СОДЕРЖАНИЕ

Том 142, номер 3, 2022

История науки как основа для современных достижений фундаментальной биологии 211
К 90-летию Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова

Систематика наших дней: путь к новому синтезу или бесконечный тупик?
М. В. Винарский 213

Развитие теоретических представлений о живорождении
И. А. Гаврилов-Зимин 223

Контуры теории функционирования водных экосистем: биогенное лимитирование
А. Л. Рижинашвили 253

Фосфорилированные полипренолы как универсальные агенты подавления вирусной репродукции
А. В. Санин, А. В. Пронин, А. Н. Наровлянский, С. В. Ожерелков, А. М. Седов 268

Троичный код иммунного ответа
В. М. Земсков, А. М. Земсков, В. В. Нейманн, А. А. Барсуков, М. Н. Козлова, В. А. Земскова, Н. С. Шишкина, В. С. Демидова, А. А. Алексеев 286

Роль холинорецепторов в реакциях системы гемостаза на вазопрессин
М. Е. Григорьева, М. Г. Голубева 293

Саморазрушающее поведение в ряду предикторов злокачественных новообразований
Т. В. Шефер, О. А. Вакуненкова, К. В. Фирсов, Ю. Ю. Ивницкий 301

Contents

Vol. 142, No. 3, 2022

The History of Science as a Basis for Modern Achievements of Fundamental Biology 211
To the 90th anniversary of the S.I. Vavilov Institute of the History of Natural Science and Technology

Today's Taxonomy: A Way to a New Synthesis or an Endless Deadlock?
M. V. Vinarski 213

Development of Theoretical Views on Viviparity
I. A. Gavrilov-Zimin 223

An Outline of the Theory of the Functioning of Aquatic Ecosystems: Nutrient Limitation
A. L. Rizhinashvili 253

Phosphorylated Polyprenols as Universal Agents Suppressing Viral Reproduction
A.V. Sanin, A.V. Pronin, A.N. Narovlyanskiy, S.V. Ozherelkov, A.M. Sedov 268

Ternary Immune Response Code
V. M. Zemskov, A. M. Zemskov, V. V. Neumann, A. A., Barsukov, V. A. Zemskova, M. N. Kozlova, N. S. Shishkina, V. S. Demidova, A. A. Alekseev 286

The Role of Cholinergic Receptors in the Reactions of the Haemostasis System on Vasopressin
M. E. Grigorjeva, M. G. Golubeva 293

Self-Destroying Behavior in the Range of Predictors of Cancer Incidence
T. V. Schäfer, O. A. Vakunenkova, K. V. Firsov, Ju. Ju. Ivnitsky 301

EDN: RCNFJM
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 211–212

К 90-летию Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН
и 65-летию сектора истории эволюционной теории и экологии
Санкт-Петербургского филиала ИИЕТ РАН

ИСТОРИЯ НАУКИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОВРЕМЕННЫХ ДОСТИЖЕНИЙ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ

DOI: 10.31857/S000213242203005X

В 2022 г. исполняется 90 лет уникальному научному учреждению Российской академии наук, специализирующемуся на истории естественных наук – Институту истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова (Москва), ИИЕТ РАН. Эта крупная дата совпала с 65-летним юбилеем историко-биологических исследований в Санкт-Петербургском филиале ИИЕТ РАН (СПбФ ИИЕТ РАН). В 1957 г., тогда в Ленинградском отделении Института истории естествознания и техники АН СССР (ЛО ИИЕТ), была создана группа истории биологии под руководством профессора Бориса Евгеньевича Райкова (1880–1966), действительного члена Академии педагогических наук РСФСР. Борис Евгеньевич внес весомый вклад в организацию исследований по истории биологии в Ленинграде. Он положил начало изучению истории эволюционных взглядов, в частности, вкладу в теорию эволюции отечественных ученых – биологов, точнее естествоиспытателей, додарвиновского периода. Собственно сектор истории эволюционной теории и экологии был организован в 1968 г. на базе группы Б.Е. Райкова. Это произошло благодаря активным усилиям доктора биологических наук, заслуженного деятеля науки РСФСР Кирилла Михайловича Завадского (1909–1977). Кирилл Михайлович основал оригинальное историко-критическое направление в разработке проблем эволюционной биологии. Труды его и его учеников составили основу, во-первых, для преодоления последствий лысенкоизма, во-вторых, для реализации связи истории науки и самой науки. К.М. Завадский был твердо убежден, что изучение истории биологии служит базой решения ее сегодняшних теоретических проблем. Неслучайно, что книга Кирилла Михайловича “Развитие эволюционной теории после Дарвина” (1973) быстро привлекла внимание основателей синтетической теории эволюции Ф.Г. Добржанского и Э. Майра, которые хотели содействовать изданию ее на английском языке.

Крупный российский историк и теоретик биологии Эдуард Израилевич Колчинский (1944–2020), ученик К.М. Завадского, долгие годы (1998–2019) возглавлял сектор истории эволюционной теории и экологии. Под его руководством коллектив активно развивал историю различных разделов фундаментальной биологии (эволюционной теории, генетики, ботаники и физиологии растений, зоологии, экологии и гидробиологии), а также вопросы публичного восприятия достижений наук о жизни в обществе. Сам Эдуард Израилевич занимался теоретическими проблемами эволюционного учения, как на уровне вида, так и на уровне биосферы в целом. Монографии Э.И. Колчинского (“Эволюция эволюции” (совместно с К.М. Завадским), 1977; “Эволюция биосферы” (1990), “Неокатастрофизм и селекционизм: вечная дилемма или возможность синтеза? (Историко-критические очерки)” (2002); “Эрнст Майр и современный эволюционный синтез” (2006); “Единство эволюционной теории в разделенном мире XX века” (2014)), посвященные разным аспектам истории и теории эволюционного синтеза, входят в золотой фонд отечественной научной литературы.

Сегодня основные усилия коллектива сектора истории эволюционной теории и экологии СПбФ ИИЕТ РАН направлены на разработку теоретических основ фундаментальной биологии, что возможно сделать только на базе исторического анализа развития ее основных разделов. В трех статьях, представленных в данном номере журнала “Успехи современной биологии”, отражены некоторые результаты исследований концептуальных проблем биологии первой четверти XXI в.

В статье зоолога-малаколога и историка зоологии М.В. Винарского рассматривается нынешнее состояние биологической систематики, которое автор определил как путь к “новому синтезу”. Опираясь на прослеженные им закономерности развития методологии данного раздела в XX в., автор отмечает, что современный этап его разви-

тия (первая четверть XXI в.) характеризуется стремлением очень многих исследователей к внедрению операционального подхода. По мнению его сторонников и последователей, формализация процедур выделения и описания таксонов позволит избежать субъективизма. Такой оптимизм основан на достижениях молекулярной биологии и компьютерных технологий, которые, как считается, дают возможность превратить диагностику видов в операцию, доступную даже профессионально неподготовленному практикующему специалисту. В целом оценивая такую тенденцию как негативную, ведущую к "дегуманизации" систематики, автор призывает к новому синтезу – созданию меганауки, занимающейся разными сторонами изучения биологического разнообразия. Хотя такое предложение не представляется абсолютно бесспорным, оно открывает пути к дальнейшему обсуждению методологических проблем таксономии.

Статья И.А. Гаврилова-Зимина, цитогенетика и энтомолога, историка биологии, посвящена теоретическим вопросам эволюции живорождения и яйцекладности. Автор проделал большую работу по приведению в единую систему сведений о встречаемости живорождения в разных таксонах Animalia и предложил новую концепцию спорадического появления живорождения в связи с различными аберрациями в репродуктивной сфере организмов. И.А. Гаврилов-Зимин довольно убедительно вскрывает причину сформировавшегося расхожего представления о рождении живых потомков как вершине эволюции репродуктивных систем. Она состоит в преобладании антропоцентрического взгляда на процессы и явления в живом мире, который доминировал (и в ряде случаев продолжает доминировать) на протяжении большей части истории биологической мысли. Автор делает обоснованный вывод о необходимости отказа от подобных стереотипов в пользу детального изучения особенностей строения и репродуктивного поведения конкретных групп животных. Большую ценность, на мой взгляд, представляет также выполненное И.А. Гавриловым-Зиминым упорядочение терминологии в области различных вариантов рождения потомства у живых организмов.

Работа гидробиолога и историка экологии А.Л. Рижинашвили представляет собой обзор и анализ материалов новейших публикаций по проблеме биогенного лимитирования пресноводных экосистем. Решение данной проблемы принципиально для понимания закономерностей круговорота углерода в биосфере. В этом анализе автор отталкивается от продукционных представлений первой половины XX в., а также обсуждает широко известное, основополагающее для современной экологии, правило Ю. Либиха. В центре внимания А.Л. Рижинашвили – почти классическая дилемма "азот–фосфор". Несмотря на наблюдающуюся сейчас "эрозию" фосфорной парадигмы, определенности в вопросе о том, как, когда, и какой элемент (элементы) преимущественно определяет уровень развития фитопланктона, до сих пор не достигнуто. Такое положение тормозит разработку теории функционирования водных экосистем, в частности, проблемы эвтрофирования водоемов. Автор призывает к изучению взаимодействия фитопланктона и бактерий, в частности, роли последних в азотном цикле. При этом А.Л. Рижинашвили обращает внимание на необходимость исследования взглядов ранних гидробиологов и лимнологов, которые отнюдь не были склонны к переоценке значимости конкретного, единичного, фактора среды или химического элемента для количественного развития фитопланктона и продуктивности водоемов.

Представленные в тематическом выпуске статьи помогают понять, что история биологии и ее нынешнее состояние неотделимы друг от друга, а познание закономерностей генезиса идей и принципов позволяет более обоснованно решать современные проблемы фундаментальной биологии.

А.Л. Рижинашвили
СПбФ ИИЕТ РАН

EDN: EZBUFQ
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 213–222

УДК 57.06

СИСТЕМАТИКА НАШИХ ДНЕЙ: ПУТЬ К НОВОМУ СИНТЕЗУ ИЛИ БЕСКОНЕЧНЫЙ ТУПИК?

© 2022 г. М. В. Винарский[1, 2, *]

[1]*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*
[2]*Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН, Санкт-Петербург, Россия*
**e-mail: radix.vinarski@gmail.com*

Поступила в редакцию 09.01.2022 г.
После доработки 16.02.2022 г.
Принята к публикации 21.02.2022 г.

