уровнем тестостерона и иммунокомпетентностью (Roberts et al., 2004). К 2004 г. иммуносупрессия, вызванная тестостероном, была отмечена в ряде исследований, хотя эффект был незначительным, и при контроле исследований, проведенных на одном и том же виде, статистически значимая связь утрачивалась. В этом исследовании не было выявлено влияние тестостерона на прямые измерения иммунной функции (количество лейкоцитов, вырабатываемых антител или реакция кожной гиперчувствительности на растительный белок – фитогемагглютинин), но тестостерон положительно влиял на заражен-

ность эктопаразитами, особенно у рептилий (Roberts et al., 2004).

Проведенный недавно Йонг Жи Фу с соавторами (Foo et al., 2017) мета-анализ результатов большого числа публикаций по эффектам половых гормонов у разных видов позвоночных животных (тестостерона самцов и эстрогена самок) на разные ветви иммунной системы свидетельствует в целом в пользу ГИГ. Результаты экспериментальных исследований ( $n = 66$ ) как клеточного, так и гуморального адаптивного иммунитета, равно как и мета-аналитические средние, свидетельствуют в пользу подавляющего адаптивный иммунитет эффекта тестостерона. В отличие от экспериментальных работ, мета-анализ исследований, авторы которых анализировали корреляции уровней циркулирующего тестостерона с показателями иммунореактивности ( $n = 38$ ), не дал однозначного результата. В то время как для гуморального иммунного ответа эффект тестостерона оказался статистически незначимым, для клеточного иммунитета эффект оказался положительным. Мета-аналитическое среднее эффекта тестостерона в корреляционных исследованиях оказалось статистически незначимым. Отсутствие подтвержденного эффекта в исследованиях уровней циркулирующего гормона объясняется с позиции их доказательной слабости по сравнению с контролируемыми экспериментами.

Число исследований, в которых проверялись эффекты эстрогена самок, существенно меньше (Foo et al., 2017). Тенденция к положительному влиянию эстрогена на иммунитет в экспериментальных исследованиях ( $n = 38$ ) осталась неподтвержденной — мета-аналитическое среднее оказалось статистически незначимым. В экспериментальных исследованиях статистически незначимым оказался эффект эстрогена в отношении гуморального иммунитета, в то время как в отношении клеточного иммунитета эффект оказался статистически значимым, но не положительным, как можно было ожидать, а отрицательным. Корреляционных связей эффектов эстрогена было проанализировано всего четыре, и, хотя мета-аналитическое среднее свидетельствовало о положительном эффекте эстрогена, этот эффект утрачивался при учете филогенетического сигнала. Если к этому добавить малый размер выборки и ограниченные возможности корреляционных исследований, то к полученному результату следует относиться с большой осторожностью.

Другое направление проверок валидности ГИГ с помощью мета-анализа включало экспериментальные проверки влияния активации иммунитета патогенными микроорганизмами и непатогенными антигенами на уровень андрогенов (Boonekamp et al., 2008). Мета-анализ 13 таких проверок, опубликованных разными авторами,

показал средний по силе подавляющий эффект экспериментальной активации адаптивного иммунитета на уровень тестостерона в крови ( $r = -0.52$ ), независимо от того, патогенные или непатогенные антигены были использованы в качестве активирующих иммунитет агентов. Последний результат особенно важен, поскольку показывает, что иммунная активность сама по себе вызывает подавление уровня тестостерона (Boonekamp et al., 2008).

## РАЗВИТИЕ ГИПОТЕЗЫ ИММУННОГО ГАНДИКАПА И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Гипотеза иммунного гандикапа тесно связана с генетически близкими гипотезами физиологических взаимодействий. Первая из них — “гипотеза перераспределения ресурсов”, или “гипотеза трейдоффа” (“resource allocation hypothesis”, или “resource trade-off hypothesis”) — по существу представляет собой переосмысленный вариант ГИГ. Впервые гипотеза перераспределения была предложена Брауде с соавторами (Braude et al., 1999) как альтернатива ГИГ. Авторы предположили, что тестостерон является не столько иммуносупрессором, сколько влияет на распределение иммунных клеток в организме (immunoredistribution hypothesis). Тестостерон способен уменьшать количество циркулирующих лейкоцитов, но на самом деле лейкоциты уходят из русла крови в целевые ткани. Это объясняет неубедительные результаты ряда исследований, проверяющих роль тестостерона как иммуносупрессора. Эти же авторы предположили, что тестостерон может взаимодействовать с кортикостероидами, которые, в свою очередь, влияют на распределение иммунных клеток. Если тестостерон не является иммуносупрессором, то самец “не платит за развитие ВПП”. Однако Курц с соавторами (Kurtz et al., 2000) предложили вариант, при котором “иммуноперераспределение” может вполне быть встроено в модель гандикапа. В стрессовых условиях повреждение тканей (экстремальные физические нагрузки, увеличение скорости обмена веществ и, соответственно, накопление продуктов обмена) может отвлечь ресурсы организма от защиты от паразитов и инфекций. В этом случае компромисс достигается между различными компонентами иммунной системы (Kurtz et al., 2000).

В общем виде “гипотеза трейдоффа” исходит из постулата об ограниченности ресурсов (энергия и субстраты) в организме животного. Ожидается, что естественный отбор будет поддерживать их оптимальное распределение в зависимости от ситуации, что ведет к компромиссам между различными компонентами приспособленности (Stearns, 1989, 1992), в частности между дорогостоящей иммунной защитой организма и различ-

ными аспектами репродукции (Лохмиллер, Мошкин, 1999; Rolff, 2002; Zuk, Stoehr, 2002). Выживание для самок имеет большее значение, чем для самцов (у птиц, однако, эмпирические данные по выживаемости полов свидетельствуют об обратном; Паевский, 2020). Поэтому самки больше, чем самцы, инвестируют в долголетие, т.е. в иммунные функции, повышая вероятность выживания. Самцы же жертвуют иммунной защитой, так как увеличение прекопуляционных затрат приносит им большую пользу в плане роста приспособленности (Rolff, 2002). Гипотеза не акцентирует внимание на иммуносупрессии под воздействием тестостерона и предсказывает, что только особи с большим запасом ресурсов могут позволить себе выделять значительную их часть на орнаменты не в ущерб своему здоровью, не ограничивая потребностей функциональных систем организма, конкурирующих за энергию и субстраты (Lozano, 1994; Schantz et al., 1999; Møller et al., 2000; Alonso-Alvarez et al., 2008; McGraw et al., 2010). Несмотря на популярность этой гипотезы, прогнозы на ее основе остаются спорными, поскольку как сами доступные ресурсы, так и все направления их распределения в организме оценить далеко не просто.

В качестве альтернативы гипотезе трейдоффа (перераспределения) была выдвинута “гипотеза общих траекторий” (“shared pathway hypothesis”). В ее основе лежит идея о том, что индивидуальное состояние (статус здоровья особи) зависит от функционального единства ключевых систем организма (Hill, 2011). В соответствии с этой гипотезой, не конкуренция за ресурсы и, как результат, их перераспределение, а взаимодействие ключевых траекторий биохимических процессов может объяснить корреляции между качеством орнамента (ВПП) и основных функций организма, включая иммунокомпетентность (Hill, 2011, 2014). В формировании этих траекторий на уровне клетки ключевая роль принадлежит митохондриям (Koch et al., 2017). Основу для этой митохондриальной функциональной гипотезы представляет богатая биомедицинская литература, связывающая сигнальные траектории иммунной системы и эффекторные функции митохондриальной активности. Воздействие патогенов или других стрессоров стимулирует гормональные и негормональные сигнальные пути, которые опираются непосредственно на митохондриальные белки, запускающие процессы, необходимые для эффективного иммунного ответа. Некоторые специфические сигнальные белки митондрий (MAVS, ECSIT), окислительные фосфорилирование и биосинтез имеют решающее значение для систем врожденного и адаптивного иммунитета. Митохондрии также являются центрами синтеза стероидных и тиреоидных гормонов, и их активность зависит от митохондриальной регуляции

продукции энергии, что, в свою очередь, влияет на состояние иммунной системы и экспрессию орнамента (Koch et al., 2017). Высокое качество орнамента и демонстрации зависят от нормального функционирования митондрий; помимо энергетического обеспечения, в митондриях происходит превращение каротиноидов в пигменты окрашений (превращение желтых каротиноидов, поступающих с пищей, в красные, участвующие в формировании орнаментов); необходимые для этого ферменты действуют в тесной связи с комплексами окислительного фосфорилирования. Тщательно регулируемая продукция АТФ, а также другие митондриальные сигналы играют исключительно важную роль в регуляции нейрогенеза и в экспрессии когнитивно сложных (пение птиц) или моторных (athletic) демонстраций. Таким образом, митондриальные процессы представляют собой “общий путь”, который определяет возникновение корреляций высшего порядка (Koch et al., 2017). В итоге митондрии являются центрами обеспечения и протекания биохимических процессов в клетке, а происходящие в них процессы способны объяснить связь между сигнальными и регуляторными функциями гормонов, иммунными защитными функциями организма, его физическим состоянием и экспрессией ВПП (орнаментов, демонстраций). Авторы гипотезы считают, что подход, в центре внимания которого лежит оценка состояния митондрий и рассмотрение митондриальных биохимических траекторий, должен стать ключевым в понимании сложных систем связей “половые стероиды – физическое состояние” и “ВПП особи – иммунитет”; данный подход вообще снимает проблему возможности нечестного сигнала и иммунного гандикапа как способа его исключения (Hill, 2011, 2014).

### ИММУННЫЙ ГАНДИКАП И ОКСИДАТИВНЫЙ ГАНДИКАП

Тестостерону принадлежит сигнальная роль в обеспечении связи между митондриальной функцией и производством орнамента, но орнаменты могут быть и напрямую связаны с функцией митондрий, независимо от гормонального контроля (Johnson, Hill, 2013). Механизмы, связанные с экспрессией зависящих от состояния хозяина ВПП, включая метаболическую конверсию каротиноидов, развитие нервной системы, когнитивную и моторную функции, хемилюминесцентные световые демонстрации и собственно структуры орнаментов, состоящие из большого количества белка, должны быть напрямую связаны с эффективностью клеточного дыхания (Hill, 2014).

Митондриальная функция может быть отражена в орнаментации не только потому, что ми-

тохондрии производят АТФ, необходимую для обеспечения энергозатратных процессов и синтеза сложных белков (Lane, Martin, 2010), но и потому, что экспрессия орнамента может быть чувствительна к окислительно-восстановительному гомеостазированию организма, которое в значительной степени опосредуется митохондриями (Ježek, Hlavatá, 2005; Cesarini et al., 2007; Hill, Johnson, 2012). Эти отношения между окислительным стрессом и состоянием орнаментов являются предметом растущего интереса в области экологии окислительного стресса (Monaghan et al., 2009; McGraw et al., 2010; Costantini, 2014). Поскольку животные не могут сами синтезировать каротиноидные пигменты, используемые для окраски каротиноиды поступают в организм с пищей. Диеты большинства животных содержат преимущественно желтые, а не красные каротиноиды (McGraw, 2006), поэтому красная пигментация требует метаболической конверсии желтых пищевых каротиноидов в красные через реакцию кетолации (ketolation) (Brush, 1990). Кетолация каротиноидов происходит в митохондриях в ассоциации с комплексами электрон-транспортной цепи (Johnson, Hill, 2013; Ge et al., 2015; Lopes et al., 2016). Таким образом, способность животного генерировать красный или желтый цвет может зависеть от окислительного статуса и мембранного потенциала митохондрий; митохондриальная дисфункция нарушает процесс кетолации и вызывает утрату красного цвета орнамента.

Кроме того, было высказано предположение, что энергетические ограничения во время развития нервной системы могут стать ключевым фактором, определяющим качество песни птиц; характеристики песни могут быть непосредственно связаны с неврологическим качеством особи, его когнитивными возможностями (Peters et al., 2014). С учетом того, что производство АТФ необходимо для поддержания энергетически дорогого процесса нейрогенеза, функциональное состояние митохондрий может быть ключевым в определении связи состояния организма с качеством песни. Роль качества митохондрий как детерминанта когнитивных способностей была неоднократно продемонстрирована у людей (Cheng et al., 2010; Wallace, Fan, 2010; Massaad, Klann, 2011; Morava, Kozicz, 2013). Все это говорит о том, что высоко функциональные митохондрии необходимы для полноценной экспрессии сигнальных признаков (Hill, 2014).

Тестостерон может выступать не только в роли потенциального иммуносупрессора (Folstad, Karter, 1992) и стимулятора развития и экспрессии орнаментов у самцов, но и быть причиной увеличения продукции реактивных форм кислорода (ROS) (Alonso-Alvarez et al., 2007; Mougeot et al., 2009). Происходит это от того, что высокий уровень тестостерона связан с высоким уровнем

метаболизма (Buchanan et al., 2001) и активной локомоцией (Wikelski et al., 1999). В норме высокая скорость метаболизма и повышенная мышечная активность могут не вызывать изменения уровня ROS или даже снижать продукцию ROS в процессе окислительного фосфорилирования (Murphy, 2009; Jastroch et al., 2010). Однако в случае нарушения нормальной работы митохондрий опосредованное тестостероном повышение уровня активности и спроса на АТФ могут усугубить продукцию ROS и окислительное повреждение (Lane, 2011).

Альтернативная ГИГ “гипотеза оксидативного гандикапа” (Alonso-Alvarez et al., 2007) утверждает, что сексуально отобранные признаки остаются честными, потому что тестостерон повышает чувствительность (или подверженность) индивида к оксидативному стрессу. Тестостерон может влиять на способность особи защищать себя (восстанавливать клеточные механизмы) от окислительного повреждения, а также влиять на скорость образования активных форм кислорода, причем эти действия могут происходить независимо друг от друга (Alonso-Alvarez et al., 2007). Андроген опосредует компромисс между экспрессией вторичных половых признаков и борьбой со свободными радикалами или реактивными формами кислорода, формирующимися в основном как побочные продукты клеточного дыхания. Цветные орнаменты, контролируемые тестостероном, часто обусловлены каротиноидными пигментами (желто-оранжево-красная окраска). Однако каротиноиды являются мощными антиоксидантами, помогающими клетке бороться со свободными радикалами. Тестостерон может положительно влиять на концентрацию циркулирующих каротиноидов, обуславливая отток каротиноидов от резервуаров пигментов в цветковых орнаментах для борьбы с окислительным стрессом (Alonso-Alvarez et al., 2008). В некоторых исследованиях, в которых непосредственно проверялась гипотеза оксидативного гандикапа, получена поддержка гипотезы (Alonso-Alvarez et al., 2007, 2008; Mougeot et al., 2009; Hoogenboom et al., 2012), тогда как результаты других проверок гипотезу не поддерживают (Isaksson et al., 2011; Casagrande et al., 2012; Taff, Freeman-Gallant, 2014; Baldo et al., 2015).

Учитывая, что половые стероиды способны связываться с внутриклеточными рецепторами и действовать как факторы транскрипции (Ketterson, Nolan, 1999; Nelson, Kriegsfeld, 2016), измерение взаимосвязи между тестостероном и транскрипцией может пролить свет на непосредственные каналы влияния тестостерона. Современные подходы к секвенированию, такие как РНК-секвенирование (RNA-seq), позволяют оценивать скоординированные, крупномасштабные транскрипционные ответы (транскриптомный ана-

лиз), не фокусируя внимание на целевых генах-кандидатах (например, через qПЦР). Методы RNA-seq были использованы для изучения роли андрогенов в экспрессии генов, особенно в контексте половых различий (Gao et al., 2015; Cox et al., 2017) и развития гонад (Monson et al., 2017; Zheng et al., 2019). Для оценки молекулярных последствий экспериментально повышенного уровня тестостерона с помощью имплантов Ньюхауса и Вернаска (Newhouse, Vernasco, 2019) использовали ранее опубликованные данные RNA-seq двух исследований. Результаты этих исследований, включавших два вида птиц и три типа тканей, свидетельствовали в пользу ГИГ, но не поддерживали гипотезу оксидативного гандикапа. У особей птиц, получавших экзогенный тестостерон, наблюдались сильные признаки иммуносупрессии, охватывающие как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Транскриптомный анализ свидетельствовал о том, что тестостерон влияет на иммунокомпетентность индивида, обеспечивая, как заключают авторы, честность поддерживаемых половым отбором признаков, но не влияет на подверженность индивида окислительному стрессу.

#### ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, РАЗВИТИЕ И ЭКСПРЕССИЮ ВПП И ИММУНИТЕТ

Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) в мобилизации и перераспределении ресурсов организма под воздействием стрессоров для адаптации к новым условиям и восстановления нарушенного равновесия организма хорошо известна (Sapolsky, 1992; Wingfield, Sapolsky, 2003; Chand, Lovejoy, 2011, и др.). Хотя повышение уровня глюкокортикоидов (ГК; гормонов стресса) способствует выживанию в краткосрочной перспективе, их хронически повышенный уровень подавляет репродуктивную и иммунную функции (Sapolsky et al., 2000; Martin, 2009). Наиболее популярна идея о том, что иммунитет ослабевает во время стрессовых состояний, способствуя перераспределению ресурсов организма для обеспечения функций, необходимых для выживания в данный момент, в данной стрессовой ситуации (Sapolsky et al., 2000).

Другое объяснение ослабления иммунитета при стрессе предполагает минимизацию аутоиммунного повреждения. Выброс гормонов стресса косвенно приводит к появлению новых аутоантигенов из-за деградации тканей; предполагается, что иммунная активность должна быть подавлена, чтобы уменьшить побочный ущерб от аутоиммунного повреждения (Råberg et al., 1998).

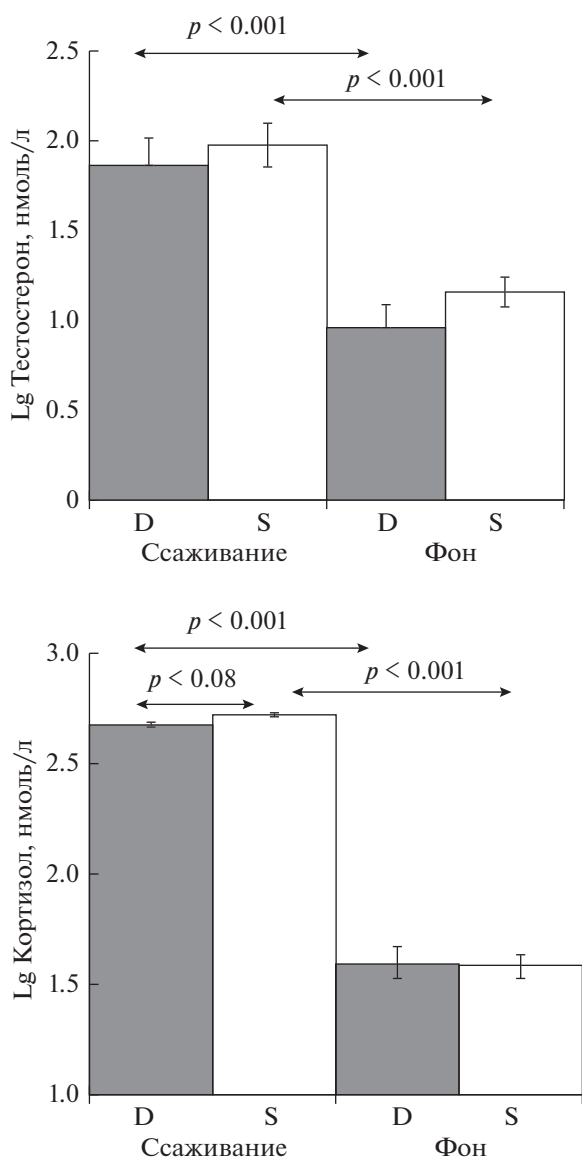
Иммуносупрессия возникает в долговременных стрессовых ситуациях при недостатке пищи,

при суровых погодных условиях, при смене социального статуса в группе в результате долговременного социального давления (Лохмиллер, Мошкин, 1999; Martin, 2009). Чувствительность к ГК может быть эпигенетически запрограммирована в раннем возрасте; повышенная подверженность стрессорам до наступления зрелости повышает влияние ГК на иммунитет в зрелом возрасте (Shanks et al., 2000).

Одни и те же экологические и социальные факторы могут по-разному влиять на связи стресса с иммунитетом у видов с разным образом жизни. Например, виды, живущие группой, испытывают разный набор стрессоров по сравнению с одиночными видами. У видов с постоянными партнерами удаление партнера ведет к повышению уровня ГК и сказывается на скорости заживления ран; у promiscuitетных видов подобные иммунные эффекты отсутствуют (Glasper, Devries, 2005). Стресс, однако, не обязательно обуславливает иммуносупрессию; в ответ на преходящие, непредсказуемые стрессоры, иммунная активность может усиливаться, особенно в тех местах (органах и системах органов), где требуется повышенная иммунная защита. Усиление иммунного реагирования у животных наблюдается в ответ на острые стрессовые состояния (агрессивные взаимодействия, соприкосновение с паразитом, с хищником, при развитии инфекции, при ранениях) (Martin, 2009).

Активированная стрессором ГГНС может влиять на экспрессию ВПП (Buchanan, 2000) как косвенно, через воздействие на иммунную систему (Møller, 1995; Buchanan, 2000), влияя на физический статус организма (Husak, Moore, 2008), так и напрямую, через митохондриальную функцию (Manoli et al., 2007; Shutt, McBride, 2013), и во взаимодействии с тестостероном (Buchanan, 2000; Roberts et al., 2007; Husak, Moore, 2008).

Одной из причин того, что тестостерон по-разному влияет на экспрессию ВВП у разных видов позвоночных животных, может быть эффект глюкокортикоидов (Roberts et al., 2004). С другой стороны, вторичные половые признаки могут сами служить сигналами индивидуальных различий в стресс-реактивности или эффективности срабатывания регуляторных контуров отрицательной обратной связи в ГГНС (Pfaff et al., 2007; Roberts et al., 2007; Husak, Moore, 2008; Bortolotti et al., 2009). Стресс-реактивность сама может находиться под давлением полового отбора (Schmidt et al., 2012). Еще в 1990-е годы на мышах линий BALB/cЛас и C57Bl/6J было показано, что выраженная адренортикальная реакция при физическом стрессе в ответ на низкую температуру сочетается с более эффективным формированием специфических механизмов холодовой адаптации у мышей C57Bl/6J. При этом мыши C57Bl/6J чаще домини-



**Рис. 1.** Кортизол и тестостерон в крови у самцов хомячков Кэмпбелла после ссаживания (5 мин) и последующей подсадки к ним рецептивной самки (10 мин). Доминант выделен по агрессивности в 5 мин ссаживаниях. Показана вероятность ошибочного прогноза по результатам парного *t*-теста с поправкой Бонферрони для 4 сравнений;  $n = 22$ . D – доминант, S – проигравший самец.

нировали при экспериментальном социальном конфликте (Moshkin et al., 1993). Отсюда следует, что манифестация доминантного поведения, которое, в принципе, может рассматриваться как андроген-зависимый ВПП, коррелирует с морфофункциональной адекватностью особи к текущим условиям среды. На людях показано, что женщины предпочитают лица мужчин с пониженным уровнем кортизола; такие лица воспринимались как более здоровые, по сравнению с лицами мужчин с высоким уровнем кортизола. Ко-

гда статистическая модель учитывала эффект взаимодействия показателей уровня тестостерона и кортизола, предпочтение женщинами черт лица мужчины с высоким уровнем тестостерона утрачивалось (Moore et al., 2011).

Хронические воздействия стрессоров и повышенная активность ГНС ведут к подавлению продукции тестостерона в семенниках через супрессию продукции лютеинизирующего гормона (Roberts et al., 2004). Однако у некоторых видов млекопитающих замечено, что острая фаза развития ответа на стрессор сопровождается, помимо мобилизации энергоресурсов и усиления катаболических процессов, резким увеличением уровня тестостерона в периферической крови (Sapolsky, 1986; Sapolsky, Ray, 1989; Cavigelli, Pereira, 2000; Hardy et al., 2002; Buck, Barnes, 2003; Oyegbile, Marler, 2005). Это явление, по-видимому, связано с активностью гипоталамо-симпато-адреналовой оси стресса, а конкретно с активацией норадренергической системы и опосредовано участием норадреналина как нейромедиатора. Это может происходить на фоне повышения чувствительности семенников к лютеинизирующему гормону, концентрация которого в острой фазе воздействия стрессоров социальной природы еще не начала падать (Chichinadze K., Chichinadze N., 2008).

Доминирующие особи и особи, имеющие опыт побед, чаще, чем другие, реагируют на стресс повышенным уровнем тестостерона в крови (Sapolsky, 1986; Sapolsky, Ray, 1989; Hardy et al., 2002; Oyegbile, Marler, 2005). Это может быть связано с тем, что доминанты характеризуются преимущественно норадренергическим ответом на стрессоры социальной природы (Chichinadze K., Chichinadze N., 2008). Симпатическая стимуляция во время стресса может повышать уровень циркулирующего тестостерона не только у доминантов. Это может зависеть от типа социальной системы вида. Гормональные и нейромедиаторные эффекты в острой фазе развития социогенного стрессорного ответа могут указывать на взаимосвязанность вызванного внешними стрессорами гормонального ответа с интенсификацией обменных процессов, в которых тестостерон также принимает участие. В наших исследованиях хомячков Кэмпбелла (*Phodopus campbelli*) социальный конфликт двух самцов, переходящий затем в конкурентную борьбу за обладание рецептивной самкой, вызывал одинаковое повышение уровня тестостерона в крови как у доминанта, так и у субмиссивного самца, на фоне резкого повышения у них уровня стрессированности при тенденции к более высокому уровню кортизола у субмиссивного самца (рис. 1; Роговин К.А., неопубл. данные).



Эмпирические данные о влиянии стресса на экспрессию ВПП весьма противоречивы – от негативных эффектов (например, Douglas et al., 2009) до положительных (например, Fitze et al., 2009) или отсутствия связи (например, Setchell et al., 2010). Мета-анализ связей фонового и/или модулированного стрессором уровня глюкокортикоидов (4 показателя) с ВПП (118 результатов из 38 исследований на 26 видах позвоночных (млекопитающих, птиц, рептилий и амфибий)) с контролем филогенетического сигнала был проведен сравнительно недавно (Moore et al., 2016). Результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что реакция на стрессоры у позвоночных подавляет инвестиции в репродуктивную и иммунную системы и может также вести к сокращению инвестиций в производство ВПП. Однако мета-анализ в целом не дал авторам исследования возможность однозначно оценить роль стресса в половом отборе из-за противоречивых результатов эмпирических исследований о влиянии стресса на экспрессию ВПП. Значимая связь между физиологическими показателями стрессированности и половыми сигналами (вокализация, размерные признаки, признаки окраски и предпочтения противоположного пола) отсутствовала. Средняя величина эффекта, однако, значительно варьировала по четырем типам признаков, подверженных половому отбору. Авторы объясняют полученный результат влиянием на экспрессию признака таких факторов, как экология вида, тип исследуемого признака (структурный или поведенческий), экологический контекст и сложный характер физиологического ответа при стрессе. Очевидно, что эти факторы должны быть учтены объяснительной моделью, но их трудно учесть при мета-аналитическом подходе в силу ограничений со стороны эмпирического материала.

Совсем недавний традиционный, но очень тщательно проведенный сравнительный анализ опубликованных работ о связях уровня глюкокортикоидов (ГК) с половыми сигналами самцов и с выбором самками партнера показал, что взаимосвязь между концентрациями ГК и качеством половых признаков самца также неоднозначна (Leary, Vaugh, 2020). Эта неоднозначность сохранялась независимо от того, были исследования сфокусированы на структурных признаках (окраска), на поведении рекламирования (вокализация), рассматривались ли отношения между ГК и сигналами в контексте развития признака или его активации. Тем не менее некоторые эксперименты по выбору партнера, которые были методологически наиболее выдержаны (7 работ), показали, что самки предпочитают самцов с низким уровнем ГК. В этих исследованиях признаки ухаживания самцов были прослежены в их динамике (например, изменение свойств вокализации

или электрических сигналов во времени), а уровень ГК изменялся экспериментатором.

Однако выявленная тенденция отнюдь не означает, что половой отбор будет неизменно поддерживать низкую стресс-реактивность. Низкая реактивность будет повышать риск гибели от хищника (Vaugh et al., 2017). Это была бы дорогая плата для наиболее экстравагантных самцов (Bernal et al., 2007; Dapper et al., 2011; Leary, Stocker-Buta, 2018). Как считают Лири и Бо (Leary, Vaugh, 2020), половой отбор, скорее всего, может благоприятствовать различным гормональным фенотипам с различными репродуктивными стратегиями (например, альтернативными тактиками спаривания). Это разумная мысль, но она не следует непосредственно из результатов анализа. Остается непонятным, насколько результаты экспериментов (предпочтение самцов с пониженной стрессированностью) не являются следствием влияния стрессовой обстановки эксперимента, стресса, наведенного экспериментальными манипуляциями, и насколько широко можно экстраполировать выявленную тенденцию. Например, у кооперативно размножающихся видов (главным образом работ по млекопитающим) именно доминирующие самцы, обладающие наибольшим репродуктивным успехом, отличаются повышенной стрессированностью (Steel, 2001; Steel et al., 2013). Правда, в этих случаях речь может идти об эффектах внутривидового отбора; рекрутирование самок доминантом может осуществляться по праву сильного. С другой стороны, факты измен гаремными самками или самками у социально моногамных видов широко известны (Hill et al., 1994; Clutton-Brock, Kavita, 2006; Platek, Shackelford, 2006; Kokko, 2015, и др.). В наших экспериментах с хомячком Кэмпбелла (промискуитетный вид, но с признаками социальной моногамии) по выбору партнера сексуально мотивированными самками из пар самцов-сиссов, отличавшихся по экспрессии ВПП, оказалось, что самки предпочитали спариваться с самцами, не проявлявшими признаков грубого насилия. Ни уровень глюкокортикоидов, ни экспрессия ВПП, ни тестостерон, ни показатели состояния адаптивного иммунитета не влияли на выбор партнера самкой (Rogovin et al., 2017; Васильева и др., 2017).

Анализ немногочисленных работ, в которых исследовались стрессированность самок и их реакция на половые сигналы самцов, свидетельствует об умеренном, демпфирующем влиянии повышенного уровня ГК на сексуальную активность самок (Leary, Vaugh, 2020). Однако даже очень высокие уровни ГК в крови и сильные стрессоры далеко не всегда способны подавить сексуальную мотивацию самок. Учитывая более ограниченную временем фертильность самок по сравнению с самцами у многих позвоночных и

часто повышенные у самок уровни ГК на пике сексуальной активности, можно предположить, что самки должны быть менее чувствительны к высоким уровням ГК, чем самцы (Wingfield, Sapolsky, 2003). Повышенные уровни ГК, видимо, могут также ослаблять типичные видовые предпочтения в отношении ВПП самца (Leary, Baugh, 2020). Накопление данных такого рода, возможно, расширит наше понимание того, в какой мере ГК способны влиять на интенсивность межполового отбора в отношении ВПП самца.

В исследованиях отношений между орнаментом и ГГНС внимание было сосредоточено на воздействии гормонов стресса на организменные функции и фенотипические признаки. Собственно молекулярный механизм взаимодействия оставался без внимания. Однако, как считает Хилл (Hill, 2014), смещение акцента на процессы, происходящие в клетке, дает возможность конкретизировать и лучше понять природу связи между стрессом, состоянием организма, орнаментом и поведением.

Глюкокортикоиды активно влияют на энергетические процессы в организме. На субклеточном уровне одними из основных мишеней глюкокортикоидов как сигнальных молекул (наряду с другими стероидами и гормонами щитовидной железы) являются митохондрии (Koufali et al., 2003; Psarra et al., 2006; Du et al., 2009; Lee et al., 2013; Shutt, McBride, 2013). Именно митохондрии ответственны за удовлетворение энергетических запросов, обусловленных реакцией на стрессоры — богатые энергией молекулы мобилизуются из энергетических резервов организма. Влияние глюкокортикоидов на функциональную активность митохондрий осуществляется через их воздействие на транскрипцию ядерных генов (Psarra et al., 2006; Scheller, Sekeris, 2013). Однако глюкокортикоидные рецепторы присутствуют и в самих митохондриях (Lee et al., 2013). Таким образом, митохондриальная активность может регулироваться глюкокортикоидами либо посредством прямого воздействия на митохондриальные гены окислительного фосфорилирования, либо косвенным путем через взаимодействие с ядерными генами, которые кодируют комплексы ОХРНОС (Lee et al., 2013). Изменения функциональной активности митохондрий, в свою очередь, влияют на целый ряд ключевых аспектов физического состояния организма, включая производство АТФ, теплопродукцию, скорость метаболизма, липогенез, иммунные реакции и окислительный статус (Hill, 2014).

### ИММУННЫЙ ГАНДИКАП У ЛЮДЕЙ

В последние годы пробудился настойчивый интерес к проверкам ГИГ на людях. Эти исследования связаны с уже довольно долго продолжаю-

щимися поисками критериев выбора партнера женщинами по внешним фенотипическим проявлениям (маскулинность черт лица, тела, голоса, признаки флуктуирующей асимметрии) (Roberts, Little, 2008; Rosenthal, 2017). Показана положительная связь между маскулинностью лица мужчины и антителообразованием в ответ на вакцину против гепатита В (Skrinda et al., 2014). Уровень тестостерона у мужчин был положительно связан как с иммунной чувствительностью к вакцине, так и с привлекательностью мужского лица для женщин. Эта связь была самой сильной среди мужчин с низким уровнем кортизола (Rantala et al., 2012a). Однако в другом исследовании совместного эффекта тестостерона и кортизола на привлекательность мужского лица для женщин обнаружено не было (Kandrik et al., 2017). Маскулинность лица и тела мужчин принято интерпретировать как ВПП. Однако женщины далеко не всегда предпочитают мужчин с мужественными чертами, а эти черты, как показывают исследования, весьма мало связаны со здоровьем (Nowak et al., 2018). В исследовании Ранталы с соавторами (Rantala et al., 2012b) показано, что не маскулинность, а жировые отложения статистически значимо опосредуют связь силы иммунного ответа (антитела к гепатиту В) с привлекательностью мужского тела и лица для женщин. В этом случае гуморальная иммунореактивность отрицательно связана с жировыми отложениями, а они, в свою очередь, отрицательно связаны с привлекательностью мужчины. Циркулирующий тестостерон также оказался более тесно связанным с количеством жировых накоплений, нежели с маскулинностью.

При изучении непосредственных отношений между маркерами иммунокомпетентности и мужского голоса, Скринда и соавторы (Skrinda et al., 2014) не нашли связи уровня тестостерона или гуморального иммунного ответа на вакцину против гепатита В с основной частотой и формантными частотами мужского голоса. В другом исследовании на двух выборках мужчин было показано, что более высокий уровень циркулирующего тестостерона и более низкий уровень кортизола предсказывают более низкую основную частоту голоса (Puts et al., 2016).

Ходжес-Симеон с соавторами (Hodges-Simeon et al., 2015, 2019) исследовали большую выборку подростков из племени охотников-собирателей Цимане (Tsimane) в Боливии. Возраст наступления пубертата оценивали по кривым динамики индекса массы тела (ВМИ). Исследователей интересовала связь секреторного иммуноглобулина А (sIgA — антитела, продуцируемые лимфоцитами, которые выделяются на поверхности слизистых — так называемый мукозный иммунитет) и уровня тестостерона в слюне. Результаты свидетельствовали о влиянии тестостерона на связь между со-

стоянием здоровья (BMI и sIgA) и вокальной маскулинностью (об отсутствии связи sIgA с тестостероном у мужчин см. Anders, 2010). На уровне двухфакторных взаимодействий sIgA коррелировал положительно с тестостероном, слабо и положительно с жировыми отложениями, но не коррелировал с основной частотой голоса, ее изменчивостью и формантными характеристиками (Hodges-Simeon et al., 2015). Если у парней уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с уровнем иммуноглобулина А в слюне, то у девушек более высокое содержание эстрадиола 2 (E2) было связано с более низким уровнем sIgA (Hodges-Simeon et al., 2019). Слабые и противоречивые связи между состоянием мукозного иммунитета (ImA), тестостероном в слюне и вокальными характеристиками мужского голоса продемонстрировало недавнее исследование Арноки с соавт. (Arnocky et al., 2018).

Поддерживают ли перечисленные выше исследования ГИГ? Скорее нет. Эти исследования ориентированы в основном на оценки связи между уровнем андрогенизированнойности, фенотипическими чертами мужчины и выбором партнера женщинами, а иммунная функция в них оценивается по отдельным показателям. В этом смысле запоздалый интерес к ГИГ в недавних исследованиях на людях ставит эти работы в ряд экспериментов по тестированию ГИГ конца 1990-х—начала 2000-х годов. Исследования, в которых иммунокомпетентность у людей в контексте ГИГ оценивается по нескольким параметрам, практически отсутствуют. В первом таком исследовании оценивали связи между рядом показателей врожденного и адаптивного иммунитета (функции нейтрофилов, активность комплемента, активность лизоцима, качественный и количественный анализ В- и Т-лимфоцитов) и уровнем свободного тестостерона, общего тестостерона, дигидроэпиандростерона (DHEA) и дигидротестостерона (DHT) в сыворотке крови здоровых мужчин (Nowak et al., 2018). Сделанные авторами выводы по результатам исследования не свидетельствуют в пользу ГИГ. Уровни свободного тестостерона и отчасти DHT положительно коррелировали с силой иммунного ответа на вакцину против гриппа. Общий тестостерон и DHEA вообще не показали иммуномодулирующих свойств. Авторы приходят к заключению, что у людей андрогены следует рассматривать скорее как иммуномодуляторы, нежели как прямые иммуносупрессоры (Nowak et al., 2018).

#### ПРОБЛЕМЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ГИГ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Многие факторы могут влиять на результаты проверок валидности ГИГ. К ним относятся:

1) различный эффект тестостерона в отношении разных иммунных функций (Лохмиллер, Мошкин, 1999; Braude et al., 1999; Moshkin et al., 2000; Roberts et al., 2004; Litvinova et al., 2010; Foo et al., 2017), тесно связанный с проблемой ресурсной (энергетической и субстратной) стоимости иммунных реакций (Ksiazek et al., 2003; Sandland, Minchella, 2003; Martin et al., 2008; Hasselquist, Nilsson, 2012);

2) видовая специфика хозяина: его экологические требования, система спариваний, устойчивость брачных связей, социальная роль в группе и т.п. (Klein, Nelson, 1998; Лохмиллер, Мошкин, 1999; Moore, Wilson, 2002; Bielby et al., 2015);

3) видовая специфика паразитов и возбудителей болезней (Moshkin et al., 2002; Novikov et al., 2015; Budischak et al., 2018);

4) стадия репродуктивного жизненного цикла (Martin et al., 2008), возраст (Peters et al., 2019);

5) сезонные эффекты (Nava et al., 2001; Nelson et al., 2002; Nelson, 2004; Martin et al., 2008);

6) фаза популяционного цикла, популяционная плотность (Svensson et al., 2001; Calsbeek et al., 2008);

7) пространственная гетерогенность (Albery et al., 2019), качество местообитания (Audet et al., 2015);

8) географическое положение (Martin et al., 2008);

9) климат (Martin et al., 2008; Mignatti et al., 2016; Rollins-Smith, 2017).

Действие перечисленных факторов в большой степени опосредовано механизмом стресса (Nelson, 2004; Zysling, Demas, 2007; Martin, 2009). К стрессорам, влияющим на отношения между тестостероном, ВПП, иммунитетом и репродуктивными качествами, следует отнести и пресс хищников (Roy, Holt, 2008). К этому необходимо добавить проблему несовместимости временных шкал при тестировании ГИГ на уровне межвидовых сравнений. Экспрессия ВПП и зараженность паразитами могут быть не скоррелированы, поскольку ВПП являются относительно устойчивым результатом длительной эволюции, а паразитарные нагрузки широко варьируют во времени и оцениваются в момент исследования. То, что работает на внутривидовом или даже внутривидовом уровне, не обязательно должно работать на уровне межвидовых сравнений.

Получивший популярность мета-анализ как способ проверки валидности ГИГ не способен учесть влияние многих из перечисленных выше факторов, просто в силу ограниченности числа исследований. Неизбежный формализм подхода ведет к недоучету биологического базиса, присутствующего в хорошо спланированных, с удачным выбором объекта эмпирических исследованиях (Ioannidis, 2010). В биомедицинских науках дове-

рие к результатам мета-анализа оправдано существующими стандартами тестирования препаратов и медицинских практик. Перенесенный в эволюционную экологию этот подход таит в себе опасность ошибки первого рода. Это связано с отсутствием строгих стандартов в исследованиях, а также со статистическими ограничениями, обусловленными малыми размерами выборок (Poulin, Forbes, 2012). Не отрицая положительного значения мета-аналитического подхода, нам представляется важным развитие сочетающих сравнительный корреляционный и экспериментальный подходы исследований с хорошо проработанным биологическим базисом. Примеры таких работ существуют как среди сравнительно описательных долговременных индивидуально ориентированных исследований, основанных на анализе связей фоновых показателей иммунокомпетентности, эндокринного статуса, репродуктивного усилия и репродуктивного успеха, так и среди экспериментальных исследований, в которых помимо вышесказанного осуществляются манипуляции с иммунной активностью, гормональным фоном, проводятся поведенческие тесты как в лаборатории, так и в природной обстановке.

Примером первых могут служить недавно опубликованные результаты исследования южноафриканских социальных виверных – сурикат (Smyth et al., 2018). В их семейных кланах поддерживается система доминантных рангов среди самок. Различия в иерархическом статусе среди членов группы связаны с асимметрией в репродуктивных возможностях, морфологии, поведении, коммуникации и физиологии. Сурикаты уникальны еще и тем, что доминирующие самки характеризуются высокой (наибольшей среди других самок) суммарной концентрацией андрогенов (андростендиона и тестостерона). Для изучения связей иерархического статуса, андрагенизированной организации с врожденной иммунокомпетентностью у самок и самок сурикат были использованы прямые показатели состояния врожденного иммунитета – активность комплемента и титры природных антител (Smyth et al., 2018). На этом уникальном виде в природе удалось показать, что, по сравнению с подчиненными особями, доминантные животные имели пониженную способность сыворотки крови к уничтожению бактерий, а у доминантных самок относительно подчиненных наблюдалась пониженная гемолитическая активность комплемента. Независимо от пола или социального статуса особи концентрация андростендиона отрицательно предсказывала иммунный статус. Врожденная иммунокомпетентность по названным показателям не была связана ни с внешним состоянием организма, ни с возрастом, ни с репродуктивной активностью. Оказалось, что доми-

нирующие особи обоих полов отличались иммунодефицитом, что позволяет рассматривать иммуносупрессию в качестве платы за ранг. Андростендион самок сурикат может обуславливать доминирование и репродуктивный успех, и достигается это ценой подавления иммунной функции. Следствием подавления иммунитета является увеличение паразитарной нагрузки. К этому нужно добавить, что у самок сурикат хорошо развиты сигнальные средства передачи информации о статусе доминирования. Все сказанное с учетом уникальности социальной системы вида ставит полученные результаты в ряд убедительных свидетельств валидности ГИГ, несмотря на то, что основаны эти результаты на наблюдениях и анализе связей. Эта работа также показала, что эндокринный механизм регуляции иммунитета не обязательно должен быть опосредован исключительно тестостероном.