Выражение “современный” (или “новый”) синтез давно укоренилось в лексиконе исследователей, пишущих об истории эволюционной биологии в XX в. Однако развитие биологической систематики за последние 100 лет обычно изображается как дарвиновская по духу борьба трех идеологически и методологически различных течений – нумерической систематики (фенетики), кладистики и эволюционной систематики. В то же время в теоретических рассуждениях и в нашей стране, и за рубежом признавалась необходимость и даже неизбежность будущего синтеза в области биологической систематики. В статье рассматривается вопрос о современном состоянии практической систематики в контексте проблемы возможного синтеза конкурирующих направлений. Показано, что фактически подобный синтез уже достигнут, но – в отличие от эволюционного синтеза середины прошлого века – не путем теоретических усилий группы энергичных авторов, а за счет естественной – и частично неосознанной – “конвергенции” путей развития соперничающих таксономических школ, стремившихся достичь максимальной операциональности и объективности получаемых ими результатов. Показано, что, несмотря на доминирование филогенетического подхода к построению системы, практическая систематика наших дней является в основе своей псевдокладистикой, т.к. в основу принятия таксономических решений кладутся статистические процедуры реконструкции филогении и выделения видов, а не анализ гомологий (синапоморфий). Эту ситуацию можно назвать “операциональным синтезом”, или конвенцией, сложившейся в первые десятилетия текущего столетия. С одной стороны, это можно рассматривать как безусловный успех, который, вероятно, позволит систематике окончательно избавиться от клейма “субъективной” и “чисто описательной” науки. С другой, – эта ситуация несет угрозу дегуманизации таксономической практики, передачи значительной части традиционных таксономических задач в ведение компьютеров.

Ключевые слова: таксономия, филогенетика, история биологии, искусственный интеллект, проблема вида

DOI: 10.31857/S0042132422030097

“To hope for the new systematics
is to imply no disrespect for the old”

(Huxley, 1940, p. 1)[1]

ВВЕДЕНИЕ

Выражение “новый” (или “современный”) синтез давно и прочно укоренилось в лексиконе исследователей, пишущих об истории эволюционной биологии в XX в. В специальной литературе оно встречается уже с первой половины 1940-х гг. и было введено не историками, а самими действующими лицами научного движения, приведшего к созданию синтетической теории эволюции (СТЭ) (Huxley, 1942; The evolutionary..., 1980). Под “новым” эволюционным синтезом принято понимать неодарвинистскую эволюционную теорию, возникшую путем “объединения некоторых данных и концепций генетики, экологии, биогеографии, систематики, морфологии и палеонтологии с теорией естественного отбора” (Колчинский, 2015, с. 25). В соответствии с этим пониманием, историки науки ищут и находят свидетельства плодотворного сотрудничества специалистов в разных областях биологии, приведших к “новому синтезу” (см., например, Mayr, 1982; Smokovitis, 1992). Несмотря на наличие эволюционных теорий, альтернативных по отношению к СТЭ, последняя абсолютно доминировала на протяжении

[1] “Надеяться на новую систематику не значит проявлять неуважение к старой” (Huxley, 1940, p. 1).

всей второй половины прошлого столетия, что создает впечатление практически полного единомыслия среди эволюционистов того времени.

Совсем иначе принято представлять историю развития биологической систематики за последние 50–80 лет. Если историки эволюционной теории склонны подчеркивать тенденцию к примирению сторонников противоположных позиций (Mayr, 1982), то историки систематики не жалеют красок для описания конфликтов и противоречий в этой области биологии (Расницын, 2002; Hull, 1970, 1988; Cracraft, 2000; Stuessy, 2013; Sterner, Lidgard, 2018), причем порой в ход идут такие метафоры, как “войны систематиков” (Felsenstein, 2001; Rieppel, 2008), которые, по мнению ряда авторов, наиболее точно описывают состояние дел в этой области в 1960–1980-е гг.

Известный сборник статей “Новая систематика”, вышедший в 1940 г. под редакцией Хаксли (Huxley, 1940), открывался его предисловием, в котором намечались пути к созданию новой синтетической таксономии, что должно было стать параллелью к закладывавшимся в те же самые годы концептуальным основам эволюционного синтеза (Галл, 2004; Vernon, 1993). Систематика, по мысли Хаксли, это центральная дисциплина наук о жизни, в основе которой должен лежать синтез биологических знаний при безусловном главенстве эволюционистского мышления. Основной задачей систематики как науки автор считал “detecting evolution at work” (Huxley, 1940, p. 2). О желательности и даже неизбежности синтеза в этой области писали многие авторы, как в нашей стране (Любищев, 1971; Боркин, 1989), так и за рубежом (Майр, 1971; Mayr, 1981; Hall, 1988). Однако этого не случилось, и развитие систематики пошло в совсем ином направлении.

Так, в интерпретации одного из наиболее влиятельных специалистов по данному вопросу, Дэвида Халла (Hull, 1988), во второй половине XX в. в биологической систематике соперничали три основных школы, или направления, то есть нумерическая систематика (фенетика), представленная Р. Сокалом, П. Снитом и их последователями, эволюционная систематика, развивавшаяся Э. Майром и Дж.Г. Симпсоном, а также филогенетическая систематика, или кладистика, начавшаяся с работ В. Хеннига и в 1970–1980-е гг. получившая большую популярность, особенно среди североамериканских зоологов-систематиков нового поколения. Взаимоотношения между этими школами часто изображают как проявление дарвиновской по духу борьбы за существование (в этом суть “эволюционного” подхода к истории науки, сторонником которого был Халл; см. Hull, 1988), а позиции сторон – как полностью взаимоисключающие. Подобный взгляд проник и в научно-популярную литературу (Yoon, 2009).

Несмотря на то, что степень противоречий между соперничавшими направлениями может оказаться преувеличенной (Sterner, Lidgard, 2018), вряд ли можно отрицать, что борьба идей в области теории систематики не привела к подобию “нового синтеза” в эволюционной теории. Вместо этого, как принято считать, филогенетическая систематика постепенно взяла верх над другими направлениями и в “конкурентной борьбе” вытеснила их из научного мейнстрима (Hull, 1988), что нередко описывается как “кладистическая революция” в систематике (Rieppel, 2016). Взгляды Хеннига “часто расцениваются как принципиально новая парадигма, решившая чуть ли не все проблемы классификации” (Васильева, 1999, с. 134). При этом, кладистика была скорее “антисинтетической” по своему духу, о чем будет сказано ниже.

Впрочем, существуют основания полагать, что к настоящему моменту искомый синтез в области биологической систематики достигнут или почти достигнут, но произошло это не путем развития теоретической мысли, а, как я попробую показать, стихийным образом, и было обусловлено самой логикой развития систематики как особой биологической дисциплины и ее попытками сохранить свое место под солнцем в эпоху тотального доминирования экспериментальных и высокотехнологичных разделов наук о жизни, таких как молекулярная биология и ей подобные. Достижение подобного синтеза в области практической систематики ставит со всей определенностью вопрос о будущем этой научной дисциплины, как оно видится сейчас, когда все большее значение для классификации живых организмов приобретают компьютерные технологии, включая интенсивно развивающиеся технологии искусственного интеллекта.

ТРИ ШКОЛЫ СИСТЕМАТИКИ: КРАТКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ

Центральным вопросом, по поводу которого разошлись три упомянутые выше направления систематики, был вопрос о принципах построения естественной системы организмов.

В додарвиновский период истории биологии единственным базисом для классификации было морфологическое (внешнее, гораздо реже внутреннее) сходство между сравниваемыми организмами. Дарвин внес в систематику принципиально новое измерение – генеалогическое, и в “Происхождении видов” прямо указал, что “любая настоящая классификация [должна быть] генеалогической” (Darwin, 1859, p. 420). С другой стороны, в его частной переписке встречается мнение, что “генеалогия сама по себе не дает классификации” (письмо Дж. Хукеру от 23.12.1859).

Кажущееся противоречие между этими утверждениями объясняется просто. Последовательное применение генеалогического принципа классификации сталкивается с недостатком эмпирических знаний о филогенезе. Дарвин отлично понимал, что полного изоморфизма филогении и системы достичь невозможно уже в силу недостаточности наших сведений о родстве между организмами. В те годы отсутствовали алгоритмизованные методы трансляции морфологической информации в филогенетическую. Поэтому морфологическое сходство, наряду с родством, продолжало оставаться базисом для построения системы и в постдарвиновскую эпоху. Практикующие систематики и после 1859 г. долго пользовались традиционной методологией, в основе которой лежали интуитивные практики классифицирования организмов, слабо поддающиеся верификации и объективации (Винарский, 2019).

Неодарвинистский синтез середины XX в. благоприятствовал синтезирующим устремлениям в сообществе систематиков. Сам Майр (Mayr, 1982, p. 9) писал о том, что ему симпатична гегелевская триада “тезис–антитезис–синтез”, и что он “всегда, когда это было возможно, пытался синтезировать противоположные точки зрения (в том случае, если одна из них не была явно ошибочной)”. “Гегельянство” Майра заслужило у некоего “весьма известного советского теоретика марксизма” оценку, что его труды – “это в чистом виде диалектический материализм” (там же), хотя сам Майр марксистом себя не считал.

“Синтетический” характер эволюционной систематики в понимании Дж. Хаксли, Э. Майра и Дж.Г. Симпсона состоял не только в том, что она предполагала интеграцию данных самых разных биологических наук для целей классификации, но и в попытке объединить в рамках единой методологии сведения о родстве и сходстве как равноправных источниках таксономической информации. Как неоднократно отмечалось (см., например, Vernon, 1993), на практике это вело к неизбежности субъективных решений по ряду важнейших вопросов, включая процедуру “взвешивания” признаков, определение линнеевского ранга рассматриваемых таксономических групп и т.п. Выяснилось, что взаимоотношения между родством и сходством хорошо описываются с помощью принципа дополнительности Н. Бора, известного из квантовой механики. Чем точнее мы определяем степень сходства между организмами, тем меньше филогенетической информации это нам дает (хотя бы потому, что сходство может возникать как продукт конвергенции или параллельной эволюции, что затемняет наши представления о реальном родстве). С другой стороны, выявлять родственные отношения между организмами без оценки степени сходства между ними просто невозможно, даже если это сходство не по морфологическим, а по молекулярным признакам. Суждения о родстве почти всегда деривативны по отношению к суждениям о сходстве.

Майр не отрицал целиком и традиционный “чисто интуитивный подход” к выделению таксонов, отмечая, что в некоторых ситуациях он работает эффективнее, чем по-видимости более “объективные” методы, такие как биометрический анализ (Майр, 1971, с. 213).

В 1960-е гг. критика эволюционной систематики велась с двух флангов одновременно. В качестве альтернатив выступили две школы, фенетика и кладистика, не соглашавшиеся с эволюционными систематиками и еще менее друг с другом (Sterner, Lidgard, 2018). Их объединяло стремление к подлинному объективизму, сторонники этих школ декларировали намерения сделать систематику по-настоящему точной наукой за счет устранения произвольных таксономических решений и алгоритмизации процедуры классификации (Винарский, 2019, 2020; Hull, 1988). “Интуиция” стала фактически обсценным понятием. Достигнуть этого было возможно лишь путем редукционизма, построения системы на основе только одного из источников данных – либо сходства (программа нумерической систематики) либо родства (программа кладистики). Оба подхода позволяли разработать относительно непротиворечивую систему стандартных приемов, которые, при условии их адекватного применения, должны были вести к однозначным и воспроизводимым заключениям. Таков был идеал обеих соперничающих школ, завоевавший симпатии большого числа практикующих таксономистов, нуждавшихся в положительной переоценке их деятельности, избавлении систематики от клейма “субъективной”, “неточной” и “старомодной” научной дисциплины (Vernon, 1993).

Нумерическая систематика, в основе которой лежал “продвинутый” (advanced) статистический анализ больших массивов данных о фенотипических признаках, уже в середине 1980-х гг. почти целиком утратила свою популярность, пик которой пришелся на вторую половину 1960-х–начало 1970-х гг. Сверхформализированный, чисто количественный и откровенно антитеоретический (Hull, 1988) характер фенетической программы оказался не вполне адекватным сложности проблем, которые ставит перед исследователями задача классификации организмов во всем их многообразии. Во многих группах (например бактерии) количественный анализ морфологических признаков оказывается совершенно непригодным. В середине 1980-х гг. было признано, что фенетика “просто не порождает эффективную (workable) систематику, которая бы соответствовала ожиданиям биологов. Материальные явления попросту не могут быть уложены и упорядо-

чены в соответствии с надеждами нумерических систематиков" (Rosenberg, 1985, p. 186). Показательна неудача чисто фенетического подхода к разработке системы покрытосеменных, однодольных и некоторых других макротаксонов растений (Stuessy, 2013).

Тем не менее, нумерическое направление в систематике оставило богатое наследство в виде большого числа статистических алгоритмов и компьютерных программ, нацеленных на определение количественной степени сходства и построение иерархических кладограмм, например, на основе кластерного анализа (Stuessy, 2013). Были разработаны методы вероятностной оценки достоверности филогенетических гипотез, позволившие уйти от казавшейся неустранимой субъективности при выборе между возможными альтернативами (Павлинов, 2005).

К концу прошлого века безусловную победу в завоевании симпатий систематиков одержал подход Вилли Хеннига, в соответствии с которым родство, определяемое путем выявления гомологий (синапоморфий), является единственным объективным основанием классификации. Степень эволюционных расхождений между дивергировавшими линиями, какой бы значительной она ни была, не принимается в расчет. По словам отца-основателя кладистики, "истинный метод филогенетической систематики – это не определение степени морфологического соответствия (correspondence) и не разграничение между "сущностными" и "несущностными" признаками, но поиск синапоморфных соответствий" (Hennig, 1966, p. 146). Признак интересует систематика лишь настолько, насколько он может выступать показателем генеалогических отношений. Вся остальная информация, которую он несет, сознательно игнорируется. Естественная система по Хеннигу представляет собой "обезьяну филогенеза", так как иерархическая классификация в идеале должна быть максимально полным отражением паттерна ветвления филогенетического дерева.

Огромная популярность столь откровенно односторонней, антисинтетического и редукционистского подхода обусловливается отмеченным выше стремлением сообщества систематиков объективизировать и сциентизировать свою науку, добиваясь тем самым респектабельности, позволяющей ей не чувствовать себя "золушкой" (Padial, De La Riva, 2017) в сравнении с технологичными биологическими дисциплинами – генетикой, эмбриологией, молекулярной биологией. Отсутствие такой респектабельности имело негативные последствия не только для чувства собственного достоинства систематиков, но и для финансирования их исследований (Vernon, 1993). Стоит отметить, однако, что даже почти единодушный переход таксономистов западных стран к кладистической методологии не привел к ощутимому прорыву в переоценке биологической систематики, и жалобы на ее удручающее состояние, отток денег и умов из этой дисциплины наполняют текущую литературу (Agnarsson, Kuntner, 2007; Ebach et al., 2011; Britz et al., 2020).

Тем не менее, в последние 20–30 лет систематике удалось добиться определенных успехов в улучшении своего имиджа, что было достигнуто за счет освоения новых высокотехнологичных подходов, особенно в области молекулярной генетики и искусственного интеллекта. Молекулярная революция в систематике, произошедшая на рубеже столетий, весьма серьезно повлияла как на практику классификации организмов, так и на суждения таксономистов о многих вечных вопросах, таких как сущность биологического вида.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ И "ОПЕРАЦИОНАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ" НАЧАЛА XXI ВЕКА

Несмотря на то, что молекулярная филогенетика и основанная на ней процедура классификации подвергаются порой резкой критике [так, Н.Ю. Клюге (2020, с. 9–10) квалифицирует современные компьютерные методы реконструкции филогении как "заведомую фальсификацию" и столь же критически высказывается о "мейнстримной" молекулярной филогенетике], невозможно отрицать, что в наши дни молекулярно-генетические методы абсолютно доминируют в систематике ныне живущих организмов и, через расшифровку "древней ДНК", проникают даже в систематику палеонтологическую. Классические морфологические подходы были вытеснены на задний план и даже в исследованиях, позиционируемых себя как "интегративно-таксономические", нередко играют лишь вспомогательную роль (Vinarski, 2020). Эта новая реальность требует своего осмысления.

Разработка методов быстрого и относительно дешевого прочтения первичной структуры ДНК вызвала лавинообразный рост информации о геномах живых организмов, а использование современных компьютерных программ привело к тому, что задачи реконструкции филогении и, отчасти, построения системы почти целиком перешли в ведение молекулярных систематиков и биоинформатиков. Молекулярная филогенетика стала настолько самодостаточной, что уже давно никого не шокируют работы, в которых реконструкция филогенеза проводится без даже минимального обсуждения морфологических данных. Явно или неявно, генеалогия организмов отождествляется с генеалогией отдельных генов (или митохондриальных геномов), что, безусловно, очень операционально, но едва ли правомерно с биоло-

гической точки зрения. Не только рутинная таксономическая идентификация (например, путем штрихкодирования ДНК), но и такие традиционно человеческие задачи, как разделение изучаемого множества организмов на таксоны разного ранга, все больше переходят в ведение компьютерных программ. Наиболее показательна здесь эволюция подходов к выделению видов (species delimitation), в течение веков служившего источником самых резких разногласий и споров между систематиками, о чем свидетельствуют огромные списки синонимов, которые можно найти в любой таксономической монографии о хорошо изученной группе.

Еще в конце XX в. наиболее жаркие дебаты велись о наиболее предпочтительной "концепции вида", то есть о выборе частной научной теории, объясняющей, что такое вид и предлагающей критерии для распознавания видов в природе. По этому вопросу накопилась обширная литература (см.The units of ..., 1992; Wilkins, 2009), но никакого консенсуса между теоретиками достичь не удалось. Казавшаяся в середине прошлого столетия абсолютно доминирующей "биологическая концепция вида" (Майр, 1971), к концу столетия стала всего лишь одним из нескольких конкурирующих подходов.

Сегодня большинство практикующих систематиков, занимающихся видовой таксономией на молекулярной основе, гораздо больше заинтересованы не в выборе правильной концепции вида, а в выборе наиболее адекватного компьютерного алгоритма для species delimitation из числа имеющихся. Из числа наиболее популярных подходов, применимых в том числе для однолокусных массивов данных, можно назвать ABGD (Automated Barcode Gap Discovery), GMYC (General Mixed Yule Coalescent), PTP (Poisson Tree Process), а также алгоритмы, основанные на байесовом методе (Rannala, 2015). В теоретическом отношении эти подходы основаны на том, что именовалось "эволюционной концепцией вида", в соответствии с которой виды – это независимо развивающиеся филогенетические линии, распознаваемые путем анализа популяционно-генетической истории отдельных аллелей. В этом суть предложенной сравнительно недавно "унифицированной концепции" (De Queiroz, 2007), определяющей вид как самостоятельно эволюционирующую группу метапопуляций (separately evolving metapopulation lineage). Доказательство такого самостоятельного развития считается достаточным для обоснования видового статуса, даже если критерии, предлагаемые другими концепциями, не удовлетворяются. Именно такому пониманию вида явно или неявно следуют многие молекулярные таксономисты наших дней, хотя далеко не во всех случаях виды, выделяемые на основе унифицированного подхода, обладают свойством репродуктивной изоляции (Campillo et al., 2020), что считается определяющим признаком "хорошего вида" в рамках биологической концепции (Майр, 1971).

Сравнительный анализ различных статистических алгоритмов показывает, что они не всегда дают вполне сходящиеся результаты (Carstens et al., 2013), а некоторые из них ведут к таксономической инфляции, то есть явному "передроблению" видов (Chambers, Hillis, 2020; Hillis et al., 2021). Бывают ситуации, когда в работе применяются сразу несколько альтернативных алгоритмов, и авторы, столкнувшись с разнобоем в полученных результатах, вынуждены принимать решение о том, сколько же видов в исследуемой ими выборке представлено на самом деле. Здесь открывается поле для субъективных решений, от которых молекулярная систематика и статистика предполагали избавить таксономистов. Несмотря на это, популярность алгоритмического способа выделения видов постоянно возрастает (рис. 1). Налицо явный сдвиг от теоретических дебатов о сущности вида к гораздо более техническому обсуждению достоинств и недостатков отдельных статистических подходов к species delimitation. Эта "тихая революция" имеет, однако, ряд очевидных теневых сторон.

Практически во всех подобных исследованиях первым шагом является формирование библиотеки сиквенсов (оригинальных или почерпнутых из Генбанка), которые затем закладываются в компьютер, выдающий некую раскладку, представляющую собой гипотезу о числе представленных в обработанном массиве данных видов. Очень часто исследователи, работающие в таком ключе, не только не обращаются к изучению морфологических, экологических, физиологических и иных признаков изучаемых ими видов, но даже воздерживаются от привязки выделенных в ходе работы клад предположительно видового ранга к имеющимся в наличии номинальным видам, описанным на домолекулярном этапе развития систематики. Нередки и такие ситуации, когда компьютерный анализ выявляет один или несколько явно неизвестных науке видов, но и тогда авторы исследования не дают их формального описания (Vinarski, 2020). Причина проста – во многих научных коллективах, выполняющих исследования такого рода, участвуют высококвалифицированные генетики и биоинформатики, но отсутствуют специалисты с подготовкой в области систематики, знакомые с правилами таксономической номенклатуры и с процедурой описания новых таксонов.

Получается, что выделяемые в ходе работы молекулярных систематиков предполагаемые виды (putative species) или же виды-кандидаты (candidate species), практически ничего не добавляют к нашим знаниям о биологическом разнообразии,

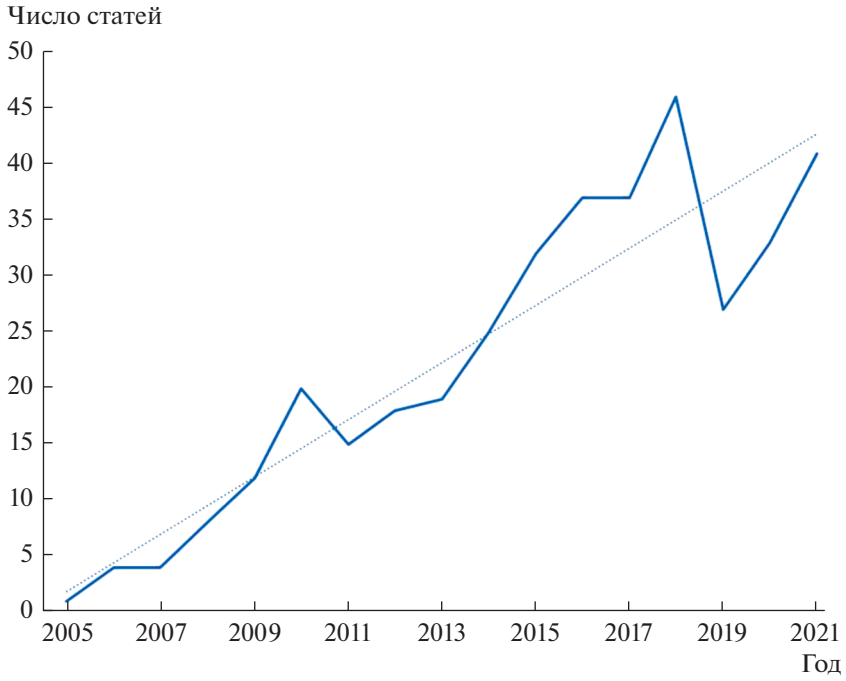

Рис. 1. Динамика числа статей в рецензируемых журналах, посвященных статистическому подходу к выделению видов (на основе поиска по соответствующим ключевым словам в базе данных Scopus). Приведены эмпирические значения и линия тренда (пунктир).