Другим примером уже экспериментального подхода, сочетающего манипуляции гормонами, паразитарной нагрузкой или иммунокомпетентностью с оценкой конкурентоспособности самцов (репродуктивного усилия в борьбе за самку и приспособленности (репродуктивного успеха)) могут служить замечательные исследования на рыжей полевке (*Myodes glareolus*), выполненные международным коллективом ученых в Финляндии (Mills et al., 2009, 2010). В этих работах физиологические и поведенческие механизмы, лежащие в основе компромиссов жизненного цикла, были исследованы в условиях, приближенных к естественным. Сначала исследовали эффект тестостерона как физиологического медиатора компромисса между воспроизводством и выживанием (Mills et al., 2009). Самки рыжих полевок в состоянии послеродового эструса предпочитают доминантных самцов, выбирая их мочу (Kruczek, 1997), а препуциальные железы самцов являются тестостерон-зависимыми органами; их секрет привлекает самок (Radwan et al., 2006). У самцов полевок в первом поколении лабораторного разведения определяли фоновый уровень тестостерона; половине из них вшивали имплант с тестостероном, другой половине – плацебо. Доминантный статус самцов оценивали по их успеху в спариваниях с эстральными самками. Иммунокомпетентность самцов определяли по двум показателям гуморального иммунитета – специфическому иммунному ответу на бычий альбумин и по природному иммуноглобулину G (неспецифическая защита организма до иммунизации чужеродным антигеном). Затем был проведен двухфакторный полевой эксперимент в 25 уличных вольерах по 0.2 га каждый, куда помещали четырех самцов – двух с низким и высоким естественным уровнем тестостерона и двух с тестостероновым имплантом и плацебо. К каждой группе самцов подсаживали по шесть уже рожавших самок.

Репродуктивный успех самцов оценивали по ДНК родителей и детенышей; беременных самок отлавливали и переносили для рождения детенышей в лабораторию. Эксперименты показали, что самцы с естественно высоким уровнем тестостерона имели более высокий социальный статус (доминирование в условиях лаборатории), большую мобильность в природе (расстояние между точками отлова) в сравнении с самцами с низким уровнем тестостерона. Влияние тестостерона на иммунный ответ также было группоспецифичным; тестостероновые импланты снижали уровень иммунореактивности на бычий альбумин. Экзогенный тестостерон повышал социальный статус, площадь поиска партнера (полигон по точкам отловов), мобильность и репродуктивный успех (число рожденных детенышей). Авторы интерпретировали полученные результаты в терминах платы и выигрыша (иммуносупрессия как плата за репродуктивный успех, опосредованный тестостероном), но возможно и другое объяснение – существование разных поведенческих стратегий и дифференцированная чувствительность поведенческих стратегий к тестостерону. В этом же исследовании было показано, что уровни циркулирующего тестостерона наследуются. Следовательно, как считают авторы, самки полевков могли получать косвенные генетические выгоды от спаривания с самцами – носителями “хороших генов”, ориентируясь на сигналы об их доминантности.

В другой серии аналогичных по постановке экспериментов на рыжих полевках эта же группа исследователей изучала приспособленность (fitness) предварительно искусственно отселектированных в двух поколениях (P и F1) самцов рыжих полевков на низкую (Н) и высокую (В) иммунокомпетентность по тем же показателям состояния гуморального иммунитета (общий иммуноглобулин G и антитела к бычьему иммуноглобулину), а также по показателю состояния клеточного иммунитета (кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа на фитогемагглютинин). Предварительно была подтверждена хорошая наследуемость иммунологических показателей, причем результаты селекции влияли на уровень циркулирующего тестостерона. Репродуктивное усилие оценивали по агрессивному доминированию и презиготическому репродуктивному успеху в лабораторных тестах. Полевой двухфакторный эксперимент был проведен в 14 уличных вольерах площадью по 0.2 га каждый. В течение года в вольерах контролировали смертность и репродуктивный успех самцов с помощью анализа ДНК родителей и потомков. В каждый из вольеров помещали по 8 самцов и 8 самок полевков после предварительной лабораторной подготовки, причем вольеры были сгруппированы следующим образом: 1) группа с преобладанием самцов с высокой им-

мунокомпетентностью (6В : 2Н) и отсутствием паразитарной нагрузки; 2) группа самцов с преобладанием самцов с низкой иммунокомпетентностью (6Н : 2В) и паразитарной нагрузкой; 3) группа самцов 6В : 2Н с паразитами и 4) группа самцов 6Н : 2В, свободных от паразитов. Авторам удалось убедительно показать, что компромисс между репродуктивным усилием и выживанием опосредован иммунокомпетентностью и паразитами. Оказалось, что в уличном эксперименте в условиях отсутствия паразитарной нагрузки (т.е. гандикапа, опосредованного тестостероном) репродуктивное усилие было высоким у низкоиммунных и низким у высокоиммунных самцов, а смертность в этих группах значимо не отличалась. При этом приспособленность, которую оценивали через успех размножения в природе, была ниже у высокоиммунных самцов. Однако в условиях паразитарной нагрузки приспособленность у низкоиммунных и высокоиммунных самцов оказалась сходной. У первых это было обусловлено высоким репродуктивным усилием и высокой смертностью, а у вторых – низким репродуктивным усилием и низкой смертностью. Это означает, что самки могли получать косвенные генетические выгоды, спариваясь с самцом, генетически устойчивым к заболеваниям, либо с самцом с высоким репродуктивным усилием. Отсутствие сочетания выгод того и другого опосредовано трейдоффом между иммунокомпетентностью и тестостероном. Это замечательное исследование показало, что иммунный ответ генетически обусловлен и вариативен, физиологически связан с тестостероном и, таким образом, может обуславливать генетическую изменчивость подверженных половому отбору признаков.

Весьма перспективным для тестирования ГИГ и смежных с ней гипотез является экспериментальный подход, в котором моделируется интенсивность полового отбора. Такие экспериментальные модели используются в работах с насекомыми (Lieshout et al., 2014; Syed et al., 2020), но могут быть применены и к позвоночным животным (рыбы и грызуны). Например, на жуках *Callosobruchus maculatus* интенсивность полового отбора моделировали последовательной селекцией в ряду поколений в двух линиях со смещенным в сторону самцов или самок соотношением полов (80 самцов и 40 самок, 40 самцов и 80 самок). Предполагалось, что интенсивность полового отбора выше в линии с соотношением полов, смещенным в сторону преобладания самцов. Манипулирование интенсивностью полового отбора показало, что интенсивный отбор в отношении важных при копуляции морфологических признаков и соответствующего репродуктивного поведения ведет к снижению иммунокомпетентности как у самцов, так и у самок. Авторы интерпретируют это как свидетельство увеличения затрат,

связанных с репродукцией при интенсивном отборе половых признаков. Эти результаты подчеркивают, что репродуктивные стратегии как самцов, так и самок формируются за счет взаимодействия между фенотипической пластичностью и генетическими механизмами экспрессии половых признаков.

Последние годы ознаменовались поиском решения проблемы иммунного гандикапа на уровне молекулярных процессов в клетке (Koch et al., 2017). Послужит ли внимание последних лет к митохондриальным биохимическим траекториям ключом к пониманию сложной системы связей между половыми стероидами, физическим состоянием особи и иммунными функциями, и позволит ли это решить проблему нечестного сигнала и иммунного гандикапа как способа его исключения, покажет время. Акцент на внутриклеточные биохимические процессы переключает внимание исследователя с организменного на клеточный уровень. Учет внутриклеточных процессов, безусловно, расширяет наше понимание взаимосвязанности и взаимообусловленности физиологических процессов в организме, но не следует забывать и то, что половой отбор действует на уровне организма. Выбирающую партнера самку (если она действительно выбирает) «интересуют» именно внешние черты или особенности поведения самца, которые являются прямыми либо косвенными индикаторами его приспособленности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие почти три десятилетия ГИГ была конкретизирована по разным направлениям (Westneat, Birkhead, 1998; Buchanan, 2000; Møller et al., 2000; Alonso-Alvarez et al., 2008; Hill, 2014, и др.). Была подтверждена в общем виде ее работоспособность (Voonekamp et al., 2008; Foo et al., 2017). ГИГ выигрывает по результатам проверок по сравнению с другими предложенными объяснениями (Newhouse, Vernasco, 2019). Часто ГИГ ставится в вину, что ей не удается в общем виде объяснить, за счет чего украшения (проксимальный механизм) могут служить честным показателем здоровья; в частности, она не может объяснить орнаменты, экспрессия которых не регулируется тестостероном (Kimball, Ligon, 1999), и тот факт, что тестостерон не является универсальным иммуносупрессором (Ros et al., 1997; Hasselquist et al., 1999; Peters, 2000; Lindstrom et al., 2001; Roberts et al., 2004). Тем не менее именно благодаря ГИГ, стимулировавшей многочисленные исследования, отчетливо обозначилась дифференцированная роль половых стероидных гормонов в отношении иммунных функций, в развитии и экспрессии многих орнаментов и демонстраций. По сей день ГИГ остается ведущей в непрекращающихся дискуссиях о том, в какой

мере качество орнаментов и демонстраций может честно информировать самку о здоровье партнера. Полученные результаты в целом свидетельствуют в пользу существования такой сигнальной функции ВПП. Вопрос в том, насколько такие сигналы универсальны.

Недавно пробудившийся интерес среди эволюционных биологов и эволюционных экологов к молекулярным механизмам, обуславливающим сложную взаимосвязь физиологических процессов в организме, и привлечение огромных достижений из области биомедицинских наук несомненно позитивен и заставляет экологов задуматься о том, насколько сложной и взаимообусловленной является система корреляций физиологических функций в организме, внешним проявлением которой является экспрессия ВПП.

ГИГ и смежные с ней гипотезы акцентируют внимание на непрямым выгодах, которые извлекает самка при выборе полового партнера (устойчивость к болезням, хорошие гены), результаты которого оцениваются через приспособленность следующего поколения (*indirect mate choice*). Как эволюционная гипотеза, ГИГ рассматривает лишь один из нескольких возможных сценариев эволюции ВПП, предлагая физиологический механизм в качестве объяснения. Варианты выбора партнера самкой на самом деле гораздо шире схемы, предлагаемой ГИГ. Предпочтение самкой орнамента самца может быть результатом прямых выгод, например, если ВПП отражают способность самца обеспечивать такие непосредственно доступные самке преимущества, как качественная территория, доступность корма или защита от хищника (Møller, Jennions, 2001). Выбор самкой партнера может также отражать результат противодействия прямому ущербу, обусловленному поведением самца (Rogovin et al., 2017); в ряде исследований показано, что самка оказывает предпочтение самцам с меньшей экспрессией ВПП (Arnqvist, Rowe, 2005). Предпочтение самкой украшения самца может изначально развиваться под действием естественного отбора по причинам, не связанным с половым отбором, например в связи с добыванием пищи или избеганием хищников (Ryan, 1998; Endler, Basolo, 1998). Такой путь известен под названием сенсорного сдвига (*sensory bias*; Andersson, Simmons, 2006) или перцептивного влияния (*perceptive bias*; Ryan, Cummings, 2013). Брачные предпочтения среди сородичей (например, выбор партнера) часто зависят от перцептивных особенностей, которые развивались в других контекстах. Эти перцептивные адаптации и ограничения, влияющие на выбор, во многих случаях приносят прямые выгоды и не должны быть дорогостоящими для самок (Ryan, Cummings, 2013). Еще одно направление выбора партнера основано на механизме генетической совместимости, который предполагает выгоды от

выбора партнера с аллелями, комплементарными или расширяющими геном выбирающей самки (Tregenza, Wedell, 2000; Colegrave et al., 2002; Mays, Hill, 2004; Neff, Pitcher, 2005; Roberts, Little, 2008, и др.). Пример этому дает комплекс генов гистосовместимости (ГКГ); преимущество от совместимости аллелей ГКГ может объяснять причину множественных спариваний (Penn, Potts, 1999; Tregenza, Wedell, 2000; Kamiya et al., 2014; Winternitz et al., 2017). Эти механизмы взаимосовместимы и могут действовать одновременно или сменять друг друга во времени, что делает эволюцию брачных предпочтений и ВПП проблемой множественной причинности (Andersson, Simmons, 2006).

В рассмотренных выше случаях речь шла о межполовом отборе, т.е. выборе самца самкой. Но многие ВПП формируются под действие естественного отбора как результат конкуренции самцов. Межполовой и внутривидовой отбор могут действовать независимо или совместно усиливая друг друга, либо в противоположных направлениях (Hunt et al., 2009).

Все сказанное делает ГИГ частной гипотезой, объясняющей лишь один из возможных сценариев действия полового отбора. Почему же все-таки до сих пор ГИГ пользуется таким авторитетом? Возможно, это связано с тем, что ГИГ — это гипотеза о проксимальном механизме, частично переключившая внимание из области ультимативных объяснений адаптивной эволюции в область функциональных проксимальных объяснений, дающих ответ на вопрос, как это работает? Но ГИГ не просто переключила внимание и привлекла специалистов из другой области знания, а соединила чисто эволюционную проблематику с исследованиями функциональных физиологических механизмов.

За прошедшие 28 лет существования ГИГ подтвердила свою актуальность как работоспособная гипотеза. Может ли она служить объяснительной панацеей на все случаи? Конечно же, нет. В биологии, в особенности когда уровень рассмотрения явлений касается систем высшего уровня организации, универсальных решений вообще крайне мало.

Авторы признательны профессору М.П. Мошкину за ценные замечания, позволившие улучшить статью. Работа выполнена в соответствии с планом НИР ИПЭЭ РАН, тема “Экология организмов и сообществ”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Васильева Н.Ю., Шекарова О.Н., Хруцова А.М., Роговин К.А., 2017. Выбор полового партнера самкой, конкуренция самцов и половые признаки. Экспериментальное исследование направленности механизмов полового отбора у хомячка Кэмпбелла

(*Phodopus campbelli* Thomas 1905) // Журн. общ. биологии. Т. 78. № 2. С. 14–31.

Лохмиллер Р.Л., Мошкин М.П., 1999. Экологические факторы и адаптивная значимость изменчивости иммунитета мелких млекопитающих // Сиб. экол. журн. Т. 1. С. 37–58.

Паевский В.А., 2020. Половая структура и поло-специфическая выживаемость в популяциях птиц (обзор) // Журн. общ. биологии. Т. 81. № 4. С. 272–284.

Роговин К.А., Хруцова А.М., Шекарова О.Н., Бушуев А.В., Соколова О.В., Васильева Н.Ю., 2014. Имунокомпетентность и репродуктивные качества самцов хомячка Кэмпбелла, селекционированных на низкий и высокий гуморальный иммунный ответ на эритроциты барана (SRBC). К проверке гипотезы “иммунного гандикапа” // Журн. общ. биологии. Т. 75. № 5. С. 372–384.

Розен Б.Б., 1994. Основы эндокринологии. М.: Изд-во МГУ. 384 с.

Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д., 2000. Иммунология. М.: Мир. 592 с.

Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., 2014. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 319 p.

Ajayi A.A.L., Mathur R., Halushka P.V., 1995. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses // Circulation. V. 91. P. 2742–2747.

Albery G.F., Becker D.J., Kenyon F., Nussey D.H., Pemberton J.M., 2019. The fine-scale landscape of immunity and parasitism in a wild ungulate population // Integr. Comp. Biol. V. 59. № 5. P. 1165–1175.

Alonso-Alvarez C., Bertrand S., Faivre B., Chastel O., Sorci G., 2007. Testosterone and oxidative stress: The oxidation handicap hypothesis // Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci. V. 274. P. 819–825.

Alonso-Alvarez C., Perez-Rodriguez L., Mateo R., Chastel O., Viñuela J., 2008. The oxidation handicap hypothesis and the carotenoid allocation trade-off // J. Evol. Biol. V. 21. P. 1789–1797.

Altuwajri S., Chuang K.H., Lai K.P., Lai J.J., Lin H.Y. et al., 2009. Susceptibility to autoimmunity and B cell resistance to apoptosis in mice lacking androgen receptor in B cells // Mol. Endocrinol. V. 23. P. 444–453.

Anders S.M., van, 2010. Gonadal steroids and salivary IgA in healthy young women and men // Am. J. Hum. Biol. V. 22. P. 348–352.

Andersson M., Simmons L.W., 2006. Sexual selection and mate choice // Trends Ecol. Evol. V. 21. № 6. P. 296–302.

Archer J., Carré J.M., 2016. Testosterone and aggression // The Social Psychology of Aggression and Violence. Frontiers of Social Psychology series / Ed. Bushman B. N.-Y.: Psychology Press. P. 90–104.

Ardia D.R., Broughton D.R., Gleicher M.J., 2010. Short-term exposure to testosterone propionate leads to rapid bill color and dominance changes in zebra finches // Horm. Behav. V. 58. № 3. P. 526–532.

Arnocky S., Hodges-Simeon C.R., Ouellette D., Graham A., 2018. Do men with more masculine voices have better immunocompetence? // Evol. Hum. Behav. V. 39. № 6. P. 602–610.

- Arnqvist G., Rowe L.*, 2005. Sexual Conflict. New Jersey: Princeton Univ. Press. 365 p.
- Arnqvist G., Wooster D.*, 1995. Meta-analysis: Synthesizing research findings in ecology and evolution // *Trends Ecol. Evol.* V. 10. P. 236–240.
- Audet J.-N., Ducatez S., Lefebvre L.*, 2015. The town bird and the country bird: Problem solving and immunocompetence vary with urbanization // *Behav. Ecol.* V. 27. № 2. P. 637–644.
- Bajpai P., Koc E., Sonpavde G., Singh R., Singh K.K.*, 2019. Mitochondrial localization, import, and mitochondrial function of the androgen receptor // *J. Biol. Chem.* V. 294. № 16. P. 6621–6634.
- Baldo S., Menzies D.J., Guindre-Parker S., Gilchrist H.G., Love O.P.*, 2015. The oxidative cost of acoustic signals: Examining steroid versus aerobic activity hypotheses in a wild bird // *Ethology.* V. 121. P. 1081–1090.
- Bartos L., Bubenik G.A., Kuzmova E.*, 2012. Endocrine relationships between rank-related behavior and antler growth in deer // *Front. Biosci.* V. 4. P. 1111–1126.
- Baugh A.T., Senft R.A., Firke M., Lauder A., Schroeder J. et al.*, 2017. Risk-averse personalities have a systemically potentiated neuroendocrine stress axis: A multilevel experiment in *Parus major* // *Horm. Behav.* V. 93. P. 99–108.
- Bernal X.E., Rand A.S., Ryan M.J.*, 2007. Sexual differences in the behavioral response of túngara frogs, *Physalasmus pustulosus*, to cues associated with increased predation risk // *Ethology.* V. 113. P. 755–763.
- Bielby J., Fisher M.C., Clare F.C., Rosa G.M., Garner T.W.J.*, 2015. Host species vary in infection probability, sub-lethal effects and costs of immune response when exposed to an amphibian parasite // *Sci. Rep.* V. 5. № 1. P. 1–8.
- Blount J.D., Metcalfe N.B., Birkhead T.R., Surai P.F.*, 2003. Carotenoid modulation of immune function and sexual attractiveness in zebra finches // *Science.* V. 300. № 5616. P. 125–127.
- Boonekamp J.J., Ros A.H.F., Verhulst S.*, 2008. Immune activation suppresses plasma testosterone level: A meta-analysis // *Biol. Lett.* V. 4. № 6. P. 741–744.
- Borgia G.*, 1979. Sexual selection and the evolution of mating systems // *Sexual Selection and Reproductive Competition in Insects* / Eds Blum M.S., Blum N.A. N.-Y.: Academic Press. P. 19–80.
- Bortolotti G.R., Mougeot F., Martinez-Padilla J., Webster L.M., Piartney S.B.*, 2009. Physiological stress mediates the honesty of social signals // *PLoS One.* V. 4. P. e4983.
- Bose H.S., Lingappa V.R., Miller W.L.*, 2002. Rapid regulation of steroidogenesis by mitochondrial protein import // *Nature.* V. 417. P. 87–91.
- Braude S., Tang-Martinez Z., Taylor G.T.*, 1999. Stress, testosterone, and the immunoredistribution hypothesis // *Behav. Ecol.* V. 10. P. 345–350.
- Brush A.H.*, 1990. Metabolism of carotenoid pigments in birds // *FASEB J.* V. 4. P. 2969–2977.
- Buchanan K.L.*, 2000. Stress and the evolution of condition-dependent signals // *Trends Ecol. Evol.* V. 15. P. 156–160.
- Buchanan K.L., Evans M.R., Goldsmith A.R., Bryant D.M., Rowe L.V.*, 2001. Testosterone influences basal metabolic rate in male house sparrows: A new cost of dominance signalling? // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci.* V. 268. P. 1337–1344.
- Buck C.L., Barnes B.M.*, 2003. Androgen in free-living arctic ground squirrels: Seasonal changes and influence of staged male–male aggressive encounters // *Horm. Behav.* V. 43. P. 318–326.
- Budischak S.A., O'Neal D., Jolles A.E., Ezenwa V.O.*, 2018. Differential host responses to parasitism shape divergent fitness costs of infection // *Func. Ecol.* V. 32. № 2. P. 324–333.
- Bullock S.*, 1999. Jumping to bold conclusions // *Adapt. Behav.* V. 7. № 1. P. 129–134.
- Burger H.G.*, 2002. Androgen production in women // *Fertil. Steril.* V. 77. Suppl. 4. P. S3–S5.
- Calsbeek R., Bonneaud C., Smith T.B.*, 2008. Differential fitness effects of immunocompetence and neighbourhood density in alternative female lizard morphs // *J. Anim. Ecol.* V. 77. № 1. P. 103–109.
- Cao A.T., Yao S., Gong B., Elson C.O., Cong Y.*, 2012. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis // *J. Immunol.* V. 189. P. 4666–4673.
- Carré J.M., Archer J.*, 2018. Testosterone and human behavior: The role of individual and contextual variables // *Curr. Opin. Psychol.* V. 19. P. 149–153.
- Casagrande S., Costantini D., Groothuis T.G.G.*, 2012. Interaction between sexual steroids and 342 immune response in affecting oxidative status of birds // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* V. 163. P. 296–301.
- Cavigelli S.A., Pereira M.E.*, 2000. Mating season aggression and fecal testosterone levels in male ring-tailed lemurs (*Lemur catta*) // *Horm. Behav.* V. 37. P. 246–255.
- Cecarini V., Gee J., Fioretti E., Amici M., Angeletti M. et al.*, 2007. Protein oxidation and cellular homeostasis: Emphasis on metabolism // *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1773. P. 93–104.
- Celec P., Ostatníková D., Hodosy J.*, 2015. On the effects of testosterone on brain behavioral functions // *Front. Neurosci.* V. 9. P. 12.
- Chand D., Lovejoy D.A.*, 2011. Stress and reproduction: Controversies and challenges // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 171. № 3. P. 253–257.
- Chen W., Beck I., Schober W., Brockow K., Effner R. et al.*, 2010. Human mast cells express androgen receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents // *Exp. Dermatol.* V. 19. P. 302–304.
- Cheng A., Hou Y., Mattson M.P.*, 2010. Mitochondria and neuroplasticity // *ASN Neuro.* V. 2. P. e00045.
- Chichinadze K., Chichinadze N.*, 2008. Stress-induced increase of testosterone: Contributions of social status and sympathetic reactivity // *Physiol. Behav.* V. 94. № 4. P. 595–603.
- Clutton-Brock T.H., Kavita I.*, 2006. Paternity loss in contrasting mammalian societies // *Biol. Lett.* V. 2. P. 513–516.
- Cohn D.A.*, 1979. High sensitivity to androgen as a contributing factor in sex differences in the immune response // *Arthritis Rheum.* V. 22. № 11. P. 1217–1233.
- Colegrave N., Kotiaho J.S., Tomkins J.L.*, 2002. Mate choice or polyandry: Reconciling genetic compatibility and



- good genes sexual selection // *Evol. Ecol. Res.* V. 4. P. 911–917.
- Cooper M.D., Alder M.N., 2006. The evolution of adaptive immune systems // *Cell*. V. 124. P. 815–822.
- Cooper H., Hedges L.V., Valentine J.C., eds., 2019. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis*. 3rd ed. N.-Y.: Russell Sage Foundation. 555 p.
- Corrales J.J., Almeida M., Miralles J.M., Orfao A., 2009. Persistence of androgenic effects on the production of proinflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells after withdrawal of testosterone treatment in aging type 2 diabetic men with partial androgen deficiency // *Fertil. Steril.* V. 92. P. 311–319.
- Costantini D., 2014. *Oxidative Stress and Hormesis in Evolutionary Ecology and Physiology. A Marriage Between Mechanistic and Evolutionary Approaches*. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag. 348 p.
- Cox R.M., Cox C.L., McGlothlin J.W., Card D.C., Andrew A.L., Castoe T.A., 2017. Hormonally mediated increases in sex-biased gene expression accompany the breakdown of between-sex genetic correlations in a sexually dimorphic lizard // *Am. Nat.* V. 189. P. 315–332.
- Creel S., 2001. Social dominance and stress hormones // *Trends Ecol. Evol.* V. 16. № 9. P. 491–497.
- Creel S., Dantzer B., Goymann W., Rubenstein D.R., 2013. The ecology of stress: Effects of the social environment // *Funct. Ecol.* V. 27. № 1. P. 66–80.
- Dapper A.L., Baugh A.T., Ryan M.J., 2011. The sounds of silence as an alarm cue in túngara frogs // *Biotropica*. V. 43. P. 380–385.
- Demonacos C.V., Karayanni N., Hatzoglou E., Tsiroyiotis C., Spandidos D.A., Sekeris C.E., 1996. Mitochondrial genes as sites of primary action of steroid hormones // *Steroids*. V. 61. № 4. P. 226–232.
- Ditchkoff S.S., Lochmiller R.L., Masters R.E., Hooper S.R., Van Den Bussche R.A., 2001. Major-histocompatibility-complex-associated variation in secondary sexual traits of white tailed deer (*Odocoileus virginianus*): Evidence for good-genes advertisement // *Evolution*. V. 55. P. 616–625.
- Dohle G.R., Smit M., Weber R.F., 2003. Androgens and male fertility // *World J. Urol.* V. 21. P. 341–345.
- Douglas H.D. 3rd, Kitaysky A.S., Kitaiskaia E.V., Maccormick A., Kelly A., 2009. Size of ornament is negatively correlated with baseline corticosterone in males of a socially monogamous colonial seabird // *J. Comp. Physiol. B*. V. 179. P. 297–304.
- Du J., Wang Y., Hunter R., Wei Y., Blumenthal R. et al., 2009. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 106. P. 3543–3548.
- Egger M., Smith G.D., Altman D.G., eds., 2001. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd ed. L.: BMJ. 475 p.
- Endler J.A., Basolo A.L., 1998. Sensory ecology, receiver biases and sexual selection // *Trends Ecol. Evol.* V. 13. P. 415–420.
- Enstrom D.A., Ketterson E.D., Nolan V., Jr., 1997. Testosterone and mate choice in the dark-eyed junco // *Anim. Behav.* V. 54. P. 1135–1146.
- Eshel I., Volovik I., Sansone E., 2000. On Fisher–Zahavi's handicapped sexy son // *Evol. Ecol. Res.* V. 2. P. 509–523.
- Evans M.R., Goldsmith A.R., Norris S.R., 2000. The effects of testosterone on antibody production and plumage coloration in male house sparrows (*Passer domesticus*) // *Behav. Ecol. Sociobiol.* V. 47. P. 156–163.
- Fisher R.A., 1915. The evolution of sexual preference // *Eugenics Rev.* V. 7. № 3. P. 184–192.
- Fisher R.A., 1930. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford: Clarendon Press. 272 p.
- Fitze P.S., Cote J., San-Jose L.M., Meylan S., Isaksson C. et al., 2009. Carotenoid-based colours reflect the stress response in the common lizard // *PLoS One*. V. 4. P. e5111.
- Folstad I., Karter A.J., 1992. Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap // *Am. Nat.* V. 139. № 3. P. 603–622.
- Foo Y.Z., Nakagawa S., Rhodes G., Simmons L.W., 2017. The effects of sex hormones on immune function: A meta-analysis // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* V. 92. № 1. P. 551–571.
- Gaigher A., Burri R., San-Jose L.M., Roulin A., Fumagalli L., 2019. Lack of statistical power as a major limitation in understanding MHC-mediated immunocompetence in wild vertebrate populations // *Mol. Ecol.* V. 28. № 23. P. 5115–5132.
- Gao J., Liu S., Zhang Y., Yang Y., Yuan C. et al., 2015. Effects of 17  $\alpha$ -methyltestosterone on transcriptome, gonadal histology and sex steroid hormones in rare minnow *Gobiocypris rarus* // *Comp. Biochem. Physiol. D. Genom. Proteom.* V. 15. P. 20–27.
- Gavrilova-Jordan L.P., Price T.M., 2007. Actions of steroids in mitochondria // *Semin. Reprod. Med.* V. 25. P. 154–164.
- Ge R., Johnson J.D., Cobine P.A., McGraw K.J., Garcia R., Hill G.E., 2015. High concentrations of ketocarotenoids in hepatic mitochondria of *Haemorrhous mexicanus* // *Physiol. Biochem. Zool.* V. 88. P. 444–450.
- Getty T., 2002. Signalling health versus parasites // *Am. Nat.* V. 159. P. 363–371.
- Getty T., 2006. Sexually selected signals are not similar to sports handicaps // *Trends Ecol. Evol.* V. 21. № 2. P. 83–88.
- Girón-González J.A., Moral F.J., Elvira J., García-Gil D., Guerrero F. et al., 2000. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women // *Eur. J. Endocrinol.* V. 143. P. 31–36.
- Glasper E.R., Devries A.C., 2005. Social structure influences effects of pair-housing on wound healing // *Brain Behav. Immun.* V. 19. P. 61–68.
- Grafen A., 1990a. Biological signals as handicaps // *J. Theor. Biol.* V. 144. № 4. P. 517–546.
- Grafen A., 1990b. Sexual selection unhandicapped by the Fisher process // *J. Theor. Biol.* V. 144. № 4. P. 473–516.
- Grossman C.J., 1990. Are there underlying immune-neuroendocrine interactions responsible for immunological sexual dimorphism? // *Progr. Neuroendocrinimmunol.* V. 3. P. 75–82.
- Gurevitch J., Hedges L.V., 1999. Statistical issues in ecological meta-analyses // *Ecology*. V. 80. P. 1142–1149.
- Hadfield J. D., Nakagawa S., 2010. General quantitative genetic methods for comparative biology: Phylogenies, taxonomies and multi-trait models for continuous and

- categorical characters // *J. Evol. Biol.* V. 23. P. 494–508.
- Hamilton W., Zuk M., 1982. Heritable true fitness and bright birds: A role for parasites? // *Science*. V. 218. № 4570. P. 384–387.
- Hardy M.P., Sottas C.M., Ge R., McKittrick C.R., Tamashiro K.L. et al., 2002. Trends of reproductive hormones in male rats during psychosocial stress: Role of glucocorticoid metabolism in behavioral dominance // *Biol. Reprod.* V. 67. № 6. P. 1750–1755.
- Hasselquist D., 2007. Comparative immunoeology in birds: Hypotheses and tests // *J. Ornithol.* V. 148. P. S571–S582.
- Hasselquist D., Nilsson J.-Å., 2012. Physiological mechanisms mediating costs of immune responses: What can we learn from studies of birds? // *Anim. Behav.* V. 83. № 6. P. 1303–1312.
- Hasselquist D., Marsh J.A., Sherman P.W., Wingfield J.C., 1999. Is avian humoral immunocompetence suppressed by testosterone? // *Behav. Ecol. Sociobiol.* V. 45. P. 167–175.
- Hau M., 2007. Regulation of male traits by testosterone: Implications for the evolution of vertebrate life histories // *Bioessays*. V. 29. № 2. P. 133–144.
- Hedges L., Olkin I., 1985. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. N.-Y.: Academic Press. 75 p.
- Hepworth M.R., Hardman M.J., Grecnis R.K., 2010. The role of sex hormones in the development of Th2 immunity in a gender-biased model of *Trichuris muris* infection // *Eur. J. Immunol.* V. 40. P. 406–416.
- Hill G.E., 2011. Condition-dependent traits as signals of the functionality of vital cellular processes // *Ecol. Lett.* V. 14. P. 625–634.
- Hill G.E., 2014. Cellular respiration: The nexus of stress, condition, and ornamentation // *Integr. Comp. Biol.* V. 54. P. 645–657.
- Hill G.E., Johnson J.D., 2012. The vitamin A-redox hypothesis: A biochemical basis for honest signaling via carotenoid pigmentation // *Am. Nat.* V. 180. P. E127–E150.
- Hill G.E., Montgomerie R., Roeder C., Boag P., 1994. Sexual selection and cuckoldry in a monogamous songbird: Implications for sexual selection theory // *Behav. Ecol. Sociobiol.* V. 35. № 3. P. 193–199.
- Hodges-Simeon C.R., Gurven M., Gaulin S.J.C., 2015. The low male voice is a costly signal of phenotypic quality among Bolivian adolescents // *Evol. Hum. Behav.* V. 36. № 4. P. 294–302.
- Hodges-Simeon C.R., Asif S., Gurven M., Blackwell A.D., Gaulin S.J., 2019. Testosterone is positively and estradiol negatively associated with mucosal immunity in Amazonian adolescents // *Am. J. Hum. Biol.* V. 31. № 5. P. e23284.
- Hoogenboom M.O., Metcalfe N.B., Groothuis T.G.G., Vries B., de Costantini D., 2012. Relationship between oxidative stress and circulating testosterone and cortisol in pre-spawning female brown trout // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* V. 163. P. 379–387.
- Hunt J., Breuker C.J., Sadowski J.A., Moore A.J., 2009. Male–male competition, female mate choice and their interaction: Determining total sexual selection // *J. Evol. Biol.* V. 22. № 1. P. 13–26.
- Husak J.F., Moore I.T., 2008. Stress hormones and mate choice // *Trends Ecol. Evol.* V. 23. P. 532–534.
- Ioannidis J.P., 2010. Meta-research: The art of getting it wrong // *Res. Synth. Methods*. V. 3. P. 169–184.
- Isaksson C., While G., McEvoy J., Crommenacker J., van de Olsson M. et al., 2011. Aggression, but not testosterone, is associated to oxidative status in a free-living vertebrate // *Behaviour*. V. 148. P. 713–731.
- Jacobson J.D., Ansari M.A., 2004. Immunomodulatory actions of gonadal steroids may be mediated by gonadotropin-releasing hormone // *Endocrinology*. V. 145. № 1. P. 330–336.
- Jastroch M., Divakaruni A.S., Mookerjee S., Treberg J.R., Brand M.D., 2010. Mitochondrial proton and electron leaks // *Essays Biochem.* V. 47. P. 53–67.
- Ježek P., Hlavatá L., 2005. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* V. 37. P. 2478–2503.
- Johnson J.D., Hill G.E., 2013. Is carotenoid ornamentation linked to the innermitochondria membrane potential? A hypothesis for the maintenance of signal honesty // *Biochimie*. V. 95. P. 436–444.
- Kamiya T., O'Dwyer K., Westerdahl H., Senior A., Nakagawa S., 2014. A quantitative review of MHC-based mating preference: The role of diversity and dissimilarity // *Mol. Ecol.* V. 23. № 21. P. 5151–5163.
- Kandrik M., Hahn A.C., Han C., Wincenciak J., Fisher C.I. et al., 2017. Does the interaction between cortisol and testosterone predict men's facial attractiveness? // *Adapt. Hum. Behav. Physiol.* V. 3. № 4. P. 275–281.
- Ketterson E.D., Nolan V., Jr., 1999. Adaptation, exaptation, and constraint: A hormonal perspective // *Am. Nat.* V. 154. P. S4–S25.
- Ketterson E.D., Nolan V., Jr., Wolf L., Ziegenfus C., 1992. Testosterone and avian life histories: Effects of experimentally elevated testosterone on behavior and correlates of fitness in the dark-eyed junco (*Junco hyemalis*) // *Am. Nat.* V. 140. P. 980–999.
- Ketterson E.D., Nolan V., Cawthorn J.M., Parker P.G., Ziegenfus C., 1996. Phenotypic engineering: Using hormones to explore the mechanistic and functional bases of phenotypic variation in nature // *Am. Nat.* V. 138. № 1. P. 70–86.
- Kimball R.T., Ligon J.D., 1999. Evolution of avian plumage dichromatism from a proximate perspective // *Am. Nat.* V. 154. № 2. P. 182–193.
- Kirkpatrick M., Ryan M.J., 1991. The evolution of mating preferences and the paradox of the lek // *Nature*. V. 350. P. 33–38.
- Kissick H.T., Sanda M.G., Dunn L.K., Pellegrini K.L., On S.T. et al., 2014. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 111. P. 9887–9892.
- Klein S.L., 2000. The effect of hormones on sex differences in infection: From genes to behaviour // *Neurosci. Behav. Rev.* V. 24. P. 627–638.
- Klein S.L., Nelson R.J., 1998. Adaptive immune responses are linked to the mating system of arvicoline rodents // *Am. Nat.* V. 151. № 1. P. 59–67.
- Koch R.E., Josefson C.C., Hill G.E., 2017. Mitochondrial function, ornamentation, and immunocompetence // *Biol. Rev.* V. 92. № 3. P. 1459–1474.
- Koh Y.T., Gray A., Higgins S.A., Hubby B., Kast W.M., 2009. Androgen ablation augments prostate cancer vaccine im-

- munogenicity only when applied after immunization // *Prostate*. V. 69. P. 571–584.
- Kokko H.*, 2015. Cuckoldry (human and nonhuman) // *The International Encyclopedia of Human Sexuality*. V. 3 / Eds Whelehan P., Bolin A. N.-Y.: John Wiley & Sons. P. 1–2.
- Kokko H., Brooks R., Jennions M.D., Morley J.*, 2003. The evolution of mate choice and mating biases // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B*. V. 270. № 1515. P. 653–664.
- Koricheva J., Gurevitch J., Mengersen K., eds.*, 2013. *The Handbook of Meta-Analysis in Ecology and Evolution*. Princeton: Princeton Univ. Press. 497 p.
- Koufali M.-M., Moutsatsou P., Sekeris C.E., Breen K.C.*, 2003. The dynamic localization of the glucocorticoid receptor in rat C6 glioma cell mitochondria // *Mol. Cell. Endocrinol.* V. 209. P. 51–60.
- Kruczek M.*, 1997. Male rank and female choice in the bank vole, *Clethrionomys glareolus* // *Behav. Proc.* V. 40. P. 171–176.
- Ksiazek A., Konarzewski M., Chadzinska M., Cichon M.*, 2003. Costs of immune response in cold-stressed laboratory mice selected for high and low basal metabolism rates // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B*. V. 270. № 1528. P. 2025–2031.
- Kurtz J., Reinhold K., Engqvist L.*, 2000. Immunosuppression under stress: Necessary for condition-dependant signalling // *Trends Ecol. Evol.* V. 15. P. 418–419.
- Lai J.J., Lai K.P., Zeng W., Chuang K.H., Altuwaijri S., Chang C.*, 2012. Androgen receptor influences on body defense system via modulation of innate and adaptive immune systems: Lessons from conditional AR knockout mice // *Am. J. Pathol.* V. 181. № 5. P. 1504–1512.
- Lajeunesse M.J.*, 2010. Achieving synthesis with meta-analysis by combining and comparing all available studies // *Ecology*. V. 91. P. 2561–2564.
- Lane N.*, 2011. The costs of breathing // *Science*. V. 334. P. 184–185.
- Lane N., Martin W.*, 2010. The energetics of genome complexity // *Nature*. V. 467. P. 929–934.
- Leary C.J., Baugh A.T.*, 2020. Glucocorticoids, male sexual signals, and mate choice by females: Implications for sexual selection // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 288. P. 113354.
- Leary C.J., Crocker-Buta S.*, 2018. Rapid effects of elevated stress hormones on male courtship signals suggest a major role for the acute stress response in intra- and intersexual selection // *Func. Ecol.* V. 32. P. 1214–1226.
- Leary C.J., Knapp R.*, 2014. The stress of elaborate male traits: Integrating glucocorticoids with androgen-based models of sexual selection // *Anim. Behav.* V. 89. P. 85–92.
- Lee S.R., Kim H.K., Song I.S., Youm J., Dizon L.A. et al.*, 2013. Glucocorticoids and their receptors: Insights into specific roles in mitochondria // *Progr. Biophys. Mol. Biol.* V. 112. № 1–2. P. 44–54.
- Li S., Li X., Li J., Deng X., Li Y.*, 2007. Inhibition of oxidative-stress-induced platelet aggregation by androgen at physiological levels via its receptor is associated with the reduction of thromboxane A2 release from platelets // *Steroids*. V. 72. P. 875–880.
- Lieshout E., van, McNamara K.B., Simmons L.W.*, 2014. Rapid loss of behavioural plasticity and immunocompetence under intense sexual selection // *Evolution*. V. 68. № 9. P. 2550–2558.
- Lindstrom K.M., Krakower D., Lundstrom J.O., Silverin B.*, 2001. The effects of testosterone on a viral infection in greenfinches (*Carduelis chloris*): An experimental test of the immunocompetence-handicap hypothesis // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B*. V. 268. P. 207–211.
- Litvinova E.A., Goncharova E.P., Zaydman A.M., Zenkova M.A., Moshkin M.P.*, 2010. Female scent signals enhance the resistance of male mice to influenza // *PLoS One*. V. 5. № 3. P. e9473.
- Lopes R.L., Johnson J.D., Toomey M.B.B., Ferreira S.M., Araujo P.M. et al.*, 2016. Genetic basis for red coloration in birds // *Curr. Biol.* V. 26. P. 1–8.
- Lord C., Sekerovic Z., Carrier J.*, 2014. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood // *Pathol. Biol.* V. 62. P. 302–310.
- Lozano G.A.*, 1994. Carotenoids, parasites, and sexual selection // *Oikos*. V. 70. P. 309–311.
- Luetjens C.M., Weinbauer G.F.*, 2012. Chapter 2. Testosterone: Biosynthesis, transport, metabolism and (non-genomic) actions // *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 4th ed. / Eds Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Cambridge: Cambridge Univ Press. P. 15–32.
- Manoli I., Alesci S., Blackman M.R., Su Y.A., Rennert O.M., Chrousos G.P.*, 2007. Mitochondria as key components of the stress response // *Trends Endocrinol. Metabol.* V. 18. P. 190–198.
- Mantalaris A., Panoskaltis N., Sakai Y., Bourne P., Chang C. et al.*, 2001. Localization of androgen receptor expression in human bone marrow // *J. Pathol.* V. 193. P. 361–366.
- Marsh J.A.*, 1996. The integration of the neuroendocrine and immune systems: A marriage of convenience or necessity? // *Poultry Immunology* / Eds Davison T.F., Morris T.R., Payne L.V. Abingdon: Carfax. P. 357–374.
- Martin L.B.*, 2009. Stress and immunity in wild vertebrates: timing is everything // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 163. № 1–2. P. 70–76.
- Martin L.B., Weil Z.M., Nelson R.J.*, 2008. Seasonal changes in vertebrate immune activity: Mediation by physiological trade-offs // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. V. 363. № 1490. P. 321–339.
- Massaad C.A., Klann E.*, 2011. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory // *Antioxid. Redox Signal.* V. 14. P. 2013–2054.
- Mays H.L., Hill G.E.*, 2004. Choosing mates: Good genes versus genes that are a good fit // *Trends Ecol. Evol.* V. 19. P. 554–559.
- McCurdy D.G., Shutler D., Mullie A., Forbes M.R.*, 1998. Sex-biased parasitism of avian hosts: Relations to blood parasite taxon and mating system // *Oikos*. V. 82. № 2. P. 303–312.
- McGlothlin J.W., Jawor J.M., Ketterson E.D.*, 2007. Natural variation in testosterone mediated trade-off between mating effort and parental effort // *Am. Nat.* V. 170. P. 864–875.
- McGlothlin J.W., Jawor J.M., Greives T.J., Castro J.M., Phillips J.L., Ketterson E.D.*, 2008. Hormones and honest signals: Males with larger ornaments elevate testosterone more when challenged // *J. Evol. Biol.* V. 21. P. 39–48.