поскольку такими безымянными сущностями неясного таксономического статуса очень сложно оперировать, в том числе и для планирования и проведения природоохранных мероприятий. Эти сущности пополняют собой и без того многочисленную область, охватываемую современной "серой" номенклатурой (Minelli, 2017, 2019).

Виды, выделяемые с помощью чисто статистических приемов, и зачастую не охарактеризованные уникальными диагностическими признаками, фактически являют собой математические конструкции, которые, используя термин, предложенный А.Н. Горбанем и Р.Г. Хлебопросом (1988, с. 11), можно назвать "матемазаврами". Согласно этим авторам, матемазавры населяют "особое "царство" формальных и математических моделей" и, несомненно, имеют определенную эвристическую ценность. Однако с точки зрения конечных целей биологической систематики – описания и упорядочивания биологического разнообразия Земли – они представляют собой лишь первый шаг исследования. Их полезность не следует преувеличивать, тем более что, как предупреждают сами авторы термина, существует реальная опасность размножения "примитивных и паразитических форм" матемазавров (там же).

Однако, несмотря на все перечисленные недостатки, очерченный выше подход к выделению видов имеет все признаки "синтетического", являясь гибридным наследником некогда противостоящих друг другу школ – нумерической систематики и кладистики. От первой он получил статистический инструментарий и чисто алгоритмический характер, основанный на оценке сходства между нуклеотидными последовательностями. От кладистики – убежденность в том, что в основу системы должен быть положен паттерн ветвления родословного древа, выявляемый с помощью молекулярно-генетических методов, и некоторые другие конвенции, например острая неприязнь к парафилетическим таксонам (сейчас господствует хеннигово понимание монофилии как голофилии; см. Павлинов, 2005; Hennig, 1966).

Таким образом, сбылось давнее предсказание Майра, писавшего о том, что вероятностные соображения, "которые следует внести в кладистический подход, чтобы сделать его более надежным, неизбежно приблизят его к фенетическому подходу, и, возможно, лучшие элементы обоих подходов в конце концов можно будет объединить в один "синтетический" метод" (Майр, 1971, с. 249).

Было бы ошибкой, однако, рассматривать алгоритмический подход к выделению видов как осовремененную версию кладистики. При всем внешнем сходстве, в нем отсутствует ключевой для парадигмы Хеннига элемент – анализ синапоморфий, который подменен статистическим анализом генов, избранных по принципу их доступности (Клюге, 2020; Mooi, Gill, 2010). Это ха-

рактерно не только для построения системы на уровне видов, но и для макротаксономии. Например, в основу наиболее популярной сегодня системы цветковых растений (так называемая система APG, Angiosperm Phylogeny Group) сознательно положены исключительно данные сравнительной геномики, а морфологические данные используются только для подтверждения полученных таким способом решений (Шипунов, 2003; Гельтман, 2019). Тем самым авторы системы APG стремились изгнать из нее субъективные экспертные суждения (Шипунов, 2003).

Вслед за А.Б. Шипуновым (2003) можно сказать, что при таком подходе единственным обоснованием для таксонов является кладограмма, паттерн ее ветвления, а не признаки самих организмов. Конечно, можно заменить одно- и даже мультилокусные филогении сравнением целых геномов, что на наших глазах становится рутинной исследовательской задачей (филогеномика), особенно применительно к вирусам, бактериям и протистам. Но даже в этом случае классическая хеннигова процедура поиска гомологий (= синапоморфий) сохранит права гражданства только там, где генетические данные недоступны, то есть в систематике большинства вымерших организмов.

Таким образом, можно говорить о том, что за последние десятилетия был реализован своего рода "операциональный синтез" в биологической систематике, достигнутый путем стихийной конвергенции некогда противостоящих друг другу таксономических методологий (см. Stuessy, 2013). Подчеркну, речь идет в первую очередь о практической систематике, в то время как теоретики продолжают говорить о плюрализме исследовательских программ и классификационных подходов в этой дисциплине (Павлинов, 2003; Pavlinov, 2020). Движущим фактором этого синтеза безусловно стало стремление сообщества систематиков к восстановлению утраченного престижа своей дисциплины, необходимость обновить ее методологию, приведя в соответствие с современными стандартами точного и доказательного научного знания (Vernon, 1993). Именно этот внешний по отношению к биологической систематике стимул, а не внутренняя логика развития теоретической мысли в этой дисциплине, приводит к унификации методов и подходов к классификации организмов, по крайней мере на видовом уровне. Материальной предпосылкой синтеза стали технологические достижения второй половины XX в., включая прогресс вычислительной техники и методов молекулярной биологии, которыми систематики успешно воспользовались для достижения своих целей.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И ДЕГУМАНИЗАЦИЯ СИСТЕМАТИКИ?

Уже первые успехи нумерической таксономии вызвали опасения, что систематики будут заменены компьютерами (Hull, 1988). Пока этого не произошло, но продвинутые статистические алгоритмы и модели, методы искусственного интеллекта и машинного обучения уже становятся частью инструментария таксономистов, и остановить этот процесс едва ли возможно. Широкие возможности, которые открывает применение искусственного интеллекта (ИИ) в биологии рассмотрены в недавней статье в журнале "Природа" (Таскина и др., 2020). Систематика в этом отношении никоим образом не представляет исключения, что вызывает закономерную реакцию против возможных эксцессов автоматизации (de Carvalho et al., 2008; Sterner, Franz, 2017).

Идентификация видов животных и растений с помощью ИИ уже не является фантастикой, и, по-видимому, недалек тот день, когда не только идентификация, но и классификация живых организмов, в частности, разделение их на биологические виды, будут переданы на откуп искусственного интеллекта. Не об этом ли в свое время мечтал сэр Рональд Фишер, разрабатывая свой "дискриминантный анализ" (Fisher, 1936) для точного и однозначного распределения биологических объектов по группам? Нужно ли опасаться, что дальнейшее углубление тренда на математизацию завершится полной дегуманизацией систематики, превращением ее из области научного творчества в сверхалгоритмизированную процедуру, почти не требующую участия человека? С эмоциональной точки зрения это был бы крайне неинтересный финал многовековой истории древнейшей из биологических дисциплин. Хотя бы потому, что он означал бы полное выхолащивание биологической сущности таксонов, их окончательную редукцию к абстрактным моделям ("матемазаврам"), с которыми может иметь дело лишь компьютер, а не живой человек. Исчезло бы и эстетическое содержание систематики как науки, в том числе, и о форме живых существ, далеко не всегда поддающейся тотальной квантификации (Беклемишев, 1994) и уж тем более не сводимой нацело к нуклеотидным последовательностям. По словам А. А. Любищева (1971, с. 23), "понятию красоты нет места в биохимической систематике и морфологии, хотя неявным образом красота действует как объективный фактор в одном из разделов классического дарвинизма – гипотезе полового отбора". Б.С. Кузин (1987, с. 137) сравнивал работу систематика с экскурсией по "великолепной картинной галерее", доставляющей "непосредственное наслаждение", состоящее в "любовании многообразием форм и в уловлении закономерностей, которым оно подчинено".

“Биохимия”, разлагающая *целое* организма на множество элементов, определенным образом взаимодействующих между собой, не видит ни смысла в изучении формы, ни ее эстетического значения, потому хотя бы, что “путь от биохимии к морфологии очень далек” (Любищев, 1971, с. 23). ИИ (как и чисто молекулярная систематика), очевидно, должен быть совершенно равнодушен к эстетической стороне вопроса, как, например, и к понятиям биостилистики, развиваемой некоторыми из современных теоретиков (Любарский, 1992, 1996). При замене целостных живых организмов математическими абстракциями или генотипами, ни о каком “любовании формами” (то есть фенотипами, данными нам в чувственных ощущениях) не может идти речи.

Можно утверждать определенно, что тренд на автоматизацию систематики, доведенный до логического предела, приведет не к смерти этой научной дисциплины, но к драматическому обеднению ее содержания, примитивизации, а также полной утрате творческого, “персоналистского” начала в ней.

Повод для сдержанного оптимизма дает то обстоятельство, что тренд на математизацию был не единственным из стимулов, управлявшим развитием биологической систематики за последнее столетие. Параллельно шло движение в сторону “интегративности” этой науки, выстраиванию ее междисциплинарных связей с другими областями биологии. Систематика наших дней утратила привычный образ науки одиночек, уединенного занятия музейных кураторов, “накалывающих букашек на булавки” и дающих им латинские названия. Очень ярко это проявляется в возрастании числа соавторов таксономических публикаций, для которых уже не редкость коллективы, включающие по десять и более участников (Гаврилов-Зимин, 2021; Poulin, Preswell, 2016; Vinarski, 2020).

По моему мнению, стратегией для сохранения биологической систематики как “человеческой науки” может стать ее постепенная интеграция (вместе с биогеографией, экологией, палеобиологией) в некую метанауку “о биоразнообразии”, рассматривающую его как сложный, целостный объект, имеющий исторический, таксономический, функциональный и другие аспекты. В ходе таких “метатаксономических” исследований систематик будет работать как часть команды, наряду с представителями других биологических дисциплин, создавая многомерный образ изучаемого таксона в различных его проявлениях. Возможно, это будет дисциплина, целиком ориентированная на реконструкцию эволюционных “историй”, использующая стилистику нарратива для всестороннего описания развивающейся во времени группы организмов, включая описание ее таксономического состава и структуры. В таком подходе нет никакой новизны. Насколько я могу судить, именно к этому призывал Джулиан Хаксли (Huxley, 1940) и другие архитекторы “новой систематики”. Вызовы наших дней, к числу которых относятся и современный кризис биоразнообразия (Myers, 1996; Pereira et al., 2012; Neubauer et al., 2021), и постоянно оплакиваемый кризис традиционной систематики (Agnarsson, Kuntner, 2007; Britz et al., 2020; Vinarski, 2020; Bond et al., 2022), а также реальная угроза ее дегуманизации, должны, как кажется, способствовать ускоренной трансформации этой классической дисциплины в новое, “постклассическое” состояние, одним из ключевых понятий в описании которого будет “синтез”.

Однако сам по себе “стихийный” синтез, основанный исключительно на прогрессе технологии, а не методологии, скорее всего будет бесплодным, так как заведет биологическую систематику в бесконечный тупик совершенствования компьютерных алгоритмов. Необходимо появление ярких новых идей в области теории (или воскрешение идей, давно высказанных, но крепко забытых).

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор искренне признателен д.б.н. И.А. Гаврилову-Зимину (Зоологический институт РАН) и анонимному рецензенту, высказавшим много ценных замечаний, позволивших улучшить первоначальный текст статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Беклемишев В.Н. Методология систематики. М.: Товарищество научных изданий КМК, 1994. 250 с.

Боркин Л.Я. Через кладизм – к новой систематике? // Тр. Зоол. ин-та АН СССР. 1989. Т. 206. С. 3–7.

Васильева Л.Н. Кладистика – глазами типолога. 1. Парадигма Хеннига // Журн. общ. биол. 1999. Т. 60. № 2. С. 133–149.

Винарский М.В. Интуитивизм в биологической систематике: из прошлого в будущее // Философия науки. 2019. № 2 (81). С. 135–151.

Винарский М.В. Утопические проекты в отечественной зоологической систематике 1920-х гг.: Е.С. Смир-

нов и В.Н. Беклемишев // Историко-биол. исслед. 2020. Т. 12. № 2. С. 25–43.

Гаврилов-Зимин И.А. Коллективизация науки на примере систематики живых организмов // Социол. науки и технол. 2021. Т. 12. № 2. С. 90–111.

Галл Я.М. Джулиан Сорелл Хаксли. 1887–1975. СПб.: Наука, 2004. 294 с.

Гельтман Д.В. Современные системы цветковых растений // Бот. журн. 2019. Т. 104. № 4. С. 503–527.

Горбань А.Н., Хлебопрос Р.Г. Демон Дарвина: идея оптимальности и естественный отбор. М.: Наука, 1988. 208 с.

Клюге Н.Ю. Систематика насекомых и принципы кладэндезиса. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2020. Т. 1. I–IV + 1–509 + I–V с.

Колчинский Э.И. Единство эволюционной теории в разделенном мире XX века. СПб: Нестор-История, 2015. 824 с.

Кузин Б.С. Принципы систематики // Вопр. истории естествознания и техники. 1987. № 4. С. 134–143.

Любарский Г.Ю. Биостилистика и проблема классификации жизненных форм // Журн. общ. биол. 1992. Т. 53. № 5. С. 649–661.

Любарский Г.Ю. Архетип, стиль и ранг в биологической систематике. М.: Товарищество научных изданий КМК, 1996. 434 с.

Любищев А.А. Значение и будущее систематики // Природа. 1971. № 2. С. 15–23.

Майр Э. Принципы зоологической систематики. М.: Мир, 1971. 456 с.

Павлинов И.Я. Разнообразие классификационных подходов – это нормально // Журн. общ. биол. 2003. Т. 64. № 4. С. 275–291.

Павлинов И.Я. Введение в современную филогенетику. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005. 391 с.

Расницын А.П. Процесс эволюции и методология систематики // Тр. Рус. энтомол. общества. 2002. Т. 73. С. 1–107.

Таскина А.К., Муравьева А.А., Ельсукова А.С., Фишман В.С. Методы машинного обучения в биологии // Природа. 2020. № 9. С. 3–17.

Шипунов А.Б. Система цветковых растений: синтез традиционных и молекулярно-генетических подходов // Журн. общ. биол. Т. 64. № 6. С. 499–507.

Agnarsson I., Kuntner M. Taxonomy in a changing world: seeking solutions for a science in crisis // Syst. Biol. 2007. V. 56. P. 531–539.

Bond J.E., Godwin R.L., Colby J.D. et al. Improving taxonomic practices and enhancing its extensibility – an example from araneology // Diversity. 2022. V. 14. № 5. https://doi.org/10.3390/d14010005

Britz R., Hundsdörfer A., Fritz U. Funding, training, permits – the three big challenges of taxonomy // Megataxa. 2020. V. 1. P. 49–52.

Campillo L.C., Barley A.J., Thomson R.C. Model-based species delimitation: are coalescent species reproductively isolated? // Syst. Biol. 2020. V. 69. № 4. P. 708–721.

Carstens B.C., Pelletier T.A., Reid N.M., Satler J.D. How to fail at species delimitation // Mol. Ecol. 2013. V. 22. № 17. P. 4369–4383.

Chambers E.A., Hillis D.M. The multispecies coalescent over-splits species in the case of geographically widespread taxa // Syst. Biol. 2020. V. 69. P. 184–193.

Cracraft J. Species concepts in theoretical and applied biology: a systematic debate with consequences // Species concepts and phylogenetic theory: a debate / Eds Q.D. Wheeler, R. Meier. New York: Columbia Univ. Press, 2000. P. 3–14.

Darwin Ch. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London: J. Murray, 1859. 502 p.

de Carvalho M.R., Bockmann F.A., Amorim D.S., Brandão C.R.F. Systematics must embrace comparative biology and evolution, not speed and automation // Evol. Biol. 2008. V. 35. P. 150–157.

De Queiroz K. Species concepts and species delimitation // Syst. Biol. 2007. V. 56. № 6. P. 879–886.

Ebach M.C., Valdecasas A.G., Wheeler Q.D. Impediments to taxonomy and users of taxonomy: accessibility and impact evaluation // Cladistics. 2011. V. 27. P. 550–557.

Felsenstein J. The troubled growth of statistical phylogenetics // Syst. Biol. 2001. V. 50. № 4. P. 465–467.

Fisher R.A. The use of multiple measurements in taxonomic problems // Annals of Eugenics. 1936. V. 7. № 2. P. 179–188.

Hall A.V. A joint phenetic and cladistic approach for systematics // Biol. J. Linn. Soc. 1988. V. 33. № 4. P. 367–382.

Hennig W. Phylogenetic systematics. Urbana: The University of Illinois Press, 1966. 263 p.

Hillis D.M., Chambers E.A., Devitt T.J. Contemporary methods and evidence for species delimitation // Ichthyol. Herpetol. 2021. V. 109. № 3. P. 895–903.

Hull D.L. Contemporary systematic philosophies // Annu. Rev. Ecol. Syst. 1970. V. 1. P. 19–54.

Hull D.L. Science as a process: an evolutionary account of the social and conceptual development of science. Chicago–London: The University of Chicago Press, 1988. 586 p.

Huxley J. (ed.) The new systematics. Oxford: Clarendon Press, 1940. 583 p.

Huxley J. Evolution. The modern synthesis. London: Allen & Unwin, 1942. 652 p.

Mayr E. Biological classification: toward a synthesis of opposing methodologies // Science. 1981. V. 214. P. 510–516.

Mayr E. The growth of biological thought. Cambridge (MA): The Belknap Press, 1982. 974 p.

Minelli A. Grey nomenclature needs rules // Ecologica Montenegrina. 2017. V. 7. P. 654–666.

Minelli A. The galaxy of the non-Linnaean nomenclature // Hist. Philos. Life Sci. 2019. V. 41. № 31. https://doi.org/10.1007/s40656-019-0271-0

Mooi R.D., Gill A.C. Phylogenies without synapomorphies – a crisis in fish systematics: time to show some character // Zootaxa. 2010. V. 2450. P. 26–40.

Myers N. The biodiversity crisis and the future of evolution // The Environmentalist. 1996. V. 16. P. 37–47.

Neubauer T.A., Hauffe T., Silvestro D. et al. Current extinction rate in European freshwater gastropods greatly exceeds that of the late Cretaceous mass extinction //

Commun. Earth Environ. 2021. V. 2. № 97. https://doi.org/10.1038/s43247-021-00167-x

Padial J.M., De La Riva I. Taxonomy, the cinderella of science, hidden by its evolutionary stepsister // Zootaxa. 2007. V. 1577. P. 1–2.

Pavlinov I.Ya. Multiplicity of research programs in the biological systematics: a case for scientific pluralism // Philosophies. 2020. V. 5. № 7. https://doi.org/10.3390/philosophies5020007

Pereira H.M., Navarro L.M., Martins I.S. Global biodiversity change: the bad, the good, and the unknown // Ann. Rev. Environ. Res. 2012. V. 37. P. 25–50.

Poulin R., Presswell B. Taxonomic quality of species descriptions varies over time and with the number of authors, but unevenly among parasite taxa // Syst. Biol. 2016. V. 65. № 6. P. 1107–1116.

Rannala B. The art and science of species delimitation // Curr. Zool. 2015. V. 61. № 5. P. 846–853.

Rieppel O. Re-writing Popper's philosophy of science for systematics // Hist. Philos. Life Sci. 2008. V. 30. P. 293–316.

Rieppel O. Phylogenetic systematics: Haeckel to Hennig. Boca Raton: CRC Press, 2016. 402 p.

Rosenberg A. The structure of biological science. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1985. 281 p.

Smokovitis V.B. Unifying biology: the evolutionary synthesis and evolutionary biology // J. Hist. Biol. 1992. V. 25. P. 1–65.

Sterner B., Franz N.M. Taxonomy for humans or computers? Cognitive pragmatics for big data // Biol. Theory. 2017. V. 12. P. 99–111.

Sterner B., Lidgard S. Moving past the systematics wars // J. Hist. Biol. 2018. V. 51. P. 51–67.

Stuessy T.F. Schools of data analysis in systematics are converging, but differences remain with formal classification // Taxon. 2013. V. 62. № 5. P. 876–885.

The evolutionary synthesis / Eds E. Mayr, W. Provine. Cambridge (MA): Harvard Univ. Press, 1980. 487 p.

The units of evolution: essays on the nature of species / Ed. M. Ereshefsky. Cambridge (MA)–London: Bradford Book; The MIT Press, 1992. 404 p.

Vernon K. Desperately seeking status: evolutionary systematics and the taxonomists' search for respectability 1940–60 // Brit. J. Hist. Sci. 1993. V. 26. № 2. P. 207–227.

Vinarski M.V. The roots of the taxonomic impediment: is the 'integrativeness' a remedy? // Integr. Zool. 2020. V. 15. № 1. P. 2–15.

Wilkins J.S. Species: A history of the idea. Berkeley etc: Univ. of California Press, 2009. 305 p.

Yoon C.K. Naming nature: the clash between instinct and science. New York–London: W.W. Norton & Co, 2009. 344 p.

Today's Taxonomy: A Way to a New Synthesis or an Endless Deadlock?