- McGraw K.J., 2006. Mechanics of carotenoid coloration // *Bird Coloration*. V. 1: Measurements and Mechanisms / Eds Hill G.E., McGraw K.J. Cambridge: Harvard Univ. Press. P. 177–242.
- McGraw K.J., Cohen A.A., Costantini D., Hörak P., 2010. The ecological significance of antioxidants and oxidative stress: A marriage between mechanistic and functional perspectives // *Func. Ecol.* V. 24. P. 947–949.
- Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A., 2001. Biosynthesis and action of neurosteroids // *Brain Res. Rev.* V. 37. P. 3–12.
- Michels G., Hoppe U.C., 2008. Rapid actions of androgens // *Front. Neuroendocrinol.* V. 29. № 2. P. 182–198.
- Mignatti A., Boag B., Cattadori I.M., 2016. Host immunity shapes the impact of climate changes on the dynamics of parasite infections // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 113. № 11. P. 2970–2975.
- Miller W.L., Auchus R.J., 2011. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders // *Endocr. Rev.* V. 32. P. 81–151.
- Mills S.C., Grapputo A., Jokinen I., Koskela E., Mappes T. et al., 2009. Testosterone-mediated effects on fitness-related phenotypic traits and fitness // *Am. Nat.* V. 173. № 4. P. 475–487.
- Mills S.C., Grapputo A., Jokinen I., Koskela E., Mappes T., Poikonen T., 2010. Fitness trade-offs mediated by immunosuppression costs in a small mammal // *Evolution*. V. 64. № 1. P. 166–179.
- Monaghan P., Metcalfe N.B., Torres R., 2009. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: Mechanisms, measurements and interpretation // *Ecol. Lett.* V. 12. P. 75–92.
- Monson C., Forsgren K., Goetz G., Harding L., Swanson P., Young G., 2017. A teleost androgen promotes development of primary ovarian follicles in coho salmon and rapidly alters the ovarian transcriptome // *Biol. Reprod.* V. 97. P. 731–745.
- Moore F.R., Shuker D.M., Dougherty L., 2016. Stress and sexual signaling: A systematic review and meta-analysis // *Behav. Ecol.* V. 27. P. 363–371.
- Moore F.R., Al Dujaili E.A.S., Cornwell R.E., Smith M.J.L., Lawson J.F. et al., 2011. Cues to sex- and stress-hormones in the human male face: Functions of glucocorticoids in the immunocompetence handicap hypothesis // *Horm. Behav.* V. 60. № 3. P. 269–274.
- Moore M.C., Marler C.A., 1987. Effects of testosterone manipulations on nonbreeding season territorial aggression in free living male lizard, *Sceloporus jarrovi* // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 65. P. 225–232.
- Moore S.L., Wilson K., 2002. Parasites as a viability cost of sexual selection in natural populations of mammals // *Science*. V. 297. P. 2015–2018.
- Morava ě., Kozicz T., 2013. Mitochondria and the economy of stress (mal) adaptation // *Neurosci. Biobehav. Rev.* V. 37. P. 668–680.
- Moshkin M.P., Gerlinskaya L.A., Evsikov V.I., 2000. The role of the immune system in behavioral strategies of reproduction // *J. Reprod. Devel.* V. 46. № 6. P. 341–365.
- Moshkin M.P., Potapov M.A., Frolova O.F., Evsikov V.I., 1993. Changes in aggressive behavior, thermoregulation, and endocrine responses in BALB/cLac and C57Bl/6J mice under cold exposure // *Physiol. Behav.* V. 53. № 3. P. 535–538.
- Moshkin M., Gerlinskaya L., Morozova O., Bakhvalova V., Evsikov V., 2002. Behaviour, chemosignals and endocrine functions in male mice infected with tick-borne encephalitis virus // *Psychoneuroendocrinology*. V. 27. № 5. P. 603–608.
- Mougeot F., Martínez-Padilla J., Webster L.M., Blount J.D., Pérez-Rodríguez L., Pierney S.B., 2009. Honest sexual signalling mediated by parasite and testosterone effects on oxidative balance // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B*. V. 276. P. 1093–1100.
- Møller A.P., 1995. Hormones, handicaps and bright birds // *Trends Ecol. Evol.* V. 10. P. 121.
- Møller A., Jennions M., 2001. How important are direct fitness benefits of sexual selection? // *Naturwissenschaften*. V. 88. № 10. P. 401–415.
- Møller A.P., Biard C., Blount J.D., Houston D.C., Ninni P. et al., 2000. Carotenoid-dependent signals: Indicators of foraging efficiency, immunocompetence or detoxification ability? // *Avian Poult. Biol. Rev.* V. 11. P. 137–159.
- Murphy K., Weaver C., 2016. *Janeway's Immunobiology*. N.-Y.: Garland Science. 904 p.
- Murphy M.P., 2009. How mitochondria produce reactive oxygen species // *Biochem. J.* V. 417. P. 1–13.
- Nakagawa S., Poulin R., 2012. Meta-analytic insights into evolutionary ecology: An introduction and synthesis // *Evol. Ecol.* V. 26. № 5. P. 1085–1099.
- Nakagawa S., Santos E.S.A., 2012. Methodological issues and advances in biological meta-analysis // *Evol. Ecol.* V. 26. № 5. P. 1253–1274.
- Nava M.P., Veiga J.P., Puerta M., 2001. White blood cell counts in house sparrows (*Passer domesticus*) before and after moult and after testosterone treatment // *Can. J. Zool.* V. 79. P. 145–148.
- Neff B., Pitcher T.E., 2005. Genetic quality and sexual selection: An integrated framework for good genes and compatible genes // *Mol. Ecol.* V. 14. P. 19–38.
- Nelson R.J., 2004. Seasonal immune function and sickness responses // *Trends Immunol.* V. 25. № 4. P. 187–192.
- Nelson R.J., Kriegsfeld L.J., 2016. *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. 5th ed. Oxford: Oxford Univ. Press, Sinauer Associates. 722 p.
- Nelson R.L., Demas G.E., Klein S.L., Kriegsfeld L.J., 2002. *Seasonal Patterns of Stress, Immune Function, and Disease*. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 287 p.
- Newhouse D.J., Vernasco B.J., 2019. Transcriptomic support for the immunocompetence handicap hypothesis but not the oxidation handicap hypothesis // *BioRxiv*. Art. 814178.
- Norata G.D., Tibolla G., Seccomandi P.M., Poletti A., Capano A.L., 2006. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* V. 91. P. 546–554.
- Novikov E., Kondratyuk E., Petrovski D., Krivopalov A., Moshkin M., 2015. Effects of parasites and antigenic challenge on metabolic rates and thermoregulation in northern red-backed voles (*Myodes rutilus*) // *Parasitol. Res.* V. 114. № 12. P. 4479–4486.
- Nowak J., Pawłowski B., Borkowska B., Augustyniak D., Drulis-Kawa Z., 2018. No evidence for the immunocompetence handicap hypothesis in male humans // *Sci. Rep.* V. 8. P. 7392.

- O'Connor M.-F., Motivala S.J., Valladares E.M., Olmstead R., Irwin M.R., 2007. Sex differences in monocyte expression of IL-6: Role of autonomic mechanisms // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* V. 293. P. R145–R151.
- Ohlsson T., Smith H.G., Råberg L., Hasselquist D., 2003. Effects of nutrition on sexual ornaments and humoral immune responsiveness in adult male pheasants // *Ethol. Ecol. Evol.* V. 15. № 1. P. 31–42.
- Owens I.P.F., Short R.V., 1995. Hormonal basis of sexual dimorphism in birds: Implications for new theories of sexual selection // *Trends Ecol. Evol.* V. 10. № 1. P. 44–47.
- Oyegbile T.O., Marler C.A., 2005. Winning fights elevates testosterone levels in California mice and enhances future ability to win fights // *Horm. Behav.* V. 48. № 3. P. 259–267.
- Penn D.J., Potts W.K., 1999. The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes // *Am. Nat.* V. 153. № 2. P. 145–164.
- Peters A., 2000. Testosterone treatment is immunosuppressive in superb fairy-wrens, yet free-living males with high testosterone are more immunocompetent // *Proc. R. Soc. L. Ser. B.* V. 267. P. 883–889.
- Peters A., Delhey K., Nakagawa S., Aulsebrook A., Verhulst S., 2019. Immunosenescence in wild animals: Meta-analysis and outlook // *Ecol. Lett.* V. 22. № 10. P. 1709–1722.
- Peters S., Searcy W.A., Nowicki S., 2014. Developmental stress, song-learning, and cognition // *Integ. Comp. Biol.* V. 54. P. 555–567.
- Pfaff J.A., Zanette L., MacDougall-Shackleton S.A., MacDougall-Shackleton E.A., 2007. Song repertoire size varies with HVC volume and is indicative of male quality in song sparrows (*Melospiza melodia*) // *Proc. Biol. Sci.* V. 274. P. 2035–2040.
- Platek S.M., Shackelford T.K., eds., 2006. *Female Infidelity and Paternal Uncertainty: Evolutionary Perspectives on Male Anti-Cuckoldry Tactics*. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 248 p.
- Posma E., Moes H., Heineman M.J., Faas M.M., 2004. The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immune response // *Am. J. Reprod. Immunol.* V. 52. P. 237–243.
- Poulin R., 1996. Sexual inequalities in helminth infections: A cost of being male? // *Am. Nat.* V. 147. P. 287–295.
- Poulin R., Forbes M.R., 2012. Meta-analysis and research on host–parasite interactions: Past and future // *Evol. Ecol.* V. 26. P. 1169–1185.
- Psarra A.M.G., Sekeris C.E., 2008. Steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria // *IUBMB Life.* V. 60. № 4. P. 210–223.
- Psarra A.M.G., Solakidi S., Sekeris C.E., 2006. The mitochondrion as a primary site of action of steroid and thyroid hormones: Presence and action of steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria of animal cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* V. 246. № 1–2. P. 21–33.
- Puts D.A., Hill A.K., Bailey D.H., Walker R.S., Rendall D. et al., 2016. Sexual selection on male vocal fundamental frequency in humans and other anthropoids // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* V. 283. № 1829. P. 20152830.
- Råberg L., Grahn M., Hasselquist D., Svensson E., 1998. On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* V. 265. № 1406. P. 1637–1641.
- Radwan J., Chadzinska M., Cichon M., Mills S.C., Matula B. et al., 2006. Metabolic costs of sexual advertisement in the bank vole, *Clethrionomys glareolus* // *Evol. Ecol. Res.* V. 8. P. 859–869.
- Rantala M.J., Moore F.R., Skrinda I., Krama T., Kivleniece I. et al., 2012a. Evidence for the stress-linked immunocompetence handicap hypothesis in humans // *Nat. Commun.* V. 3. № 1. P. 1–5.
- Rantala M.J., Coetzee V., Moore F.R., Skrinda I., Kecko S. et al., 2012b. Adiposity, compared with masculinity, serves as a more valid cue to immunocompetence in human mate choice // *Proc. Biol. Sci.* V. 280. № 1751. P. 20122495.
- Roberts M.L., Buchanan K.L., Evans M.R., 2004. Testing the immunocompetence handicap hypothesis: A review of the evidence // *Anim. Behav.* V. 68. № 2. P. 227–239.
- Roberts M.L., Buchanan K.L., Bennett A.T.D., Evans M.R., 2007. Mate choice in zebra finches: Does corticosterone play a role? // *Anim. Behav.* V. 74. № 4. P. 921–929.
- Roberts S.C., Little A.C., 2008. Good genes, complementary genes and human mate preferences // *Genetica.* V. 134. № 1. P. 31–43.
- Rogovin K.A., Khrushchova A.M., Shekarova O.N., Vasilieva N.A., Vasilieva N.Y., 2017. Females choose gentle, but not healthy or macho males in Campbell dwarf hamsters (*Phodopus campbelli* Thomas 1905) // *Curr. Zool.* V. 63. № 5. P. 545–554.
- Rolff J., 2002. Bateman's principle and immunity // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* V. 269. P. 867–872.
- Rollins-Smith L.A., 2017. Amphibian immunity–stress, disease, and climate change // *Dev. Comp. Immunol.* V. 66. P. 111–119.
- Ros A.F.H., Groothuis T.G.G., Apanius V., 1997. The relation among gonadal steroids, immunocompetence, body mass, and behavior in young black-headed gulls (*Larus ridibundus*) // *Am. Nat.* V. 150. P. 201–219.
- Rosenthal G.G., 2017. *Mate Choice: The Evolution of Sexual Decision Making from Microbes to Humans*. Princeton: Princeton Univ. Press. 648 p.
- Roved J., Westerdahl H., Hasselquist D., 2017. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences // *Horm. Behav.* V. 88. P. 95–105.
- Roy M., Holt R.D., 2008. Effects of predation on host–pathogen dynamics in SIR models // *Theor. Pop. Biol.* V. 73. № 3. P. 319–331.
- Ryan M.J., 1998. Sexual selection, receiver biases, and the evolution of sex differences // *Science.* V. 281. P. 1999–2003.
- Ryan M.J., Cummings M.E., 2013. Perceptual biases and mate choice // *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* V. 44. P. 437–459.
- Saino N., Møller A.P., 1995. Testosterone correlates of mate guarding, singing and aggressive behaviour in male barn swallows, *Hirundo rustica* // *Anim. Behav.* V. 49. № 2. P. 465–472.
- Salvador A., Veiga J.P., Martin J., Lopes P., 1997. Testosterone supplementation in subordinate, small male lizards: Consequences for aggressiveness, color develop-

- ment, and parasite load // *Behav. Ecol.* V. 8. P. 135–139.
- Sandland G.J., Minchella D.J., 2003. Costs of immune defense: An enigma wrapped in an environmental cloak? // *Trends Parasitol.* V. 19. № 12. P. 571–574.
- Sapolsky R.M., 1986. Stress-induced elevation of testosterone concentration in high ranking baboons: Role of catecholamines // *Endocrinology.* V. 118. № 4. P. 1630–1635.
- Sapolsky R.M., 1992. *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death.* Cambridge: MIT Press. 429 p.
- Sapolsky R.M., Ray J.C., 1989. Styles of dominance and their endocrine correlates among wild olive baboons (*Papio anubis*) // *Am. J. Primatol.* V. 18. № 1. P. 1–13.
- Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocr. Rev.* V. 21. P. 55–89.
- Schalk G., Forbes M.R., 1997. Male biases in parasitism of mammals: Effects of study type, host age and parasite taxon // *Oikos.* V. 78. P. 67–74.
- Schantz T., von, Bensch S., Grahn M., Hasselquist D., Wittzell H., 1999. Good genes, oxidative stress and condition-dependent sexual signals // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci.* V. 266. № 1414. P. 1–12.
- Scheller K., Sekeris C.E., 2013. The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative phosphorylation // *Exp. Physiol.* V. 88. P. 129–140.
- Schmidt K.L., Furlonger A.A., Lapierre J.M., MacDougall-Shackleton E.A., MacDougall-Shackleton S.A., 2012. Regulation of the HPA axis is related to song complexity and measures of phenotypic quality in song sparrows // *Horm. Behav.* V. 61. P. 652–659.
- Setchell J.M., Smith T., Wickings E.J., Knapp L.A., 2010. Stress, social behaviour, and secondary sexual traits in a male primate // *Horm. Behav.* V. 58. P. 720–728
- Shanks N., Windle R.J., Perks P.A., Harbuz M.S., Jessop D.S. et al., 2000. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic–pituitary–adrenal function and predisposition to inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 97. P. 5645–5650.
- Shutt T.E., McBride H.M., 2013. Staying cool in difficult times: Mitochondrial dynamics, quality control and the stress response // *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1833. № 2. P. 417–424.
- Skau P.A., Folstad I., 2004. Does immunity regulate ejaculate quality and fertility in humans? // *Behav. Ecol.* V. 16. № 2. P. 410–416.
- Skrinda I., Krama T., Kecko S., Moore F.R., Kaasik A. et al., 2014. Body height, immunity, facial and vocal attractiveness in young men // *Naturwissenschaften.* V. 101. № 12. P. 1017–1025.
- Smyth K.N., Caruso N.M., Davies C.S., Clutton-Brock T.H., Drea C.M., 2018. Social and endocrine correlates of immune function in meerkats: Implications for the immunocompetence handicap hypothesis // *R. Soc. Open Sci.* V. 5. № 8. P. 180435.
- Stearns S.C., 1989. Trade-offs in life history evolution // *Func. Ecol.* V. 3. P. 259–268.
- Stearns S.C., 1992. *The Evolution of Life Histories.* Oxford: Oxford Univ. Press. 262 p.
- Stoehr A.M., Hill G.E., 2001. The effects of elevated testosterone on plumage hue in male house finches // *J. Avian Biol.* V. 32. P. 153–158.
- Strandin T., Babayan S.A., Forbes K.M., 2018. Reviewing the effects of food provisioning on wildlife immunity // *Phil. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* V. 373. № 1745. P. 20170088.
- Svensson E., Sinervo B., Comendant T., 2001. Density-dependent competition and selection on immune function in genetic lizard morphs // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 98. P. 12561–12565.
- Syed Z.A., Gupta V., Arun M.G., Dhiman A., Nandy B., Prasad N.G., 2020. Absence of reproduction-immunity trade-off in male *Drosophila melanogaster* evolving under differential sexual selection // *BMC Evol. Biol.* V. 20. № 1. P. 1–10.
- Taff C.C., Freeman-Gallant C.R., 2014. An experimental test of the testosterone mediated 493 oxidation handicap hypothesis in a wild bird // *Horm. Behav.* V. 66. P. 276–282.
- Tamagawa A., Kolosova I., Endo Y., Gerlinskaya L., Iwakura Y., Moshkin M., 2007. Interleukin-1 deficiency and aggressiveness in male mice // *Psychoneuroendocrinology Research Trends / Ed. Czerbska M.T. N.-Y.: Nova Biomedical Books.* P. 343–360.
- Taneja V., 2018. Sex hormones determine immune response // *Front. Immunol.* V. 9. P. 1931.
- Taylor P.D., Williams G.C., 1982. The lek paradox is not resolved // *Theor. Popul. Biol.* V. 22. P. 392–409.
- Tregenza T., Wedell N., 2000. Genetic compatibility, mate choice and patterns of parentage // *Mol. Ecol.* V. 9. P. 1013–1027.
- Ubuka T., Son Y.L., Tobari Y., Narihito M., Bentley G.E. et al., 2014. Central and direct regulation of testicular activity by gonadotropin-inhibitory hormone and its receptor // *Front. Endocrinol.* V. 5. № 8. P. 1–11.
- Vasconsuelo A., Milanesi L., Boland R., 2013. Actions of 17 $\beta$ -estradiol and testosterone in the mitochondria and their implications in aging // *Ageing Res. Rev.* V. 12. № 4. P. 907–917.
- Verhulst S., Parmentier H.K., Dieleman S.J., 1999. A trade-off between immunocompetence and sexual ornamentation in domestic fowl // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 96. P. 4478–4481.
- Viselli S.M., Reese K.R., Fan J., Kovacs W.J., Olsen N.J., 1997. Androgens alter B cell development in normal male mice // *Cell Immunol.* V. 182. P. 99–104.
- Wallace D.C., Fan W., 2010. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetic // *Mitochondrion.* V. 10. P. 12–31.
- Weatherhead P.J., Metz K.J., Bennett G.F., Irwin R.E., 1993. Parasite faunas, testosterone and secondary sexual traits in male red-winged blackbirds // *Behav. Ecol. Sociobiol.* V. 33. P. 13–23.
- Wedekind C., Folstad I., 1994. Adaptive or nonadaptive immunosuppression by sex hormones? // *Am. Nat.* V. 143. № 5. P. 936–938.
- Westneat D.F., Birkhead T.R., 1998. Alternative hypotheses linking the immune system and mate choice for good genes // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* V. 265. № 1401. P. 1065–1073.
- Wikelski M., Lynn S., Breuner J., Wingfield J., Kenagy G., 1999. Energy metabolism, testosterone and corticoste-

- rone in white-crowned sparrows // *J. Comp. Physiol. A. V.* 185. № 5. P. 463–470.
- Wingfield J.C., Farner D.S., 1993. Endocrinology of reproduction in wild species // *Avian Biology. V. 9* / Eds Farner D.S., King J., Parkes K.C. N.-Y.: Academic Press. P. 163–327.
- Wingfield J.C., Sapolsky R.M., 2003. Reproduction and resistance to stress: When and how // *J. Neuroendocrinol. V. 15.* № 8. P. 711–724.
- Wingfield J.C., Lynn S.E., Soma K.K., 2001. Avoiding the 'costs' of testosterone: Ecological bases of hormone-behavior interactions // *Brain Behav. Evol. V. 57.* P. 239–151.
- Wingfield J.C., Hegner R.E., Dufty A.M., Jr., Ball G.F., 1990. The "Challenge Hypothesis": Theoretical implications for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies // *Am. Nat. V. 136.* № 6. P. 829–846.
- Winternitz J., Abbate J.L., Huchard E., Havlíček J., Garamszegi L.Z., 2017. Patterns of MHC-dependent mate selection in humans and nonhuman primates: A meta-analysis // *Mol. Ecol. V. 26* № 2. P. 668–688.
- Yeh S., Tsai M.Y., Xu Q., Mu X.M., Lardy H. et al., 2002. Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: An in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 99.* P. 13498–13503.
- Zahavi A., 1975. Mate selection — a selection for a handicap // *J. Theor. Biol. V. 53.* № 1. P. 205–214.
- Zahavi A., 1977. The cost of honesty (further remarks on the handicap principle) // *J. Theor. Biol. V. 67.* № 3. P. 603–605.
- Zhang J.X., Sun L., Zhang Y.H., 2010. Foxn1 gene knockout suppresses sexual attractiveness and pheromonal components of male urine in inbred mice // *Chem. Senses. V. 35.* № 1. P. 47–56.
- Zheng Y., Yuan J., Meng S., Chen J., Gu Z., 2019. Testicular transcriptome alterations in zebrafish (*Danio rerio*) exposure to 17 $\beta$ -estradiol // *Chemosphere. V. 218.* P. 14–25.
- Zhu J., Paul W.E., 2008. CD4 T cells: Fates, functions, and faults // *Blood. V. 112.* P. 1557–1569.
- Zuk M., Johnsen T.S., 1998. Seasonal changes in the relationship between ornamentation and immune response in red jungle fowl // *Proc. R. Soc. Ser. B. V. 265.* P. 1631–1635.
- Zuk M., Stoehr A.M., 2002. Immune defense and host life history // *Am. Nat. V. 160.* P. S9–S22.
- Zysling D.A., Demas G.E., 2007. Metabolic stress suppresses humoral immune function in long-day, but not short-day, Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*) // *J. Comp. Physiol. B. V. 177.* № 3. P. 339–347.

## Secondary sexual characters, immunity, and female mate choice: Immunocompetence handicap hypothesis for today

K. A. Rogovin<sup>a</sup> \*, N. Yu. Vasilieva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS  
Leninsky pr., 33, Moscow, 119071 Russia*

\*e-mail: krogovin@yandex.ru

The review examines the fate of Immunocompetence Handicap Hypothesis (IHH) which remains popular in evolutionary ecology and ecological physiology for almost 30 years. Its origin and results of testing, related and alternative hypotheses are discussed. According to IHH, testosterone-mediated immunosuppression makes it impossible for males of low genetic quality to have increased expression of secondary sexual characters without endangering their own health and future reproductive success. As a result, only males of high genetic quality (with inherently good health) can afford to maintain the high testosterone level required for expression of intricate ornaments and displays. The key role that IHH assigned to testosterone determined the directions of IHH testing, experimental and "narrative", based on correlations between testosterone level and the immune state, both activated and at rest in different species of vertebrates in nature and in the laboratory. We discuss the results of meta-analytical approach in IHH testing and its limitations. The ambiguous results of testing the hypothesis and the growing understanding of the complexity of neuro-humoral interactions in regulation of immune response, differences in responses to testosterone in different branches of immunity have aroused the interest of evolutionary ecologists to the within cell molecular processes. The time will tell whether the present-day attention to mitochondrial biochemical trajectories can solve the problem of honest signaling. Over the nearly three decades, the IHH has been concretized in different directions, and has been confirmed in its operational integrity, and it benefits in results of testing in comparison with other proposed explanations of secondary sexual characters evolution under intersexual selection. Nevertheless, IHH remains a special case hypothesis explaining only one of the possible scenarios for the action of sexual selection.

УДК 599+591.58

## ЭВОЛЮЦИЯ ФЕРОМОНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2021 г. В. В. Вознесенская<sup>1</sup>, \*, М. А. Ключникова<sup>1</sup>, Т. К. Лактионова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН  
Ленинский пр., 33, Москва, 119071 Россия

\*E-mail: veravoznessenskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 27.11.2020 г.

Принята к публикации 16.12.2020 г.

Химическая коммуникация является наиболее древним способом обмена информацией между живыми организмами. Для большинства видов млекопитающих анализ запаховых раздражителей является определяющим в организации сложных форм поведения. Обзор посвящен анализу роли феромонов в организации поведения млекопитающих в эволюционном аспекте. Дискуссия о существовании феромонов человека привлекает внимание широкой научной общественности на протяжении последних десятилетий: отдельный раздел обзора отведен этой проблематике. Особое внимание уделено закономерностям изменения нейроанатомического субстрата и пула функциональных генов, кодирующих обонятельные и вомероназальные рецепторы млекопитающих, включая человека. Рассмотрены перспективы исследований в данной области.

DOI: 10.31857/S004445962102007X

Обонятельный анализатор – филогенетически одна из древнейших сенсорных систем организма. Для большинства видов млекопитающих анализ запаховых раздражителей является определяющим в организации сложных форм поведения. У млекопитающих (в зависимости от вида) насчитывают от 500 до 2000 обонятельных рецепторов. Кодирующие их гены составляют от 3 до 5% от общего числа генов в организме, и суперсемейство генов обонятельных рецепторов является вторым по численности после пула генов, кодирующих рецепторы иммунной системы, что указывает на исключительную биологическую роль обоняния у млекопитающих. Традиционно все пахучие вещества разделяют на химические сигналы/феромоны и обычные одоранты. Первые являются компонентами запаха тела человека или животных и могут участвовать во внутривидовой и межвидовой химической коммуникации. Более полувека назад немецким биохимиком Петером Карлсоном и швейцарским энтомологом Мартином Люшером был введен новый термин “феромон” для обозначения выделяемых насекомыми во внешнюю среду веществ, которые воспринимаются особью того же вида и вызывают у нее специфическую реакцию или процесс развития (Carlson, Luscher, 1959). Ранее эту функциональную группу соединений относили к так называемым гомойогормонам – подгруппе эктогормонов (Bethe, 1932), и введение термина во многом было необходимо для того, чтобы вывести феромоны

из поля эндогенных регуляторов физиологических функций – гормонов. Первым феромоном, для которого была определена химическая структура, стал половой аттрактант тутового шелкопряда *Bombyx mori* бомбикол (Butenandt et al., 1959). По сей день достаточно часто встречается употребление термина “феромон” именно в значении “афродизиак”, несмотря на то, что исходное определение было сформулировано гораздо шире. Открытие ряда эффектов феромонального характера у домовых мышей способствовало стремительному распространению термина “феромон” на другие систематические группы животных и в первую очередь на млекопитающих. Однако социальное поведение млекопитающих в ответ на внешние сигналы не столь жестко детерминировано, как у насекомых, и может зависеть от целого набора параметров, например, от контекста и предшествующего ольфакторного опыта. Кроме того, млекопитающих от насекомых отличает большая пластичность нервной системы. Индивидуальный ольфакторный опыт может в значительной степени изменить чувствительность к одорантам и даже индуцировать чувствительность к отдельным веществам и смесям, к которым исходно они не были чувствительны (Voznessenskaya et al., 1995, 1999; Соколов и др., 1996; Соколов, Вознесенская, 1997). Вслед за классическим определением феромона по функциональному признаку были выделены группы феромонов-праймеров и феромонов-релизеров. Феромоны-



релизеры вызывают немедленный поведенческий ответ. Например, 5 $\alpha$ -андрост-16-ен-3-он (андростенон), обнаруженный в слюне хряка, вызывает принятие позы лордоза у свиней (Melrose et al., 1971). Праймер-феромоны запускают долговременные физиологические реакции, преимущественно гормональные. Например, тестостерон-зависимые компоненты мочи самцов домового мыши 2-*sec*-бутил-4,5-дигидроотиазол (SBT) и 2,3-дегидро-*exo*-бrevикомин (ДНВ), выступая в роли праймер-феромонов, вызывают эструс у самок мышей и ускорение полового созревания у неполовозрелых самок (Novotny, 2003). Тем не менее следует отметить, что деление феромонов на праймеры и релизеры является достаточно условным, поскольку одно и то же вещество или смесь веществ в разных ситуациях может выполнять обе функции. Так, вышеупомянутые 2-*sec*-бутил-4,5-дигидроотиазол и 2,3-дегидро-*exo*-бrevикомин в сочетании с мочой даже кастрированных самцов домовых мышей работают как феромоны-релизеры, вызывая агрессию у самцов своего вида (Novotny et al., 1985). Кроме того, эндокринный ответ на некоторые праймер-феромоны может происходить очень быстро, в течение буквально нескольких минут (Sachs, 1999). Наконец, праймер-эффекты, запускаемые обонятельными стимулами, могут сменяться в долгосрочной перспективе релизинг-эффектами. Следует также отметить достаточно обширную группу химических сигналов, которые несут значимую информацию об индивидууме, но не имеют очевидного праймер- или релизинг-эффекта. Это, прежде всего, информация о видовой принадлежности, поле, репродуктивном статусе, возрасте, социальном статусе животного, посылающего химический сигнал. Для такого рода сигналов был предложен термин “сигнальный феромон” (Johnston, 1983). Сигнальные феромоны следует отличать от индивидуального запаха особи (“запахового одортипа”) (Yamazaki et al., 1976, 1979), поскольку последний является индивидуальной характеристикой каждого животного и не отвечает термину “феромон” по определению, хотя существование индивидуальных запахов как таковых не исключает наличие набора универсальных веществ в пределах конкретного вида млекопитающих (Schaal et al., 2003; Haga et al., 2010; Roberts et al., 2010; Murata et al., 2014). Наконец, термин “модуляторный феромон” был предложен для химических сигналов человека, оказывающих значимое воздействие на настроение или эмоциональное состояние реципиента (Jacob, McClintock, 2000), но по сей день этот термин не получил широкого признания.

Химическая идентификация структуры феромонов показала, что нет общего принципа, определяющего возможность использования данной молекулы в качестве сигнала. Спектр сигналов

ограничен лишь многообразием молекул, которые организм в принципе может синтезировать, а также воспринимать и анализировать. Феромоны могут иметь различную химическую структуру, которая в значительной мере определяется специфическими экологическими условиями среды обитания конкретного вида, а также функциональным назначением феромона. Репертуар феромонов млекопитающих формировался под влиянием естественного отбора: если конкретное соединение, используемое для внутривидовой коммуникации, обеспечивало особи преимущества в репродукции или поддержании жизнеспособности, то отбор шел в направлении повышения чувствительности к данному соединению и совершенствованию способов его распознавания. Наиболее важными характеристиками феромонов являются полярность и размер молекул, поскольку именно эти признаки определяют растворимость в воде и летучесть соединений. У сухопутных млекопитающих феромоны тревоги или феромоны-аттрактанты, выполняющие функцию привлечения полового партнера, как правило, небольшие летучие молекулы, что позволяет реципиенту сигнала детектировать его на значительном расстоянии от источника. В качестве примера можно привести (метилтио)метантиол (МТМТ), который присутствует в моче самцов мышей и привлекает внимание самок (Lin et al., 2005). Напротив, феромоны, передающие информацию о конкретных особях, скорее всего, будут относительно нелетучими. Например, белки или пептиды надежно связаны с продуцентом сигнала и не распространяются на сколь-либо значительное расстояние (Brennan, Zufall, 2006). Пептидные и белковые феромоны широко используются в химической коммуникации млекопитающих (Leinders-Zufall et al., 2004, 2014; Kimoto et al., 2005; Morè, 2006). Ситуация отличается в водной среде, где растворимость является наиболее важным фактором, и даже относительно высокомолекулярные пептиды и белки могут играть роль аттрактанта. Например, декапептид содефрин, вырабатываемый брюшной железой самца тритона *Synops pyrrhogaster*, при попадании в воду привлекает самок того же, но не близкородственного вида (Kikuyama et al., 1995). Однако следует отметить, что общность метаболических путей для различных видов животных налагает определенные структурные ограничения: в итоге одно и то же вещество может быть использовано в качестве феромона разными видами. Видовая специфичность в таком случае может быть обеспечена контекстом или видоспецифическим соотношением компонентов феромональной смеси. Так, половой феромон слона (Z)-7-додецен-1-ил ацетат одновременно является и компонентом половых аттрактантов более 126 видов насекомых (Rasmussen et al., 1996). В нашей стране крупный

вклад в изучение феромонов млекопитающих внесли ученые, принадлежавшие к школе академика В.Е. Соколова (см. обзор Суров, Мальцев, 2016).

В настоящее время описана химическая структура целого ряда феромонов млекопитающих, но среди них нет ни одного феромона человека, несмотря на наличие обоснованных экспериментальных данных, подтверждающих тот факт, что люди выделяют и воспринимают феромоны (Wyatt, 2020). Дискуссия о феромонах человека привлекает внимание широкой научной общественности на протяжении последних десятилетий. В частности, в специальном выпуске журнала *Science* вопрос о возможном влиянии веществ типа феромонов на поведение человека был вынесен в качестве одной из 100 загадок нашей эры, направляющих движение фундаментальных научных исследований (Anonymous, 2005). По прошествии более десятилетия вопрос о феромонах человека остается открытым (Wyatt, 2015, 2020). Анализ причин, почему при наличии достаточного количества хорошо обоснованных экспериментальных данных, подтверждающих тот факт, что люди выделяют и воспринимают феромоны, не хватает исследований, выстроенных по пути: от феромонального эффекта естественных выделений к конкретным химическим соединениям, — будет приведен в следующих разделах.

Наличие особенностей восприятия и анализа феромонов у млекопитающих привело к спорам терминологического характера, поскольку ни один из известных внутривидовых сигналов млекопитающих не удовлетворял одновременно всем критериям, “унаследованным” из области химической коммуникации насекомых, а именно: видоспецифичности, выраженной поведенческой или эндокринной реакции, высокой степени генетической детерминированности реакции на феромон, наличия в составе феромона одного или небольшого количества компонентов, монофункциональности (Beauchamp et al., 1976, 1979; Katz, Shorey, 1979; Соколов, 1982; Johnston, 1983; Jacob, McClintock, 2000). Тем не менее подавляющее большинство ведущих исследователей в области биологии и химии феромонов не видят необходимости во введении новых терминов. Например, автор известной отечественной монографии “Феромоны и размножение млекопитающих” С.Н. Новиков (1988) придерживается широкого определения термина “феромон”, как соединения или смеси соединений, которые выделяются организмом во внешнюю среду и могут быть восприняты особью того же вида, у которой они вызывают одну или несколько реакций. Авторитетный автор обширной современной монографии “Феромоны и поведение животных” Тристрам Вайатт (Wyatt, 2014) не видит противоречий между сложившимися на данный момент кон-

цепциями феромона для различных эволюционных групп животных, подчеркивая, что хотя большинство феромональных реакций врожденные, но тем не менее имеет место и влияние индивидуального опыта и контекста (Wyatt, 2020).

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Для большинства видов млекопитающих обонятельный анализатор является ведущим. Таких животных относят к макросматикам, а обоняние для них — основной канал информации о потенциальных брачных партнерах, пище, потенциальной опасности и др. Лишь отдельные виды млекопитающих относят к микросматикам. Вследствие приспособления к специфическим экологическим условиям, например, переходу к жизни в воде, произошла вторичная утрата обоняния или существенное снижение его остроты (Белькович, Дубровский, 1976). В обонятельном анализаторе большинства млекопитающих выделяют два главных отдела: основную обонятельную систему (ООС) и дополнительную обонятельную систему (ДОС). В ООС сенсорные нейроны обонятельного эпителия воспринимают запаховые сигналы — одоранты — и передают информацию в первичный обонятельный центр — основную обонятельную луковицу (ОЛ), откуда сигнал поступает дальше во вторичные сенсорные центры в первичной обонятельной коре. У млекопитающих существуют значительные межвидовые различия по площади, занимаемой обонятельной выстилкой в носовой полости, вплоть до полного ее отсутствия у ряда видов, приспособившихся к обитанию в водной среде (например, у зубатых китов) (Wysocki, 1979). К ключевым органам дополнительной обонятельной, или вомероназальной, системы относят вомероназальный, или Якобсонов, орган (ВНО), дополнительную обонятельную луковицу (ДОЛ) и вомероназальную амигдалу. Функцию ВНО, впервые появляющегося у наземных позвоночных, главным образом связывают с рецепцией веществ типа феромонов. ВНО функционирует по принципу помпы, обеспечивая поступление химических сигналов из носовой полости в просвет органа через узкий канал. Однако прохождение сигнала по путям ДОС и путь феромонального сигнала как такового не всегда совпадают. Вомероназальные сенсорные нейроны реагируют и на некоторые обычные одоранты, не обладающие феромональной активностью (Sam et al., 2001). В рецепции ряда веществ феромональной природы важную роль играет основная обонятельная система, а также следует отметить комплементарность и синергизм обеих систем в анализе некоторых химических сигналов и феромонов (Voznessenskaya et al., 1992, 2010; Dorries et al., 1997;

Spehr et al., 2006; Вознесенская, Ключникова, 2009; Keller et al., 2009). ВНО также имеет морфологические особенности у разных млекопитающих. Например, у плотоядных и копытных ВНО сообщается с полостью рта через назопалатиновый проток. У грызунов и зайцеобразных в ВНО часто встречаются внутриэпителиальные капиллярные петли (Zancanaro, 2014). Гистологически ВНО приматов имеет сходство с ВНО овцы, хорька, свиньи и козы, но не грызунов (Dorries et al., 1997; Kelliher et al., 2001; Salazar et al., 2003; Takigami et al., 2004; Zancanaro, 2014). При этом ВНО редуцирован у многих морских млекопитающих и летучих мышей, обезьян Старого Света и человека (Meisami, Bhatnagar, 1998; Keverne, 1999; Dennis et al., 2004; Zhao et al., 2011). У низших приматов и обезьян Нового Света есть ВНО и ДОЛ, но в ходе эволюции, при переходе к обезьянам Старого Света, эти органы становятся рудиментарными приблизительно 23 млн лет назад (Young, Trask, 2007). У грызунов (в частности, у модельного организма — домового мыши) сенсорные рецепторные нейроны обнаружены не только в основной обонятельной и вомероназальных выстилках, но и в дополнительных сенсорных структурах носа — септальном органе и ганглии Грюнеберга (последний может быть отнесен к системе конечного нерва). Однако эти обонятельные органы, по всей видимости, лишь ограниченно распространены даже среди видов макросматиков — например, они не найдены у собаки (Barrios et al., 2014). В формировании запаховых ощущений, помимо собственно обонятельной системы, вносит значительный вклад система тройничного нерва. Большинство одорантов кроме запаховой составляющей имеют и тригеминальную (вызывают раздражение, ощущение жжения или покалывания).

## ФЕРОМОНЫ ЧЕЛОВЕКА

За последние десятилетия в научной литературе, посвященной физиологии и генетике обоняния, неоднократно высказывались возражения классическим представлениям об отнесении человека к группе микросматиков, т.е. млекопитающих со слабо развитым обонятельным анализатором и ничтожной ролью запахов в повседневной жизни (Schaal, 1988; Shepherd, 2004; McGann, 2017; Roberts et al., 2020). Многочисленные сравнительные поведенческие исследования, выполненные на различных видах млекопитающих и человеке, показали, что чувствительность к запахам напрямую не связана с объемами рецепторного пула и нейроанатомического субстрата (например, Laska et al., 2005; Niimura, Nei, 2005). Наконец, авторитетный журнал *Science* опубликовал результаты исследования разрешающей способности обоняния человека, основанные на данных о возможностях людей дифференциро-

вать многокомпонентные смеси (Bushdid et al., 2014). Исследователи показали, что человек способен качественно различать до триллиона запахов, а это во многом превосходит количественные оценки разрешающей способности для зрительного и слухового анализаторов человека (Bushdid et al., 2014; Gerkin, Castro, 2015). Почему же, несмотря на значительный прогресс в области биологии и химии феромонов млекопитающих, по сей день не расшифрована химическая формула ни одного феромона человека? По аналогии с исследованиями на животных на протяжении десятилетий шел безрезультатный поиск лигандов к вомероназальным рецепторам, поскольку вомероназальная система является более специализированной для детекции и анализа феромонов, а человеку приписывалось существование функционального вомероназального органа (ВНО) (Wyatt, 2015). На сегодняшний день отсутствие функционального ВНО у взрослого человека является общепризнанным фактом и не подвергается сомнению. Полноценный ВНО прослеживается только в процессе эмбрионального развития человека, а у взрослых присутствует лишь в редуцированном состоянии (Witt, Wozniak, 2006). Против возможности функционирования ВНО у взрослого человека приводится множество аргументов. Рудимент ВНО не содержит сенсорных нейронов, а выстилающий его эпителий по своей ультраструктуре ближе к дыхательному эпителию, чем к нейроэпителию (Witt, Wozniak, 2006). В ВНО человека не обнаружен маркер зрелых рецепторных нейронов — ольфакторный маркерный белок (OMP) (Dennis et al., 2004), который является ключевым участником регуляции обонятельных процессов на уровне нейрона (Dibatista, Reisert, 2016). Рудимент не имеет нейрональных проекций, к тому же у взрослых людей, как и у обезьян Старого Света, отсутствует дополнительная обонятельная луковица (Meisami, Bhatnagar, 1998). У человека не функционирует ряд важных элементов рецепторного каскада. В состоянии псевдогенов находятся гены, кодирующие ионные каналы TrpC2, необходимые для трансдукции вомероназального сигнала, а также большинство генов, кодирующих вомероназальные рецепторы (Zufall et al., 2002). Если у мышей доля функциональных генов *VIR* около 60%, то у человека менее 5% (Rodriguez, 2005). В эволюционном плане человек не представляет собой исключения: функциональный вомероназальный орган отсутствует и у других представителей узконосых обезьян (Zhang, Webb, 2003). Но равнозначно ли отсутствие функционального ВНО отсутствию у человека анатомического субстрата для рецепции химических веществ типа феромонов? Принимая во внимание современные представления о синергизме и конвергенции двух главных отделов обонятельной системы млеко-

питающих, на этот вопрос можно уверенно дать отрицательный ответ. Рецепция внутривидовых химических сигналов у человека вполне может быть опосредована рецепторами, расположенными в основной обонятельной выстилке. По мнению Робертс с соавторами (Roberts et al., 2020), преуменьшению роли обоняния в коммуникации человека и, как следствие, торможению исследований в этой области также способствовал тот факт, что большинство исследований выполнялось западными учеными и на взрослых представителях западных обществ, “деодорированных” и “десенситизированных”, а реакция на запахи может быть культурно обусловленной, относя их к неважным или отталкивающим независимо от биологической значимости.