M. V. Vinarski[a, b, *]

[a] *Laboratory of Macroecology and Biogeography of Invertebrates, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

[b] *St. Petersburg Branch of S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia*

**e-mail: radix.vinarski@gmail.com*

The term "Modern Synthesis" has long been used by researchers writing about the history of evolutionary biology in the 20th century. However, the development of biological systematics over the past 100 years is usually depicted as a kind of "Darwinian" struggle for existence between three ideologically and methodologically different philosophies – numerical taxonomy (phenetics), cladistics, and "evolutionary systematics". At the same time, theoretical considerations both in Russia and abroad recognized the necessity and even the inevitability of a future synthesis in the field of biological systematics. The article deals with the issue of the current state of the practical taxonomy in the context of the problem of a possible synthesis of competing directions. I argue that, in fact, a certain synthesis has already been achieved, but – in contrast to the evolutionary synthesis of the mid-20th century – not through the theoretical efforts of a group of spirited authors, but due to the "natural" (and partially unconscious) convergence of the rival taxonomic methodologies, striving to achieve maximum operability and the "objectivity" of their results. I have shown that, despite the domination of the phylogenetic (cladistic) approach to the classification, the practical taxonomy of our days is basically "pseudo-cladistics", since it is based on statistical procedures for reconstructing phylogeny and species delineation, rather than on analyzing homologies (synapomorphies). This situation can be called "operational synthesis", or a convention among practicing systematists that has been reached in the first decades of this century. On the one hand, this can be viewed as an absolute success, which will probably allow taxonomy to finally get rid of the stigma of "subjective" and "purely descriptive" science. On the other hand, this situation threatens to dehumanize taxonomic practice and allocate a significant part of traditional taxonomic tasks to computers.

Keywords: taxonomy, phylogenetics, history of biology, artificial intelligence, the problem of species

EDN: UEMXKL
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 223–252

УДК 573

РАЗВИТИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЖИВОРОЖДЕНИИ

© 2022 г. И. А. Гаврилов-Зимин[1, 2, *]

[1]Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН, Санкт-Петербург, Россия

[2]Зоологический институт РАН, Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.
После доработки 25.02.2022 г.
Принята к публикации 27.02.2022 г.

Обсуждаются основные теоретические аспекты изучения живородящих групп организмов, а также предлагаются и аргументируются новые подходы к пониманию эволюции живорождения. Само это явление рассматривается, вопреки широко распространенному мнению, не как “большое биологическое преимущество”, а как заведомо проигрышный в отношении биологического разнообразия, простейший способ рождения потомства, актуальный лишь в тех случаях, когда по разным причинам откладка яиц оказывается невозможной или плохо совместимой с новоприобретенными морфоанатомическими и/или физиологическими особенностями. Аберрации репродуктивной сферы, изменяющие ее предковое состояние и приводящие к живорождению, можно разделить на три основные группы: 1) возникновение оогамии у древних многоклеточных организмов при отсутствии каких-либо механизмов выведения неподвижной зиготы во внешнюю среду; 2) переходы от наружного оплодотворения к внутреннему в ситуации, когда у организма еще отсутствуют специализированные половые протоки (яйцеводы) с придаточными железами и сперматеками; 3) нарушения в хорошо развитой половой яйцекладной системе: утрата имагинальных половых органов (вследствие педогенеза, неотении, педоморфоза), ларвальный мейоз, изменение места оплодотворения с эктодермальных частей половой системы на внутригонадное. Перечисленные явления обсуждаются в статье на основе обзора-анализа живорождения в крупнейших таксонах живых организмов, от примитивных многоклеточных до наиболее высокоразвитых позвоночных и беспозвоночных животных.

Ключевые слова: живорождение, яйцеживорождение, эволюция репродуктивной системы, внутреннее оплодотворение, педогенез, неотения

DOI: 10.31857/S0042132422030036

ВВЕДЕНИЕ

Живорождение, как природное явление, привлекало к себе пристальное внимание исследователей с очень давних времен в связи с тем, что сам биологический вид *Homo sapiens* Linnaeus, 1758 принадлежит к одной из живородящих групп животных. Разнообразные примитивные рисунки, изображающие материнский организм с развивающимся внутри него эмбрионом, известны даже во вполне первобытных обществах. В государствах древней Индии, Китая, Ассирии, Египта были в той или иной степени разработаны основы акушерства и гинекологии, сопровождавшиеся полуфантастическими представлениями о том, откуда появляется ребенок в организме матери (Нидхэм, 1947). Научный подход к осмыслению живорождения (как и естествознание в целом) впервые появляется в работах древнегреческих мыслителей, достигая своего пика на следующие две тысячи лет в знаменитых книгах Аристотеля (384–322 гг. до н. э.): “История животных”, “О возникновении животных”, “О частях животных”, написанных в IV веке до н.э. В этих работах впервые формулируется ясное понимание того, что человек – это лишь одно из множества живородящих существ на нашей планете. По-видимому, Аристотель лично производил вскрытия и изучение репродуктивной системы многих из описываемых им организмов. Он впервые открыл плаценту у акул и китообразных, обнаружил яйцеживорождение у пресмыкающихся и скорпионов, впервые разделил основные группы животных на “живородящих”, “яйцеродящих” и “черверодящих”, что отчасти (для позвоночных) совпадает и с современной классификацией (Плавильщиков, 1941; Нидхэм, 1947; Blackburn, Stewant, 2021). Рисунков, выполненных Аристотелем, к сожалению, не сохранилось. Лишь спустя два с лишним тысячелетия, в рабо-

тах итальянских и немецких естествоиспытателей появятся иллюстрации, сделанные на основе аристотелевских описаний и впоследствии часто использовавшиеся многими другими, в том числе русскоязычными авторами, пишущими об Аристотеле (см., например, рис. на стр. 18 в книге: Плавильщиков, 1941). У Аристотеля же, по-видимому, впервые, появляется идея о “совершенных и несовершенных животных” (Аристотель, 1940, с. 93–94). К “самым совершенным”, в силу характерного для людей, в том числе и для великих философов, антропоцентрического мышления, отнесены млекопитающие, включая человека, и их “совершенность” обусловлена у Аристотеля именно тем, что они “рождают сразу живых себе подобных существ”, якобы минуя стадию яйца. Это, во всех отношениях ошибочное мнение (см. подробнее ниже), на тысячелетия предопределило ход теоретических рассуждений в области биологии живородящих организмов.

Эмбриологические достижения последующих античных авторов, прежде всего Галена (129–216 гг. н. э.), сводились, главным образом, к анатомическим исследованиям развивающихся зародышей человека и некоторых других позвоночных животных, особенно птиц (см. подробнее в книге: Нидхэм, 1947) и, в целом, добавляют мало нового к прояснению общей картины распространения живорождения.

Дальнейшее 1000-летнее тотальное господство христианской идеологии во всех сферах деятельности европейского общества в корне подрывает научный подход к познанию природы и не привносит в развитие эмбриологии (и биологии в целом) почти ничего нового. Кочуют из одной рукописной книги в другую цитаты из Аристотеля, добавляются новые ошибки и фантастические представления о возникновении организмов. Например, абсолютно ошибочный аристотелевский тезис о том, что личинки различных беспозвоночных животных, особенно насекомых – это, якобы, недозревшие яйца (см., например, Аристотель, 1940, с. 94) повторяется из книги в книгу на протяжении столетий. Некоторые новые фактические данные, касающиеся развития рыб, добавляются лишь у Альберта Больштедского (известного как Альберт Великий), жившего в XIII в. в Германии. Персидские и арабские ученые, много сделавшие в Средние Века для развития медицины, математики, астрономии и некоторых других наук, в области эмбриологии не добавляют ничего принципиально нового в сравнении с античными авторами. Лишь спустя почти 2000 лет после Аристотеля, в Западной Европе, вступившей в эпоху Возрождения античных наук и искусств, наконец, начинается прогрессивное развитие эмбриологических исследований. Появляются детальные анатомические рисунки, иллюстрирующие развитие эмбриона внутри материнского организма. Одни из первых таких рисунков содержатся в анатомических дневниках Леонардо да Винчи “Quaderni d’Anatomia”, датируемых приблизительно 1490-м годом. К середине XVI в. публикуются иллюстрированные книги Пьера Белона (1518–1564) и Гийома Ронделе (1507–1566), содержащие, среди прочего, рисунки репродуктивной системы живородящих рыб и китообразных. Особенно значительный вклад в сравнительную эмбриологию того периода внес итальянский врач и анатом Джироламо Фабрициус Аквапендентский (1533–1619), который, помимо человеческого эмбриона, изучал эмбрионы кроликов, мышей, собак, ряда других млекопитающих, а также гадюк и акул.

Ко второй половине XVII в., трудами таких знаменитых анатомов как Вильям Гарвей (1578–1657), Ренье де Грааф (1641–1673) и Николай Стенон (1638–1686), было впервые показано, что эмбрионы живородящих организмов точно так же, как и яйцекладущих, образуются исходно из яйцевых клеток, а не из сгустков крови или спермы, как считалось до этого на протяжении тысячелетий и кочевало из книг античных авторов по различным средневековым рукописям. Сравнительно малоизвестный английский естествоиспытатель Мартин Листер (1639–1712) одним из первых сообщает научной общественности о наличии живорождения у насекомых, а именно у одного из видов мух (Diptera) (Lister, 1671). Кроме того, в XVII веке вопросы эмбриологии живородящих организмов так или иначе затрагивают Теодор Краан (1633–1688), Вальтер Нидхэм (1631–1691), Антони ван Левенгук (1632–1723), Франческо Реди (1626–1698), Ян Сваммердам (1637–1680), то есть крупнейшие естествоиспытатели того времени.

XVIII в. – это период оформления биологии современного типа и, в частности, время появления многочисленных детальных исследований по эмбриологии различных групп растений и животных. Наиболее яркие фигуры этого периода, имеющие отношение к обсуждаемой теме – французский естествоиспытатель Рене Антуан Реомюр (1683–1757) и швейцарский натуралист и философ Шарль Бонне (1720–1793). Оба они много работали с беспозвоночными животными, прежде всего с насекомыми, которые демонстрируют наиболее сложные формы живорождения. Ш. Бонне, кроме того, известен своей знаменитой лестницей природы, на которой он изобразил живые и неживые объекты в иерархическом порядке, поместив млекопитающих и человека выше всех остальных существ, но ниже ангелов, серафимов и херувимов. Позднее эти представления об иерархичности природы трансформировались в гораздо более содержательную в научном плане лестницу природы Жана-Батиста Ламарка (1744–1829), хотя антропоцентричное представление о том, что живородящие млекопи-

тающие являются вершиной эволюции, в полной мере сохраняется и у него.

В XIX–XX вв. вырисовывается уже относительно полная картина распространенности живородящих организмов среди основных таксонов животных и растений. Выясняется, что в огромном разнообразии организмов на нашей планете такие группы составляют скорее исключение, тогда как обычным способом отрождения потомства следует считать откладку яиц. Появляются обобщающие исследования, среди которых наиболее значительными можно признать монографию Гарольда Хейгана (Hagan, 1951), посвященную живорождению у насекомых – крупнейшей группы организмов, и выдающуюся серию монографий О.М. Ивановой-Казас (1975, 1977, 1978а, б, 1979, 1981, 1995) по эволюционной эмбриологии всех животных, где теме живорождения отведено существенное место. Интересный (и, кажется, единственный в своем жанре) обзор живородящих организмов сделан в учебном пособии, подготовленном группой петербургских ботаников и зоологов Т.Б. Батыгиной, Е.А. Брагиной, А.В. Ересковским и А.Н. Островским (Батыгина и др., 2006). Два последних автора в дальнейшем, совместно с зарубежными коллегами, опубликовали на английском языке обзорную работу по матротрофии (то есть живорождению и различным вариантам заботы о потомстве у беспозвоночных животных (Ostrovsky et al., 2016)). Аналитические обзоры по живорождению у позвоночных животных разной степени детализации также неоднократно публиковались в последние десятилетия (см., например, Wourms, 1994; Blackburn, 2015; Blackburn, Starck, 2015 и др.).