Исследование релизер-феромонов человека крайне затруднено по причинам этического характера, а также далеко не всегда возможен строгий контроль за проведением эксперимента. В настоящее время единственной научно обоснованной работой по поиску феромонов-релизеров у человека является исследование группы Бенуа Шаала из Франции (Doucet et al., 2009; Schaal, Al Aïn, 2014), в котором показан стереотипный видоспецифический поведенческий ответ младенцев на секрет желез Монтгомери кормящей матери, который не зависел от постнатального обонятельного опыта и от того, является ли кормящая мать его родной. Наличие хорошо воспроизводимой и контролируемой тест-реакции открывает возможности поиска кандидатов на роль феромонов (Schaal, Al Aïn, 2014; Roberts et al., 2020). Исследованиями той же самой группы в свое время был выделен феромон молока кроликов 2-метилбут-2-еналь (Schaal et al., 2003).

Исследования праймер-феромонов человека также немногочисленны. Для человека известен феномен менструальной синхронии, в котором можно усмотреть аналогии с хорошо известными эффектами у животных (McClintock, 1971; Sokolov и др., 1990). У женщин, проживающих в одной комнате в общежитии в условиях слабой вентиляции, или у близких подруг наблюдается синхронизация менструальных циклов за период в четыре месяца (McClintock, 1971). Данный эффект был многократно воспроизведен другими независимыми исследовательскими группами с использованием убедительной статистики (Graham, McGrew, 1980; Goldman, Schneider, 1987; Weller A., Weller L., 1993; Weller et al., 1999, и др.). Авторы высказали гипотезу о роли химических сигналов в реализации описанного эффекта, поскольку предьявление экстрактов выделений из подмышечных впадин женщин-доноров запаха приводило к изменению сроков менструаций у реципиентов запаховых сигналов (Russell et al., 1980). В зависимости от фазы менструального цикла донора химических сигналов, сроки на-

ступления менструации у реципиента могут быть ускорены или, наоборот, задержаны (Preti et al., 1986). Также это утверждение является верным и для реципиента сигнала (Sokolov et al., 1992). Секрет из подмышечных впадин, собранный в фолликулярную фазу менструального цикла женщин (доноров запаха), вызывает укорочение длины менструального цикла у реципиентов этих обонятельных сигналов, тогда как секрет из подмышечных впадин донора, собранный в фазу овуляции, напротив, увеличивает продолжительность цикла (Stern, McClintock, 1998; Shinohara et al., 2001). Был описан предполагаемый физиологический механизм наблюдаемого эффекта. Секрет, собранный в овуляторную фазу цикла, вызывал усиление пульсации лютеинизирующего гормона (ЛГ) у реципиента на 28%, тогда как секрет, собранный у донора в фолликулярную фазу цикла, вызывал уменьшение пульсации ЛГ на 16%, что, по всей видимости, и лежит в основе механизма синхронизации менструальных циклов (Shinohara et al., 2001). Однако следует отметить и те работы, где авторам не удалось воспроизвести результаты описанных выше работ, т.е. синхронизацию циклов у женщин (Wilson et al., 1991; Strassmann, 1997), что может быть связано с неконтролируемыми условиями эксперимента, а также с использованием неадекватных методов статистической обработки. Однако вопрос об эволюционной роли синхронизации циклов у женщин остается открытым (Schank, 2001).

Исследования роли обонятельных сигналов мужчин в регуляции менструальных циклов женщин единичны. Секрет из подмышечных впадин мужчин способствовал нормализации длины аберрантных менструальных циклов (короче 26 дней и длиннее 32 дней) (Cutler et al., 1986). Предьявление экстракта из выделений подмышечных впадин мужчин в фолликулярную фазу менструального цикла вызывало усиление пульсации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови женщин-реципиентов сигнала, что ускоряло наступление овуляции, хотя длина цикла у женщин с регулярными менструальными циклами оставалась практически неизменной (Preti et al., 2003). В таком случае будет логично предположить существование механизма удлинения цикла, например, за счет снижения секреции ЛГ при стимуляции экстрактами из выделений подмышечных впадин мужчин в другие фазы менструального цикла. Мы наблюдали увеличение частоты и амплитуды ЛГ пиков в слюне только в том случае, когда реципиенты сигнала были в фолликулярной фазе менструального цикла; предьявление экстрактов в лютеиновую фазу менструального цикла не влияло достоверно на частоту пульсации, но уменьшало среднюю амплитуду пиков (Laktionova et al., 2020). Результаты наших исследований находятся в достаточно хорошем согласии с процитирован-

ными работами (Cutler et al., 1986; Preti et al., 2003). Мы также не наблюдали достоверных изменений в длине менструального цикла женщин репродуктивного возраста с регулярными циклами нормальной длины (26–32 дней) после продолжительных предъявлений экстракта из выделений подмышечных впадин мужчин (2 раза в неделю на протяжении 2 мес.). Также мы не наблюдали статистически достоверных изменений длины цикла у испытуемых с аномально короткими менструальными циклами (Вознесенская, Лактионова, 2018). Экстракт из секрета подмышечных впадин мужчин вызывает значительное сокращение длины аномально длинных менструальных циклов не только у женщин репродуктивного возраста, но и у женщин в возрасте пременопаузы в условиях, приближенных к естественным. Было отмечено отсутствие привыкания при многократных предъявлениях стимула, а также сохранение эффекта по крайней мере на протяжении двух последующих циклов после прекращения воздействия (Вознесенская, Лактионова, 2018). Мужчины оценивают запах секрета апокринных желез женщин в овуляторную фазу менструального цикла как более привлекательный, чем таковой в другие фазы цикла (Singh, Bronstad, 2001; Havlicek et al., 2005; Gildersleeve et al., 2012), что, по мнению ряда авторов, может способствовать повышению репродуктивного успеха (Lubke, Pause, 2014).

В настоящее время нейробиология феромонов человека является стремительно развивающейся областью знаний, благодаря усовершенствованным методам исследований и достижениям главным образом в области молекулярной генетики (Roberts et al., 2020; Wyatt, 2020). Значительное продвижение исследований также происходит за счет использования принципов “открытой науки” (open science): пререгистрации дизайна эксперимента и методов анализа данных, размещения в открытом доступе исходных данных (Wyatt, 2020).

## ЭВОЛЮЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В сенсорных нейронах вомероназального и основного обонятельного эпителия экспрессируются несколько больших семейств рецепторов, детектирующих летучие запаховые вещества (одоранты) и высокомолекулярные соединения. Эти семейства включают обонятельные рецепторы (olfactory receptors – ORs) и рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (trace amine-associated receptors – TAARs) в основном обонятельном эпителии, и три семейства, экспрессируемые в вомероназальном органе: V1Rs, V2Rs (vomeronasal receptors) и формил-пептидные рецепторы (formyl peptide receptors – FPRs) (Dulac, Axel, 1995; Mombaerts, 2004; Liberles, Buck,

2006; Rivière et al., 2009). По структуре все эти разновидности рецепторов относят к семидоменным трансмембранным белкам-рецепторам, сопряженным с G-белками (G-protein-coupled receptors – GPCRs), однако по своим функциональным характеристикам они значительно отличаются. Относительно недавно в основном обонятельном эпителии был идентифицирован еще один тип рецепторных белков MS4A, не относящихся к GPCRs. Сенсорные нейроны, так называемые “нейроны ожерелья”, экспрессирующие данные рецепторы, сконцентрированы в отдельных “тупиковых” зонах обонятельного эпителия и дают проекции к гломерулам, расположенным подобно бусинам на ожерелье в задней части обонятельной луковицы (Greer et al., 2016).

### 1. Обонятельные рецепторы (ORs)

Гены, кодирующие ORs, в среднем составляют от 3 до 5% от общего числа генов млекопитающих; таким образом, суперсемейство генов обонятельных рецепторов является самым многочисленным в геноме, что указывает на исключительную биологическую роль обоняния (Niimura, Nei, 2005; Saraiva et al., 2019). У млекопитающих (в зависимости от вида) насчитывают до 2000 типов функциональных обонятельных рецепторов. Примечательно, что у африканского слона был описан самый большой репертуар – 1948 интактных генов ORs. У утконоса, использующего электрорецепцию при поиске пищи, количество интактных обонятельных рецепторов – 265, что лишь немногим меньше, чем у человека – около 400. У собаки, обладающей исключительными обонятельными способностями, всего около 800 функциональных генов ORs (Niimura et al., 2014). В то же время у многих представителей китообразных, вторично перешедших к водному образу жизни, число функциональных генов ORs не превышает 10 (Kishida et al., 2007). Гены ORs, каждый длиной ~1 т.п.о., как правило, не содержат интронов в кодирующей области и локализуются в кластерах ближе к теломерам почти во всех хромосомах (Hughes et al., 2018). Относительно недавно были обнаружены 13 генов ORs человека и 41 ген ORs мыши, имеющие по два экзона в кодирующей области. Эти гены ORs консервативны у млекопитающих и экспрессируются в той же степени, что и канонические гены (Barnes et al., 2020).

Гены обонятельных рецепторов филогенетически подразделяют на два класса. Рецепторы класса I близки по своей структурной организации к таковым у рыб. Предполагают, что они участвуют в рецепции водорастворимых одорантов. Рецепторы класса II, участвующие в большей мере в распознавании гидрофобных одорантов, специфичны для наземных позвоночных (Saito

et al., 2009). От 80 до 90% генов ORs четвероногих относится к классу II (Niimura et al., 2014).

Связывание с одорантами и активация ORs происходит в соответствии с известным принципом взаимодействия “лиганд–рецептор”. Отдельный рецептор OR может быть активирован широким набором одорантов, а отдельный одорант может обладать сродством к нескольким рецепторам ORs. Следовательно, разные одоранты активируют разные комбинации ORs. Такая комбинаторная схема кодирования, включающая, например, приблизительно 1000 функциональных ORs у грызунов, позволяет определять практически неограниченное количество запахов (Malnic et al., 1999). Также известно, что часть обонятельных рецепторов ORs является “универсалами”, которые настроены на распознавание широкого ряда лигандов, имеющих структурное сходство, тогда как другая часть является “специалистами”, ориентированными на детекцию ограниченного числа веществ (Saito et al., 2009). Однако конкретные лиганды были идентифицированы менее чем для 100 ORs млекопитающих (Niimura, 2014).

Одним из основных механизмов эволюции хеморецепторов является появление и исчезновение генов, опосредованное событиями дупликации и псевдогенизации (Grus et al., 2005; Niimura, Nei, 2007; Silva, Antunes, 2017). Дупликация генов приводит к избыточности новых генов и функциональной независимости одной из копий, которая может мутировать и приобретать способность детектировать новые лиганды. На продублированные гены действует давление отбора, побочным эффектом которого является накопление мутаций, прекращающих функционирование рецептора, и в результате образуются псевдогены, встроенные в быстро растущие семейства генов обонятельных рецепторов (Bear et al., 2016). Такой процесс динамичного появления и сокращения генов в мультигенном семействе получил название “эволюция рождения и смерти”. Таким образом, при схожем количестве функциональных генов обонятельных рецепторов ORs у ряда видов млекопитающих репертуар этих генов может сильно различаться, как и спектр обнаруживаемых одорантов (Niimura, 2014). Эти различия, вероятно, отражают функциональные требования к обонятельным способностям животного для его адаптации к новым условиям окружающей среды (Hayden et al., 2010; Hughes et al., 2018). Однако часть генов все же сохраняет эволюционную стабильность без каких-либо дупликаций или сокращений (Niimura et al., 2014). У человека более 50% ORs представлено псевдогенами, тогда как у мыши, крысы и собаки — около 20–30%. В целом увеличение доли псевдогенов сопутствует снижению сложности организации обонятельного анализатора. Высокая доля псевдогенов у китообраз-

ных (60–80%) подтверждает данное предположение (Kishida et al., 2007). В то же время обширные потери генов ORs, по всей видимости, носили характер независимых событий в различных таксономических группах. Вероятно, у общего предка млекопитающих было около 150 функциональных генов ORs, репертуар которых подвергался значительным изменениям в ходе эволюции; размер генома ORs у общего предка плацентарных млекопитающих оценивается уже приблизительно в 800 ORs (Niimura, Nei, 2007; Niimura et al., 2014). Широко обсуждаемая ранее гипотеза о сокращении числа генов обонятельных рецепторов у высших приматов в связи с усилением роли зрительного анализатора и развитием трихроматического зрения не нашла подтверждения при сравнительном анализе геномов у пяти видов. По всей видимости, общий предок гоминоидов, обезьян Старого и Нового Света имел примерно 550 функциональных генов ORs, и в каждой таксономической группе произошла утрата порядка 200 генов ORs. Было выяснено, что человек даже превосходит по объему функционального рецепторного пула орангутанов и макак (Matsui et al., 2010; Niimura et al., 2014).

Гены ORs имеют очень высокую внутривидовую вариабельность. Так, анализ нескольких сотен геномов человека показал, что более половины интактных генов ORs в популяции могут иметь в своем составе одиночные нуклеотидные мутации, вставки-делеции, вариации в количестве копий (Olender et al., 2012). Обнаружены отдельные точечные мутации ряда генов ORs человека, оказывающие влияние на обонятельную чувствительность к ряду одорантов (Keller et al., 2007; Mainland et al., 2014).

Сравнительный анализ транскриптомов основной обонятельной выстилки нескольких видов млекопитающих (мыши, крысы, собаки, обыкновенной игрунки, макаки и человека) показал, что у всех исследованных организмов только небольшое число подтипов обонятельных сенсорных нейронов (что равнозначно видам ORs) обнаруживается в значительном количестве. При этом было отмечено, что уровень экспрессии ORs человека, детектирующих ключевые пищевые запахи, в несколько раз превышает экспрессию ORs, участвующих в распознавании других одорантов. Аналогично, у мыши наблюдается повышенный уровень экспрессии ORs, детектирующих вещества с феромональными свойствами (Saraiva et al., 2019). Повышенный уровень видоспецифичной транскрипции некоторых типов ORs, возможно, сопряжен с повышенной чувствительностью к биологически значимым запахам. А обонятельные способности отдельного вида могут контролироваться не только генами хеморецепторов, но и регуляторными элементами генома.

## 2. Вомероназальные рецепторы (V1Rs и V2Rs)

У грызунов и зайцеобразных, имеющих структурно развитый ВНО, хемосенсорный эпителий данного органа представлен двумя нейрональными слоями (апикальным и базальным), характеризующимися экспрессией двух видов вомероназальных рецепторов — V1Rs и V2Rs (Young, Trask, 2007; Francia et al., 2014). Каждый сенсорный нейрон апикальной зоны ВНО экспрессирует только рецепторы V1Rs, тогда как сенсорные нейроны базальной зоны демонстрируют мультигенную экспрессию рецепторов V2Rs и, по-видимому, представляют собой исключение из правила “один нейрон — один тип рецептора” (Belluscio et al., 1999; Rodriguez et al., 1999; Serizawa et al., 2000; Bozza et al., 2002). Недавно было показано, что такое исключение есть и для рецепторов V1Rs. *ancV1R* отличается от канонических V1Rs млекопитающих тем, что он является общим в филогенетическом ряду большинства костистых позвоночных (Euteleostomi). Кроме того, ген *ancV1R* может экспрессироваться во всех зонах выстилки ВНО как совместно с каноническими V1Rs, так и с V2Rs (Suzuki et al., 2018).

Было показано, что гены рецепторов V1Rs, как и рецепторов ORs, в основном имеют один экзон, тогда как гены рецепторов V2Rs — шесть экзонов (Rodriguez, 2016). Отсутствие гомологии нуклеотидных последовательностей в генах рецепторов V1Rs и V2Rs указывает на их раздельное эволюционное происхождение, что соответствует их роли в детекции различных феромональных сигналов (Shi, Zhang, 2007). Древнее эволюционное происхождение рецепторов V1Rs и V2Rs подтверждается идентификацией генов, кодирующих данные рецепторы у рыб вида *Danio rerio* (Saraiva, Korsching, 2007; Hashiguchi et al., 2008; Grus, Zhang, 2009), что произошло до появления самого ВНО. Общий предок четвероногих, вероятно, обладал очень небольшим репертуаром генов V1R и V2R (3–4 гена) (Francia et al., 2014).

Рецептор V1R имеет короткий пептидный N-конец, расположенный с внешней стороны мембраны сенсорного нейрона. Для домового мыши было показано, что рецепторы V1R участвуют в обнаружении широкого спектра летучих веществ, включая стероидные молекулы в моче, которые особенно важны для распознавания пола и репродуктивного поведения (Novotny et al., 1999; Nodari et al., 2008; Isogai et al., 2011; Haga-Yamanaka et al., 2014). Рецепторы V1R активируются, например, летучими 2,3-дегидро-эхо-бrevикоминном и 2-вторбутил-4,5-дигидротиазолом, которые попадают в просвет ВНО, связываясь с основными белками мочи (major urinary proteins — MUPs) (Leinders-Zufall et al., 2000). В то же время рецепторы V2Rs имеют длинный и вариабельный N-концевой участок, который отражает химиче-

ские свойства их “тяжелых” лигандов — высокомолекулярных пептидов или белков, растворимых в воде, например, пептидов главного комплекса гистосовместимости класса I (ГКГС-I) (Leinders-Zufall et al., 2004; Mombaerts, 2004; Rodriguez, 2016). На настоящий момент известны лиганды для очень небольшого числа рецепторов ВНО, что затрудняет исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе социального поведения млекопитающих (Haga et al., 2010; Haga-Yamanaka et al., 2014).

Механизм трансдукции сигнала через рецепторы V2Rs отличается от такового для V1Rs и не включает ионный канал TRPC2; мыши с нокаутом генов, кодирующих ионный канал TRPC2, остаются чувствительными к пептидам ГКГС класса I (Kelliher et al., 2006). В свою очередь, сигнал от двух семейств вомероназальных рецепторов проецируется в различные части дополнительной обонятельной луковицы. Сигнал от рецепторов V1Rs проецируется в роstralную часть ДОЛ, а от рецепторов V2Rs — в каудальную часть ДОЛ (Halpern, Martinez-Marcos, 2003).

Вомероназальные рецепторы, как и обонятельные рецепторы, относятся к метаботропным рецепторам GPCRs, состоящим из семи трансмембранных белковых доменов, однако ORs и VRs отличаются в плане путей своего эволюционного развития. Гены обонятельных рецепторов в большей степени являются консервативными ортологами у видов, образовавшихся в процессе дивергенции. Гены вомероназальных рецепторов в большей мере видоспецифичны и, видимо, претерпевают более быструю эволюционную смену репертуара (дупликацию, появление новых генов и сокращение пула старых), что указывает на важную роль рецепторного аппарата ВНО во внутри- и межвидовой коммуникации (Grus, Zhang, 2004, 2008; Lane et al., 2004; Mombaerts, 2004; Rodriguez, 2005; Nei et al., 2008; Silva, Antunes, 2017; Jiao et al., 2019). Это подтверждается образованием видоспецифичных гетерогенных репертуаров рецепторов ВНО (Grus et al., 2005; Shi et al., 2005; Yang et al., 2005; Grus, Zhang, 2008; Young et al., 2010; Silva, Antunes, 2017; Jiao et al., 2019). Например, в геноме трех видов млекопитающих (собака, опоссум и домовая мышь) практически нет однозначных ортологов вомероназальных рецепторов (Grus, Zhang, 2008). Более того, обонятельная специализация происходит за счет отбора различных подсемейств рецепторов ВНО (Silva, Antunes, 2017). Сравнительный анализ семейств генов V1R и OR у двух видов грызунов (мыши и крысы), дивергировавших относительно недавно, показал, что эволюция рецепторов V1R шла быстрее, чем в случае ORs. Возможно, это связано с более важной ролью V1Rs в репродуктивном поведении грызунов (Zhang et al., 2007).

Репертуар генов рецепторов *V1R* у большинства исследованных видов млекопитающих значительно меньше, чем таковой для обонятельных рецепторов. Большое количество генов *V1R* отмечено у млекопитающих, имеющих высокоорганизованный ВНО, таких как мышь (239 генов), крыса (109 генов), кролик (159 генов) и мышинный лемур (105 генов). Малое количество генов *V1R*, а также их псевдогенизация наблюдается у обезьян Старого Света и человека, обладающих редуцированным ВНО (Rodriguez et al., 2002; Grus, Zhang, 2004; Grus et al., 2007; Young et al., 2010; Brykczynska et al., 2013; Hohenbrink et al., 2013). По-видимому, количество интактных генов *V1R* положительно коррелирует с анатомической сложностью ВНО (Grus et al., 2005). Однако есть и исключения: у собаки всего девять функциональных генов *V1R*. Это сокращение нельзя объяснить отбором в процессе одомашнивания, поскольку геном волка также содержит гомологичные копии псевдогенов собаки (Rodriguez et al., 1999; Rodriguez, Mombaerts, 2002; Grus et al., 2005; Young et al., 2010). Наличие всего девяти функциональных генов *V1R* и двух генов *TAARs* у собаки компенсируется большой площадью основного обонятельного эпителия, а значит и большим абсолютным числом экспрессируемых обонятельных рецепторов ORs, что обеспечивает высокую чувствительность к определенным одорантам (Niimura, 2014). У человека было идентифицировано около 200 генов *V1R*, из которых только 4 могут потенциально кодировать белковую последовательность в основном обонятельном эпителии, остальные прошли псевдогенизацию до отделения гоминоидов от обезьян Старого Света. Вероятно, псевдогенизация была сопряжена с полной потерей ВНО (Rodriguez, Mombaerts, 2002; Zhang, Webb, 2004). Если у мышей доля функциональных генов *V1R* около 60%, то у человека – менее 5% (Rodriguez, 2005). Для шимпанзе было показано, что ни одна из последовательностей генов *V1R* не является функциональной. Одни авторы утверждают, что снижение числа рецепторов *V1R* у приматов сопряжено с развитием трихроматического зрения (Yoder, Larsen, 2014; Silva, Antunes, 2017), другие – что сокращение пула произошло ранее в ходе эволюции (Young et al., 2005, 2010). Аналогичные споры ранее велись вокруг числа обонятельных рецепторов в ООС (см. выше).

Какие эволюционные силы опосредуют эволюцию *V1R*? Некоторые исследования обнаруживают признаки положительного отбора и видоспецифичной псевдогенизации, в то время как другие находят доказательства дрейфа генов и отрицательного отбора (Emes et al., 2004; Shi et al., 2005; Young et al., 2005; Kurzweil et al., 2009; Park et al., 2011). Было показано, что в зависимости от подсемейства рецепторов можно проследить

очень разные эволюционные паттерны. Так, рецепторы *V1R*, детектирующие жизненно важные химические сигналы, такие как запах хищника или сигналы о половой принадлежности, сохраняются у всех видов р. *Mus*. А рецепторы, участвующие в детекции разнообразных внутри- и межвидовых сигналов, таких как индивидуальный запах особи и феромоны, экспрессируются видоспецифично (Miller et al., 2020). Быстрое увеличение разнообразия рецепторов *V1R* у мыши, по всей видимости, сопряжено с усилением роли химической коммуникации. Если смесь феромонов быстро возникала и изменялась, то система их детекции (рецепторы *V1Rs*) могла подвергаться сильному давлению отбора (Shi et al., 2005).

Видоспецифичные дубликации генов *V1R* привели к образованию отдельных клад с редким появлением ортологов у близкородственных видов (Park et al., 2011), а также к сильной псевдогенизации у видов, имеющих значительное количество интактных генов *V1R* и хорошо развитый ВНО. В целом из приблизительно 7000 *V1R*-связанных генов у 37 видов только 1809 представляют собой функциональные гены (Young et al., 2010).

Однако у жвачных, таких как корова, овца и коза, образовалось значительное количество ортологов генов рецепторов *V1R*, которые экспрессируются как в выстилке ВНО, так и в обонятельном эпителии. У коровы 70% генов *V1R* имеют ортологи у других видов жвачных, в то же время только 9% ортологов генов *V1R* мыши присутствуют также у крысы. При этом мышь и крыса являются филогенетически гораздо более близкими видами, чем корова и овца (Grus et al., 2005; Ohara et al., 2009). Такие необычные результаты могут свидетельствовать в пользу возможного участия как ВНО, так и обонятельного эпителия в детекции лигандов рецепторов *V1R* – не только феромонов, но и, например, алломонов (Takigami et al., 2000; Wakabayashi et al., 2002; Ohara et al., 2009).

Представляет интерес установление связи между размером репертуара генов *V1R* и характерными признаками, экологической нишей, социальным и репродуктивным поведением вида. За небольшими исключениями (тенрек, ленивец, белка и пика), млекопитающие, использующие тесные малоосвещенные убежища и ведущие ночной образ жизни (мышь, крыса, кенгуровая крыса, кролик и лемур), по-видимому, нуждаются в большем количестве функциональных генов рецепторов *V1R*, чем млекопитающие, не связанные с убежищами и ведущие дневной образ жизни (такие как, например, лошадь, корова и обезьяна) (Grus et al., 2005, 2007; Wang et al., 2010).

Интактные гены *V2R* среди млекопитающих были найдены только у грызунов (домовая мышь – 122 гена), зайцеобразных и низших приматов



(у лори, лемура, долгопята), тогда как у высших приматов (макаки, шимпанзе, гориллы и человека) и у некоторых других млекопитающих, имеющих ВНО (собаки, коровы), функциональные гены *V2R* отсутствуют (Yang et al., 2005; Shi, Zhang, 2007; Young, Trask, 2007; Ishii, Mombaerts, 2011; Dong et al., 2012; Hohenbrink et al., 2012).

По-видимому, гены *V2R* млекопитающих произошли от 4–5 генов-предшественников, пул которых расширился в разной степени в зависимости от вида. Гены, кодирующие рецепторы *V2R* у млекопитающих, могут быть разделены на четыре семейства А–D на основании гомологии аминокислотных последовательностей. У домового мыши семейства А, В и D содержат 115 генов, а семейство С – 7 генов. Гены семейства А рецепторов *V2R*, обычно самые многочисленные (до 95% у мышей), обладают высокой видоспецифичностью, поэтому их ортологи могут быть обнаружены исключительно у близкородственных видов, у которых, однако, они имеют тенденцию образовывать небольшие, но независимые клады (Grus, Zhang, 2008). Тогда как семейства генов В, С и D являются филогенетически древними и имеют ортологи у ряда видов (Francia et al., 2014). Семейства А, В, D генов *V2R* коэкспрессируются с семейством С в сенсорных нейронах ВНО случайным образом: один ген *V2R* семейства А, В или D сочетается с одним геном *V2R* семейства С, например *Vmn2r1* (29% сенсорных нейронов в базальном слое) или *Vmn2r2* (52%). Эта скоординированная коэкспрессия может вносить вклад в узкоспециализированную сенсорную реакцию нейронов ВНО, например, путем образования гетеродимеров из двух семейств рецепторов *V2R* (Ishii, Mombaerts, 2011; Silvotti et al., 2011). У крыс и мышей экспансия семейств генов С и А определила образование двух популяций сенсорных нейронов в базальной части ВНО. Одна популяция соответствует филогенетически древним рецепторам *V2R* (подсемейства А8–А9, семейства В, D, Е и подсемейство С1–*V2Rs*), тогда как другая популяция – более поздним рецепторам *V2R* (подсемейства А1–А6 и подсемейство С2–*V2Rs*) (Silvotti et al., 2011). Примечательно, что у мышей часть семейства рецепторов *V2R* экспрессируется в базальной части ВНО совместно с неклассическим ГКГС класса I. Такая коэкспрессия не является необходимой для работы рецепторов *V2R*, однако повышает чувствительность рецепторов к пептидным лигандам (Silvotti et al., 2011; Leinders-Zufall et al., 2014).

Таким образом, *V1Rs* и *V2Rs* чрезвычайно разнообразны и распространены у млекопитающих, в частности, отмечен быстрый оборот этих генов среди различных видов грызунов (Grus et al., 2005; Young et al., 2010). Интересно, что возникновение ВНО у наземных млекопитающих не коррелирует с появлением генов рецепторов *V1Rs*

и *V2Rs* (Yang et al., 2005). Вероятно, гены рецепторов *V1Rs* и *V2Rs* первоначально экспрессировались в других органах, например, в основной обонятельной системе, где также обнаружены их продукты (Rodriguez, Mombaerts, 2002; Pfister et al., 2007; Syed et al., 2013).

### 3. Рецепторы TAARs

В геноме млекопитающих имеется небольшое число генов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами TAARs (3–22 гена) (Hussain et al., 2009). Некоторые из их лигандов, скорее всего, обладают активностью феромонов, участвуют в межвидовой коммуникации в системе “хищник–жертва”. Количество генов обонятельных рецепторов ORs и TAARs в ООС, по-видимому, положительно коррелирует. Приматы имеют относительно небольшое количество генов рецепторов ORs и TAARs. Грызуны (мышь и крыса), корова и опоссум имеют большое количество как генов рецепторов ORs, так и TAARs. Исключениями являются, во-первых, геном собаки, в котором более 800 функциональных генов обонятельных рецепторов и ORs сочетаются всего с двумя функциональными генами TAARs (*TAAR4* и *TAAR5*), во-вторых, два генома рукокрылых, в которых найдено одинаковое число обонятельных рецепторов, но число генов TAARs оказалось различно (6 против 26) (Eyun et al., 2016).

Процессы псевдогенизации и дупликации, как и в случае других хеморецепторов, затронули большинство членов семейства TAARs. У приматов и человека сохранились только два члена данного семейства – TAAR1 и TAAR5 (Eyun, 2019). У предка плацентарных млекопитающих было девять генов TAARs, затем у мыши – 15, у крысы – 17, и у коровы – 21, т.е. это число увеличилось, а у приматов и собаки – сократилось (Lindemann et al., 2005; Grus et al., 2007; Hussain et al., 2009). Сравнительный анализ транскриптомов показал, что ген *TAAR5* является наиболее обильно экспрессируемым у человека и собаки, ген *TAAR2* – у макаки и обыкновенной игрунки, а гены *TAAR6* и *TAAR7B* – у мыши и крысы соответственно (Sagiva et al., 2019).

Рецепторы TAAR1–TAAR4, детектирующие первичные амины, филогенетически более древние и, как правило, имеют ортологи в единственном экземпляре (очень мало дупликаций или потерь генов). Они, по-видимому, эволюционировали под воздействием отрицательного отбора. Тогда как рецепторы TAAR5–TAAR9, детектирующие третичные амины, появились позже в ходе эволюции у млекопитающих (у Theria), а большинство их генов, за исключением *TAAR5*, подвергались дупликациям и, вероятно, претерпевали эпизоды положительного отбора (Eyun et al., 2016).

#### 4. Формил-пептидные рецепторы FPRs

Относительно недавно в выстилке ВНО у мышей идентифицировали новое семейство рецепторов, названных формил-пептидными рецепторами – FPRs (Liberles et al., 2009). Рецепторы FPRs распределены по всему вомероназальному эпителию. Они распознают пептиды, содержащие формильный радикал, которые синтезируют бактерии, например N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (fMLF). Последний, в свою очередь, запускает ряд иммунологических реакций в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах (Francia et al., 2014). Таким образом, рецепторы FPRs, возможно, отвечают за распознавание инфицированных особей.

У грызунов ген-предшественник *Fpr*, вероятно, подвергся положительному отбору и приобрел новую функцию, что заложило основу для расширения и диверсификации этого семейства генов. Многочисленные дубликации увеличили размер семейства генов FPR только у грызунов (мышей и крыс) без однозначных ортологов у других видов, включая те, которые избирательно экспрессируются в ВНО мыши. Несмотря на то, что дополнительные гены FPRs могут быть обнаружены у других млекопитающих, значимое расширение семейства рецепторов FPRs в выстилке ВНО произошло только у грызунов (мыши и крысы) и представляет собой эволюцию *de novo* нового типа хемосенсорного рецептора (Liberles et al., 2009). В то же время анализ интактных генов FPRs у лошади, кошки, коровы, овцы или свиньи не выявил подобных изменений (Migeotte et al., 2006). В исследованиях на приматах, имеющих ВНО, не было обнаружено связи между числом рецепторов FPRs в выстилке ВНО и сложностью строения данного органа, как и специфичных для выстилки ВНО рецепторов FPRs, что указывает на отсутствие функциональных рецепторов FPRs в обонятельной системе приматов. У человека было обнаружено три гена рецепторов FPR, которые, однако, работают в иммунной системе, а не в обонятельной (Yang, Shi, 2010).

#### 5. Рецепторы “нейронов ожерелья” – MS4A

Еще одно семейство хеморецепторов в основном обонятельном эпителии, кодируемое генами *MS4A*, не относится к каноничным метаботропным обонятельным рецепторам суперсемейства GPCRs. Рецепторы *MS4A* локализованы в сенсорных окончаниях нейронов и отвечают на стимуляцию биологически значимыми одорантами, в том числе феромонами и пищевыми жирными кислотами. По-видимому, рецептор является ионотропным (вызывает вход  $Ca^{2+}$  в цитоплазму сенсорного нейрона), но неясно, образует ли он сам ионный канал или является только корцептором к ионному каналу (Greer et al., 2016).

Сравнительный анализ транскриптомов основной обонятельной выстилки показал, что в этом семействе *MS4A8B* наиболее часто встречается у человека, *MS4A14* – у макаки, *MS4A7/Ms4a7* – у обыкновенной игрунки, собаки и крысы, а *Ms4a6b* – у мыши (Saraiva et al., 2019). Присутствие гомологов *MS4A* во всех линиях млекопитающих, учитывая эволюционный успех каноничных обонятельных рецепторов ORs, указывает на важную сенсорную роль *MS4A* (Zuccolo et al., 2010; Greer et al., 2016).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к основным механизмам эволюционных преобразований хеморецепторов основной обонятельной и вомероназальной выстилки можно отнести появление и исчезновение генов, опосредованное событиями дубликации и псевдогенизации. Видоспецифичные репертуары каноничных генов OR млекопитающих, различающиеся количеством интактных генов и псевдогенов, формируются за счет множественных событий “рождения и смерти” генов. Снижение доли интактных генов ORs у ряда видов млекопитающих носило независимый характер в различных таксономических группах; в ряде случаев прослеживается тенденция возрастания доли псевдогенов, сопряженная со снижением сложности структурной организации обонятельного анализатора. Межвидовые различия в репертуарах ORs млекопитающих, вероятно, отражают специализацию обонятельной функции в экологическом аспекте. Было экспериментально показано, что индивидуальная генетическая вариабельность ORs в определенной степени определяет обонятельную чувствительность к ряду веществ внутри популяции. Непосредственно объем пула генов ORs вида, по всей видимости, напрямую не связан с обонятельными способностями. Косвенно это подтверждают и данные о неравновесной экспрессии генов хеморецепторов в основной обонятельной выстилке. Межвидовые различия могут быть также обусловлены генетическими и структурными факторами, влияющими на количественную экспрессию генов хеморецепторов. Число генов обонятельных рецепторов ORs и генов рецепторов следовых аминов TAARs в основном положительно коррелирует. По сравнению с ORs, гены вомероназальных рецепторов VRs в целом более видоспецифичны и, по-видимому, претерпевают более быструю эволюционную смену репертуара, что указывает на важную роль рецепторного аппарата ВНО во внутри- и межвидовой коммуникации. У многих видов млекопитающих количество интактных генов *VIR* положительно коррелирует с анатомической сложностью ВНО. За небольшими исключениями млекопитающие, использующие тесные

убежища и ведущие ночной образ жизни, обладают бóльшим количеством функциональных генов рецепторов V1R. Единичное количество генов V1R, а также их псевдогенизация наблюдается у обезьян Старого Света и человека, обладающих редуцированным ВНО. Функциональные гены V2R, которые, возможно, играют роль в индивидуальном распознавании особей, среди млекопитающих были найдены только у грызунов, зайцеобразных и низших приматов. Также у грызунов произошло *de novo* расширение и диверсификация семейства генов FPR, которые, вероятно, участвуют в обнаружении патогенов. Еще один мало исследованный тип рецепторов основной обонятельной выстилки млекопитающих — MS4A — демонстрирует эволюционно консервативный паттерн, что потенциально указывает на важную сенсорную роль.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на значительный прогресс в изучении тонкой структуры и механизмов функционирования хемосенсорных систем, понимание природы феромонов млекопитающих и нейрональных механизмов, лежащих в основе феромональных эффектов, остается фрагментарным. Дальнейшие разработки в этой быстро развивающейся области потребуют кооперации зоологов и экологов, физиологов и нейробиологов, молекулярных биологов и генетиков, а также специалистов в области аналитической химии и эволюционной биологии. Подавляющее большинство феромонов млекопитающих идентифицировано для грызунов и главным образом для домовых мыши. Учитывая видоспецифичность феромонов, различие репродуктивных стратегий у разных видов и в целом различия в организации сложных форм поведения, следует избегать экстраполяции полученных закономерностей на грызунах на другие виды млекопитающих. В ближайшем будущем прогресс в понимании химической коммуникации млекопитающих будет в значительной мере определяться усовершенствованием молекулярно-генетических подходов, поскольку по сей день для большинства обонятельных и вомероназальных рецепторов лиганды не определены. Развитие методов визуализации, телеметрии и многоканальной электрофизиологической записи позволяет исследовать нейрональную активность в условиях свободного передвижения животного, что обеспечивает переход от лабораторного эксперимента к исследованию химической коммуникации млекопитающих в условиях, приближенных к естественным, с применением самых современных методов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-11-50296.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белькович В.М., Дубровский Н.А.*, 1976. Сенсорные основы ориентации китообразных. Л.: Наука. 204 с.
- Вознесенская В.В., Ключникова М.А.*, 2009. Роль основной и дополнительной обонятельной системы в детекции феромона млекопитающих андростенона у домовых мыши // Сенсорные системы. Т. 23. № 1. С. 67–71.
- Вознесенская В.В., Лактионова Т.К.*, 2018. Влияние секрета из подмышечных впадин мужчин на регуляцию менструальных циклов женщин // ДАН. Т. 478. № 4. С. 488–490.
- Новиков С.Н.*, 1988. Феромоны и размножение млекопитающих: Физиологические аспекты. Л.: Наука. 169 с.
- Соколов В.Е.*, 1982. Феромоны и поведение. М.: Наука. 328 с.
- Соколов В.Е., Вознесенская В.В.*, 1997. Роль раннего ольфакторного опыта в индивидуальном распознавании серой крысы // ДАН. Т. 348. № 5. С. 140–142.
- Соколов В.Е., Вознесенская В.В., Вайсоки Ч.Д.*, 1996. Индуцированная чувствительность к одорантам: новый феномен // ДАН. Т. 347. № 3. С. 843–846.
- Соколов В.Е., Чернышев М.К., Вознесенская В.В., Зинкевич Э.П.*, 1990. Биоритмологический подход к оценке влияния обонятельных сигналов на репродуктивное состояние серой крысы *Rattus norvegicus* // Изв. АН СССР. Сер. биол. № 2. С. 248–260.
- Суров А.В., Мальцев А.Н.*, 2016. Анализ химической коммуникации млекопитающих: зоологический и экологический аспекты // Зоол. журн. Т. 95. № 12. С. 1449–1458.
- Anonymous*, 2005. So much more to know // Science. V. 309. № 5731. P. 78–102.
- Barnes I.H.A., Ibarra-Soria X., Fitzgerald S., Gonzalez J.M., Davidson C. et al.*, 2020. Expert curation of the human and mouse olfactory receptor gene repertoires identifies conserved coding regions split across two exons // BMC Genom. V. 21. № 1. P. 196.
- Barrios A.W., Sanchez-Quinteiro P., Salazar I.*, 2014. Dog and mouse: Toward a balanced view of the mammalian olfactory system // Front. Neuroanat. V. 8. P. 106.
- Bear D.M., Lassance J.M., Hoekstra H.E., Datta S.R.*, 2016. The evolving neural and genetic architecture of vertebrate olfaction // Curr. Biol. V. 26. № 20. P. R1039–R1049.
- Beauchamp G.K., Doty R.L., Moulton D.G., Mugford R.A.*, 1976. The pheromone concept in mammalian chemical communication: A critique // Mammalian Olfaction Reproductive Processes and Behavior / Ed. Doty R.L. N.-Y.: Academic Press. P. 143–160.
- Beauchamp G.K., Doty R.L., Moulton D.G., Mugford R.A.*, 1979. Letter to the editors: Response to Katz and Shorey // J. Chem. Ecol. V. 5. № 2. P. 301–305.
- Belluscio L., Koentges G., Axel R., Dulac C.*, 1999. A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain // Cell. V. 97. № 2. P. 209–220.
- Bethe A.*, 1932. Vernachlässigte hormone // Naturwissenschaften. V. 20. № 11. P. 177–181.

- Bozza T., Feinstein P., Zheng C., Mombaerts P., 2002. Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system // *J. Neurosci.* V. 22. № 8. P. 3033–3043.
- Brennan P.A., Zufall F., 2006. Pheromonal communication in vertebrates // *Nature.* V. 444. P. 308–315.
- Brykczynska U., Tzika A.C., Rodriguez I., Milinkovitch M.C., 2013. Contrasted evolution of the vomeronasal receptor repertoires in mammals and squamate reptiles // *Genome Biol. Evol.* V. 5. № 2. P. 389–401.
- Bushdid C., Magnasco M.O., Vosshall L.B., Keller A., 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli // *Science.* V. 343. № 6177. P. 1370–1372.
- Butenandt A., Beckmann R., Stamm D., Hecker E., 1959. Über den sexuallockstoff des seidenspinners *Bombyx mori*. Reindarstellung und konstitution // *Z. Naturforsch.* V. 14b. P. 283–284.
- Cutler W.B., Preti G., Krieger A., Huggins G.R., Garcia C.R., Lawley H.J., 1986. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract from men // *Horm. Behav.* V. 20. № 4. P. 463–473.
- Dennis J.C., Smith T.D., Bhatnagar K.P., Bonar C.J., Burrows A.M., Morrison E.E., 2004. Expression of neuron-specific markers by the vomeronasal neuroepithelium in six species of primates // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* V. 281. № 1. P. 1190–1200.
- Dibattista M., Reisert J., 2016. The odorant receptor-dependent role of olfactory marker protein in olfactory receptor neurons // *J. Neurosci.* V. 36. № 10. P. 2995–3006.
- Dong D., Jin K., Wu X., Zhong Y., 2012. CRDB: Database of chemosensory receptor gene families in vertebrate // *PLoS One.* V. 7. № 2. P. e31540.
- Dorries K.M., Adkins-Regan E., Halpern B.P., 1997. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs // *Brain Behav. Evol.* V. 49. № 1. P. 53–62.
- Doucet S., Soussignan R., Sagot P., Schaal B., 2009. The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates // *PLoS One.* V. 4. № 10. P. e7579.
- Dulac C., Axel R., 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals // *Cell.* V. 83. № 2. P. 195–206.
- Emes R.D., Beatson S.A., Ponting C.P., Goodstadt L., 2004. Evolution and comparative genomics of odorant- and pheromone-associated genes in rodents // *Genome Res.* V. 14. № 4. P. 591–602.
- Eyun S.I., 2019. Accelerated pseudogenization of trace amine-associated receptor genes in primates // *Genes Brain. Behav.* V. 18. № 6. P. e12543.
- Eyun S.I., Moriyama H., Hoffmann F.G., Moriyama E.N., 2016. Molecular evolution and functional divergence of trace amine-associated receptors // *PLoS One.* V. 11. № 3. P. e0151023.
- Francia S., Pifferi S., Menini A., Tirindelli R., 2014. Vomeronasal receptors and signal transduction in the vomeronasal organ of mammals // *Neurobiology of Chemical Communication* / Ed. Mucignat-Caretta C. Boca Raton, FL: CRC Press. P. 297–323.
- Gerkin R.C., Castro J.B., 2015. The number of olfactory stimuli that humans can discriminate is still unknown // *Elife.* V. 4. P. e08127.
- Gildersleeve K.A., Haselton M.G., Larson C.M., Pillsworth E.G., 2012. Body odor attractiveness as a cue of impending ovulation in women: Evidence from a study using hormone-confirmed ovulation // *Horm. Behav.* V. 61. № 2. P. 157–166.
- Goldman S.E., Schneider H.G., 1987. Menstrual synchrony: Social and personality factors // *J. Soc. Behav. Personal.* V. 2. P. 243–250.
- Graham C.A., McGrew W.C., 1980. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus // *Psychoneuroendocrinology.* V. 5. № 3. P. 245–252.
- Greer P.L., Bear D.M., Lassance J.M., Bloom M.L., Tsukahara T. et al., 2016. A family of non-gpcr chemosensors defines an alternative logic for mammalian olfaction // *Cell.* V. 165. № 7. P. 1734–1748.
- Grus W.E., Zhang J., 2004. Rapid turnover and species-specificity of vomeronasal pheromone receptor genes in mice and rats // *Gene.* V. 340. № 2. P. 303–312.
- Grus W.E., Zhang J., 2008. Distinct evolutionary patterns between chemoreceptors of 2 vertebrate olfactory systems and the differential tuning hypothesis // *Mol. Biol. Evol.* V. 25. № 8. P. 1593–1601.
- Grus W.E., Zhang J., 2009. Origin of the genetic components of the vomeronasal system in the common ancestor of all extant vertebrates // *Mol. Biol. Evol.* V. 26. № 2. P. 407–419.
- Grus W.E., Shi P., Zhang J., 2007. Largest vertebrate vomeronasal type 1 receptor gene repertoire in the semi-aquatic platypus // *Mol. Biol. Evol.* V. 24. № 10. P. 2153–2157.
- Grus W.E., Shi P., Zhang Y.P., Zhang J., 2005. Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 102. № 16. P. 5767–5772.
- Haga S., Hattori T., Sato T., Sato K., Matsuda S. et al., 2010. The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor // *Nature.* V. 466. № 7302. P. 118–122.
- Haga-Yamanaka S., Ma L., He J., Qiu Q., Lavis L.D. et al., 2014. Integrated action of pheromone signals in promoting courtship behavior in male mice // *Elife.* V. 3. P. e03025.
- Halpern M., Martinez-Marcos A., 2003. Structure and function of the vomeronasal system: An update // *Prog. Neurobiol.* V. 70. № 3. P. 245–318.
- Hashiguchi Y., Furuta Y., Nishida M., 2008. Evolutionary patterns and selective pressures of odorant/pheromone receptor gene families in teleost fishes // *PLoS One.* V. 3. № 12. P. e4083.
- Havlicek J., Roberts S.C., Flegr J., 2005. Women's preference for dominant male odour: Effects of menstrual cycle and relationship status // *Biol. Lett.* V. 1. № 3. P. 256–259.
- Hayden S., Bekaert M., Crider T.A., Mariani S., Murphy W.J., Teeling E.C., 2010. Ecological adaptation determines functional mammalian olfactory subgenomes // *Genome Res.* V. 20. № 1. P. 1–9.

- Hohenbrink P., Radespiel U., Mundy N.I., 2012. Pervasive and ongoing positive selection in the vomeronasal-1 receptor (V1R) repertoire of mouse lemurs // *Mol. Biol. Evol.* V. 29. № 12. P. 3807–3816.
- Hohenbrink P., Mundy N.I., Zimmermann E., Radespiel U., 2013. First evidence for functional vomeronasal 2 receptor genes in primates // *Biol. Lett.* V. 9. № 1. P. 20121006.
- Hughes G.M., Boston E.S.M., Finarelli J.A., Murphy W.J., Higgins D.G., Teeling E.C., 2018. The birth and death of olfactory receptor gene families in mammalian niche adaptation // *Mol. Biol. Evol.* V. 35. № 6. P. 1390–1406.
- Hussain A., Saraiva L.R., Korsching S.I., 2009. Positive Darwinian selection and the birth of an olfactory receptor clade in teleosts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. № 11. P. 4313–4318.
- Ishii T., Mombaerts P., 2011. Coordinated coexpression of two vomeronasal receptor V2R genes per neuron in the mouse // *Mol. Cell. Neurosci.* V. 46. № 2. P. 397–408.
- Isogai Y., Si S., Pont-Lezica L., Tan T., Kapoor V. et al., 2011. Molecular organization of vomeronasal chemoreception // *Nature.* V. 478. № 7368. P. 241–245.
- Jacob S., McClintock M.K., 2000. Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men // *Horm. Behav.* V. 37. № 1. P. 57–78.
- Jiao H., Hong W., Nevo E., Li K., Zhao H., 2019. Convergent reduction of V1R genes in subterranean rodents // *BMC Evol. Biol.* V. 19. № 1. P. 176.
- Johnston R.E., 1983. Chemical signals and reproductive behavior // *Pheromones and Reproduction in Mammals* / Ed. Vandenbergh J.G. N.-Y.: Academic Press. P. 27–31.
- Karlson P., Luscher M., 1959. ‘Pheromones’: A new term for a class of biologically active substances // *Nature.* V. 183. № 4653. P. 55–56.
- Katz R.A., Shorey H.H., 1979. In defense of the term “pheromone” // *J. Chem. Ecol.* V. 5. № 2. P. 299–301.
- Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H., 2007. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception // *Nature.* V. 449. № 7161. P. 468–472.
- Keller M., Baum M.J., Brock O., Brennan P.A., Bakker J., 2009. The main and the accessory olfactory systems interact in the control of mate recognition and sexual behavior // *Behav. Brain. Res.* V. 200. № 2. P. 268–276.
- Kelliher K.R., Baum M.J., Meredith M., 2001. The ferret’s vomeronasal organ and accessory olfactory bulb: Effect of hormone manipulation in adult males and females // *Anat. Rec.* V. 263. № 3. P. 280–288.
- Kelliher K.R., Spehr M., Li X.H., Zufall F., Leinders-Zufall T., 2006. Pheromonal recognition memory induced by TRPC2-independent vomeronasal sensing // *Eur. J. Neurosci.* V. 23. № 12. P. 3385–3390.
- Keverne E.B., 1999. The vomeronasal organ // *Science.* V. 286. № 5440. P. 716–720.
- Kikuyama S., Toyoda F., Ohmiya Y., Matsuda K., Tanaka S., Hayashi H., 1995. Sodefirin: A female-attracting peptide pheromone in newt cloacal glands // *Science.* V. 267. P. 1643–1645.
- Kimoto H., Haga S., Sato K., Touhara K., 2005. Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons // *Nature.* V. 437. P. 898–901.
- Kishida T., Kubota S., Shirayama Y., Fukami H., 2007. The olfactory receptor gene repertoires in secondary-adapted marine vertebrates: Evidence for reduction of the functional proportions in cetaceans // *Biol. Lett.* V. 3. № 4. P. 428–430.
- Kurzweil V.C., Getman M., Green E.D., Lane R.P., 2009. Dynamic evolution of V1R putative pheromone receptors between *Mus musculus* and *Mus spretus* // *BMC Genom.* V. 10. P. 74.
- Laktionova T., Kvasha I., Voznessenskaya V., 2020. Male axillary secretions affect saliva LH in women depending on the phase of their menstrual cycle // *Chem. Senses.* V. 45. № 2. P. 163–164.
- Lane R.P., Young J., Newman T., Trask B.J., 2004. Species specificity in rodent pheromone receptor repertoires // *Genome Res.* V. 14. № 4. P. 603–608.
- Laska M., Genzel D., Wieser A., 2005. The number of functional olfactory receptor genes and the relative size of olfactory brain structures are poor predictors of olfactory discrimination performance with enantiomers // *Chem. Senses.* V. 30. № 2. P. 171–175.
- Leinders-Zufall T., Lane A.P., Puche A.C., Ma W., Novotny M.V. et al., 2000. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons // *Nature.* V. 405. № 6788. P. 792–796.
- Leinders-Zufall T., Brennan P., Widmayer P., S.P.C., Maul-Pavicic A. et al., 2004. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ // *Science.* V. 306. № 5698. P. 1033–1037.
- Leinders-Zufall T., Ishii T., Chamero P., Hendrix P., Oboti L. et al., 2014. A family of nonclassical class I MHC genes contributes to ultrasensitive chemodetection by mouse vomeronasal sensory neurons // *J. Neurosci.* V. 34. № 15. P. 5121–5133.
- Liberles S.D., Buck L.B., 2006. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium // *Nature.* V. 442. № 7103. P. 645–650.
- Liberles S.D., Horowitz L.F., Kuang D., Contos J.J., Wilson K.L. et al., 2009. Formyl peptide receptors are candidate chemosensory receptors in the vomeronasal organ // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. № 24. P. 9842–9847.
- Lin D.Y., Zhang S.Z., Block E., Katz L.C., 2005. Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb // *Nature.* V. 434. № 7032. P. 470–477.
- Lindemann L., Ebeling M., Kratochwil N.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Hoener M.C., 2005. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors // *Genomics.* V. 85. № 3. P. 372–385.
- Lubke K.T., Pause B.M., 2014. Sex-hormone dependent perception of androstenone suggests its involvement in communicating competition and aggression // *Physiol. Behav.* V. 123. P. 136–141.
- Mainland J.D., Keller A., Li Y.R., Zhou T., Trimmer C. et al., 2014. The missense of smell: Functional variability in the human odorant receptor repertoire // *Nat. Neurosci.* V. 17. № 1. P. 114–120.

- Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B.*, 1999. Combinatorial receptor codes for odors // *Cell*. V. 96. № 5. P. 713–723.
- Matsui A., Go Y., Niimura Y.*, 2010. Degeneration of olfactory receptor gene repertoires in primates: No direct link to full trichromatic vision // *Mol. Biol. Evol.* V. 27. № 5. P. 1192–1200.
- McClintock M.K.*, 1971. Menstrual synchrony and suppression // *Nature*. V. 229. P. 244–245.
- McGann J.P.*, 2017. Poor human olfaction is a 19th-century myth // *Science*. V. 356. № 6338. P. eaam7263.
- Meisami E., Bhatnagar K.P.*, 1998. Structure and diversity in mammalian accessory olfactory bulb // *Microsc. Res. Tech.* V. 43. № 6. P. 476–499.
- Melrose D.R., Reed H.C., Patterson R.L.*, 1971. Androgen steroids associated with boar odour as an aid to the detection of oestrus in pig artificial insemination // *Brit. Vet. J.* V. 127. № 10. P. 497–502.
- Migeotte I., Communi D., Parmentier M.*, 2006. Formyl peptide receptors: A promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses // *Cytokine Growth Factor Rev.* V. 17. № 6. P. 501–519.
- Miller C.H., Campbell P., Sheehan M.J.*, 2020. Distinct evolutionary trajectories of V1R clades across mouse species // *BMC Evol. Biol.* V. 20. P. 99.
- Mombaerts P.*, 2004. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors // *Nat. Rev. Neurosci.* V. 5. № 4. P. 263–278.
- Morè L.*, 2006. Mouse major urinary proteins trigger ovulation via the vomeronasal organ // *Chem. Senses*. V. 31. P. 393–401.
- Murata K., Tamogami S., Itou M., Ohkubo Y., Wakabayashi Y. et al.*, 2014. Identification of an olfactory signal molecule that activates the central regulator of reproduction in goats // *Curr. Biol.* V. 24. № 6. P. 681–686.
- Nei M., Niimura Y., Nozawa M.*, 2008. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: Roles of chance and necessity // *Nat. Rev. Genet.* V. 9. № 12. P. 951–963.
- Niimura Y.*, 2014. Olfactory receptor genes: Evolution // eLS. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. P. 1–12.
- Niimura Y., Nei M.*, 2005. Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice // *Gene*. V. 346. P. 13–21.
- Niimura Y., Nei M.*, 2006. Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates // *J. Hum. Genet.* V. 51. № 6. P. 505–517.
- Niimura Y., Nei M.*, 2007. Extensive gains and losses of olfactory receptor genes in mammalian evolution // *PLoS One*. V. 2. № 8. P. e708.
- Niimura Y., Matsui A., Touhara K.*, 2014. Extreme expansion of the olfactory receptor gene repertoire in African elephants and evolutionary dynamics of orthologous gene groups in 13 placental mammals // *Genome Res.* V. 24. № 9. P. 1485–1496.
- Nodari F., Hsu F.F., Fu X., Holekamp T.F., Kao L.F. et al.*, 2008. Sulfated steroids as natural ligands of mouse pheromone-sensing neurons // *J. Neurosci.* V. 28. № 25. P. 6407–6418.
- Novotny M.V.*, 2003. Pheromones, binding proteins and receptor responses in rodents // *Biochem. Soc. Trans.* V. 31. № 1. P. 117–122.
- Novotny M., Harvey S., Jemiolo B., Alberts J.*, 1985. Synthetic pheromones that promote inter-male aggression in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 82. № 7. P. 2059–2061.
- Novotny M.V., Ma W., Wiesler D., Zidek L.*, 1999. Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: The volatile ligands associating with the major urinary protein // *Proc. Biol. Sci.* V. 266. № 1432. P. 2017–2022.
- Ohara H., Nikaido M., Date-Ito A., Mogi K., Okamura H. et al.*, 2009. Conserved repertoire of orthologous vomeronasal type 1 receptor genes in ruminant species // *BMC Evol. Biol.* V. 9. P. 233.
- Olender T., Waszak S.M., Viavant M., Khen M., Ben-Asher E. et al.*, 2012. Personal receptor repertoires: Olfaction as a model // *BMC Genom.* V. 13. P. 414.
- Park S.H., Podlaha O., Grus W.E., Zhang J.*, 2011. The microevolution of V1r vomeronasal receptor genes in mice // *Genome Biol. Evol.* V. 3. P. 401–412.
- Pfister P., Randall J., Montoya-Burgos J.I., Rodriguez I.*, 2007. Divergent evolution among teleost V1r receptor genes // *PLoS One*. V. 2. № 4. P. e379.
- Preti G., Cutler W.B., Garcia C.R., Huggins G.R., Lawley H.J.*, 1986. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract of females // *Horm. Behav.* V. 20. № 4. P. 474–482.
- Preti G., Wysocki C.J., Barnhart K.T., Sondheimer S.J., Leyden J.J.*, 2003. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients // *Biol. Reprod.* V. 68. № 6. P. 2107–2113.
- Rasmussen L.E., Lee T.D., Roelofs W.L., Zhang A., Daves G.D., Jr.*, 1996. Insect pheromone in elephants // *Nature*. V. 379. № 6567. P. 684.
- Rivière S., Challet L., Fluegge D., Spehr M., Rodriguez I.*, 2009. Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors // *Nature*. V. 459. № 7246. P. 574–577.
- Roberts S.C., Havlicek J., Schaal B.*, 2020. Human olfactory communication: Current challenges and future prospects // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. V. 375. № 1800. P. 20190258.
- Rodriguez I.*, 2005. Remarkable diversity of mammalian pheromone receptor repertoires // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 102. № 19. P. 6639–6640.
- Rodriguez I.*, 2016. Vomeronasal receptors: V1Rs, V2Rs, and FPRs // *Chemosensory Transduction / Eds Zufall F., Munger S.D.* Amsterdam: Academic Press. P. 175–190.
- Rodriguez I., Mombaerts P.*, 2002. Novel human vomeronasal receptor-like genes reveal species-specific families // *Curr. Biol.* V. 12. № 12. P. R409–411.
- Rodriguez I., Feinstein P., Mombaerts P.*, 1999. Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system // *Cell*. V. 97. № 2. P. 199–208.
- Rodriguez I., Del Punta K., Rothman A., Ishii T., Mombaerts P.*, 2002. Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1r vomeronasal receptors // *Nat. Neurosci.* V. 5. P. 134–140.

- Russell M.J., Switz G.M., Thompson K., 1980. Olfactory influences on the human menstrual cycle // *Pharmacol. Biochem. Behav.* V. 13. № 5. P. 737–738.
- Sachs B.D., 1999. Airborne aphrodisiac odor from estrous rats: Implication for pheromonal classification // *Advances in Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Johnston R.E., Müller-Schwarze D., Sorenson P.W. N.-Y.: Kluwer Academic Publishers Plenum Press. P. 333–342.
- Saito H., Chi Q., Zhuang H., Matsunami H., Mainland J.D., 2009. Odor coding by a Mammalian receptor repertoire // *Sci. Signal.* V. 2. № 60. P. ra9.
- Salazar I., Lombardero M., Aleman N., Sanchez Quinteiro P., 2003. Development of the vomeronasal receptor epithelium and the accessory olfactory bulb in sheep // *Microsc. Res. Tech.* V. 61. № 5. P. 438–447.
- Sam M., Vora S., Malnic B., Ma W., Novotny M.V., Buck L.B., 2001. Neuropharmacology. Odorants may arouse instinctive behaviours // *Nature.* V. 412. № 6843. P. 142.
- Saraiva L.R., Korsching S.I., 2007. A novel olfactory receptor gene family in teleost fish // *Genome Res.* V. 17. № 10. P. 1448–1457.
- Saraiva L.R., Riveros-McKay F., Mezzavilla M., Abou-Moussa E.H., Arayata C.J. et al., 2019. A transcriptomic atlas of mammalian olfactory mucosae reveals an evolutionary influence on food odor detection in humans // *Sci. Adv.* V. 5. № 7. P. eaax0396.
- Schaal B., 1988. Olfaction in infants and children: Developmental and functional perspectives // *Chem. Senses.* V. 13. P. 145–190.
- Schaal B., Al Ain S., 2014. Chemical signals ‘selected for’ newborns in mammals // *Anim. Behav.* V. 97. P. 289–299.
- Schaal B., Coureaud G., Langlois D., Ginies C., Semon E., Perrier G., 2003. Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone // *Nature.* V. 424. № 6944. P. 68–72.
- Schank J.C., 2001. Menstrual-cycle synchrony: Problems and new directions for research // *J. Comp. Psychol.* V. 115. № 1. P. 3–15.
- Serizawa S., Ishii T., Nakatani H., Tsuboi A., Nagawa F. et al., 2000. Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes // *Nat. Neurosci.* V. 3. № 7. P. 687–693.
- Shepherd G.M., 2004. The human sense of smell: Are we better than we think? // *PLoS Biol.* V. 2. № 5. P. e146.
- Shi P., Zhang J., 2007. Comparative genomic analysis identifies an evolutionary shift of vomeronasal receptor gene repertoires in the vertebrate transition from water to land // *Genome Res.* V. 17. № 2. P. 166–174.
- Shi P., Bielawski J.P., Yang H., Zhang Y.P., 2005. Adaptive diversification of vomeronasal receptor 1 genes in rodents // *J. Mol. Evol.* V. 60. № 5. P. 566–576.
- Shinohara K., Morofushi M., Funabashi T., Kimura F., 2001. Axillary pheromones modulate pulsatile LH secretion in humans // *Neuroreport.* V. 12. № 5. P. 893–895.
- Silva L., Antunes A., 2017. Vomeronasal receptors in vertebrates and the evolution of pheromone detection // *Ann. Rev. Anim. Biosci.* V. 5. P. 353–370.
- Silvotti L., Cavalca E., Gatti R., Percudani R., Tirindelli R., 2011. A recent class of chemosensory neurons developed in mouse and rat // *PLoS One.* V. 6. № 9. P. e24462.
- Singh D., Bronstad P.M., 2001. Female body odour is a potential cue to ovulation // *Proc. Biol. Sci.* V. 268. № 1469. P. 797–801.
- Sokolov V.E., Voznessenskaya V.V., Zinkevich E.P., 1992. Olfactory cues and ovarian cycles // *Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Doty R.L., Muller-Schwarze D. N.-Y.: A Division of Plenum Publ. Corp. P. 267–270.
- Spehr M., Kelliher K.R., Li X.H., Boehm T., Leinders-Zufall T., Zufall F., 2006. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands // *J. Neurosci.* V. 26. № 7. P. 1961–1970.
- Stern K., McClintock M.K., 1998. Regulation of ovulation by human pheromones // *Nature.* V. 392. № 6672. P. 177–179.
- Strassmann B.L., 1997. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and non-synchrony in a natural fertility population // *Curr. Anthropol.* V. 38. P. 123–129.
- Suzuki H., Nishida H., Kondo H., Yoda R., Iwata T. et al., 2018. A single pheromone receptor gene conserved across 400 My of vertebrate evolution // *Mol. Biol. Evol.* V. 35. № 12. P. 2928–2939.
- Syed A.S., Sansone A., Nadler W., Manzini I., Korsching S.I., 2013. Ancestral amphibian v2rs are expressed in the main olfactory epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 110. № 19. P. 7714–7719.
- Takigami S., Mori Y., Ichikawa M., 2000. Projection pattern of vomeronasal neurons to the accessory olfactory bulb in goats // *Chem. Senses.* V. 25. № 4. P. 387–393.
- Takigami S., Mori Y., Tanioka Y., Ichikawa M., 2004. Morphological evidence for two types of mammalian vomeronasal system // *Chem. Senses.* V. 29. № 4. P. 301–310.
- Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J., Zinkevich E.P., 1992. Regulation of the rat estrous cycle by predator odors: Role of the vomeronasal organ // *Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Doty R.L., Muller-Schwarze D. N.-Y.: A Division of Plenum Publ. Corp. P. 281–283.
- Voznessenskaya V., Parfyonova V., Wysocki C., 1995. Induced olfactory sensitivity in rodents: A general phenomenon // *Adv. Biosci.* V. 93. P. 399–406.
- Voznessenskaya V.V., Klyuchnikova M.A., Wysocki C.J., 2010. Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in the detection of androstenone in inbred strains of mice // *Curr. Zool.* V. 56. № 6. P. 813–818.
- Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J., Chukhrai E.S., Poltorack O.M., Atyaksheva L.F., 1999. Long-lasting effects of chemical exposures in mice // *Advances in Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Johnston R.E., Muller-Schwarze D., Sorenson P.W. Boston: Springer. P. 563–571.
- Wakabayashi Y., Mori Y., Ichikawa M., Yazaki K., Hagino-Yamagishi K., 2002. A putative pheromone receptor gene is expressed in two distinct olfactory organs in goats // *Chem. Senses.* V. 27. № 3. P. 207–213.
- Wang G., Shi P., Zhu Z., Zhang Y.P., 2010. More functional V1R genes occur in nest-living and nocturnal terricolous mammals // *Genome Biol. Evol.* V. 2. P. 277–283.

- Weller A., Weller L., 1993. Menstrual synchrony between mothers and daughters and between roommates // *Physiol. Behav.* V. 53. № 5. P. 943–949.
- Weller L., Weller A., Roizman S., 1999. Human menstrual synchrony in families and among close friends: Examining the importance of mutual exposure // *J. Comp. Psychol.* V. 113. № 3. P. 261–268.
- Wilson H.C., Kiefhaber S.H., Gravel V., 1991. Two studies of menstrual synchrony: Negative results // *Psychoneuroendocrinology.* V. 16. P. 353–359.
- Witt M., Wozniak W., 2006. Structure and function of the vomeronasal organ // *Adv. Otorhinolaryngol.* V. 63. P. 70–83.
- Wyatt T.D., 2014. *Pheromones and Animal Behavior: Chemical Signals and Signatures.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 419 p.
- Wyatt T.D., 2015. The search for human pheromones: The lost decades and the necessity of returning to first principles // *Proc. Biol. Sci.* V. 282. № 1804. P. 20142994.
- Wyatt T.D., 2020. Reproducible research into human chemical communication by cues and pheromones: Learning from psychology's renaissance // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* V. 375. № 1800. P. 20190262.
- Wysocki C.J., 1979. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* V. 3. № 4. P. 301–341.
- Yamazaki K., Boyse E.A., Miké V., Thaler H.T., Mathieson B.J. et al., 1976. Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex // *J. Exp. Med.* V. 144. № 5. P. 1324–1335.
- Yamazaki K., Yamaguchi M., Baranoski L., Bard J., Boyse E.A., Thomas L., 1979. Recognition among mice. Evidence from the use of a Y-maze differentially scented by congenic mice of different major histocompatibility types // *J. Exp. Med.* V. 150. № 4. P. 755–760.
- Yang H., Shi P., 2010. Molecular and evolutionary analyses of formyl peptide receptors suggest the absence of VNO-specific FPRs in primates // *J. Genet. Genomics.* V. 37. № 12. P. 771–778.
- Yang H., Shi P., Zhang Y.P., Zhang J., 2005. Composition and evolution of the V2r vomeronasal receptor gene repertoire in mice and rats // *Genomics.* V. 86. № 3. P. 306–315.
- Yoder A.D., Larsen P.A., 2014. The molecular evolutionary dynamics of the vomeronasal receptor (class 1) genes in primates: A gene family on the verge of a functional breakdown // *Front. Neuroanat.* V. 8. P. 153.
- Young J.M., Trask B.J., 2007. V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum // *Trends Genet.* V. 23. № 5. P. 212–215.
- Young J.M., Kambere M., Trask B.J., Lane R.P., 2005. Divergent V1R repertoires in five species: Amplification in rodents, decimation in primates, and a surprisingly small repertoire in dogs // *Genome Res.* V. 15. № 2. P. 231–240.
- Young J.M., Massa H.F., Hsu L., Trask B.J., 2010. Extreme variability among mammalian V1R gene families // *Genome Res.* V. 20. № 1. P. 10–18.
- Zancanaro C., 2014. Vomeronasal organ – a short history of discovery and an account of development and morphology in the mouse // *Neurobiology of Chemical Communication / Ed. Mucignat-Caretta C.* Boca Raton, FL: CRC Press. P. 2–298.
- Zhang J., Webb D.M., 2003. Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 100. № 14. P. 8337–8341.
- Zhang J., Webb D.M., 2004. Rapid evolution of primate antiviral enzyme APOBEC3G // *Hum. Mol. Genet.* V. 13. № 16. P. 1785–1791.
- Zhang X., Zhang X., Firestein S., 2007. Comparative genomics of odorant and pheromone receptor genes in rodents // *Genomics.* V. 89. № 4. P. 441–450.
- Zhao H., Xu D., Zhang S., Zhang J., 2011. Widespread losses of vomeronasal signal transduction in bats // *Mol. Biol. Evol.* V. 28. № 1. P. 7–12.
- Zuccolo J., Bau J., Childs S.J., Goss G.G., Sensen C.W., Deans J.P., 2010. Phylogenetic analysis of the MS4A and TMEM176 gene families // *PLoS One.* V. 5. № 2. P. e9369.
- Zufall F., Kelliher K.R., Leinders-Zufall T., 2002. Pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons // *Microsc. Res. Tech.* V. 58. № 3. P. 251–260.

## Evolution of pheromones in mammals

V. V. Voznessenskaya<sup>a,\*</sup>, M. A. Klyuchnikova<sup>a</sup>, T. K. Laktionova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS

Leninsky pr., 33, Moscow, 119071 Russia

\*e-mail: veravoznessenskaya@gmail.com

Chemical communication is the most ancient way of information exchange between organisms. For majority of mammals, the analysis of olfactory stimuli is crucial for organization of complex behaviors. The review is devoted to the analysis of the role of pheromones in the organization of mammalian behavior in the evolutionary aspect. The discussion about the existence of human pheromones has drawn attention of scientific community in recent decades: a separate section covers this topic. Special attention is paid to the patterns of changes in the neuroanatomical substrate and the pool of functional genes encoding the olfactory and vomeronasal receptors in mammals, including humans. The future perspectives of research in this area are discussed.



УДК 575.22+577.152.1:597.442

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВАРИАЦИЙ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МАЛАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ СЕВРЮГИ (*ACIPENSER STELLATUS*) И БОЛЬШОГО АМУДАРЬИНСКОГО ЛОПАТОНОСА (*PSEUDOSCAPHIRHYNCHUS KAUFMANNI*)

© 2021 г. Е. В. Кузьмин\*

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН  
пос. Борок, Ярославская обл., 152742 Россия

\*E-mail: kuzmev@ibiw.ru

Поступила в редакцию 26.08.2020 г.

После доработки 10.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Денситометрический анализ электрофоретических спектров цитоплазматической малатдегидрогеназы (МДГ, КФ 1.1.1.37) себрюги (*Acipenser stellatus*) и большого амударьинского лопатоноса (*Pseudoscaphirhynchus kaufmanni*) показал, что количественная изменчивость интенсивности окрашивания изоферментов у этих видов носит дискретный характер. Данный феномен позволил предположить, что вариабельность признака генетически детерминирована. Фактически наблюдаемая изменчивость наиболее корректно описывается исходя из предположения, что синтез субъединиц фермента контролируется комплексом из восьми генов, представленных различными аллелями, в том числе и их нулевыми вариантами. Субъединицы, продукты разных локусов, по-разному ведут себя в процессе ассоциации в активные димерные молекулы. Одни из них рекомбинируют свободно и независимо, в то время как другие объединяются избирательно. В итоге на зимограммах проявляется результат суммирования этих двух независимых процессов. Предлагаемая гипотеза образования нативных молекул МДГ позволяет трактовать с генетических позиций все наблюдаемые примеры вариаций активности изоферментов. В ряде случаев разные генотипы могут проявляться в виде спектров, идентичных как по количеству, так и по соотношению интенсивности окрашивания фракций.

DOI: 10.31857/S0044459621020044

Электрофоретические методы, позволяющие производить массовый анализ биохимических маркеров в больших выборках, благодаря своей относительной простоте и дешевизне давно стали рутинной методикой в практике ихтиологических исследований. За многолетний период изучения большого числа белков и ферментов накоплены обширные базы данных о популяционно-генетической структуре различных видов рыб. Эти данные могут служить ориентиром при проведении работ по поддержанию численности, биоразнообразия и генетической чистоты природных популяций. Полученные результаты имеют особую ценность, когда речь идет о некогда существовавшем уровне и характере биохимического полиморфизма утраченных популяций редких и исчезающих видов, к которым относятся практически все представители сем. Acipenseridae.

В настоящее время в результате резкого снижения промысловых запасов в мире интенсивно

развивается товарное осетроводство. Биохимические маркеры широко используются для постоянного мониторинга генетической структуры маточных стад и паспортизации производителей при промышленном разведении осетровых, что необходимо для обеспечения максимального выхода продукции, предотвращения генетического загрязнения и вырождения используемых в аквакультуре видов. Немаловажен тот факт, что для большинства биохимических маркеров известны их биологические функции, что позволяет осознанно планировать интродукционные мероприятия, проводимые с целью восстановления популяций, находящихся на грани исчезновения. Мониторинг, основанный на анализе биохимических маркеров, наиболее эффективен в случае, когда достаточно хорошо изучена не только фенотипическая изменчивость этих маркеров, но также выявлена их генетическая детерминация. Для ряда белков осетровых рыб уста-

новлены схемы их наследования. Эта информация служит основой для контроля характеристик выпускаемой рыбоводными заводами молоди, а также маточных и коллекционных стад (Никонов и др., 1985; Кирпичников, 1987; Рябова, Кутергина, 1990; Кузьмин, Кузьмина, 1998; Демкина, 2005; Рябова и др., 2008; Рябова, 2013; Шишанова и др., 2014; Мамонова и др., 2015).

Необходимость тщательного контроля генетической структуры стад элитных производителей связана еще и с тем, что в последние годы все чаще стали появляться сведения о неожиданных и нежелательных изменениях кариотипов осетровых в процессе их доместификации. В частности, у сибирского осетра *Acipenser baerii*, относящегося к группе многохромосомных осетровых, являющихся функциональными тетраплоидами октоплоидного происхождения ( $4n \approx 240$ ) (Rodzen, May, 2002; Fontana et al., 2007; Vasil'ev, 2009; Vasil'ev et al., 2010), зафиксировано появление жизнеспособных, но имеющих пониженную фертильность пентаплоидных ( $5n$ ), гексаплоидных ( $6n$ ) и гептаплоидных ( $7n$ ) особей, в естественных условиях ранее не встречавшихся. Увеличение численности подобных особей неизбежно ведет к загрязнению генофонда маточных стад рыбоводных заводов. При этом с особой остротой встает проблема выбраковки производителей с нежелательными характеристиками еще до момента включения их в репродуктивные или реинтродуктивные программы (Ludwig et al., 2009; Havelka et al., 2013, 2014, 2016; Trifonov et al., 2016). Реально существующая опасность попадания девиантных особей в открытые водоемы может привести к негативным последствиям также и для сохранившихся аборигенных популяций.

При проведении популяционных исследований анализ гетерогенности и полиморфизма электрофоретических спектров в ряде случаев позволяет сделать предварительные заключения о генетической детерминации наблюдаемых фенотипов. Однако при интерпретации спектров биохимических маркеров осетровых возникают трудности, связанные с целым комплексом причин. Одна из основных проблем заключается в том, что привлечение для этих целей популяционных данных не всегда корректно из-за ограничений применимости формулы Харди–Вайнберга, которая обычно используется для проверки выдвигаемых гипотез. К таким ограничениям относятся обязательное наличие панмиктичности, отсутствие отбора, ассортативности спаривания особей и сочетания гамет и т.д. (Ли, 1978; Лобашев и др., 1979; Животовский, 1991). В этой связи следует отметить, что у проходных видов осетровых, которые отличаются сложным жизненным циклом, панмиксия отсутствует, так как у них существует внутривидовая дифференциация различных биологических групп и рас, используя

щих различные нерестилища в различное время (Гербильский, 1972; Лукьяненко и др., 1988). Фактор отбора также может оказывать влияние на структуру природных популяций осетровых. Примеры избирательной подверженности рыб с различными фенотипами альбуминов сыворотки крови такой патологии, как “расслоение мышечной ткани”, описаны в литературе (Бараев, 1990). Проходные виды осетровых рыб отличаются большой продолжительностью жизни, в течение которой они неоднократно совершают нерестовые миграции. По этой причине состав нерестовых стад (из которых обычно отбираются пробы для анализа) ежегодно меняется, так как на нерест одновременно идут особи разных поколений (Батычков, 1979; Лукьяненко, Кулик, 1994).

Вполне вероятно, что наличие такого количества ограничивающих применимость формулы факторов, часть из которых со всей очевидностью имеет место у многих видов осетровых, может повлечь за собой достоверные отклонения фактических частот генотипов от теоретически ожидаемых даже в том случае, если проверяемая гипотеза верна.

Трудности расшифровки генетически обусловленного полиморфизма биохимических маркеров осетровых связаны также с чрезвычайно сложным характером устройства их кариотипов. Имеются данные, говорящие о том, что за длительную историю своего существования представители сем. *Acipenseridae* неоднократно проходили стадии полиплоидизации и обратной диплоидизации. При этом последняя осуществлялась несинхронно для разных белковых систем (Алтухов, 1983; Васильев, 1985; Кузьмин, 2002; Fontana et al., 2007; Vasil'ev, 2009; Havelka et al., 2013). Показано также, что модели наследования различных микросателлитных систем белого осетра могут быть локуспецифичными: дисомическими, тетрасомическими и даже октосомическими (Rodzen, May, 2002). У стерляди цитогенетическими методами была выявлена частичная палететраплоидность генома, который у нее представляет собой комплексную мозаичную структуру, состоящую из диплоидных и тетраплоидных хромосомных сегментов (Romanenko et al., 2015). Аналогичное явление описано для *Нох* генов представителя отряда *Acipenseriformes* – веслоноса (Symonova et al., 2017).

Однако в литературе имеются также и данные об отсутствии достоверных отличий фактических частот генотипов от теоретически ожидаемых в соответствии с предлагаемой гипотезой, основанной на визуальном анализе электрофоретических спектров. Примером может служить аспартаминотрансфераза северюги (Рябова, Кутергина, 1990). У стерляди, которая не совершает отдаленных миграций и образует, как правило, отдельные локальные популяции, неспецифические эс-

теразы (Кузьмин, Лукьяненко, 1986), альбумины сыворотки крови волжской, окской и сибирской стерляди, в подавляющем большинстве выборок также показали недостоверность различий между фактическими и теоретически ожидаемыми частотами генотипов (Кузьмин, 1991а, б, 1996; Кузьмин, Кузьмина, 2005). Приведенные примеры, возможно, говорят о том, что условия, ограничивающие применение формулы Харди–Вайнберга, в данных случаях отсутствуют либо не оказывают существенного влияния на структуру популяций.

Денситометрический анализ индивидуальных спектров неспецифических эстераз в различных органах и тканях русского осетра позволил выделить две группы локусов. Представители одной из них, в которую входят простые белковые системы, представленные небольшим числом фракций, показывали практически идеальное совпадение с распределением Харди–Вайнберга. Другие же, полиаллельные, демонстрировали достоверное отклонение от теоретически ожидаемых частот (Кузьмин, 2002). В дальнейшем на основании данных денситометрии удалось предложить непротиворечивые гипотезы о генетической детерминации креатинкиназы русского и сибирского осетров (Кузьмин, 2008; Кузьмин, Кузьмина, 2012), а также одного из локусов миогенов русского, сибирского и амурского осетров (Кузьмин, Кузьмина, 2014), однако во всех этих случаях получены статистически значимые отклонения от распределения Харди–Вайнберга.

Возможно, различие в проявлении белковых систем у одного и того же вида связано с эффектом одновременного прохождения процесса обратной диплоидизации разных локусов при наличии возмущающих факторов, ограничивающих применимость формулы Харди–Вайнберга.

Полимерная структура биохимических маркеров, к которым относится и димерная цитоплазматическая малатдегидрогеназа (МДГ), тоже является фактором, усложняющим выявление их генетической детерминации. Молекулы таких белков, состоящие из субъединиц разного типа, могут иметь одинаковую электрофоретическую подвижность. На проявление генетической составляющей могут накладываться свой отпечаток также и особенности объединения субъединиц в активные молекулы. Совокупность же этих параметров как раз и определяет фенотипическое проявление фракций на электрофореграммах (Кирпичников, 1987; Кузьмин, Кузьмина, 1987; Цветненко и др., 1987; Рябова, Кутергина, 1990; Кузьмин, 1991а, б).

Кроме всего прочего, у осетровых обнаружены признаки наличия нулевых аллелей, на что указывает отсутствие определенных полос в фенотипах МДГ русского осетра (Кузьмин, Кузьмина,

1987), а также полное отсутствие у нескольких особей севрюги ферментативной активности димерной креатинкиназы, которая интенсивно проявлялась у всех остальных особей исследованной выборки (Кузьмин, 2008). У белого осетра также было выявлено наличие нулевых аллелей (Rodzen, May, 2002). Нулевые субъединицы присутствуют в общем пуле, но судить об их существовании можно только в случае объединения в димерную молекулу двух таких неполноценных субъединиц.

На первоначальных этапах исследования гетерогенности и полиморфизма биохимических маркеров осетровых основное внимание исследователей было сосредоточено на описании качественной изменчивости спектров и анализе частот встречаемости фенотипов. Вариации интенсивности окрашивания полос обычно не оценивались, хотя в ряде работ можно найти обобщенные данные денситометрического анализа спектров исследованных выборок. При этом авторы, как правило, отмечали значительную индивидуальную изменчивость интенсивности окрашивания фракций (Слынько, 1976; Кузьмин, Кузьмина, 1987, 1998; Цветненко и др., 1987; Рябова, Кутергина, 1990; Кузьмин, 1991а, в).

Цитоплазматическая МДГ, которая обсуждается в настоящей работе, относится к группе “проблемных” биохимических маркеров. Гетерогенность, полиморфизм и фенотипическое разнообразие этого фермента осетровых рыб подробно изучены и описаны. Однако до сих пор не существует целостной гипотезы о его наследовании. В литературе имеются единичные примеры попыток проведения скрещиваний с целью выявления схем наследования МДГ у русского (Цветненко и др., 1987) и сибирского (Рябова и др., 2012) осетров, однако эти опыты не дали однозначных результатов, позволяющих предложить гипотезу генетической трактовки всего разнообразия выявляемых спектров. В настоящий момент с достаточной долей уверенности мы можем судить лишь о том, какие аллельные варианты субъединиц участвуют в образовании спектров МДГ и какие варианты молекул могут находиться в составе образующих эти спектры фракций (Кузьмин, Кузьмина, 1987). При этом генотипы конкретных особей остаются неизвестными, так как отсутствуют данные о дозах генов, детерминирующих образование различных типов субъединиц и принципах их объединения в димерные молекулы.

Цель работы заключалась в том, чтобы на основании данных денситометрического анализа интенсивности окрашивания изоферментов индивидуальных электрофоретических спектров предложить гипотезу о генетической составляющей цитоплазматической МДГ двух малохромо-

сомных видов осетровых: севрюги и лопатоноса. Спектры этих видов у подавляющего большинства особей имеют по три изофермента, но при этом характеризуются высокой степенью индивидуальной изменчивости интенсивности окрашивания фракций.