Несмотря на обилие современных исследовательских и обобщающих работ по живорождению, в теоретическом и терминологическом аспектах эта тема во многом остается в плену у очень старых традиций и представлений, сложившихся на заре естествознания, а обсуждение различий между многочисленными вариантами живорождения и яйцеживорождения зачастую сводится к “спору из-за слов”, нежели к оценке смыслового, в частности эволюционного, наполнения этих слов. Многие из вводившихся когда-либо терминов носят явно избыточный характер, перекрываются по смыслу с другими широко используемыми терминами, или же вовсе не соответствуют биологическим фактам.

ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Живорождение (= вивипария; viviparity) – способ отрождения потомства многоклеточных организмов, при котором развитие эмбриона (а иногда и ранних личиночных стадий) проходит внутри тела матери и сопровождается получением от нее питательных веществ. Получение питания от материнского организма – принципиальный момент, отличающий живорождение от яйцеживорождения (см. Hagan, 1951). В связи с тем, что переход к такому питанию связан с теми или иными структурно-физиологическими модификациями половой системы, живорождение не бывает факультативным или характерным лишь для отдельных особей (в отличие от яйцеживорождения), но всегда является таксономическим признаком, характеризующим целиком некий вид или таксоны более высокого ранга.

Относительно четкую терминологическую границу можно провести между следующими вариантами живорождения (по: Hagan, 1951, с моими небольшими изменениями, дополнениями и комментариями – *И. Г.-З.*).

Аденотрофное живорождение (adenotrophic viviparity) представляет собой вариант эмбриогенеза, при котором зародыш развивается преимущественно за счет запаса питательных веществ, имеющихся в желтке, но на поздних этапах развития или уже на стадии личинки первого возраста питается выделениями половых путей матери. Такой тип развития характерен для некоторых групп беспозвоночных животных: некоторых брюхоногих моллюсков, онихофор, ряда семейств кровососущих мух (в частности, для мух це-це) и комаров-звонцов (Hagan, 1951; Meier et al., 1999; Иванова-Казас, 1977).

Внутриполостное (целомическое или гемоцельное) **живорождение** (coelomic or haemocoelous viviparity) – вариант эмбриогенеза, при котором развитие и внешнее питание зародыша происходит не в половых путях матери, а в ее целоме (гемоцеле), реже в иных по онтогенетическому происхождению внутренних полостях тела (схизоцель, миксоцель и др.). Встречается, как минимум, у некоторых мшанок, скребней и ряда насекомых из отрядов Diptera и Strepsiptera (см. подробнее: Иванова-Казас, 1975, 1978а; Батыгина и др., 2006; Hagan, 1951).

Плацентарное живорождение (placental viviparity) – вариант эмбриогенеза, при котором питание развивающегося зародыша осуществляется через плаценту, образуемую разрастающимися тканями материнского и эмбрионального происхождения либо только эмбрионального. В отношении беспозвоночных животных часто употребляется словосочетание “псевдоплацентарное живорождение”. Однако, как уже отмечалось ранее (Иванова-Казас, 1995, с. 266; Gavrilov-Zimin, 2018; Gavrilov-Zimin et al., 2021), для использования такого термина нет ни морфофункциональных, ни эволюционных оснований. Как среди позвоночных, так тем более среди беспозвоночных животных, плаценты существенно различаются по строению и возникали многократно независимо в разных филогенетических линиях. Более

того, даже у млекопитающих имеются разные по строению и гистологическому происхождению типы плацент (Kardong, 2012, с. 193). Таким образом, нужно либо для каждого случая придумывать отдельный термин, либо все аналогичные структуры называть плацентой.

Живородящие растения – широко распространенное в научной и научно-популярной литературе словосочетание, впервые использованное, вероятно, Карлом Линнеем и с тех пор некорректно применяемое в большинстве случаев к различным растениям с вегетативным (клональным) размножением и отпочкованием новых клонов от листьев, стеблей, корней, луковиц, вегетативных тканей соцветий и т.д. исходного растения. Доказанные случаи облигатного прорастания семян внутри плодов материнского растения известны лишь у представителей отдельных, не родственных родов растений (из сем. Avicenniaceae, Arecaceae, Cymodoceaceae, Myrsinaceae, Pellicieraceae, Plumbaginaceae, Rhizophoraceae), образующих экологические сообщества мангровых зарослей (Батыгина и др., 2006). Однако применение термина “живорождение” даже по отношению к этим случаям сопряжено с некоторой двусмысленностью, поскольку у высших растений, а также водорослей и грибов отсутствует само явление яйцекладки (выведение яйцеклеток во внешнюю среду), которому можно было бы противопоставить живорождение. Нет у растений и такого этапа онтогенеза, как развитие эмбриона внутри яйца (оболочки яйцеклетки). Более того, гаметы многоклеточных растений (а также грибов) образуются в результате митоза, а не мейоза (как у животных). При этом у водорослей, грибов и высших растений оогамета (яйцеклетка) прорастает в спорофит, не отделяясь от гаметофита. Семена голосеменных и покрытосеменных растений – это уже сложные многоклеточные структуры, сочетающие в себе ткани разного онтогенетического происхождения, в то время как яйцо животных исходно представляет собой гамету, образовавшуюся в результате мейоза, то есть гаплоидное одноклеточное образование, которое выводится во внешнюю среду или начинает развиваться на месте происхождения. Учитывая такую ботаническую специфику полового размножения, правильнее называть растительные организмы, обладающие оогамией, спородящими и/или семяродящими, а термин “живорождение” употреблять только по отношению к животным, как, собственно, и делал сам автор термина, то есть Аристотель, понимавший живорождение как противоположность яйцекладке.

Вегетативное живорождение или **вегетативная вивипария** – парадоксальный термин, применяемый рядом ботаников в отношении отдельных, произвольно выбранных случаев вегетативного размножения растений (Батыгина и др., 2006). По смыслу этот термин можно было бы уподобить выражениям “немасляное масло” или “твердая жидкость”, поскольку при вегетативном размножении отсутствует сам факт рождения нового организма, то есть возникновение его из яйцеклетки, зиготы или хотя бы из споры. Следуя этому вольному подходу к терминологии, вивипарией можно было бы называть по желанию также и любые многочисленные и разнообразные случаи бесполого размножения у животных, грибов и даже одноклеточных организмов. Почему, например, не назвать “живорождением” появление из старого мицелия новых тел грибов, образование дочерних колоний вольвоксов, “почкование” колониальных полипов, бесполое размножение плоских червей и т.д.? В настоящей статье термин не используется, как биологически необоснованный.

Ларвальный мейоз (larval meiosis) – мейотическое деление генеративных клеток, приводящее к образованию гамет на личиночной стадии. Термин был предложен мною (Gavrilov-Zimin et al., 2015) для описания цитогенетических механизмов размножения кокцид и тлей, но может применяться для всех педогенетических и неотенических организмов, а также для любых животных, у которых образование гамет происходит до, предусмотренного в онтогенезе, появления половых протоков и копулятивных органов. В то же время, ларвальный мейоз не во всех случаях приводит к утрате имагинальной стадии; эта стадия может сохраняться и оставаться стадией размножения.

Марзупиальность (marsupiality) – вынашивание потомства в различных полостях, образуемых наружными (эктодермальными) покровами тела. Разные по строению и гистологическому происхождению марзупии известны у ракообразных, некоторых насекомых (тараканов, кокцид), голотурий, сумчатых млекопитающих и некоторых других животных.

Матротрофия (matrotrophy) – термин, широко применяемый в отношении разнообразных случаев выкармливания родительскими особями своего потомства, как на этапе эмбрионального развития, так и в постэмбриональный период (см. Blackburn, 2015; Ostrovsky et al., 2016 и др.). Живорождение при таком подходе рассматривается как частный случай матротрофии, наряду с марзупиальностью и другими способами выкармливания несамостоятельных детенышей (личинок). При этом эволюционное происхождение живорождения и других вариантов матротрофии может быть различным.

Лецитотрофное живорождение (lecithotrophic viviparity) – часто используемый, особенно в англоязычной литературе, неудачный термин, обозначающий питание зародыша исключительно за счет желтка. По смыслу этот термин перекрыва-

ется с яйцеживорождением и в настоящей статье не используется, как избыточный.

Неотения (neoteny) – эволюционный переход к половому размножению на личиночных стадиях развития. Термин был исходно введен в научный оборот Кольманном (Kollmann, 1884) для описания размножения личинок саламандр, но в дальнейшем стал очень широко применяться в литературе по самым разным группам позвоночных и беспозвоночных животных, а также растений.

Педогенез (paedogenesis) – эволюционный переход к партеногенетическому размножению на личиночных стадиях развития. Термин был введен К. Бэром (1866) для описания репродуктивной стратегии галлиц (Diptera: Cecidomyiidae). В настоящее время широко используется в зоологической литературе.

Педоморфоз (paedomorphosis) – сохранение личиночных признаков у взрослого организма. Термин был предложен Гарстангом (Garstang, 1922, p. 97) и впоследствии сильно вульгаризировался, в результате чего это понятие часто ошибочно смешивается с педогенезом и неотенией.

Прогенез (progenesis) – младший синоним неотении. Введен в научный оборот в статье (Giard, 1887). Часто используется в литературе без ясного указания отличий от неотении (см. обсуждение этой проблемы у Ивановой-Казас, 1997, с. 1245).

Псевдоплацентарное живорождение (pseudoplacental viviparity) – см. выше комментарии к термину “плацентарное живорождение”.

Псевдоживорождение (pseudoviviparity) – под этим термином предлагалось (см. Blackburn, 2015 и др.) понимать разнообразные случаи вынашивания потомства в полостях тела, не связанных с репродуктивной системой: в ротовой или брюшной полостях, в специальной кожаной или кутикулярной сумке (марзупии). На мой взгляд, термин является неудачным и избыточным, поскольку перекрывается с термином “матротрофия” и объединяет разные по своей биологической сути и эволюционному происхождению явления.