При решении поставленной задачи мы основывались на данных, известных из литературных источников, о том, что цитоплазматическая МДГ осетровых рыб представляет собой димер, синтез белковых субъединиц которого кодируется двумя полиаллельными локусами, которые в ряде случаев могут быть дублированными. При формировании четвертичной структуры изоферментов в нативную молекулу могут объединяться как одинаковые, так и разные варианты субъединиц. На зимограммах гетеродимерные молекулы располагаются посередине между двумя соответствующими гомодимерными фракциями. Некоторые фракции электрофоретических спектров могут состоять из разных вариантов димерных молекул, имеющих одинаковую электрофоретическую подвижность. В генофонде осетровых рыб возможно наличие генов, которые в результате мутаций детерминируют образование дефектных (нулевых) вариантов субъединиц. Такие субъединицы, объединяясь попарно при формировании четвертичной структуры молекул МДГ, как в гомодимерном, так и в гетеродимерном состоянии друг с другом, образуют молекулы, не имеющие ферментативной активности (Слынько, 1976; Cross, Ward, 1980; Fisher et al., 1984; Кирпичников, 1987; Кузьмин, Кузьмина, 1987; Цветненко и др., 1987; Рябова и др., 2008).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании были использованы имеющиеся в нашем распоряжении архивы высушенных по разработанной нами методике блоков полиакриламидных гелей (Кузьмин, 1983), полученных в результате многолетнего изучения белкового полиморфизма природных популяций осетровых.

Объектами исследования служили два представителя сем. Acipenseridae: севрюга (*Acipenser stellatus* Pallas) и большой амударьинский лопатонос (*Pseudoscaphirhynchus kaufmanni* Bogdanov). Эти виды среди осетровых являются наиболее близкими по митохондриальным геномам (Shergaliev, Peng, 2020).

Севрюгу отлавливали в период с 1984 по 1999 год в бассейнах Каспийского и Азовского морей. Пробы отбирали как у рыб, идущих на нерест в реки Волгу, Урал и Кубань, так и у выловленных в нагульный период в водах самих морей. Амударьинский лопатонос был отловлен в мае 1986 г. в среднем течении р. Аму-Дарьи в районе пос. Кер-

ки (в настоящее время г. Атамурат). Отлавливали половозрелых особей, степень зрелости половых продуктов у которых оценивали визуально по общепринятой схеме (Киселевич, 1922). В общей сложности подвергли денситометрическому анализу зимограммы 427 особей севрюги и 29 большого амударьинского лопатоноса. Для анализа брали аддуктор грудного плавника (белая мускулатура). До момента проведения электрофореза пробы мышц хранили не более двух недель в замороженном состоянии при  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Анализировали цитоплазматическую НАД<sup>+</sup>-зависимую МДГ (КФ 1.1.1.37). Этот димерный фермент локализован в цитоплазме, участвует в процессе гликолиза и обеспечивает транспорт метаболитов через клеточную мембрану (Ленинджер, 1974; Мусил и др., 1984; Кирпичников, 1987). Для отделения цитоплазматической МДГ от митохондриальной использовали метод дифференциального центрифугирования. Для этого навески мышц гомогенизировали при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$  в десятикратном объеме электродного трис-глицинового буфера рН 8.3 (основной раствор разбавляли в 20 раз). После суточной экстракции при  $4^{\circ}\text{C}$  пробы центрифугировали в течение часа при  $0^{\circ}\text{C}$  и 10000 g. Митохондрии с локализованной в них митохондриальной МДГ выпадали в осадок вместе с ядрами и другими клеточными органеллами. Цитоплазматическая МДГ оставалась в надосадочной жидкости, которую отбирали для последующего анализа. Фракционирование белков производили методом диск-электрофореза в блоках 7%-ного полиакриламидного геля. Учитывая, что молекула МДГ представляет собой димер, электрофорез проводили в максимально щадящих условиях, при низкой температуре, исключая применение детергентов и наличия ультрафиолетового облучения. Подробности приготовления проб, особенности фракционирования и выявления мышечной МДГ были описаны ранее (Кузьмин, Мензиков, 1988; Кузьмин, 1994). Денситометрирование проводилось путем сканирования высушенных гелей на микроденситометре MD-100 ("Carl Zeiss", Jena). Оцифровку полученных денситограмм и определение соотношения площадей пиков проводили при помощи специально разработанной оригинальной компьютерной программы.

Электрофоретические методы не позволяют установить место локализации генов в хромосомах, они лишь констатируют наличие продуктов их активности. Гены могут располагаться в хромосомных локусах в разных комбинациях, но в результате активности этих генов образуется пул субъединиц. При четко определенных правилах объединения их в биологически активные димеры после фракционирования и выявления ферментативной активности изоферментов мы наблюда-

ем спектры с соответствующим соотношением интенсивности окрашивания фракций.

Денситометрия позволяет оценить дозы различных субъединиц (в том числе и нулевых) и предложить возможные способы их объединения при образовании конкретных анализируемых спектров. Запись генотипов в этом случае осуществляется в обобщенном виде, с указанием дозы и способов объединения субъединиц. Следует отметить, что практически в любой фракции могут присутствовать димеры, образованные как полноценными субъединицами, так и молекулами, у которых нулевой является одна, или даже обе субъединицы, так как все эти варианты молекул имеют одинаковую электрофоретическую подвижность. На это указывает тот факт, что у рыб с трехкомпонентными спектрами фракции значительно различаются по характеру выраженности изоферментов без изменения расположения полос относительно друг друга.

Фракции МДГ обозначали заглавными буквами латинского алфавита (А, В, С, С', D, E), как это было принято ранее при первоначальном описании спектров севрюги и лопатоноса (Кузьмин, Кузьмина, 1998).

Во избежание путаницы и недопонимания, в тексте аллельные варианты субъединиц, образующие нативные димерные молекулы МДГ, отмечали курсивом. Субъединицы, свободно и независимо рекомбинирующие между собой, обозначали заглавными буквами латинского алфавита со звездочкой (\*A, \*B, \*C), а аллельные варианты субъединиц, избирательно объединяющиеся в димеры, обозначали прописными буквами, также со звездочкой (\*a, \*b). Знаком “//” разделяли группы аллелей, различающиеся по способу объединения в димеры, знаком “/” — как отдельные аллели, так и пары аллелей с предпочтительной ассоциацией. Знак “↔” показывает, какие именно аллели избирательно объединяются друг с другом. Ноль в нижнем регистре (“0”) справа от обозначения аллеля указывает на то, что этот его вариант является нулевым. Коэффициент перед буквенным обозначением аллелей показывает дозу субъединиц этого типа у особей, имеющих данный генотип. В своей работе мы старались придерживаться номенклатуры, рекомендованной для использования при проведении генетических исследований рыб (Shaklee et al., 1990).

Обработывая полученные данные, проводили теоретические расчеты, проверяя все возможные варианты объединения субъединиц в димерные молекулы в соответствии с тестируемой гипотезой, с последующим сравнением результатов с характеристиками реально наблюдаемых спектров. Полученные фактические данные о соотношении интенсивности окрашивания полос распределялись по соответствующим теоретически возмож-

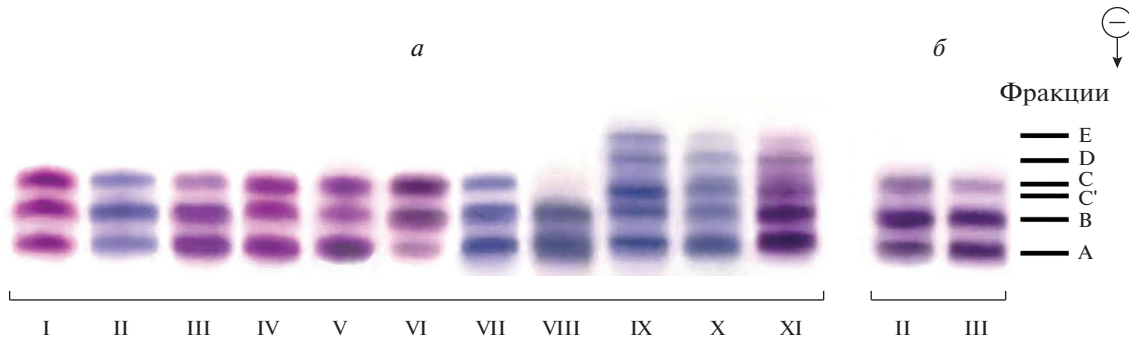
ным группировкам. Особи, не имеющие точного теоретического эквивалента, присоединялись к наиболее близкому из статистических рядов. Затем полученные данные обрабатывали статистическими методами. Для выборок, включающих более пяти особей, вычисляли средние значения ( $\bar{x}$ ) и доверительные интервалы ( $\pm ts_{\bar{x}}$ ) для 5%-ного уровня значимости (Лакин, 1980). Для редко встречающихся спектров приводили только средние значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованные представители сем. *Acipenseridae* относятся к группе малохромосомных осетровых ( $2n \approx 120$ ), которые согласно “современной шкале” относятся к диплоидным видам (Васильев, 1985; Васильев и др., 2009; Vasil'ev et al., 2010; Kovalev et al., 2014). Существует предположение, что в эволюции осетрообразных произошло два последовательных удвоения хромосомного набора с последующей обратной диплоидизацией. Мы взяли за основу для своих построений гипотезу, согласно которой севрюга и лопатонос являются функциональными диплоидами, у которых не исключена вероятность дублирования отдельных генов (Васильев, 1985; Ludwig et al., 2001; Васильев и др., 2009).

На рис. 1 показаны характерные примеры вариаций интенсивности окрашивания изоферментов МДГ севрюги и лопатоноса. Спектры МДГ у подавляющего большинства особей севрюги и у всех особей лопатоноса представлены тремя фракциями, сформированными двумя типами субъединиц (Никоноров и др., 1985; Рябова, Кутергина, 1990; Кузьмин, Кузьмина, 1998). Детерминированные тремя аллельными вариантами многокомпонентные спектры у севрюги встречаются достаточно редко, а у амударьинского лопатоноса не обнаружено ни одной такой особи. Трехкомпонентные спектры МДГ детерминированы двумя типами аллелей, а многокомпонентные — тремя. Фракции А, С и Е состоят из гомодимерных молекул, а фракции В, С' и D — гетеродимерных, образованных в результате попарного сочетания различающихся аллельных вариантов субъединиц.

Встречаемость вариантов спектров МДГ севрюги не зависела ни от места вылова, ни от пола, ни от стадии зрелости гонад. Совершенно одинаковые варианты спектров наблюдались у рыб с разной степенью зрелости гонад, как в реках, так и в морях. У большого амударьинского лопатоноса, среди рыб с одинаковыми спектрами МДГ, также можно было встретить и самцов и самок с различной стадией зрелости гонад. Вероятно, эти



**Рис. 1.** Примеры количественной изменчивости электрофоретических спектров МДГ севрюги (а) и большого амударьинского лопатоноса (б). Общие характеристики спектров, выделенных в отдельные группы: **I.**  $A \approx B \approx C$ ; **II.**  $A < B > C$ ; **III.**  $A \approx B > C$ ; **IV.**  $A > B \approx C$ ; **V.**  $A > B < C$ ; **VI.**  $A < B \approx C$ ; **VII.**  $A > B > C$ ; **VIII.**  $A > B \gg C$ ; **IX.**  $A \approx B \approx C' > D > E$ ; **X.**  $A > B \approx C' > D > E$ ; **XI.**  $A \approx B > C' > C > D > E$ .

данные указывают на то, что цитоплазматическая МДГ не зависит от физиологического состояния исследованных рыб.

Попытки объяснить индивидуальную изменчивость окрашивания изоферментов севрюги и лопатоноса свободной и независимой комбинацией субъединиц в случае их детерминации различным числом генов (что вполне возможно у осетровых) не смогли удовлетворительно объяснить наблюдаемую на практике изменчивость. Из всех проверенных вариантов наибольшее сходство с фактически наблюдаемой картиной спектров получено при проверке гипотезы о восьмигенном кодировании синтеза субъединиц, хотя и эта гипотеза не позволяла трактовать значительную часть реально встречаемых зимограмм.

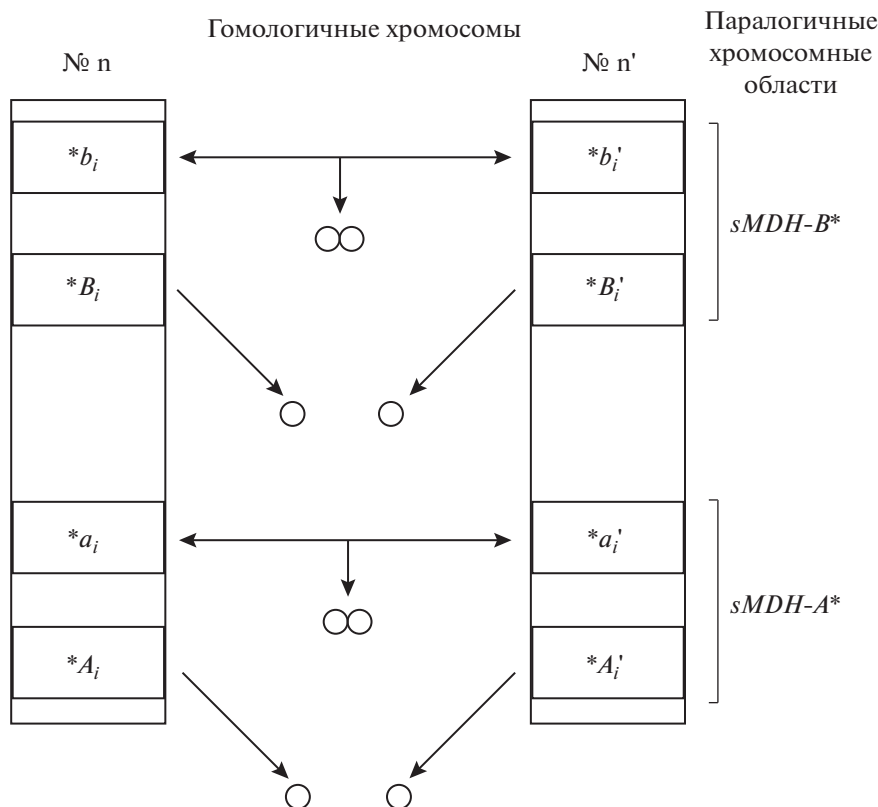
Предположение о том, что различия в интенсивности окрашивания индивидуальных фракций изоферментов МДГ вызваны тем, что гетеродимерные молекулы, в состав которых входит одна нулевая субъединица, обладают пониженной ферментативной активностью, не подтвердилось, в том числе и для гипотезы о восьмигенном кодировании синтеза субъединиц. Проверка показала, что такие молекулы обладают довольно высокой ферментативной активностью, но каких-либо закономерностей в их проявлении выявить не удалось. Если же теоретически рассчитать последствия существенного снижения активности гетеродимеров (50%; 75%), в которых одна из субъединиц является нулевой, то в реально наблюдаемых спектрах не обнаруживаются соответствующие аналоги. Вероятно, существуют какие-то компенсаторные механизмы, которые позволяют димерным молекулам МДГ достаточно успешно осуществлять свои функции даже в случае присутствия в их составе одной нулевой субъединицы.

Присутствие в генотипах севрюги нулевых аллелей субъединиц, характерной особенностью

которых является отсутствие ферментативной активности у гомодимерных молекул, так же как и при объединении с другим вариантом нулевой субъединицы, особенно ярко проявляется у рыб с многокомпонентным спектром IX (рис. 1). Отсутствие фракции С указывает на то, что у таких рыб все аллели  $*B$  и  $*b$ , которые в виде димеров обеспечивают проявление активности этой фракции, в данном случае представлены только нулевыми вариантами субъединиц  $*B_0$  и  $*b_0$ . Наличие интенсивно окрашенной фракции Е, а также присутствие четко выраженной промежуточной фракции D, образованной димерами, один из которых обязательно должен быть нулевым, свидетельствует о том, что гетеродимерные молекулы, в которых один из двух аллелей является нулевым, обладают ферментативной активностью. Наличие интенсивной фракции В подтверждает это предположение, поскольку в этой фракции расположены гетеродимеры, в состав которых входят молекулы, одной из субъединиц которых непременно является вариант  $*B_0$  или  $*b_0$ . Появление в многокомпонентных спектрах фракций С' и D позволяет сделать еще одно важное заключение. Редкий аллель  $*C$ , димеры которого образуют фракцию Е, относится к группе, детерминирующей субъединицы, свободно и независимо объединяющиеся между собой в активные молекулы МДГ.

Аналогичные выводы можно сделать и анализируя спектры группы X (рис. 1), также состоящие из пяти фракций, но с несколько отличающимся соотношением интенсивности их окрашивания.

На присутствие у севрюги нулевых вариантов субъединиц в трехкомпонентных спектрах указывает анализ довольно часто встречающихся рыб группы VIII (рис. 1), в которой явно доминируют



**Рис. 2.** Схема механизмов, обеспечивающих возникновение количественной изменчивости интенсивности окрашивания изоферментов МДГ северюги и большого амударьинского лопатоноса.  $*A_i, *A_i', *B_i, *B_i'$  – анцестральные гены, детерминирующие синтез аллельных вариантов субъединиц, случайно и независимо объединяющихся между собой в димерные молекулы МДГ.  $*a_i, *a_i', *b_i, *b_i'$  – гены-дубликаты, детерминирующие синтез аллельных вариантов субъединиц, избирательно ассоциирующихся в димерные молекулы МДГ.  $n, n'$  – гомологичные хромосомы.

нулевые варианты субъединиц  $*B_0$  и  $*b_0$ , образующие едва выраженную фракцию С.

Наличие в спектрах слабо или совсем не выраженных фракций, образованных димерами, состоящими из двух нулевых субъединиц, и одновременное присутствие в тех же спектрах интенсивно окрашенных фракций, в составе которых находятся в том числе и молекулы, где лишь одна из субъединиц является нулевой, невольно вызывает вопрос об интенсивности ферментативной активности таких молекул МДГ. Однако ответ на этот вопрос требует отдельного подробного исследования.

Обобщая полученные результаты, мы пришли к заключению, что существует еще какой-то фактор (или факторы), не учтенные нами, но влияющие на образование активных молекул МДГ. Наиболее вероятным из таких факторов мы сочли наличие ассортативности при объединении субъединиц в димеры. Тем более что ранее эффект избирательного объединения субъединиц МДГ, де-

терминированных двумя локусами, один из которых возник в результате дупликации, был обнаружен при изучении неравномерности окраски фракций у двух видов трипаносоматид (Крылов, Белова, 1984).

Исходя из этого предположения, была проверена гипотеза, основанная на том, что после дупликации двух исходных локусов аллельные субъединицы ( $*A_i, *A_i', *B_i, *B_i'$ ) – продукты анцестральных генов, – сохранили способность объединяться в димеры свободно и независимо, в то время как аллели ( $*a_i, *a_i'$  и  $*b_i, *b_i'$ ), детерминированные генами-дубликатами, потеряли возможность свободного и независимого объединения и стали образовывать димеры исключительно с субъединицами-дериwатами своего аналога из гомологичной хромосомы. В таком случае на зимограммах МДГ будет наблюдаться результат суммирования активности молекул, образующихся при свободной и независимой рекомбинации субъединиц анцестральных генов и активности

димеров, образующихся в результате избирательного объединения субъединиц-дериватов генов-дубликантов.

В общем виде схема предлагаемой нами гипотезы механизма возникновения наблюдаемой изменчивости проявления изоферментов МДГ на электрофореграммах представлена на рис. 2.

Следует отметить, что в случае, если современные малохромосомные севрюга и лопатонос сохранили отдельные черты палеотетраплоидности, как это было показано на стерляди (Romanenko et al., 2015), то паралогичные гены МДГ могут располагаться в разных хромосомах. Такое распределение не противоречит заявленной гипотезе.

Предлагаемая нами схема позволяет дать объяснение наблюдаемых характеристик всех без исключения выявленных спектров МДГ, в том числе и многокомпонентных. Как было сказано выше, аллельная субъединица \*С относится к группе субъединиц, свободно и независимо объединяющихся в димерные молекулы. Только в этом случае наблюдается достаточно близкое совпадение теоретических и фактических соотношений интенсивности окрашивания изоферментов даже для немногочисленных многокомпонентных особей.

При описании количественной изменчивости спектров, подобно тому как это делалось при изучении индивидуальных различий поведения рыб (Будаев и др., 2015) по их характеристикам, всех исследованных особей, как это показано на рис. 1, мы разделили на группы. Внутри выделенных групп наблюдается дополнительная подразделенность, основанная на таком показателе, как индивидуальное соотношение интенсивности окрашивания изоферментов.

Исходя из принципов, принятых нами за основу для выдвигаемой гипотезы, мы рассчитали все теоретически возможные варианты генотипов (в общей сложности их оказалось 1705) и соответствующие им характеристики интенсивности проявления изоферментов. Фактические соотношения интенсивности окрашивания фракций каждой особи проверяли на соответствие тем или иным теоретически ожидаемым параметрам, после чего рыбы распределялись по подгруппам. В случае, если фактические соотношения не совпадали в точности с теоретически ожидаемыми, спектры распределяли в подгруппу с наиболее близкими характеристиками. Суммарно в исследованной выборке севрюги было выделено 29 подгрупп трехкомпонентных спектров, а в выборке лопатоноса – 4. Все подгруппы лопатоноса имели аналоги среди трехкомпонентных спектров севрюги. Результаты статистического анали-

за характеристик сгруппированных в подгруппы рыб представлены в табл. 1.

Данные таблицы показывают хорошее совпадение теоретически ожидаемых и фактически наблюдаемых соотношений как у севрюги, так и у лопатоноса. Теоретические значения располагаются либо в границах доверительных интервалов, либо в непосредственной близости от этих границ. При этом все фактически наблюдаемые варианты спектров получили обоснованное, хотя в ряде случаев многозначное, толкование их генетической детерминации. Из приведенных в таблице данных следует, что спектры с одинаковым соотношением интенсивности проявления фракций МДГ могут определяться различными генотипами. Число генотипов, определяющее одно и то же соотношение интенсивности окрашивания полос, не связано с частотой встречаемости в выборке рыб с данными характеристиками. Количество генотипов, детерминирующих спектры с определенным соотношением окраски изоферментов, у севрюги варьировало от одного до двенадцати, а у лопатоноса от одного до девяти. Из данных таблицы также следует, что однозначно определить индивидуальный генотип можно лишь у рыб с соотношением активности изоферментов, детерминированным единственно возможным вариантом генотипа. В исследованной нами выборке севрюги к ним относятся подгруппы № 7, 11, 16, 17, 19, 23, 29, 32. У лопатоноса лишь одна из выделенных подгрупп (№ 11) имеет единственный вариант генетической трактовки.

Теоретически, помимо встреченных в выборке соотношений интенсивности окрашивания фракций, возможно существование значительно числа других вариантов спектров. В том числе двух- и однокомпонентных, которых в реальных выборках мы никогда не наблюдали. Возможно, это связано с фиксацией в генофонде отдельных генов, наличие которых жизненно необходимо для существования рыб. Логично предположить, что такими генами могут оказаться анцестральные гены, детерминирующие синтез аллелей \*А и \*В. Не исключено, однако, что это связано с низкой частотой встречаемости редких спектров при недостаточном объеме выборки и столь большом количестве теоретически возможных вариантов генотипов.

Теоретически также возможно и полное отсутствие проявления активности МДГ в случае, если в генотипе особи присутствуют только нулевые аллели. Любопытно, что ранее мы встречались с подобным явлением при изучении креатинкиназы севрюги. У трех рыб в мышечной ткани активность этого фермента абсолютно отсутствовала, хотя у всех остальных особей имела обычно высо-



**Таблица 1.** Теоретически ожидаемые и фактические соотношения окрашивания фракций спектров МДГ северюги и большого амударьинского лопатноса, а также перечень генотипов, определяющих данные соотношения

№ группы	№ п/п	n	Соотношения интенсивности окрашивания фракций		Генотипы
			теоретические	фактические	
<b>I</b>	1	30	1 : 1 : 1 1.1 : 1.1 : 1 1 : 1.1 : 1.1	(1.14 ± 0.02) : (1.09 ± 0.02) : (1.01 ± 0.02)	2A/2B//Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib
	2	11	1 : 1.3 : 1	(1.05 ± 0.04) : (1.31 ± 0.02) : (1.02 ± 0.03)	1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /2B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B <sub>0</sub> //Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub>
	3	2	1 : 1.6 : 1.2	1 : 1.60 : 1.15	1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 1A/1B/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ b; 1A/1B/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ib
	4	6	1.2 : 1.6 : 1	(1.23 ± 0.05) : (1.65 ± 0.11) : 1	1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/1B/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ib <sub>0</sub>
	5	12	1.6 : 2 : 1	(1.48 ± 0.06) : (1.83 ± 0.10) : 1	2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ib; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ib
	6	9	2 : 2.5 : 1	(2.01 ± 0.09) : (2.46 ± 0.10) : 1	2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ib; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ib; 2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ib <sub>0</sub>
<b>III</b>	7	15	1.2 : 1.3 : 1	(1.23 ± 0.03) : (1.27 ± 0.03) : 1	2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub>
	8	29	1.3 : 1.3 : 1	(1.32 ± 0.03) : (1.33 ± 0.02) : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub>
	9	46	1.3 : 1.5 : 1	(1.37 ± 0.01) : (1.50 ± 0.02) : 1	1A/3B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ib ↔ Ib; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ b <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ib ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ib
	10	25	1.5 : 1.3 : 1	(1.52 ± 0.02) : (1.34 ± 0.03) : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib
	11	54	1.6 : 1.6 : 1	(1.55 ± 0.01) : (1.56 ± 0.02) : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib
	12	39	1.8 : 1.6 : 1	(1.78 ± 0.03) : (1.62 ± 0.03) : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 2A/1A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib
	13	13	1.8 : 2 : 1	(1.75 ± 0.03) : (1.85 ± 0.04) : 1	2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ib; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ib; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 2A/2B//Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b
	14	19	2 : 2 : 1	(2.03 ± 0.07) : (1.97 ± 0.07) : 1	2A/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ia <sub>0</sub> ; 2A/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b
	15	7	2.7 : 2.7 : 1	(2.69 ± 0.29) : (2.50 ± 0.24) : 1	2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ Ia/Ia <sub>0</sub> ↔ b
	16	18	1.3 : 1 : 1	(1.31 ± 0.01) : (1.04 ± 0.03) : (1.02 ± 0.02)	1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib ↔ Ib <sub>0</sub>
	17	12	1.4 : 1.2 : 1	1.40 : (1.15 ± 0.03) : 1	1A/1B/2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ia <sub>0</sub>
	18	5	1.5 : 1 : 1	1.50 : 1.08 : 1.02	1A/1A <sub>0</sub> /2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 3A/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub>
19	13	1.7 : 1.3 : 1	(1.65 ± 0.03) : (1.38 ± 0.04) : 1	3A/1B//Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib	
20	8	1.8 : 1.2 : 1	1.80 : (1.16 ± 0.12) : (1.06 ± 0.08)	1A/2A <sub>0</sub> /1B//Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ib/Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 3A/1B//Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ia <sub>0</sub>	
21	15	2 : 1.3 : 1	(2.02 ± 0.08) : (1.34 ± 0.04) : 1	1A/1A <sub>0</sub> /2B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //Ia ↔ Ia <sub>0</sub> /Ia ↔ Ia <sub>0</sub>	
22	5	2 : 1 : 1	1.84 : 1 : 1.16	2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ia <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub> /Ib ↔ Ib; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //Ia <sub>0</sub> ↔ Ib/Ib <sub>0</sub> ↔ Ib <sub>0</sub>	

Таблица 1. Окончание

№ группы	№ п/п	n	Соотношения интенсивности окрашивания фракций		Генотипы
			теоретические	фактические	
V	23	3	2 : 1 : 1.5	1.77 : 1 : 1.37	2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub>
	24	3	1 : 2 : 1.8	1 : 1.80 : 1.63	2A/2B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b/1b ↔ 1b; 2A/2B//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/2B//1b ↔ 1b <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/2B <sub>0</sub> //1b ↔ 1b/1b ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b ↔ 1b; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //1b ↔ 1b <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b <sub>0</sub> /1b ↔ 1b; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A <sub>0</sub> /2B//1a ↔ 1a/1b ↔ 1b <sub>0</sub>
VII	25	10	2 : 1.6 : 1	(2.09 ± 0.11) : (1.70 ± 0.07) : 1	3A/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b/1b ↔ 1b; 3A/1B//1a ↔ 1b/1b ↔ 1b <sub>0</sub>
VIII	26	4	5 : 4 : 1	5.25 : 3.73 : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b/1a ↔ 1b; 3A/1B//1a ↔ 1b/1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a ↔ 1b/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a ↔ 1b/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b ↔ 1b; 1A/2A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1a <sub>0</sub> ↔ 1b/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub>
	27	3	9 : 6 : 1	9.07 : 5.83 : 1	1A/2A <sub>0</sub> /1B//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/2A <sub>0</sub> /1B//1a ↔ 1a/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1b/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 3A/1B//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub>
IX	28	1	13 : 8 : 1	12.70 : 8.60 : 1	3A/1B//1a ↔ 1a <sub>0</sub> /1a ↔ 1b <sub>0</sub> ; 3A/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b; 2A/1A <sub>0</sub> /1B//1a ↔ 1a/1a ↔ 1b <sub>0</sub>
	29	1	17 : 6 : 1	18.40 : 7.60 : 1	3A/1B//1a ↔ 1a/1a ↔ 1a
X	30	5	4 : 4 : 4 : 2 : 1	4.08 : 2.98 : 3.72 : 1.98 : 1	2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> /1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B <sub>0</sub> /1C//1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub>
	31	3	8 : 4 : 4 : 2 : 1	7.50 : 5.0 : 5.17 : 2.73 : 1	2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a ↔ 1a/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B <sub>0</sub> /1C//1a ↔ 1a/1a ↔ 1b <sub>0</sub>
XI	32	1	6 : 8 : 4 : 3 : 2 : 1	7.60 : 6.60 : 3.50 : 2.90 : 2.40 : 1	2A/1B//1C//1a ↔ 1b/1a ↔ 1b
Большой амударьинский лопатонос					
II	5	1	1.6 : 2 : 1	1.50 : 1.90 : 1	2A/2B//1a ↔ 1a <sub>0</sub> /1a ↔ 1b; 2A/2B//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b; 1A/1A <sub>0</sub> /2B//1a ↔ 1a/1a ↔ 1b
III	11	7	1.6 : 1.6 : 1	(1.64 ± 0.05) : (1.69 ± 0.06) : 1	2A/1A <sub>0</sub> /1B//1a <sub>0</sub> ↔ 1b/1b ↔ 1b <sub>0</sub>
	14	13	2 : 2 : 1	(1.94 ± 0.13) : (2.05 ± 0.13) : 1	2A/2B//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 2A/2B//1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/2B//1a ↔ 1a/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/2B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a ↔ 1b; 2A <sub>0</sub> /2B//1a ↔ 1a/1a ↔ 1a; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a <sub>0</sub> /1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a ↔ 1b
	15	8	2.7 : 2.7 : 1	(2.49 ± 0.16) : (2.50 ± 0.17) : 1	2A/1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1a <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1b <sub>0</sub> ↔ 1b <sub>0</sub> ; 2A/2B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1b ↔ 1b <sub>0</sub> ; 1A/1A <sub>0</sub> /1B/1B <sub>0</sub> //1a ↔ 1a/1a ↔ 1b <sub>0</sub>

**Примечание.** Расшировка обозначений, использованных при записи генотипов, а также пояснения к приведенным в таблице результатам статистической обработки данных, приведены в тексте. Номера вариантов спектров лопатоноса соответствуют аналогичным спектрам северою.

кую активность (Кузьмин, 2008). Таким образом, вопрос об отсутствии в исследованных нами выборках значительной части теоретически возможных вариантов остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Анализ генотипов, определяющих количественную изменчивость интенсивности окрашивания изоферментов трехкомпонентой МДГ, показал (табл. 1), что все гены, детерминирующие синтез свободно и независимо рекомбинирующих субъединиц ( $*A_i, *A'_i, *B_i, *B'_i$ ), так же как и гены, определяющие синтез субъединиц, объединяющихся в димеры, избирательно ( $*a_i, *a'_i$  и  $*b_i, *b'_i$ ) способны детерминировать любой из аллельных (в том числе и нулевых) вариантов субъединиц:  $*A, *B$  и  $*C$  в первом случае, и  $*a$  и  $*b$  — во втором. Четкая дифференциация локусов  $sMDH-A^*$  и  $sMDH-B^*$  по этому показателю отсутствует. На это указывает существование генотипов, в которых доля одного из аллелей среди анцестральных генов, так же как и среди генов-дубликантов (учитывая нулевые варианты), превышает 50%. В качестве примера можно привести такие генотипы, как  $3A/1B//1a \leftrightarrow 1b/1b \leftrightarrow 1b$  (1.7 : 1.3 : 1);  $3A/1B_0//1b \leftrightarrow 1b_0/1b \leftrightarrow 1b_0$  (1.5 : 1 : 1);  $3A/1B//1a_0 \leftrightarrow 1b_0/1b_0 \leftrightarrow 1b_0$  (9 : 6 : 1);  $2A/2B//1a \leftrightarrow 1a_0/1a_0 \leftrightarrow 1a_0$  (1.8 : 2 : 1);  $1A/1B/2B_0//1a \leftrightarrow 1a/1a \leftrightarrow 1b$  (1 : 1.3 : 1). В скобках приведены теоретические соотношения между фракциями А, В и С (соответственно) в спектрах, определяемых данными генотипами. Этот перечень можно дополнить еще целым рядом аналогичных примеров.

Ранее в литературе уже высказывалось предположение о возможном наличии одних и тех же аллелей в любом из дублицированных генов медленного локуса МДГ русского осетра (Цветненко и др., 1987) и о дубликации двух локусов МДГ севрюги (Рябова и др., 2008). Полученные данные подтверждают факт дубликации, а также говорят о том, что у представителей сем. *Acipenseridae* одинаковые субъединицы МДГ могут быть детерминированы не только дублицированными генами одного, но также и разных локусов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование полиморфизма МДГ севрюги и амударьинского лопатоноса с использованием метода электрофореза с последующим денситометрированием спектров показало, что с учетом вариаций интенсивности окрашивания изоферментов степень разнообразия у этих видов значительно выше, чем считалось ранее.

В результате анализа собственных и литературных данных была предложена гипотеза гене-

тической детерминации и механизма формирования количественной изменчивости проявления фракций МДГ, которая удовлетворительно объясняет все наблюдаемые варианты этого фермента у изученных видов. Большинство фенотипов, выделенных с учетом наличия количественной изменчивости, могут быть детерминированы несколькими генотипами. В то же время имеется целый ряд спектров, которые определяются единственно возможным вариантом генотипа.

Механизм образования активных молекул МДГ из пула субъединиц, подобный тому, который был выявлен у севрюги и лопатоноса, ранее был описан у одноклеточных трипаносомид (Крылов, Белова, 1984). У этих простейших организмов один из локусов возник в результате дубликации, и субъединицы, продукты разных локусов, не взаимодействуют между собой при образовании димерных молекул. Сходство между столь эволюционно далекими организмами свидетельствует о том, что в основе процесса образования активных молекул МДГ лежат общебиологические закономерности: при удвоении генов в процессе эволюции свойства контролируемых ими субъединиц могут расходиться настолько, что они теряют возможность объединяться друг с другом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать при проведении работ по скрещиванию с целью уточнения генетической детерминации МДГ учитывать количественную изменчивость и отбирать родительские пары, индивидуальные генотипы которых определяются единственно возможным вариантом.

Автор искренне благодарит О.Ю. Кузьмину за помощь при проведении трудоемких расчетов. Работа была выполнена в рамках Госзадания № АААА-А19-119102890013-3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алтухов Ю.П., 1983. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука. 279 с.
- Бараев А.А., 1990. Степень расслоения мышечной ткани русского осетра с различными фенотипами сывороточных альбуминов в речной период жизни // Физиолого-биохимический статус Волго-Каспийских осетровых в норме и при расслоении мышечной ткани. Рыбинск: Изд. ИБВВ АН СССР. С. 146–149.
- Батычков Г.А., 1979. Ход и состав нерестового стада осетра в районе Волгограда в 1975 и 1977 годах // Тез. и реф. II Всес. совещ. "Осетровое хозяйство внутренних водоемов СССР". Астрахань: Волга. С. 27–28.

- Будаев С.В., Михеев В.И., Павлов Д.С., 2015. Индивидуальные различия поведения и механизмы экологической дифференциации на примере рыб // Журн. общ. биологии. Т. 76. № 1. С. 26–47.
- Васильев В.П., 1985. Эволюционная кариология рыб. М.: Наука. 300с.
- Васильев В.П., Васильева Е.Д., Шедько С.В., Новомодный Г.В., 2009. Уровень ploидности калуги *Huso dauricus* и сахалинского осетра *Acipenser mikadoi* (Acipenseridae, Pisces) // ДАН. Т. 426. № 2. С. 275–278.
- Гербильский Н.Л., 1972. Сравнительное исследование проявлений внутривидовой биологической разноразличности у осетровых в связи с особенностями гидрографии южных рек СССР // Осетровые и проблемы осетрового хозяйства. М.: Пищевая промышленность. С. 71–78.
- Демкина Н.В., 2005. Биохимические маркеры в селекции и разведении карповых и осетровых рыб. Дис. ... докт. биол. наук. Рыбное: ВНИИПРХ. 256 с.
- Животовский Л.А., 1991. Популяционная биометрия. М.: Наука. 272 с.
- Кирпичников В.С., 1987. Генетика и селекция рыб. Л.: Наука. 520 с.
- Киселевич К.А., 1922. Инструкция для биологических наблюдений. Астрахань: “Коммунист”. 74 с.
- Крылов М.В., Белова Л.М., 1984. Множественные формы малатдегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.37) у *Crithidia asclepii* и *C. oncopelti* (Mastigophora, Trupanomatidae) // Паразитология. Т. 18. № 6. С. 425–429.
- Кузьмин Е.В., 1983. Приспособление для сушки полиакриламидных гелей // Лабораторное дело. № 6. С. 53–54.
- Кузьмин Е.В., 1991а. Электрофоретический анализ мышечных и сывороточных белков различных по экологии видов осетровых рыб. Дис. ... канд. биол. наук. Л.: ИЭФБ АН СССР. 238 с.
- Кузьмин Е.В., 1991б. Электрофоретический анализ мышечных и сывороточных белков различных по экологии видов осетровых рыб. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л.: ИЭФБ АН СССР. 24 с.
- Кузьмин Е.В., 1991в. Сравнительное изучение изоферментов мышечной малатдегидрогеназы сибирского осетра *Acipenser baeri* Brandt обской популяции, донской и камской стерляди *Acipenser rutenus* L. (Acipenseridae) // Вопр. ихтиологии. Т. 31. № 2. С. 342–346.
- Кузьмин Е.В., 1994. Сравнительный анализ фракционного состава саркоплазматических мышечных белков различных представителей семейства осетровых (Acipenseridae) // Вопр. ихтиологии. Т. 34. № 4. С. 548–556.
- Кузьмин Е.В., 1996. Альбуминовая система сыворотки крови осетрообразных в речной период жизни // Вопр. ихтиологии. Т. 36. № 1. С. 101–108.
- Кузьмин Е.В., 2002. Аллозимная изменчивость неспецифических эстераз русского осетра (*Acipenser guldenstadti* Brandt) // Генетика. Т. 38. № 4. С. 1–7.
- Кузьмин Е.В., 2008. Анализ изменчивости креатинкиназы некоторых представителей семейства осетровых (Acipenseridae) // Генетика. Т. 44. № 4. С. 507–515.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю., 1987. Полиморфизм мышечной малатдегидрогеназы русского осетра // Генетические исследования морских гидробионтов: Мат-лы III Всесоюз. совещания. М.: ВНИРО. С. 16–23.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю., 1998. Сравнительный анализ изоферментных спектров малатдегидрогеназы и экологии различных представителей семейства осетровых (Acipenseridae) // Журн. эвол. биох. и физиол. Т. 34. № 3. С. 296–309.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю., 2005. Популяционный анализ электрофоретической изменчивости альбуминов сыворотки крови европейской (*Acipenser ruthenus* Linnaeus) и сибирской (*A. ruthenus marsiglii* Brandt) стерляди // Генетика. Т. 41. № 2. С. 246–253.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю., 2012. Анализ изменчивости альбуминов сыворотки крови русского (*Acipenser gueldenstaedtii*) и сибирского (*Acipenser baerii*) осетров // Вопр. рыболовства. Т. 13. № 1 (49). С. 107–124.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю., 2014. Полиморфизм локуса миогенов у некоторых представителей семейства осетровых (Acipenseridae) // Генетика. Т. 50. № 9. С. 1089–1097.
- Кузьмин Е.В., Лукьяненко В.И., 1986. Биохимическая разноразличность волжской стерляди *Acipenser ruthenus* L. по неспецифическим эстеразам сыворотки крови // Гидробиол. журн. Т. 22. № 6. С. 66–69.
- Кузьмин Е.В., Мензиков С.А., 1988. О мышечной МДГ стерляди и некоторых методических особенностях ее выявления // Биология внутренних вод. Инф. бюлл. Л.: Наука. № 78. С. 62–65.
- Лакин Г.Ф., 1980. Биометрия. М.: Высш. шк. 296 с.
- Ленинджер А.Л., 1974. Биохимия. М.: Мир. 956 с.
- Ли Ч., 1978. Введение в популяционную генетику. М.: Мир. 555 с.
- Лобашев М.Е., Ватти К.В., Тихомирова М.М., 1979. Генетика с основами селекции. М.: Просвещение. 304 с.
- Лукьяненко В.И., Кулик П.В., 1994. Физиолого-биохимическая и рыбоводная характеристика разновозрастных производителей волго-каспийских осетровых рыб. Рыбинск: Изд. ИБВВ. 271 с.
- Лукьяненко В.И., Каратаева Б.Б., Камшилин И.Н., 1988. Сезонные расы Волго-Каспийских осетровых рыб. Андропов: Изд. ИБВВ АН СССР. 191 с.
- Мамонова А.С., Шишанова Е.И., Тренклер И.В., Офицеров М.В., 2015. Влияние нарушений инкубации икры на выживаемость и генетический полимор-

- физм личинок русского осетра (*Acipenser gudenstadtii* Brandt) // Вестн. АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство. № 4. С. 77–86.
- Мусил Я., Новакова О., Кунц К., 1984. Современная биохимия в схемах. М.: Мир. 216 с.
- Никоноров С.И., Рябова Г.Д., Кутергина И.Г., Офицеров М.В., 1985. Электрофоретический анализ генетической изменчивости себрюги *Acipenser stellatus* (Pallas) // ДАН СССР. Т. 284. № 1. С. 209–211.
- Рябова Г.Д., 2013. Генетическая изменчивость в природных популяциях волжских осетровых (на примере аллозимов) // Молекулярно-генетические подходы в таксономии и экологии: тез. докл. науч. конф. Ростов-на-Дону: ЮНЦ РАН. С. 87.
- Рябова Г.Д., Кутергина И.Г., 1990. Анализ аллозимной изменчивости себрюги *Acipenser stellatus* (Pallas) Северного Каспия // Генетика. Т. 26. № 5. С. 902–911.
- Рябова Г.Д., Климонов В.О., Шишанова Е.И., 2008. Генетическая изменчивость в природных популяциях и domestифицированных стадах осетровых рыб России. Атлас аллозимов. М.: Россельхозакадемия. 94 с.
- Рябова Г.Д., Демкина Н.В., Офицеров М.В., Политов Д.В., 2012. Генетический анализ наследования аллелей аллозимных локусов сибирского ленского осетра // Рыбное хозяйство. № 4. С. 60–64.
- Слынько В.И., 1976. Множественные молекулярные формы малатдегидрогеназы русского осетра (*Acipenser guldenstadti* Br.) и белуги (*Huso huso* L.) // ДАН СССР. Т. 228. № 2. С. 470–473.
- Цветненко Ю.Б., Чихачев А.С., Борякин В.А., 1987. Полиморфизм и наследование малатдегидрогеназы у полиплоидного вида – русского осетра // Генетические исследования морских гидробионтов: Матлы III Всесоюз. совещания. М.: ВНИРО. С. 23–36.
- Шишанова Е.И., Кавтаров Д.А., Офицеров М.В., Шишанов Г.А., 2014. Генетическая изменчивость себрюги *Acipenser stellatus* Pallas в онтогенезе при промышленном выращивании // Вестн. АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство. № 4. С. 66–75.
- Cross T.F., Ward R.D., 1980. Protein variation and duplicate loci in the Atlantic salmon, *Salmo salar* L. // Genet. Res. Camb. V. 36. № 2. P. 147–165.
- Fisher S.E., Shaklee J.B., Ferris S.D., Whitt G.S., 1984. Evolution of five multilocus isozyme systems in the chordates // Genetica. V. 52. № 1. P. 73–85.
- Fontana F., Zane L., Pepe A., Congui L., 2007. Polyploidy in Acipenseriformes: Cytogenetic and molecular approaches // Fish Cytogenetics / Eds Pisano E., Ozouf-Costaz C., Foresti F., Kapoor B.G. New Hampshire: Science Publisher, Inc. P. 385–403.
- Havelka M., Hulák M., Bailie D.A., Prodöhl P.A., Flajšhan M., 2013. Extensive genome duplications in sturgeons: New evidence from microsatellite data // J. Appl. Ichthyol. V. 29. № 4. P. 704–708.
- Havelka M., Hulák M., Ráb P., Rábová M., Lieckfeldt D. et al., 2014. Fertility of a spontaneous hexaploid male Siberian sturgeon, *Acipenser baerii* // BMC Genet. V. 15. P. 5–15.
- Havelka M., Bytyutskyy D., Symonová R., Ráb P., Flajšhan M., 2016. The second highest chromosome count among vertebrates is observed in cultured sturgeon and is associated with genome plasticity // Genet. Sel. Evol. V. 46. P. 12–21.
- Kovalev K.V., Balashov D.A., Cheriak A.L., Lebedeva E.V., Vasil'eva E.D., Vasil'ev V.P., 2014. The karyotype of the Amu Darya sturgeon, *Pseudoscaphirhynchus kaufmanni* (Actinopterygii: Acipenseriformes: Acipenseridae) // Acta Ichthyol. Piscat. V. 44. № 2. P. 111–116.
- Ludwig A., Lippoid S., Debus L., Reinartz R., 2009. First evidence of hybridisation between endangered sterlets (*Acipenser ruthenus*) and exotic Siberian sturgeons (*Acipenser baerii*) in the Danube River // Biol. Invasions. V. 11. P. 753–760.
- Ludwig A., Belfior N.M., Pitra C., Svirsky V., Jenneckens I., 2001. Genome duplication events and functional reduction of ploidy in Sturgeon (Acipenser, Huso and Scaphirhynchus) // Genetics. V. 158. № 3. P. 1203–1215.
- Rodzen J.A., May B., 2002. Inheritance of microsatellite loci in the white sturgeon (*Acipenser transmontanus*) // Genome. V. 45. P. 1064–1076.
- Romanenko S.A., Biltueva L.S., Serdyukova N.A., Kulemzina A.I., Beklemisheva V.R. et al., 2015. Segmental paleotetraploidy revealed in sterlet (*Acipenser ruthenus*) genome by chromosome painting // Mol. Cytogenet. V. 8. P. 90–103.
- Shaklee J.B., Allendorf F.W., Morizot D.C., Witt G.S., 1990. Gene nomenclature for protein-coding loci in fish // Trans. Amer. Fish. Soc. V. 119. № 1. P. 2–15.
- Sheraliev B., Peng Z., 2020. Complete mitochondrial genome sequens and phylogenetic position of the Amu Darya sturgeon, *Pseudoscaphirhynchus kaufmanni* (Acipenseriformes: Acipenseridae) // J. Appl. Ichthyol. V. 36. № 4. P. 389–392.
- Symonova R., Havelka M., Amemia C.T., Howell W.M., Korinkova T. et al., 2017. Molecular cytogenetic differentiation of paralogs of Hox paralogs in duplicated and rediploidized genome of the North American paddlefish (*Polyodon spathula*) // BMC Genet. V. 18. № 1. P. 19–31.
- Trifonov V.A., Romanenko S.S., Beklemisheva V.R., Biltueva L.S., Makunin A.I. et al., 2016. Evolutionary plasticity of acipenseriform genomes // Chromosoma. V. 125. № 4. P. 661–668.
- Vasil'ev V.P., 2009. Mechanisms of polyploid evolution in fish: Polyploid in sturgeons // Biology, Conservation and Sustainable Development of Sturgeons. Fish and Fisheries Series. V. 29 / Eds Carmona R., Domezain A., Garcia-Gallego M., Hernandez J.A., Rodriguez F., Ruiz-Rejon M. Amsterdam: Springer. P. 97–117.
- Vasil'ev V.P., Vasil'eva E.D., Shedko S.V., Novomodny G.V., 2010. How many time has polyploidization occurred during Acipenserid evolution? New data on the karyotypes of sturgeon (Acipenseridae, Actinopterygii) // J. Ichthyol. V. 50. № 10. P. 950–959.

**Genetic bases and mechanisms of the variations formation in the activity of cytoplasmatic malate dehydrogenase isozymes in the stellate sturgeon (*Acipenser stellatus*) and the large Amu-Dar shovelnose sturgeon (*Pseudoscaphirhynchus kaufmanni*)**

**E. V. Kuzmin\***

*Papanin Institute for Biology of Inland Waters, RAS  
pos. Borok, Yaroslavl Region, 152742 Russia*

*\*e-mail: kuzmev@ibiw.ru*

Densitometric analysis of electrophoretic spectra of cytoplasmic malate dehydrogenase (EC sMDH 1.1.1.37) in the stellate sturgeon (*Acipenser stellatus*) and large Amu-Dar shovelnose sturgeons (*Pseudoscaphirhynchus kaufmanni*) has demonstrated that the quantitative variation in the intensity of staining of isozymes in these species is discrete. This phenomenon makes it possible to suggest that the trait variability is genetically determined. In fact, the observed variability is most correctly described based on the assumption that the synthesis of enzyme subunits is controlled by a complex of eight genes represented by different alleles, including their zero variants. Subunits, which are the products of different gene loci, behave differently in the process of association into active dimeric molecules. Some of them recombine freely and independently, while others are combined selectively. In this way, the result of summing up of these two independent processes appears on the zymograms. The proposed hypothesis of the formation of native MDH molecules makes it possible to interpret genetically all the observed examples of quantitative isozyme variability. In some cases, different genotypes may appear in the form of spectra that are identical in both the number and ratio of the intensity of staining fractions.

УДК 574.58(282.247.431.2)

## МОДЕЛИ СОВМЕСТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДОВ НА ПРИМЕРЕ ДОННЫХ СООБЩЕСТВ МАЛЫХ РЕК ВОЛЖСКОГО БАССЕЙНА

© 2021 г. В. К. Шитиков<sup>1</sup>, Т. Д. Зинченко<sup>1</sup>, \*, Л. В. Головатюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экологии Волжского бассейна РАН, Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Самарского федерального исследовательского центра РАН ул. Комзина, 10, Тольятти, 445003 Россия

\*E-mail: zinchenko.tdz@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.10.2020 г.

После доработки 05.11.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Рассмотрены теоретические и практические аспекты построения моделей совместного распределения видов, которые являются современным инструментом анализа экологических сообществ. Показано, что в случае, когда данные наблюдений составляют количественные показатели популяционной плотности, численности видов в гидробиологических исследованиях, представляется нецелесообразным использование метода MaxEnt и других, основанных на концепции точек “псевдоотсутствия”. Современные многомерные модели совместного распределения сообществ должны включать совокупность параметров, оценивающих влияние на встречаемость видов следующих групп фиксированных и случайных факторов: (а) ковариат и категориальных переменных, описывающих условия окружающей среды и характеристики биотопов, (б) основных показателей, характеризующих каждый вид и филогенетическую структуру сообществ, (в) функции пространственной автокорреляции данных в точках наблюдений, (г) остаточной (т.е. не обусловленной внешними факторами) ассоциативности видов. Анализ опубликованных материалов и примеры практической реализации показали, что перечисленным требованиям в целом удовлетворяет методическая платформа и R-пакет HMSC (Hierarchical Modelling of Species Communities), на основе которых выполняется построение многомерных иерархических обобщенных линейных моделей со смешанными параметрами, оцениваемых байесовской процедурой. Представлено описание основных концепций и блоков пакета HMSC и обсуждаются результаты построения моделей на основе данных авторов – многолетних гидробиологических исследований донных сообществ 132 малых и средних рек бассейна Средней и Нижней Волги. Приведен анализ параметров совокупности одномерных моделей-претендентов распределения численности подсемейства Prodiamesinae (Diptera, Chironomidae) и построена прогнозная карта его ареала в границах региона. Для иллюстрации многомерного случая построена модель совместного пространственного распределения 31 вида хирономид и выполнен анализ ее коэффициентов. Построен остаточный корреляционный граф статистически значимых межвидовых взаимодействий. Делается вывод, что метод и программный пакет HMSC может эффективно применяться для решения фундаментальных проблем экологии сообществ: как зависят ареалы отдельных популяций, структура их сообществ и характер межвидовых взаимодействий от условий окружающей среды, а также для прогнозирования будущих тенденций этих процессов в ответ на глобальные изменения.

DOI: 10.31857/S0044459621020068

Структура пространственного распределения сообществ и его связь с условиями обитания популяций являются важнейшими направлениями экологических исследований. После появления в 1980-х годах пакета BIOCLIM (Busby, 1991) моделирование распределения видов (SDM – Species Distribution Models) и экологических ниш (ENM – Environmental Niche Models) стало мощным инструментом (макро)экологических и биогеографических исследований и оценки роли факторов, влияющих на распространение видов (Peterson et al., 2011). Эти методы оказались также весьма эффек-

тивными в палеоэкологии, филогенетике, управлении биоресурсами и охране дикой природы (Araújo et al., 2019). Появилось огромное количество литературы по различным методам SDM/ENM, использование которых широко освещено в работах зарубежных экологов (Franklin, 2009; Guisan et al., 2017) и подробном обзоре российских коллег (Лисовский и др., 2020).

Анализ пространственного распределения видов основан на двух различных концептуальных

подходах. Процессно-ориентированные SDM (также известные как ранговые модели динамики популяций; Zurell et al., 2016) включают в явной форме модельные структуры и параметры, описывающие механизмы основных экологических процессов в сообществах. Необходимость оценки коэффициентов интенсивности размножения, смертности, расселения и демографической стохастичности (Vellend, 2016; Розенберг и др., 2020), а также их зависимость от выборочных процессов получения данных, делают такой подход пока еще труднодоступным, хотя учет базовых процессов в сообществах должен приветствоваться в любых случаях (D'Amen et al., 2017).

Другой подход можно назвать коррелятивным, в том смысле, что он основан на нахождении статистических зависимостей между факторами окружающей среды и данными о встречаемости видов. Описаны десятки методов построения SDM (Norberg et al., 2019), которые различаются многими аспектами, включая состав исходных данных (“только присутствие” видов в точках отбора проб, “присутствие–отсутствие” или количественная оценка обилия), структурные допущения моделей (обобщенная линейная модель, опорные векторы или случайный лес), алгоритмы получения решения (использование максимума правдоподобия или байесовский подход) и техническая реализация (доступен ли метод в виде R-пакета или как самостоятельный программный продукт). Успешно ведутся также работы по ранжированию совокупности построенных моделей по степени их компетентности и построению их ансамблей (коллективов), в которых предсказания нескольких моделей взвешиваются и усредняются (Breiner et al., 2018).

Из множества применяемых алгоритмов можно отметить чаще всего используемый метод максимальной энтропии, реализованный в программе MaxEnt (Phillips et al., 2006; Лисовский, Дудов, 2020). Алгоритм предсказывает вероятность присутствия вида в произвольной точке географического пространства, основываясь только на точках, где он уже был зарегистрирован (*PO* – *presence-only*). Итогом работы MaxEnt является расчет экспоненциальной функции, аргументами которой являются частные функции отдельных предикторов (линейные, квадратичные, множественные и др.) с коэффициентами  $\lambda$ , оценивающими вклад соответствующего экологического фактора. Пошаговый выбор оптимальной модели и настройка коэффициентов  $\lambda$  осуществляется с учетом минимизации ошибки предсказания как на исходной выборке *PO*, так и на множестве случайно отобранных точек, где, как предполагается, вид отсутствует (*PA* – *pseudo-absence*, или “background” points). Успешность работы алгоритма во многом зависит от выбора формы частных функций, объема выборки *PA*, предварительной

фильтрации исходных данных, использования слоя коррекции и др. (Лисовский, Дудов, 2020).

Использование случайных фоновых точек – это классическая процедура, которая известна как функция выбора ресурсов (Resource Selection Functions; Johnson, 1980), предполагающая сравнение текущих условий среды обитания с оценками доступности необходимых ресурсов для сообщества. Поскольку часто очень трудно подтвердить на практике отсутствие вида, эта процедура оценивает не столько искомую вероятность присутствия вида, сколько неоднородность используемых эмпирических данных. В частности, показатели успеха предсказания отсутствия часто определяются “капризными ноликами”, т.е. теми точками, где вид просто не может встречаться (Hastie, Fithian, 2013; Guisan et al., 2017). Поэтому если доступны данные “присутствия–отсутствия” или тем более количественные оценки численности популяций, целесообразно применять адекватные статистические методы.

Модели SDM были в основном разработаны для моделирования ареала только одного вида, в то время как часто возникает задача оценить совместное распределение многих видов, образующих сообщества (Clark et al., 2014; Warton et al., 2015). Один из возможных подходов – сложение моделей распределения (*stacked* SDM, *SSDM*), где на первом этапе строится совокупность моделей для отдельных видов, а затем их результаты комбинируются (Calabrese et al., 2014). В отличие от него, другой обобщенный способ анализа (*joint* SDM, *JSDM*) объединяет видовой уровень данных модели в одну модель, которая одновременно подстраивается под структуру всего сообщества. Это позволяет не только выявлять межвидовые ассоциации, но и соотнести полученные закономерности с характеристиками видов (Abrego et al., 2017), их филогенетическими особенностями или паттернами совместного сосуществования (Pollock et al., 2014). Наконец, класс моделей *SDFA* (Spatial Dynamic Factor Analysis; Thorson et al., 2016) рассматривает распределение структуры сообществ под влиянием факторов среды не только в пространстве, но и во времени.

Изменения в характере межвидовых взаимодействий, связанные с различиями условий окружающей среды, были обнаружены для широкого спектра таксономических групп (например, Brooker, 2006). Выводы о наличии и силе межвидовых взаимодействий традиционно делают на основе данных наблюдений за встречаемостью видов с использованием разных статистических методов: многомерной ординации, парной корреляции, моделей агрегации и сегрегации видов и т.д. (Legendre P., Legendre L., 2012). Здесь важная проблема состоит в том, что выводы о совместном сосуществовании, определяемом меж-



видовыми взаимодействиями, смешиваются с эффектами, порожденными совместной вариацией отклика видов на абиотические изменения. Поскольку JSDM включают в явном виде измеренные экологические ковариаты, найденные с их помощью оценки ассоциативности видов более адекватны для выявления истинных взаимодействий, чем “сырые” индексы совместной встречаемости (Warton et al., 2015).

Далее рассматривается методика построения JSDM с использованием одной из версий моделей GLMM (Generalized Linear Mixed Models), которая по статистической терминологии трактуется как многомерная иерархическая обобщенная линейная модель со смешанными параметрами, основанная на байесовской процедуре их оценки. В качестве рабочего примера нами использовались результаты многолетней гидробиологической съемки донных сообществ малых и средних рек на территории Среднего и Нижнего Поволжья (Зинченко, 2009, 2011; Golovatyuk et al., 2018). Представленные результаты вычислений получены с использованием статистической среды R ver. 3.6 и пакета HMSC (Hierarchical Modelling of Species Communities – иерархическое моделирование сообществ видов), разработанного Оваскайненом с соавторами. В связи с этим, последующее изложение методического материала осуществляется на основе книги (Ovaskainen, Abrego, 2020) и предыдущих статей этого авторского коллектива (Ovaskainen et al., 2016a, b, 2017; Tikhonov et al., 2017, 2020).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Описание статистической модели HMSC

Типичный набор данных, полученный в ходе экологических исследований сообществ, включает совокупность видов  $j = 1 \dots n_s$ , выявленных на множестве  $n_y$  биотопов (строже говоря – в точках отбора проб, *sampling units*),  $i = 1 \dots n_y$ . Используемая обобщенная линейная смешанная модель GLMM может быть применена к различным показателям обилия видов  $y_{ij}$  (наличие/отсутствие, количество, биомасса, покрытие и т.д.) путем включения различных функций связи и постулирования законов распределения ошибок. В контексте HMSC выборочные данные подгоняются многомерной моделью, т.е. число переменных отклика совпадает с числом видов  $n_s$ . Для каждого вида задается статистическое распределение  $y_{ij} \sim D\{L_{ij}, \sigma_j^2\}$ , где  $L_{ij}$  – математическое ожидание плотности вида  $j$  в точке  $i$ , а  $\sigma_j^2$  – параметр дисперсии (не используется в случае распределения Пуассона или Бернулли). В случае нормального распределения значение  $L_{ij}$  моделируется как линейная функция от двух групп предикторов,

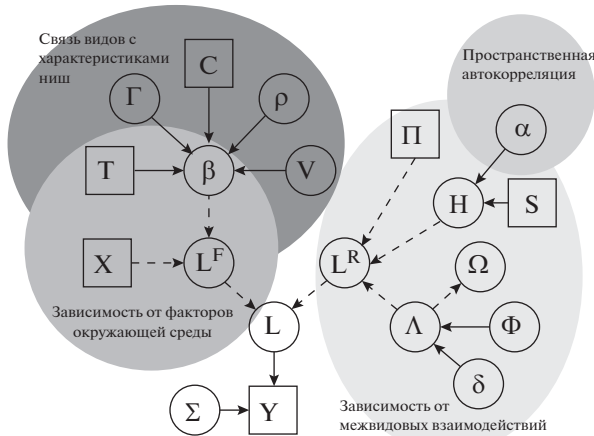
представляющие фиксированные и случайные факторы:

$$L_{ij} = \sum_{k=1}^{n_c} x_{ij} \beta_{jk} + \epsilon_{ij}, \text{ где } \epsilon_{ij} = \sum_{h=1}^{n_f} \eta_{ih} \lambda_{jh}(z_i). \quad (1)$$

Первый член выражения (1), моделирующий влияние фиксированных факторов, является обычной линейной регрессией, где  $x_{jk}$  – значение  $k$ -й переменной окружающей среды, наблюдаемое в точке  $i$ ,  $k = 1 \dots n_c$ , а  $\beta_{jk}$  – коэффициент регрессии, представляющий долю линейного отклика вида  $j$  на эту ковариату. Чтобы обеспечить параметризацию модели с разреженными данными или редкими видами, принимается распределение коэффициентов регрессии как  $\beta_j \sim N(\mu, \mathbf{V})$ , где вектор  $\mu$  является оценкой средней реакции вида на измеренные ковариаты, а дисперсионно-ковариационная матрица  $\mathbf{V}$  соответствует вариации отдельных видов относительно математического ожидания. Здесь и далее точка в выражении  $\beta_j$  означает, что индекс  $k$  пробегает все значения от 1 до  $n_c$  для каждого фиксированного  $j$ .

Вклад совокупности случайных факторов, включая пространственную автокорреляцию и межвидовые взаимодействия, моделируется вторым членом  $\epsilon_{ij}$ , который представляет собой сумму произведений  $n_f$  латентных факторов и их нагрузок. Здесь  $\eta_{ih}$ ,  $h = 1 \dots n_f$  – это значение фактора для выборочной точки  $i$ , а  $\lambda_{jh}(z_i)$  – факторная нагрузка на вид  $j$  со стороны латентного фактора  $h$ , обобщающего произвольный набор предикторов  $z_i$ . Если, в частности, принять, что  $\lambda_{jh}(z_i) = \sum_{k=1}^{n_c} x_{ik} \lambda_{jhk}$ , то структура ковариаций между видами  $\epsilon_{ij}$  становится функцией состояния окружающей среды, определяемого исходным набором переменных-ковариат  $x$ . Некоторые случайные факторы могут быть связаны с вложенной структурой плана исследований (например, бассейн водохранилища → река → точка отбора проб), поэтому рассматриваемая модель трактуется как иерархическая.

Коэффициенты модели (1) рассчитываются по данным наблюдений  $x$  с использованием байесовской методологии, которая основана на итеративном процессе подстройки исходных (априорных) оценок модельных параметров  $\theta$  и получении их результирующего (апостериорного) распределения. Этот процесс реализуется методом построения длинных итеративных последовательностей нескольких марковских цепей Монте-Карло (MCMC), для которых распределение переходов определяется функцией  $P(\theta|Y, X)$ . Процесс моделирования часто довольно длительный и продолжается до тех пор, пока флуктуации текущих значений параметров не приблизятся к некоторому стационарному распределению. Для проверки сходимости цепей используются при-



**Рис. 1.** Связи между теоретическими конструкциями экологии сообществ и статистической структурой платформы HMSC (Ovaskainen, Abrego, 2020). Матрицы исходных данных:  $Y$  – обилие видов,  $X$  – факторы среды,  $T$  – свойства видов,  $C$  – филогенетические корреляции,  $\Pi$  – план исследования,  $S$  – географические координаты. Переменные и параметры модели:  $L$  – линейные предикторы,  $L^F$  – фиксированные эффекты,  $L^R$  – случайные эффекты,  $\beta$  – ниши видов,  $\Gamma$  – влияние характеристик видов в нише,  $\rho$  – филогенетический сигнал в нише,  $V$  – остаточная ковариация видов в нише,  $H$  – факторные нагрузки биотопов,  $\alpha$  – пространственная шкала биотопов,  $\Lambda$  – факторные нагрузки видов,  $\Omega$  – матрица объединения видов,  $\Phi$  – локальные потери нагрузок видов,  $\delta$  – глобальные потери нагрузок видов,  $\Sigma$  – матрица остаточной дисперсии.

мы визуальной и формальной диагностики. Для проверки адекватности модели и сравнения ее различных вариантов используется алгоритм перекрестной проверки.

#### Связь модели с основными теоретическими конструкциями экологии сообществ

После построения и диагностики параметризованная модель HMSC (как и любая JSMD) может использоваться для объяснения экологических процессов в сообществах и/или для прогнозирования. Связи информационной структуры платформы HMSC с основными задачами экологии сообществ представлены на рис. 1. Прямуюгольники включают обозначения матриц исходных данных, а эллипсы – вычисляемые параметры модели (1), которые могут быть использованы для анализа структуры экологических ниш и межвидовых взаимодействий в сообществе.

Часть коэффициентов  $\beta_j \sim N(\mu, V)$  модели HMSC, описывающих фиксированные эффекты, определяют, в какой мере изменчивость факторов  $X$  окружающей среды влияет на встречаемость и/или обилие видов. Каждый вид имеет свой вектор  $\beta$ -параметров, ограничивающий не-

который объем гиперпространства, а значит, и свою экологическую нишу. Однако границы ниши определяются не только параметрами внешнего воздействия, но и изменчивостью внутривидовых характеристик  $\Gamma$  (species-specific traits), таких как размер тела, морфологические особенности или тип питания у животных, размер семян или жизненная форма у растений и т.д.

Другим важным фиксированным эффектом, определяющим разбиение сообщества на экологические ниши, является филогенетическое родство между видами. Для того чтобы структурировать ниши по этому признаку, филогенетическое дерево преобразуется в матрицу  $C_{n_s \times n_s}$ , элементы которой ( $c_{ij} = 0 \div 1$ ) оценивают филогенетические корреляции, определяемые как доля общего эволюционного времени для каждой пары видов  $i$  и  $j$ . HMSC реализует филогенетическую корреляционную модель как  $\beta_f \sim N(\mu_f, W)$ , где  $W = \rho C + (1 - \rho)I$ , а вычисляемый параметр  $\rho = 0 \div 1$  измеряет силу филогенетического сигнала. Если предположить, что ниши полностью филогенетически структурированы, то  $\rho = 1$  и коэффициенты модели имеют многомерное нормальное распределение  $\beta_f \sim N(\mu_f, C)$ . Эта модель имеет одинаковое ожидание  $\mu_f$  для всех видов, но предсказывает, что филогенетически близкие виды в среднем будут иметь меньший статистический разброс, чем филогенетически отдаленные виды.

Совокупность случайных эффектов HMSC (показана справа на рис. 1) моделирует влияние различных биотических или абиотических факторов на изменчивость отклика  $Y$  (не изменяя его математического ожидания). В большинстве случаев при реализации плана исследований выборочные точки связаны с пространственными координатами, и тогда зависимость между остатками  $\epsilon_{ij}$  обусловлена явлением, называемым пространственной автокорреляцией (наблюдения в точках, расположенных близко друг к другу, вероятнее всего, будут более сходными, чем для выборочных единиц, расположенных далеко друг от друга). HMSC моделирует любую автоковариационную структуру, заданную пользователем и зависящую от расстояния  $d_{ij}$  между выборочными точками  $i$ – $j$ . Чаще всего используется экспоненциальная функция  $f(d_{ij}) = \sigma_s^2 \exp(-d_{ij}/\alpha)$ , где пространственная дисперсия ( $\sigma_s^2$ ) и вектор масштаба ( $\alpha$ ) являются положительными параметрами пространственного случайного эффекта, который оценивается при построении модели.

Если отклоняется гипотеза, что все виды в сообществе функционируют независимо, то совокупность статистически значимых положительных или отрицательных взаимодействий между видами может в конечном итоге влиять на индивидуальную численность  $Y$  каждого из них. По

этой причине целесообразно включить в многомерный анализ случайный эффект, учитывающий дополнительную информацию о том, какие виды встречаются совместно “чаще, чем случайно”. Последняя фраза означает одновременное присутствие пары видов на  $i$ -м участке с вероятностью, превышающей ту, которая ожидается из сходства параметров  $\beta_i$  их ниш. В матричной форме эффект ассоциативности видов записывается как  $L_i^R \sim N(0, \Omega)$ , где  $\Omega = \Lambda^T \Lambda$  – экологически ограниченная корреляционная матрица видов. Таким образом, эта группа случайных эффектов генерирует остаточные ковариации сверх тех, что учтены фиксированными эффектами, т.е. выделяет только те ассоциации, которые не могут быть объяснены экологическими ковариатами  $x_{ik}$ , уже включенными в модель.

#### Состав исходных данных

Построение моделей HMSC рассматривается на примере анализа данных гидробиологической съемки донных сообществ бассейна Средней и Нижней Волги (Зинченко, 2011) в разные месяцы вегетационного периода 1990–2019 гг. Гидробиологическую съемку макрозообентоса проводили на 90 малых и 12 средних равнинных реках, притоках Куйбышевского, Саратовского и Волгоградского водохранилищ, в том числе на 6 реках аридного региона бассейна оз. Эльтон (рис. 2). Средние реки были разделены на приблизительно однородные участки: верхнее, среднее, нижнее течение и устье, а каждая малая река принималась как целостный объект. Таким образом, было исследовано 132 локальных сообщества, в каждом из которых по стандартным методикам выделено до 40 видов макрозообентоса. Всего было выполнено 1400 проб и обнаружено 740 видов и таксонов рангом выше вида, удельная численность (экз./м<sup>2</sup>) которых использовалась для формирования матрицы отклика  $Y$ .

В тех же точках отбора проб параллельно проводился мониторинг 30 факторов среды, включающих гидрологические параметры водотоков, показатели качества воды и содержание основных химических ингредиентов (состав донных грунтов, насыщение воды кислородом, минерализация и др.). Растровые таблицы с разрешением 2.5', содержащие основные метеорологические и геоморфологические показатели для региона исследований, были загружены с серверов свободно распространяемой информации WorldClim и ENVIREM (ENVironmental Rasters for Ecological Modeling). Эти данные использовались для моделирования фиксированных  $L^F$  и случайных  $L^R$  эффектов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Модели пространственного распределения одного вида

С использованием данных исследования донных сообществ была построена совокупность одномерных моделей HMSC распределения численности важнейших видов и таксономических групп, что позволило сделать определенные выводы об их связи с факторами окружающей среды и экологических предпочтениях в пределах исследованного региона. Методику анализа рассмотрим на примере подсемейства Prodiamesinae (Diptera, Chironomidae), все виды которого условно принимались экологически идентичными, а их численности суммировались и логарифмировались. Всего виды этого таксона были обнаружены на 41 участке рек из 132 обследованных.

Полная модель ( $m1$ ) была построена на основе четырех геофизических и климатических показателей, трех показателей качества воды (фиксированные факторы), географических координат участков и категорий типов грунтов дна рек (случайные факторы *Rivers* и *Ground* соответственно). Апостериорное распределение коэффициентов модели было получено с использованием марковского процесса из 30000 итераций для 4 цепей Монте-Карло. Степень уверенности в истинности коэффициентов оценивали с использованием 2.5–97.5% квантильных значений (табл. 1) и дополнительных статистик, таких как длина эффективной цепочки и коэффициент уменьшения масштаба. Относительную важность каждого показателя, использованного для прогнозирования величины отклика, оценивали по их доле в разложении общей объясненной дисперсии по всем фиксированным и случайным факторам.

Качество полученной модели оценивали по стандартному отклонению для остатков ( $RMSE = 3.11$ ), коэффициенту детерминации, соответствующему доле общей дисперсии переменной отклика  $Y$ , которая объясняется структурой модели ( $R^2 = 0.613$ ), а также информационному критерию Уидли ( $WAIC = 9634$ ).

Как следует из анализа коэффициентов модели (табл. 1), только 7.5% объясненной вариации приходится на характеристики биотопа – гидрохимические показатели качества воды и состав грунтов. Эти факторы можно рассматривать как статистически незначимые, поскольку 95% интервал надежности их коэффициентов включает ноль. В связи с этим рассматривались еще три модели-претендента с меньшим числом переменных:

– ( $m2$ ) с использованием только 7 фиксированных факторов:  $RMSE = 3.99$ ,  $R^2 = 0.287$ ;

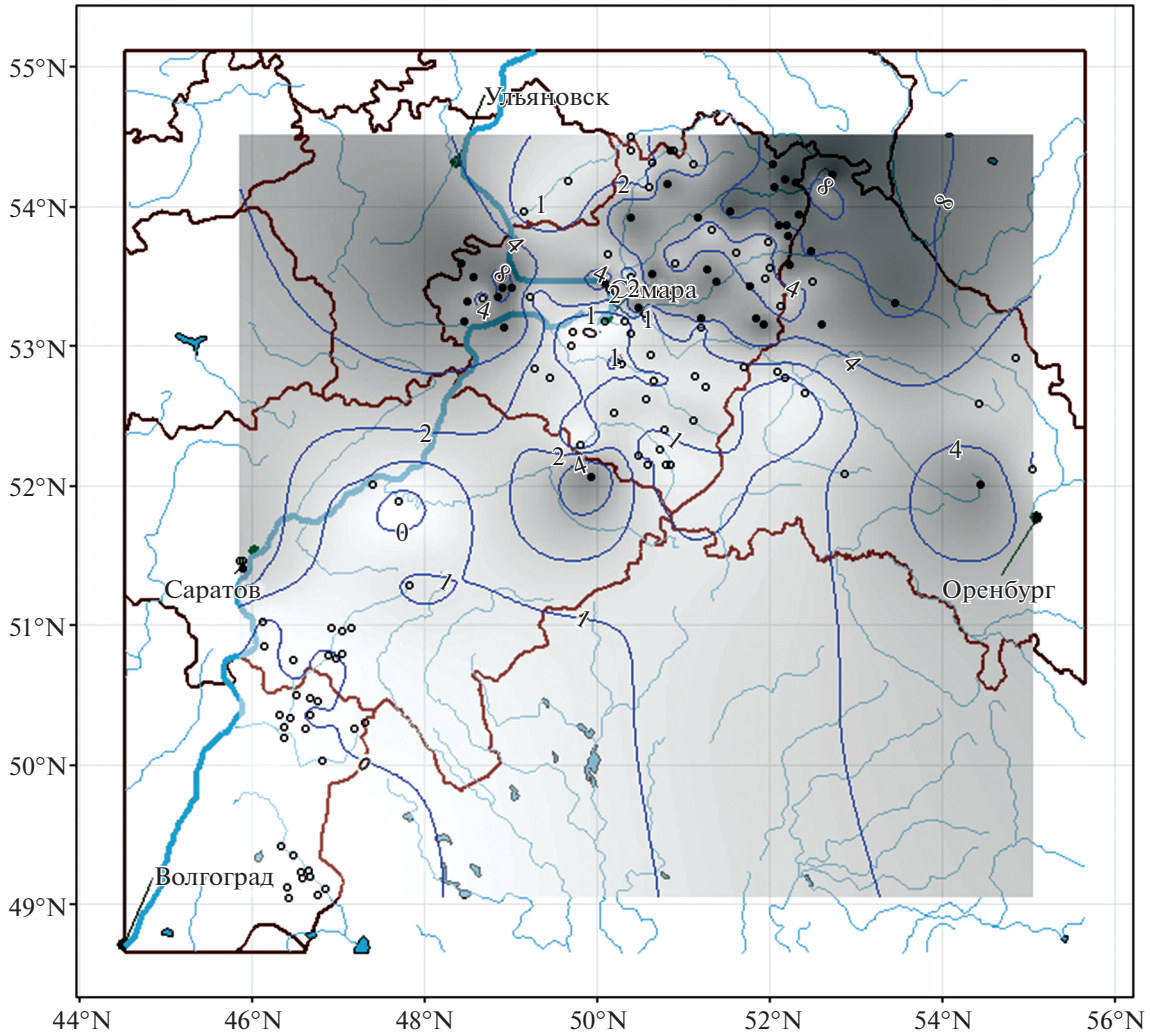


Рис. 2. Карта проведения исследований, районы гидробиологической съемки (• – точки, где обнаружены личинки *Prodiamesinae*, ○ – отсутствие их в пробе) и пространственное распределение численности подсемейства,  $\ln(\text{экз.}/\text{м}^2)$ , предсказанное моделью HMSC.

– (*m3*) на основе факторов, характеризующих условия среды в биотопе (*Miner*,  $\text{NH}_4$ ,  $\text{O}_2$  и *Ground*):  $RMSE = 4.48$ ,  $R^2 = 0.116$ ;

– (*m4*) с использованием климатических (*MTemp*, *PrecDQ*) и геофизических (*Alt*, *TRI*) фиксированных факторов, а также случайного фактора *Rivers*, определяющую пространственную автокорреляционную зависимость:  $RMSE = 2.184$ ,  $R^2 = 0.854$ ,  $WAIC = 9262$ .

На рис. 2 представлена картосхема проведения исследований, на которых кружками отмечены районы взятия проб (черным цветом залиты точки, где были обнаружены *Prodiamesinae*). Серым цветом разной интенсивности показано прогнозируемое по модели *m4* HMSC распределение популяционной плотности этого подсемейства. Контурами отмечены изолинии прологарифмированной численности (экз./м<sup>2</sup>).

#### Совместное распределение ансамбля видов

Многомерная модель HMSC строилась для оценки пространственного распределения сообщества из 31 вида личинок хирономид, наименования которых, частота встречаемости и филогенетическое дерево приведены в табл. 2. Для численностей видов предварительно выполняли преобразование, приводящее к  $\chi^2$ -дистанции, которое является, по всей вероятности, наиболее разумным компромиссом при учете как роли ведущих компонент, так и вклада редких или малочисленных таксонов (Legendre, Gallagher, 2001).

В качестве предикторов модели использовались те же переменные, что и для модели *m1* (см. табл. 1) с добавлением матрицы филогенетических корреляций *S*. Характеристики биотопов, выраженные категориальной переменной *Ground* (от 1 – чистый песок или галька, до 6 – черный ил

**Таблица 1.** Апостериорное распределение коэффициентов модели HMSC для прогнозирования пространственного распределения численности таксонов Prodiamesinae

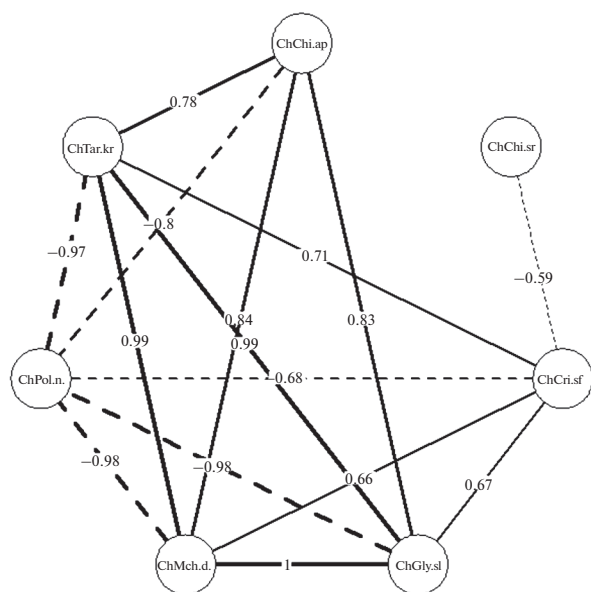
Наименование и обозначение факторов		Среднее	Стандартное отклонение	Квантили распределения		Доля объясненной вариации отклика	
				2.5%	97.5%	фактор	группа
Среднегодовая температура	$\beta[Temp]$	-0.0532	0.0685	-0.182	0.086	12.16%	43.84%
Осадки самого засушливого квартала	$\beta[PrecDQ]$	-0.0148	0.0514	-0.117	0.082	4.36%	
Высота	$\beta[Alt]$	0.0246	0.0098	0.00553	0.044	22.14%	
Индекс шероховатости рельефа	$\beta[TR]$	0.0116	0.0096	-0.0071	0.031	5.18%	
Минерализация воды	$\beta[Miner]$	1.5E-05	6.1E-05	-0.0001	0.00014	2.24%	6.64%
Аммонийный азот	$\beta[NH_4]$	0.0287	0.116	-0.202	0.251	1.99%	
Насыщение кислородом	$\beta[O_2]$	-0.0089	0.0143	-0.0382	0.0193	2.41%	
Пространственная шкала	$\alpha[Rivers]$	2.861	2.98	0	9.83	48.68%	49.52%
Категория грунтов	$\lambda[Ground]$	-0.618	0.69	-2.44	-0.01	0.84%	

и растительные остатки), в этот раз интерпретировали как фиксированный фактор. В табл. 2 черным цветом отмечены ячейки для видов, апостериорное распределение коэффициентов которых статистически значимо смещено в положительную область, т.е. в сторону увеличения соответствующего предиктора. Серым цветом отмечена обратная ситуация, когда снижение значения независимой переменной приводит к увеличению численности видов. Для каждой группы факторов (геоклиматических и гидрохимических показателей, а также пространственной автоковариации *Rivers*) приведены доли дисперсии VR, объясненной построенной моделью, в общей вариации отклика Y.

Филогенетический сигнал  $\rho$  имеет апостериорное распределение со средним  $0.991 \pm 0.00024$ , что доставляет убедительные доказательства весьма высокого влияния таксономической иерархии при выделении экологических ниш.

Вектор пространственного масштабирующего фактора  $\alpha$  имеет характерную пульсирующую последовательность значений со средними  $\alpha_1 = 2.97$ ,  $\alpha_2 = 0.006$ ,  $\alpha_3 = 3.34$ ,  $\alpha_4 = 2.35$ ,  $\alpha_5 = 0.22$ , и мы пока не нашли разумного объяснения этому феномену.

Из матрицы  $\Omega$ , которая определяет остаточные ковариационные связи между рассматриваемыми видами, были выбраны только те отрицательные или положительные ассоциации, для которых апостериорная вероятность составляет не менее 0.95. Таких видов оказалось 7 из 31 и их корреляционный граф представлен на рис. 3.



**Рис. 3.** Граф корреляционных связей между численностями видов хирономид после элиминации факторов среды.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Анализ коэффициентов моделей HMSC позволяет установить приоритеты внешних факторов по степени их влияния на пространственное распределение популяционной плотности видов. В частности, представленные результаты свидетельствуют о сильной зависимости численности Prodiamesinae от картографических координат и высоты местности над уровнем моря. Это обычно характерно для ареалов, ограничивающих четко выраженный географический кластер. Действительно, личинки этого подсемейства являются выраженными рео- и оксибионтами и обитают на каменно-песчаных биотопах проточных рек арктоальпийского типа (Макарченко Е., Макарченко М., 1999). В нашем исследовании они встречались в основном в реках Бугульминско-Белебеевской возвышенности лесостепной провинции Высокого Заволжья Самарской области (рис. 2).

Таблица 2. Результаты построения модели НМСС для сообщества хирономид

Филогенетическое дерево сообщества хирономид, наименования и коды видов	W, проб	Геоклиматические показатели				Характеристики биотопов					VR, % Rivers	R <sup>2</sup> де-терминации	
		MTemp	PrecDQ	Alt	TRI	VR, %	Miner	NH <sub>4</sub>	O <sub>2</sub>	Ground			VR, %
<i>Tanytarsus pallidicornis</i>	121					45.8						28.7	0.043
<i>Tanytarsus kharaensis</i>	69					14.0						26.6	0.330
<i>Tanytarsus</i> sp.	333					46.8						20.2	0.154
<i>Paratanytarsus confusus</i>	123					60.0						20.9	0.074
<i>Chironomus obtusidens</i>	46					44.4						27.5	0.033
<i>Chironomus aprilius</i>	64					34.5						23.7	0.243
<i>Chironomus salinaris</i>	148					5.0						71.5	0.985
<i>Dicotendipes nervosus</i>	90					65.0						14.4	0.074
<i>Endochironomus albipennis</i>	53					51.6						16.7	0.148
<i>Glyptotendipes salinus</i>	75					5.7						8.1	0.834
<i>Glyptotendipes gripekoveni</i>	49					48.0						26.8	0.034
<i>Microchironomus tener</i>	96					63.3						17.2	0.097
<i>Microchironomus deribae</i>	72					4.8						10.7	0.971
<i>Microtendipes pedellus</i>	55					57.2						23.6	0.103
<i>Paratendipes albianus</i>	61					56.5						20.3	0.056
<i>Parachironomus varus</i>	50					48.9						24.2	0.098
<i>Polypedium nubeculosum</i>	448					30.8						12.3	0.182
<i>Polypedium bicrenatum</i>	68					68.4						15.4	0.145
<i>Polypedium scalaenum</i>	118					49.5						27.8	0.041
<i>Stictochironomus crassiforceps</i>	112					32.1						31.3	0.097
<i>Procladius ferrugineus</i>	395					42.8						40.0	0.120
<i>Ablabesmyia monilis</i>	78					42.5						20.8	0.056
<i>Tanytus punctipennis</i>	112					73.3						3.9	0.287
<i>Cricotopus salinophilus</i>	211					5.6						45.0	0.958
<i>Cricotopus bicinctus</i>	177					54.9						31.4	0.127
<i>Corynoneura scutellata</i>	19					49.7						26.5	0.031
<i>Paracladius conversus</i>	98					64.1						22.1	0.148
<i>Psectrocladius sordidellus</i>	75					56.6						19.5	0.224
<i>Rheocricotopus fuscipes</i>	49					63.7						22.1	0.087
<i>Procladius olivacea</i>	126					56.4						29.2	0.152
<i>Monodiamesa bathyphila</i>	58					60.0						25.1	0.101

Примечание. W – встречаемость вида в пробах (n = 1400), VR – доля вариации отклика, объясненная группой факторов. Черным цветом отмечены статистически значимые факторы (обозначения см. в табл. 1), положительно влияющие на численность вида, серым цветом – факторы с отрицательным воздействием.

Для некоторых других видов характерна выраженная зависимость от гидрохимических условий водной среды и типов биотопа. Например, *Chironomus salinarius* и *Cricotopus salinophilus* являются типичными галофилами и обитают в водотоках Приэльтона с высокой минерализацией и содержанием ионов аммония. Доля дисперсии численности этих видов, объясненная гидрохимическими показателями, высока и составляет до 71.5%, а коэффициент детерминации  $R^2$  достигает 0.985. Аналогично, такие эвриоксибионтные виды, как *Prodiamesa olivacea*, встречаются в основном в реках на песчано-илистых грунтах и поэтому их встречаемость также мало обусловлена влиянием геоклиматических показателей. Доля дисперсии, объясненной пространственной автокорреляцией, в большинстве случаев весьма высока, что вытекает, вероятно, из мозаичной природы окружающей среды (Hutchinson, 1959), где существуют определенные внутренние закономерности.

Низкий уровень коэффициента детерминации у многих видов из табл. 2 объясняется отнюдь не слабыми возможностями построения моделей HMSC, а рядом объективных причин. Во-первых, многие виды-эврибионты относительно равномерно встречаются по всей территории, границы их ареалов размыты и четко выраженные географические кластеры отсутствуют. Во-вторых, нами использовался весьма ограниченный список ковариат окружающей среды  $x_{k,i}$  и вполне можно предположить, что ведущий фактор, определяющий популяционную плотность вида, просто не вошел в этот список (это может быть и неучтенный гидрохимический показатель, и скорость течения, и некая трудно формализуемая ландшафтная особенность).

В этой связи чрезвычайно ответственным является выбор состава экологических предикторов, которые используются при построении модели. Общей теории в данном случае не существует, и отбор потенциально важных факторов опирается обычно на опыт и интуицию исследователя. Однако не всегда разумно стремление на всякий случай использовать как можно больше исходных переменных. Это вызывает неоправданный рост сложности модели и, следовательно, риск переобучения, что часто приводит к снижению предсказывающей силы модели, а не к ее увеличению. Подтверждение этому – значительное возрастание коэффициента детерминации  $R^2$  модели ( $m4$ ) по сравнению с полной моделью ( $m1$ ).

За последнее время большое развитие получили компьютерно-интенсивные методы селекции информативных переменных и построения моделей оптимальной сложности (генетический алго-

ритм, ресэмплинг, кросс-проверка – см. Шитиков, Розенберг, 2014; Шитиков, Мастицкий, 2017). Использование этих алгоритмов в HMSC часто проблематично из-за большой ресурсоемкости построения цепей MCMC достаточной эффективности. Рекомендация применять  $R^2$  или информационные критерии для сравнения моделей не является в полном смысле проверкой научных гипотез, поскольку разности этих величин статистически не интерпретируемы. Например, можно ли считать существенным для выбора модели-претендента уменьшение критерия Уидли с 9634 до 9262 или это обусловлено случайными обстоятельствами?

Авторы HMSC, моделируя связи между условиями окружающей среды и встречаемостью видов, тесно связывают свой подход с концепцией экологической ниши. Однако использование термина “ниша” в контексте коррелятивных SDM подвергается критике, поскольку, “чтобы смоделировать нишу, необходимо понять, каким образом морфология, физиология и особенно поведение организмов определяются факторами окружающей среды, а также оценить, как условия среды обитания влияют на приспособляемость вида (рост, выживание и размножение)” (Keane, 2006, p. 186). В рассматриваемом примере с численностью Prodiamesinae ведущие факторы – высота над уровнем моря и среднегодовая температура – не являются, разумеется, непосредственно параметрами фундаментальной ниши и далеко ими не исчерпываются, хотя косвенным образом определяют механизмы экологических процессов и характеристики биотопов.

Оваскайнен с соавторами расширяют рамки фундаментальной ниши, включая в анализ независимую от экологических факторов матрицу межвидовых ассоциаций  $\Omega$  и реанимируя тем самым важную для теории ниш концепцию конкурентного исключения и симбиотических отношений. Тем не менее само понятие “экологическая ниша” продолжает оставаться достаточно расплывчатым. Можно задать размерность гиперпространства и оценить для каждого из видов центры статистических распределений всех независимых переменных, но это пока не позволяет оперировать математически многими теоретическими конструкциями ниши. Такие важнейшие понятия, как “объем гиперпространства” и “плотность упаковки”, требуют предварительно определить не только средние, но и граничные (т.е. нормативные) значения параметров ниши, а количественная оценка различий между нишами видов и степени их перекрытия связана с обоснованием многомерной метрики дистанций.

В завершение отметим, что разработанная методическая платформа и пакет функций моделирования сообществ HMSC, на наш взгляд, представляет собой универсальную и комплексную вычислительную среду, позволяющую интегрировать многие разделы данных и давать ответы на широкий спектр вопросов. Специалистов в области экологии сообществ могут заинтересовать следующие привлекательные возможности апробированного метода:

– модели распределения и последующего прогнозирования популяционной плотности видов строятся не только на основе комплекса показателей  $x_k$ , определяющих условия окружающей среды, но и с учетом изменчивости характерных признаков видов  $\gamma$ , филогенетических отношений  $\rho$  и функции пространственной автоковариации  $\alpha$ ;

– HMSC обеспечивает построение моделей SDM как на уровне отдельных видов, так и обобщенно для произвольных сообществ; в последнем случае прогноз отклика делается с учетом вклада межвидовых отношений, рассчитанного по матрице  $\Omega$  остаточных ассоциаций;

– метод может быть применен к различным вариантам схем проведения исследований (включая иерархические, временные или пространственные планы) и ко многим типам распределений эмпирических данных (наличие/отсутствие, счетные показатели и непрерывные величины).

Авторы выражают признательность О. Оваскайнену (University of Helsinki, Finland) и Г. Тихонову (Aalto University, Finland) за методическую поддержку и важные замечания по ходу подготовки рукописи. Исходные данные и тексты скриптов в кодах языка R, выполняющих построение представленных моделей HMSC, доступны на <https://stok1946.blogspot.com/2020/11/sdm.html>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зинченко Т.Д., 2009. Биоиндикационная роль хирономид (Diptera, Chironomidae) в водных экосистемах: проблемы и перспективы // Успехи соврем. биологии. Т. 129. № 3. С. 257–270.
- Зинченко Т.Д., 2011. Эколого-фаунистическая характеристика хирономид (Diptera, Chironomidae) малых рек бассейна Средней и Нижней Волги (Атлас). Тольятти: Кассандра. 258 с.
- Лисовский А.А., Дудов С.В., 2020. Преимущества и ограничения использования методов экологического моделирования ареалов. 2. MaxEnt // Журн. общ. биологии. Т. 81. № 2. С. 135–146.
- Лисовский А.А., Дудов С.В., Оболенская Е.В., 2020. Преимущества и ограничения использования методов экологического моделирования ареалов. 1. Общие подходы // Журн. общ. биологии. Т. 81. № 2. С. 123–134.
- Макарченко Е.А., Макарченко М.А., 1999. Chironomidae. Комары-звонцы // Определитель пресноводных беспозвоночных России и сопредельных территорий. Т. 4. Высшие насекомые. Двукрылые. СПб.: ЗИН РАН. С. 210–296.
- Розенберг Г.С., Шитиков В.К., Зинченко Т.Д., 2020. Mark Vellend. The theory of ecological communities. Princeton; Oxford: Princeton University Press. 2016. 229 p. М. Велленд. Теория экологических сообществ. Принстон; Оксфорд: Изд-во Принстонского университета, 2016. 229 с. // Журн. общ. биологии. Т. 81. № 5. С. 394–400.
- Шитиков В.К., Мاستицкий С.Э., 2017. Классификация, регрессия и другие алгоритмы Data Mining с использованием R. Электронная книга. 351 с. <https://stok1946.blogspot.com> (дата обращения 10.10.2020).
- Шитиков В.К., Розенберг Г.С., 2014. Рандомизация и бутстреп: статистический анализ в биологии и экологии с использованием R. Тольятти: Кассандра. 314 с.
- Abrego N., Norberg A., Ovaskainen O., 2017. Measuring and predicting the influence of traits on the assembly processes of wood-inhabiting fungi // J. Ecol. V. 105. № 4. P. 1070–1081.
- Araújo M.B., Anderson R.P., Barbosa A.M., Beale C.M., Dormann C.F. et al., 2019. Standards for distribution models in biodiversity assessments // Sci. Adv. V. 5. № 1. P. eaat4858.
- Breiner F.T., Nobis M.P., Bergamini A., Guisan A., 2018. Optimizing ensembles of small models for predicting the distribution of species with few occurrences // Methods Ecol. Evol. V. 9. P. 802–808.
- Brooker R.W., 2006. Plant-plant interactions and environmental change // New Phytol. V. 171. P. 271–284.
- Busby J.R., 1991. BIOCLIM – a bioclimate analysis and prediction system // Plant Prot. Q. V. 6. P. 8–9.
- Calabrese J.M., Certain G., Kraan C., Dormann C.F., 2014. Stacking species distribution models and adjusting bias by linking them to macroecological models // Glob. Ecol. Biogeogr. V. 23. P. 99–112.
- Clark J.S., Gelfand A.E., Woodall C.W., Zhu K., 2014. More than the sum of the parts: Forest climate response from joint species distribution models // Ecol. Appl. V. 24. P. 990–999.
- D’Amen M., Rahbek C., Zimmermann N. E., Guisan A., 2017. Spatial predictions at the community level: From current approaches to future frameworks // Biol. Rev. V. 92. P. 169–187.
- Franklin J., 2009. Mapping Species Distributions: Spatial Inference and Prediction. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 320 p.
- Golovatyuk L.V., Shitikov V.K., Zinchenko T.D., 2018. Estimation of the zonal distribution of species of bottom communities in lowland rivers of the Middle and Lower Volga Basin // Biol. Bull. V. 45. № 10. P. 1262–1268.



- Guisan A., Thuiller W., Zimmermann N.E., 2017. Habitat Suitability and Distribution Models: With Applications in R. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 478 p.
- Guisande C., Garcia-Rosello E., Heine J., Gonzalez-Dacosta J., Gonzalez-Vilas L. et al., 2017. SPEDInstabR: An algorithm based on a fluctuation index for selecting predictors in species distribution modeling // *Ecol. Inform.* V. 37. P. 18–23.
- Hastie T., Fithian W., 2013. Inference from controversy // *Ecography*. V. 36. P. 864–867.
- Hutchinson G.E., 1959. Homage to Santa Rosalia or Why are there so many kinds of animals? // *Am. Nat.* V. 43. № 870. P. 145–159.
- Johnson D.H., 1980. The comparison of usage and availability measurements for evaluating resource preference // *Ecology*. V. 61. № 1. P. 65–71.
- Kearney M.R., 2006. Habitat, environment and niche: What are we modelling? // *Oikos*. V. 115. № 1. P. 186–191.
- Legendre P., Gallagher E., 2001. Ecologically meaningful transformations for ordination of species data // *Oecologia*. V. 129. P. 271–280.
- Legendre P., Legendre L., 2012. Numerical Ecology. Amsterdam: Elsevier Sci. BV. 1006 p.
- Norberg A., Abrego N., Blanchet F.G., Adler F.R., Anderson B.J. et al., 2019. A comprehensive evaluation of predictive performance of 33 species distribution models at species and community levels // *Ecol. Monogr.* V. 89. № 3. P. e01370.
- Ovaskainen O., Abrego N., 2020. Species Distribution Modelling: With Applications in R. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 370 p.
- Ovaskainen O., Abrego N., Halme P., Dunson D., 2016a. Using latent variable models to identify large networks of species-to-species associations at different spatial scales // *Methods Ecol. Evol.* V. 7. P. 549–555.
- Ovaskainen O., Roy D.B., Fox R., Anderson B.J., 2016b. Uncovering hidden spatial structure in species communities with spatially explicit joint species distribution models // *Methods Ecol. Evol.* V. 7. P. 428–436.
- Ovaskainen O., Tikhonov G., Norberg A., Blanchet F.G., Duan L. et al., 2017. How to make more out of community data? A conceptual framework and its implementation as models and software // *Ecol. Lett.* V. 20. P. 561–576.
- Peterson A.T., Soberón J., Pearson R.G., Anderson R.P., Martínez-Meyer E. et al., 2011. Ecological Niches and Geographic Distributions (MPB-49). Princeton: Princeton Univ. Press. 328 p.
- Phillips S.J., Anderson R.P., Schapire R.E., 2006. Maximum entropy modeling of species geographic distributions // *Ecol. Model.* V. 190. № 3–4. P. 231–259.
- Pollock L.J., Tingley R., Morris W.K., Golding N., O'Hara R.B. et al., 2014. Understanding co-occurrence by modeling species simultaneously with a Joint Species Distribution Model (JSDM) // *Methods Ecol. Evol.* V. 5. P. 397–406.
- Thorson J.T., Ianelli J.N., Larsen E.A., Ries L., Scheuerell M.D. et al., 2016. Joint dynamic species distribution models: A tool for community ordination and spatio-temporal monitoring // *Glob. Ecol. Biogeogr.* V. 25. P. 1144–1158.
- Tikhonov G., Abrego N., Dunson D., Ovaskainen O., 2017. Using joint species distribution models for evaluating how species-to-species associations depend on the environmental context // *Methods Ecol. Evol.* V. 8. P. 443–452.
- Tikhonov G., Opedal Ø.H., Abrego N., Lehikoinen A., Jonge M.M.J., de, et al., 2020. Joint species distribution modelling with the R-package Hmsc // *Methods Ecol. Evol.* V. 11. P. 442–447.
- Vellend M., 2016. The Theory of Ecological Communities. Princeton: Princeton Univ. Press. 224 p.
- Warton D.I., Blanchet F.G., O'Hara R.B., Ovaskainen O., Taskinen S. et al., 2015. So many variables: Joint modeling in community ecology // *Trends Ecol. Evol.* V. 30. P. 766–779.
- Zurell D., Thuiller W., Pagel J., Cabral J.S., Münkemüller T. et al., 2016. Benchmarking novel approaches for modelling species range dynamics // *Glob. Change Biol.* V. 22. № 8. P. 2651–2664.

## Models of joint distribution of species with benthic communities from the small rivers of the Volga basin as a case study

V. K. Shitikov<sup>a</sup>, T. D. Zinchenko<sup>a</sup>, \*, L. V. Golovatyuk<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Ecology of the Volga River Basin RAS, Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Samara Federal Research Scientific Center of RAS  
Komzín st., 10, Togliatti, 445003 Russia

\*e-mail: zinchenko.tdz@yandex.ru

Considered are the theoretical and practical aspects of building joint species distribution models, which are a modern tool for the analysis of ecological communities. It is shown that in the case when observational data are quantitative indicators of population density (in particular, the number of species in hydrobiological studies), it is inappropriate to use the MaxEnt method and others based on the concept of “pseudo-absence” points. Contemporary multidimensional models of the joint distribution of communities should include a set of parameters that assess the impact of the following groups of fixed and random factors on the species occurrence: (a) covariates and categorical variables describing environmental conditions and characteristics of

biotopes, (b) main indicators characterizing each species, and phylogenetic structure of communities, (c) functions of spatial autocorrelation of data at observation points, (d) residual (i.e., not caused by external factors) associativity of species. The analysis of published data and the practical examples of implementation showed that the mentioned requirements, in general, are satisfied by the methodological platform and R-package HMSC (Hierarchical Modelling of Species Communities), on the basis of which multidimensional hierarchical generalized linear models with mixed parameters, estimated by Bayesian procedure, are constructed. The main concepts and blocks of the HMSC platform are described and the results of models construction based on the authors' data – long-term hydrobiological studies of benthic communities in 132 small and medium-sized rivers in the Middle and Lower Volga basin – are discussed. The parameters of a set of one-dimensional candidate models for the abundance distribution of the subfamily Prodiamesinae (Diptera, Chironomidae) are analyzed and a forecast map of its range within the region is built. To illustrate the multidimensional case, a model of the joint spatial distribution of 31 species of chironomids is constructed and its coefficients are analyzed. A residual correlation graph of statistically significant interspecies interactions has been built. The conclusion is made that the HMSC method and software package can be effectively used to solve fundamental problems of communities ecology: how the areas of individual populations, the structure of their communities and the nature of interspecific interactions depend on environmental conditions, as well as to predict future trends of these processes in response to global changes.

РЕЦЕНЗИИ

**ЭКОСИСТЕМНЫЕ УСЛУГИ РОССИИ:  
ПРОТОТИП НАЦИОНАЛЬНОГО ДОКЛАДА.**

**Т. 1. УСЛУГИ НАЗЕМНЫХ ЭКОСИСТЕМ/РЕД.-СОСТ. Е.Н. БУКВАРЁВА,  
Д.Г. ЗАМОЛОДЧИКОВ. М.: ИЗД-ВО ЦЕНТРА ОХРАНЫ  
ДИКОЙ ПРИРОДЫ, 2016. 148 с.**

**Т. 2. БИОРАЗНООБРАЗИЕ И ЭКОСИСТЕМНЫЕ УСЛУГИ: ПРИНЦИПЫ  
УЧЕТА В РОССИИ/СОСТ. Е.Н. БУКВАРЁВА; РЕД. Е.Н. БУКВАРЁВА,  
Т.В. СВИРИДОВА. М.: ИЗД-ВО ЦЕНТРА ОХРАНЫ  
ДИКОЙ ПРИРОДЫ, 2020. 252 с.**

© 2020 г. А. Г. Розенберг<sup>1</sup>, Г. С. Розенберг<sup>1</sup>. \*

<sup>1</sup>Институт экологии Волжского бассейна РАН  
ул. Комзина, 10, Тольятти, 445003 Россия

\*E-mail: genarozenberg@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.07.2020 г.

DOI: 10.31857/S0044459620060068

Устойчивое развитие, как экологическая дефиниция, стало неотъемлемым атрибутом последней четверти XX в., но не потеряло своего значения и в настоящее время, особенно в региональном аспекте. Разработка теоретико-методических подходов к оценке экосистемных услуг — одно из наиболее актуальных и важных направлений создания конструктивных механизмов реализации устойчивого развития для социо-эколого-экономических систем (СЭЭС) разного масштаба.

Рецензируемые коллективные монографии можно рассматривать как отчет по выполнению аналитического проекта “ТЕЕВ-Russia<sup>1</sup>. Экосистемные услуги наземных экосистем России: первые шаги”, который выполнялся начиная с 2013 г. в соответствии с решениями 9-го заседания постоянной российско-германской рабочей группы “Охрана природы и биологическое разнообразие” Центром охраны дикой природы совместно с Институтом экологического территориального развития им. Лейбница (Leibniz-Institut für ökologische Raumentwicklung, Дрезден). Финансовую поддержку этому проекту оказывают Федеральное министерство окружающей среды, охраны природы и безопасности ядерных реакторов Гер-

мании (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit) и Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. Целью проекта было создание *Прототипа национального доклада об экосистемных услугах России*, “который должен показать возможность оценки экосистемных услуг на национальном уровне и актуальность и важность начала формирования в России системы оценки экосистемных услуг и интеграции их ценности в экономику и процесс принятия решений” (т. 1, с. 5)<sup>2</sup>.

В первом томе “Экосистемных услуг России”<sup>3</sup> охарактеризованы услуги наземных природных экосистем (при этом задача оценки услуг агроэкосистем, процессы в которых в основном контролируются человеком, не ставилась). И еще очень важная деталь: *Прототип национального доклада об экосистемных услугах России* имеет электронное приложение с таблицами количественных оценок экосистемных услуг и картами высокого разрешения ([www.biodiversity.ru/teeb-russia.html](http://www.biodiversity.ru/teeb-russia.html)).

<sup>2</sup> Если при цитировании указаны только том и страницы, то они имеют отношение к рецензируемым книгам; работы, процитированные в них, не включены в список литературы данной рецензии.

<sup>3</sup> В авторский коллектив первого тома монографии вошли: С.Н. Бобылёв, Е.Н. Букварёва, В.И. Грабовский, А.А. Данилкин, Ю.Ю. Дгебуадзе, А.В. Дроздов, Д.Г. Замолотчиков, Г.Н. Краев, Р.А. Перелет, И.Э. Смелянский, Б.Р. Стриганова, А.А. Тишков, О.Ф. Филенко, А.В. Хорошев; составление карт — А.Н. Нарыков (главы и разделы за ними “не закреплены”).

<sup>1</sup> ТЕЕВ (The Economics of Ecosystems and Biodiversity) — глобальная инициатива, направленная на то, чтобы “сделать ценности природы видимыми”. Его главная цель — включить ценности биоразнообразия и экосистемных услуг в процесс принятия решений на всех уровнях.

Первый том состоит из “Введения”, семи глав, “Основных выводов”, “Глоссария” и “Списка литературы” (166 наименований).

Первая глава “Экосистемные услуги: основные понятия” (с. 7–14), как это и следует из ее названия, дает определения понятиям “природный капитал” и “экосистемные услуги”, а также описывает (весьма конспективно) этапы формирования и идентификации экосистемных услуг: структуры и процессы, функции, услуги, польза и ценность. Здесь несомненный интерес представляет очень лаконичный и в то же время информативный рисунок (на с. 8) этапов формирования и идентификации экосистемных услуг и определения их ценности (по: Haines-Young, Potschin, 2013). При этом авторы подчеркивают, что “экономические оценки не должны быть окончательным критерием для принятия решений. Оценочная стоимость нерыночных товаров и услуг остается приблизительной, ни одна из существующих методик не является идеальной” (т. 1, с. 8).

В этой же главе обсуждаются несколько классификаций экосистемных услуг; причем особый интерес представляет сравнение двух международных классификаций (международного проекта “Экономика экосистем и биоразнообразие — ТЕЕВ”, которая используется странами-участниками этого проекта для оценки экосистемных услуг на национальном уровне, и Европейского агентства по охране окружающей среды (Common International Classification of Ecosystem Services, CICES), нацеленная на экономическую оценку и учет экосистем на национальном, региональном и локальном уровнях) и классификации в рамках “Национальной стратегии сохранения биоразнообразия России” (2001 г.). Очень наглядно представлены результаты сравнения (т. 1, с. 11–12, табл. 2), что позволило авторам взять за основу в *Прототипе национального доклада об экосистемных услугах России* подход “Национальной стратегии...”, который базируется, прежде всего, на особенностях важных для человека функций природных систем, а также на возможных последствиях для природных экосистем в результате использования данных услуг человеком. Правда, нам представляется более логичным (после проведенного сравнения) дополнить классификацию в рамках “Национальной стратегии...” отсутствующими в ней пунктами из международных классификаций (например, культурными и информационными услугами по рекреации и природному туризму, что сегодня широко обсуждается специалистами, “зелеными” и другими “потребителями” экосистемных услуг (Розенберг и др., 2011)).

Мы охотно допускаем, что перед авторами не стояла задача дать подробный исторический анализ возникновения представлений об экосистемных услугах и природном капитале (от работ Мар-

ша (Marsh, 1864) через исследования Костанцы, Дейли, Сухдева<sup>4</sup> и др. (Costanza et al., 1997, 2011; Daily, 1997; Sukhdev, 2008; Костанца, 2011) к отечественным работам (Тишков, 2005; Бобылев, Захаров, 2009; Пузаченко, 2012; Розенберг, 2015, и др.); однако в такого рода обобщающих сводках “исторический раздел” явно был бы не лишним.

Вторая глава “Методика оценки экосистемных услуг” (с. 15–24) содержит информацию об основных источниках данных (главным образом это открытые общедоступные базы данных и опубликованные статистические сборники и исследования), картографическом обеспечении, единицах оценки (по субъектам Российской Федерации) и методах оценки экосистемных услуг (прямая количественная оценка предоставленного, необходимого и используемого объемов услуг непосредственно по имеющимся количественным данным; косвенная количественная оценка объемов услуг на основе преобразования и комбинации имеющихся количественных данных; оценка в баллах (по 10-балльной шкале) для данных, количественную характеристику которых в рамках проекта получить не удалось; наконец, ставилась задача оценки услуги, если необходимые данные отсутствовали).

В этой же главе приведены и некоторые обобщенные результаты — оценка экосистемных услуг по трем показателям: предоставленному, необходимому и используемому объемам и доля природных экосистем в площади субъектов Российской Федерации. Если посмотреть на табл. 4 (т. 1, с. 17), то для пяти параметров экосистемных услуг рекомендуется использовать прямые оценки (в основном это показатели “лесного блока” и аккумуляции CO<sub>2</sub> (продукционные и средообразующие услуги)), семь параметров оцениваются по косвенным показателям, девять — балльно, 10 требуют специальных исследований для их оценки (например, предотвращение оползней и селей, возможности измерения этического, духовного и религиозного значения природных систем, некоторые рекреационные услуги).

Весьма содержателен рисунок на с. 19 — концентрация потенциальных экосистемных услуг и их потенциальных потребителей в разных регионах России (вполне достоин включения в учебники по социальной экологии). Он позволяет авторам сделать вывод о том, что “соотношение предоставленных, необходимых и используемых объемов экосистемных услуг определяется, с одной сторо-

<sup>4</sup> Премия Тайлера (Tyler Prize; \$200 тыс.) за экологические достижения 2020 г., которую часто называют “Нобелевской премией за окружающую среду”, была присуждена американскому биологу Дейли (Gretchen C. Daily) и индийскому экономисту по вопросам окружающей среды Сухдеву (Pavan Sukhdev), которые одними из первых дали количественную оценку экономической ценности природной среды (<http://www.teebweb.org/tylerprize2020/>).

ны, интенсивностью и устойчивостью функционирования экосистем, с другой – социально-экономическими характеристиками территорий” (т. 1, с. 21).

Глава “Оценка основных экосистемных услуг в России” – основная в первом томе *Прототипа национального доклада об экосистемных услугах России*. Здесь *продукционные услуги* (продукция древесины, недревесная продукция леса и других наземных экосистем, производство корма для скота на природных пастбищах, продукция пресноводных экосистем, прежде всего рыбы, охотничья продукция, продукция меда на природных территориях), *средообразующие услуги* (услуги по регулированию климата и атмосферы, биогеохимические и биогеофизические механизмы регуляции климата, очистка воздуха растительностью, услуги по регулированию гидросферы, водоохраные и водорегулирующие услуги, обеспечение качества воды наземными и пресноводными экосистемами, услуги по формированию и защите почв, самоочищение почв от загрязнений, регуляция криогенных процессов, регуляция численности живых организмов, имеющих важное экономическое, медицинское и ветеринарное значение), *информационные экосистемные услуги* (генетические ресурсы природных видов и популяций, информация о структуре и функционировании природных систем, эстетическое и познавательное, этическое, духовное и религиозное значение природных систем), *рекреационные экосистемные услуги* (формирование природных условий для ежедневного отдыха рядом с домом, воскресного отдыха и дачной рекреации, формирование экосистемами условий для туризма на природе, формирование природных условий для оздоровительного отдыха на курортах). Уже только перечисление параметров, предоставляемых экосистемами услуг, дает возможность увидеть их многообразие и соотношение природных и социально-экономических факторов, определяющих предоставленный и используемый объемы услуг.

Проиллюстрируем, например, такую услугу, как “Обеспечение качества воды наземными экосистемами”. Необходимыми данными для оценки и мониторинга этой экосистемной услуги (ее предоставленного  $[V_{\text{пред}}]$ , необходимого  $[V_{\text{необ}}]$  и используемого  $[V_{\text{исп}}]$  объемов) являются фактическое распределение загрязненных территорий по типам земного покрова, значения степени очистки воды различными типами наземных экосистем и детальная информация о концентрациях загрязняющих веществ в компонентах стока с различных типов земного покрова. При этом предоставленный объем услуги  $[V_{\text{пред}}]$  определен как потенциальная способность любых наземных экосистем очищать сток в зонах загрязнения. Часто наземные экосистемы не способны полностью очистить загрязненные воды, особенно в пе-

риод снеготаяния. По этим причинам во всех регионах имеется остаток неочищенного стока ( $V_{\text{необ}} - V_{\text{исп}} > 0$ , т.е. потребность в услуге нигде полностью не удовлетворена. Другой информативный показатель – степень использования услуги, т.е. отношение объемов очищенного стока: реального к потенциальному ( $V_{\text{исп}}/V_{\text{пред}} \times 100\%$ ). Нетрудно убедиться в том, что все эти объемы  $V$ , которые необходимы для оценки и мониторинга данной экосистемной услуги, требуют специального изучения и оценки фактически для каждой “точки” географического пространства. Решение такого рода задач и неизбежный переход на рельсы “зеленой” экономики нуждаются в консолидации усилий специалистов различных научных направлений, что делает постановку вопроса об учреждении специализированного Института экосистемных услуг не такой уж “маниловской”.

Последующие четыре главы (“Масштабы экосистемных услуг”, “Примеры экономической оценки экосистемных услуг в России”, “Значение экосистемных услуг для устойчивого развития” и “Развитие системы оценки и мониторинга экосистемных услуг и учета их ценности при принятии решений”) уместились всего на 25 страницах. Однако в каждой из этих 2–7-страничных глав, как и в “Основных выводах” (т. 1, с. 129), можно найти содержательные положения. Например, различные экосистемные услуги “работают” в разных пространственно-временных диапазонах, поэтому механизмы интеграции их ценности в экономику и процесс принятия решений должны соответствовать масштабу действия каждой из услуг. Или ряд важнейших жизнеобеспечивающих услуг используется полностью, или они уже недостаточны для удовлетворения потребностей людей и экономики (например: регуляция объема стока воды и обеспечение ее качества наземными экосистемами, очищение воды в водоемах, поглощение загрязнений из воздуха пригородными лесами).

Во втором томе “Экосистемных услуг России”<sup>5</sup> представлены основные результаты второй фазы проекта – ТЕЕВ-Russia 2. Этот этап (2018–2019 гг.) был направлен на дальнейшее развитие методологии экосистемного учета в России путем интеграции индикаторов экосистемных услуг, предложенных в первой фазе проекта, и индикаторов экосистемных активов, включая показатели площади экосистем и биоразнообразия. Эта задача соответствует целям Конвенции о биологическом

<sup>5</sup> В авторский коллектив второго тома монографии вошли: К.А. Александрейская, С.Н. Бобылёв, Е.Н. Букварёва, О.В. Волжит, В.И. Грабовский, А.А. Данилкин, А.В. Дроздов, М.Ю. Дубинин, А.Д. Думнов, Е.С. Есипова, О.А. Илларионова, М.В. Калякин, О.А. Климанова, Е.Ю. Колбовский, С.Н. Лысенков, О.А. Мурашко, С.А. Остроумов, Р.А. Перелет, Г.И. Рубан, Т.В. Свиридова, А.С. Семёнова, С.В. Соловьева, А.В. Хорошев, А.В. Щербаков.

разнообразия (принята в Рио-де-Жанейро, Бразилия, 5 июня 1992 г.) и сотрудничеству в рамках IPBES (Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services)<sup>6</sup>; она необходима для развития в России экспериментального экосистемного учета в рамках системы природно-экономического учета (СПЭУ-ЭЭУ).

Первая глава “Введение: цель проекта” и глава 2 “Основные задачи, масштабы анализа и источники данных” во многом повторяют аналогичные разделы первого тома.

В главе 3 “Индикаторы состояния экосистем и биоразнообразия” обсуждаются степень трансформированности территории (почти полностью определяется долей площади пашни), фрагментированность природных экосистем (показатели: отношение периметра к площади участков природных экосистем и среднее расстояние между участками природных экосистем), фитомасса и продуктивность.

Выбор тех или иных видов в качестве индикаторов состояния экосистем и биоразнообразия в основном определен исполнителями, которых пригласили в проект. Так, в качестве индикаторов, как поставщики экосистемных услуг, выбраны птицы и ключевые орнитологические территории (соответствующие разделы доклада готовили орнитологи к. б. н. О.В. Волцит, д. б. н. М.В. Калякин, к. б. н. Т.В. Свиридова) или видовое богатство сосудистых растений (ботаник д. б. н. А.В. Щербаков). Ничего не имея против птиц и растений как биоиндикаторов экосистемных услуг, все-таки в таком сводном документе, как *Прототип национального доклада об экосистемных услугах России*, хотелось бы видеть более убедительное обоснование выбора биоиндикаторов.

Глава 4 “Экосистемные услуги России: детализация после проекта ТЕЕВ-Russia 1”, как и следует из ее названия, представляет собой детализацию и уточнение оценок экосистемных услуг для Европейской территории России. Этот процесс коснулся и лесных экосистем, и аккумуляции углерода, и предотвращения водной эрозии почв и пр. Интересен раздел “Экосистемные услуги крупнейших городов России”: оценка “зеленой” инфраструктуры проведена для 15 крупнейших городов России с численностью населения более 1 млн человек, что позволило интегрировать показатели, можно сказать, урбоэкосистемных услуг в процессы территориального планирования и оценки качества городской среды. Действительно, богат-

ство природных флор зависит от их площади, географического положения, климата и уровня ландшафтного разнообразия; но нельзя забывать и о том, что в связи с глобальной тенденцией урбанизации все более актуальными становятся исследования закономерностей формирования городских флор, включающих виды растений с разной историей проникновения — аборигенные и адвентивные (Веселкин и др., 2017). В частности, в урбанофлорах России, как и в других регионах, главный, практически единственный фактор обского числа видов и числа аборигенных видов — масштабный, т.е. площадь города и численность населения. Сложнее определяются богатство и доля адвентивных видов (они существенно зависят и от размера города, и от климата, и от многообразия антропогенных факторов).

Следующая глава “Соотношения между индикаторами экосистемных активов, услуг и природных условий, выявленные в проекте ТЕЕВ-Russia” посвящена описанию зависимостей между естественно-научными индикаторами экосистемных активов (в первую очередь площадью экосистем и биоразнообразием), климатическими условиями и экосистемными услугами. Глава насыщена статистическим материалом, графиками, оценками корреляций и пр. Проанализированы все варианты зависимостей между экосистемными услугами, климатическими условиями, степенью трансформированности территории, индикаторами биоразнообразия и функционированием экосистем. Все это позволило авторам прийти к выводу о том, что выявленные на национальном и субнациональном (для Европейской территории России) уровнях анализа корреляции между индикаторами экосистемных услуг и экосистемных активов в большинстве случаев отражают не причинно-следственные связи, а одновременное изменение индикаторов в зависимости от климатических условий и степени антропогенной трансформированности территории (которая сама зависит от климатических условий). Поэтому эти корреляции не могут являться прямым основанием для принятия управленческих решений. Тем не менее они (корреляции) важны для определения сходства и различий между регионами страны при разработке регионально-дифференцированного подхода к экосистемному учету и оптимизации системы групп индикаторов (изменение сходным образом в ответ на те или иные факторы, выявление антагонизма или взаимоусиления различных экосистемных услуг и пр.).

Последняя, шестая глава “Предварительные подходы к учету экосистемных услуг и активов” — это в основном “вотчина” экологических экономистов (ответственный за блок д. э. н. С.Н. Бобылев). Она посвящена раскрытию сущности и структу-

<sup>6</sup> IPBES создана в 2012 г., штаб-квартира — Бонн (Германия); в какой-то степени IPBES создана “по образу и подобию” Межправительственной группы ООН по изменению климата (Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC (University of Copenhagen, 2012)).

ры системы природно-ресурсного экосистемного учета как неразрывной части системы национальных счетов в контексте экспериментального экосистемного учета (СПЭУ-ЭЭУ)<sup>7</sup>.

Особый интерес представляет сводная таблица на с. 174–176, в которой представлены экосистемные услуги, их предоставленный, использованный и необходимый объем, показана степень использования экосистемных услуг и степень удовлетворения потребности в них. Анализ этих данных позволил авторам предложить в качестве индикаторов экосистемных активов использовать площадь и фрагментарность (для регионального и локального уровней) экосистем, фитомассу экосистем, чистую первичную продукцию, различные показатели биоразнообразия (включая биоразнообразие на особо охраняемых природных территориях и число видов, занесенных в Красную книгу), загрязнение воздуха, воды и почвы. Правда, здесь следует помнить, что “все есть лекарство, и все есть яд – все дело в дозе” (изречение приписывается древнегреческому врачу и философу Гиппократу). То же самое можно сказать и о биоразнообразии: даже в пределах одного ландшафта разные типы экосистем будут обладать разным биоразнообразием, но это совсем не означает, что экосистема с меньшим биоразнообразием менее ценна, чем система с большим. Каждая экосистема адаптирована к конкретным условиям (можно говорить о “реализованной” экологической нише экосистемы), что и обеспечивает их максимально эффективное функционирование. Поэтому имеет смысл говорить о разных типах биоразнообразия (альфа-, бета-, гамма- по Р. Уиттекеру (1980)).

Еще отметим рисунок на с. 182 – схема взаимосвязей между индикаторами экосистемных активов и экосистемных услуг, выявленных на национальном и субнациональном уровнях. Эта схема очень наглядно в обобщенном виде демонстрирует характер выявленных корреляций, что подтверждает выводы, которые были сделаны в предыдущей главе: корреляции индикаторов не всегда отражают реальные причинно-следственные связи, имеются комплексы связанных между собой индикаторов, интерпретация выявленных корреляций индикаторов экосистемных активов и услуг зависит от масштаба территории, выбранной для анализа, необходимо применять регионально-дифференцированный подход к выбору и интерпретации индикаторов.

<sup>7</sup> В 2012 г. Статистическая комиссия ООН приняла в качестве международного стандарта Базовую схему СПЭУ (SEEA Central Framework); эта схема является многоцелевым и концептуальным документом, который комплексно описывает взаимодействия между экономикой и охраной природы (Думнов, Рыбальский, 2015).

Далее в этой главе можно найти пилотную экономическую оценку экосистемных услуг и активов России, особенности отражения экосистемных услуг и сопряженных макростатистических характеристик в рамках СПЭУ-ЭЭУ, основы районирования территорий по параметрам экосистемных услуг (на примере Костромской области). Сами авторы подчеркивают, что “следует иметь в виду, что по мере последовательного рассмотрения конкретных аспектов СПЭУ-ЭЭУ у отечественных специалистов могут возникнуть принципиальные замечания, связанные с невозможностью и/или нецелесообразностью внедрения тех или иных предлагаемых международными организациями элементов природно-экономического и экосистемного учета в конкретную практику работы” (т. 2, с. 208). Добавим к этому, что уже при первоначальном формировании СПЭУ (еще в рекомендательной версии) были обозначены проблемы, которые по определению не могли и не могут быть полностью решены как в рамках Системы национальных счетов в целом, так и в рамках СПЭУ в частности (Думнов, Рыбальский, 2015). Сюда в первую очередь относятся вопросы составления счетов экосистем, отражающих соответствующие запасы (ресурсы) экосистемных активов, потоки экосистемных услуг, элементы деградации и восстановления экосистем и т.д.

Список процитированной литературы ко второму тому более обширен и составляет 211 наименований.

“Существуют столь великие услуги, что они могут быть оплачены только неблагодарностью” (“Existe des services si grands, qu’ils ne peuvent se payer que par l’ingratitude”; Дюма, 1992, глава XX). Эти слова в романе Дюма “Тайный заговор” произносит министр Талейран (Charles Maurice de Talleyrand-Périgord; 1754–1838) – имя, ставшее нарицательным для обозначения хитрости, ловкости и беспринципности. В последние несколько веков человечество ведет себя в полном соответствии с поведением Талейрана, оплачивая неблагодарностью экосистемные услуги (биоразнообразие сокращается во всем мире все быстрее и быстрее). Прототип национального доклада об экосистемных услугах России демонстрирует, что компоненты природного капитала и экосистемных услуг имеют ключевое значение для благополучия населения страны и, по нашему мнению, способен, пусть и косвенно, изменить ситуацию к лучшему.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бобылев С.Н., Захаров В.М., 2009. Экосистемные услуги и экономика. М.: ООО “Типография ЛЕВКО”, Институт устойчивого развития/Центр экологической политики России. 72 с.
- Веселкин Д.В., Третьякова А.С., Сенатор С.А., Саксонов С.В., Мухин В.А., Розенберг Г.С., 2017. Географические

- факторы богатства флор городов России // ДАН. Т. 476. № 3. С. 347–349.
- Думнов А.Д., Рыбальский Н.Г.*, 2015. Макроэкономические оценки на основе экосистемного учета как важнейшая международная задача // Век глобализации. № 2. С. 73–89.
- Дюма А.*, 1992. Тайный заговор. М.: Дебют. 448 с.
- Пузаченко Ю.Г.*, 2012. Общие основания концепции устойчивого развития и экосистемных услуг // Изв. РАН. Сер. географ. № 3. С. 24–41.
- Розенберг А.Г.*, 2015. Природный капитал и экосистемные услуги региона. Тольятти: Кассандра. 84 с.
- Розенберг А.Г., Усманов Ю.И., Розенберг Г.С., Усманов И.Ю.*, 2011. Оценка экосистемных услуг и эколого-экономические аспекты управления рекреационно-туристическими ресурсами Башкортостана // Вояджер: мир и человек. № 1. С. 91–103.
- Уиммер Р.*, 1980. Сообщества и экосистемы. М.: Прогресс. 327 с.
- Costanza R., d'Arge R., Groot R., de, et al.*, 2011. Стоимость мировых экосистемных услуг и природного капитала (перевод А.Г. Розенберг) // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. Т. 20. № 1. С. 185–204.
- Marsh G.P.*, 1864. Man and Nature. N.Y.: Charles Scribner. 472 p.
- Sukhdev P.*, 2008. The Economics of Ecosystems and Biodiversity (TEEB). [https://ec.europa.eu/environment/archives/greenweek2008/sources/pres/3\\_2\\_sukhdev.pdf](https://ec.europa.eu/environment/archives/greenweek2008/sources/pres/3_2_sukhdev.pdf).
- University of Copenhagen, 2012. Biodiversity crisis is worse than climate change, experts say // ScienceDaily. <https://www.sciencedaily.com/releases/2012/01/120120010357.htm>.