Яйцеживорождение (ovoviviparity) – способ отрождения потомства, при котором развитие зародыша полностью или частично проходит внутри тела матери, но не сопровождается получением от материнского организма питательных веществ, а осуществляется за счет имеющихся в яйце запасов желтка. При **полном яйцеживорождении** (complete ovoviviparity) эмбриогенез завершается внутри материнского организма, тогда, как при **неполном яйцеживорождении** (incomplete ovoviviparity) яйцо откладывается во внешнюю среду на разных промежуточных стадиях эмбрионального развития (см., например, Gavrilov-Zimin, 2018, 2021). **Факультативное яйцеживорождение** характеризуется необязательностью задержки дробящегося яйца в половых путях самки; такая задержка может возникать в связи с разнообразными случайными физиологическими и климатическими обстоятельствами у отдельных особей или отдельных популяций яйцекладущего вида (см., например, Захваткин, 1966; Трапезникова, Гаврилов, 2008). Напротив, облигатное яйцеживорождение обычно является таксономическим признаком, характеризующим в целом некий вид или таксоны более высокого ранга (Gavrilov-Zimin, 2018, 2021). В ряде случаев провести границу между яйцеживорождением и живорождением бывает затруднительно в силу необходимости проведения сложных эмбриологических и анатомических исследований или по причине сочетания у одного и того же вида разных вариантов задержки потомства внутри тела материнского организма. Ниже, когда конкретный вариант живорождения или яйцеживорождения не установлен или же не имеет принципиального значения для дискуссии я буду употреблять термин “(яйце)живорождение” с соответствующими скобками.

Яйцерождение или **яйцекладка** (oviparity or oviposition) – откладка яйцеклеток (гамет) или покрытых дополнительными оболочками яиц во внешнюю, по отношению к организму, среду на стадии, предшествующей эмбриональному развитию. Такая репродуктивная стратегия характерна для подавляющего большинства групп животных (Иванова-Казас, 1975, 1977, 1978а, б, 1979, 1981, 1995).

В научной литературе фигурирует также ряд других терминов, прямо или косвенно относящихся к теме живорождения, но не имеющих значения для обсуждения общетеоретических проблем. Все эти термины с легкостью могут быть найдены заинтересованным читателем в основных обзорных работах: (Батыгина и др., 2006; Wourms, 1994; Meier et al., 1999; Blackburn, 2015; Ostrovsky et al., 2016 и др.).

ТЕОРИЯ ЖИВОРОЖДЕНИЯ

В отличие от многих других общебиологических проблем, теоретическая база представлений о живорождении и сходных вариантах репродуктивной стратегии остается разработанной весьма слабо. До сих пор нет общей теории и однозначных ответов на фундаментальные вопросы об эволюционном значении живорождения, причинах его спорадического появления у отдельных таксономических групп, обратимости/необратимости в ходе филогенеза, таксономическом значении и т.д. В приведенном ниже обсуждении я попытаюсь предложить небанальные ответы на эти вопросы и представить имеющуюся в моем распоряжении аргументацию.

Столетиями из статьи в статью в литературе по живородящим организмам повторялись и про-

должаются по сей день попытки напрямую увязать возникновение живорождения с теми или иными экологическими причинами: холодным или жарким климатом, хорошим или плохим питанием, мелководным или глубоководным образом жизни и т.д. (см. обзоры таких представлений у: Батыгина и др., 2006; Hagan, 1951; Sellier, 1955; Wourms, 1994; Pyron, Burbrink, 2013). Однако такому подходу противоречит тот очевидный и общеизвестный факт, что в любой из живородящих групп организмов есть виды, как близкие по своим экологическим особенностям, так и весьма далекие. В то же время не вызывают сомнений многочисленные факты непродолжительной факультативной задержки яиц в половых путях самки в результате воздействия разнообразных случайных причин, таких, как резкое похолодание, затопление, отсутствие подходящего места для яйцекладки, болезнь или преждевременная смерть и т.п. (см. выше раздел Терминология – факультативное яйцеживорождение).

Столь же удивительны непрекращающиеся многие десятилетия попытки объяснять живорождение в рамках абстрактных экологических понятий о r- и K-стратегиях (см., например, Wourms, 1994, p. 553; Vreysen et al., 2013), хотя живорождение само по себе никак не влияет ни на скорость размножения, ни на скорость освоения среды обитания, ни на продолжительность жизни. Бессмысленность дискуссии на эту тему можно проиллюстрировать простым вопросом: к какой стратегии в рамках r- и K-отбора нужно отнести живородящих слонов, мышей, тлей, мух или яйцекладущих черепах и пингвинов?

Со второй половины XX в. стали популярными количественные методы изучения репродуктивной биологии, выражающиеся в подсчетах “энергетики размножения” и “инвестирования в потомство” (см., например, обзор: Касьянов, 1989; а также: Wourms, 1994; Webb et al., 2006). Разумеется, такие расчеты возможны лишь для единичных, наиболее массовых и хорошо изученных видов, но никак не для высших таксонов и крупных филогенетических линий. На мой взгляд, совокупная ценность таких изысканий для понимания эволюции репродуктивной сферы крайне незначительна, поскольку они никак не объясняют (и не могут в принципе объяснить), почему одному виду (роду, семейству и т.д.) нужно больше “инвестировать” в потомство, а другому, близкородственному и живущему в таких же экологических условиях, – меньше. Кроме того, “энергетические затраты” на размножение сильнейшим образом варьируют индивидуально, в зависимости от возраста, пола, занимаемой части ареала и т.д. (см. Касьянов, 1989, с. 107–114).

Доминирующей по сей день в научной, учебной и популярной литературе остается идея о том, что живорождение эволюционно выигрышно, высоко адаптивно и достигает наивысшего своего развития у плацентарных млекопитающих (см., например, Иванова-Казас, 1995, с. 294; Батыгина и др., 2006; Wourms, 1994; Ostrovsky et al., 2016). По сути дела, это все та же, 2400-летней давности идея Аристотеля о “совершенных” животных, рождающих себе подобных. Но Аристотель не мог знать того, что прекрасно известно современным биологам, а именно то, что млекопитающие – это очень уязвимая по отношению к внешним факторам среды и очень скромная по числу видов группа (всего лишь около 6000 в современной мировой фауне и около 15000 уже вымерших за предыдущие эпохи), небольшая даже в сравнении с другими позвоночными, коих известно многие десятки тысяч современных видов, и подавляющее их большинство – яйцекладущие. Если же приблизительно оценить общее число живородящих (и яйцеживородящих) видов животных, то это составит, в лучшем случае, лишь несколько процентов от более чем полутора миллиона всех описанных на планете видов Animalia (см., например, табл. 1 в статье Ostrovsky et al., 2016 и мой обзор ниже). При этом ежегодный существенный прирост числа открываемых в природе новых для науки видов происходит в основном за счет яйцекладущих беспозвоночных (прежде всего, насекомых), а небольшое увеличение числа новых видов позвоночных – за счет преимущественно яйцекладущих костных рыб. Общеизвестно и показано на множестве примеров, что целые научные направления тысячелетиями находились “в плену” у Аристотеля, не смея преодолеть его даже явно ошибочных умозаключений. Но все же такое положение дел было характерно, в основном, для средневековой и ренессансной науки, точечно сохранялось кое-где в науке XVIII–XIX вв. Кажется, что в современной литературе никто не обращал внимания на то, что широко распространенные ныне и противоречащие фактам взгляды на значение живорождения – это своего рода “ментальный реликт”, возможно, одно из последних заблуждений великого античного философа, дожившее в науке до наших дней.

Столь затянувшееся отсутствие прогресса в понимании эволюции живорождения, на мой взгляд, объясняется тем, что ее постоянно пытались изучать и объяснять не с начала филогенетического древа (с низших беспозвоночных), а с конца (с высших позвоночных). При этом обычно руководствовались данными, полученными на какой-либо одной из живородящих групп, без понимания того, что происходит во всех остальных группах. В этой связи очень важную позитивную роль в прояснении общей картины живорождения в природе сыграли многократно цитируемые в настоящей статье фундаментальные обобщения российских зоологов и эмбриологов – специали-

стов по беспозвоночным животным (в том числе самым архаичным) – О.М. Ивановой-Казас, А.Н. Островского и А.В. Ересковского.

Однако принципиально новый подход к пониманию эволюционного значения живорождения обозначился в работах французского энтомолога Жака Карайона (Jacques Carayon, 1916–1997), который впервые стал говорить о живорождении не как об эволюционном успехе, а как о побочном следствии партеногенеза и/или изменении места оплодотворения – с эктодермальных частей половой системы на глубинные, мезодермальные, вплоть до внутривителлярного оплодотворения (Carayon, 1961), что происходит, например, при так называемом травматическом оплодотворении (см. ниже). Действительно, яйцо может начать развиваться внутри тела матери лишь после того, как оно будет оплодотворено, или в том случае, если оплодотворение не требуется вовсе. И если это развитие начинается уже в гонадах, то, даже при обычной скорости прохождения яйца по половым путям, оно до откладки успеет пройти ряд стадий эмбрионального развития. Именно такая ситуация имеет место в случае многочисленных вариаций неполного яйцеживорождения. Некоторые другие авторы (см., например, Островский, 2009; Willey, 1898; Meier et al., 1999; Köhler et al., 2004; Blackburn, 1998, 2015 и др.) отмечали ту или иную корреляцию между живорождением и аберрациями в репродуктивной сфере отдельных групп животных, не развивая, однако, этого направления и не анализируя аналогичные связи в других живородящих группах.

Мною в ряде публикаций (Гаврилов, 2009; Gavrilov-Zimin, 2018, 2021) и в докторской диссертации (Гаврилов-Зимин, 2017), посвященных паранеоптерным насекомым (Paraneoptera), был предложен подход к живорождению как к реализации запасного пути эволюционного развития. Этот путь становится актуальным лишь в тех случаях, когда по разным причинам откладка яиц становится невозможной или плохо совместимой с новоприобретенными в ходе эволюции морфоанатомическими и/или физиологическими особенностями. Такие новоприобретения в разных группах могут быть самыми разными; общее у них лишь то, что они побочно нарушают нормальное функционирование доставшейся от предков репродуктивной системы. Наиболее частыми причинами перехода к живорождению являются различные варианты педогенеза и неотении, при которых размножающаяся личинка лишена имагинальных структур, ответственных за быстрое прохождение яиц по половым путям и их откладку во внешнюю среду (рис. 1). Цитогенетически педогенез и неотения обусловлены ларвальным мейозом (см. раздел Терминология), то есть образованием гамет до того, как сформировались имагинальные половые органы. Если при таком мейозе имагинальная стадия сохраняется и остается стадией размножения, а образовавшиеся в личинке яйцеклетки, не дождавшись оплодотворения, начинают развиваться партеногенетически, то яйцеживорождение становится неизбежным даже при наличии полностью развитых половых органов. С другой стороны, важно отметить, что педогенез и неотения не во всех случаях связаны с недоразвитием половых протоков, копулятивных и яйцекладных органов. Если эти протоки и органы имеются уже на личиночных стадиях (как, например, у аксолотлей, Trauth et al., 1994), то выпадение из онтогенеза взрослой стадии не препятствует нормальной яйцекладке. Во многих случаях причинами изменения репродуктивной стратегии оказываются также и не связанные с педогенезом простые утраты и/или резкие структурно-функциональные изменения в репродуктивной системе, побочно исключающие ее дальнейшее нормальное функционирование в режиме яйцекладки. Например, такая ситуация неизбежно возникает в связи с переходом от внешнего оплодотворения к внутреннему, в частности, при переходе первичноводных организмов к наземному образу жизни. Наружное оплодотворение и откладка незащищенных от высыхания и лишенных желтка (алецитальных) яйцеклеток во внешнюю среду становятся при этом невозможными (см. подробнее ниже) до тех пор, пока не появятся специализированные железы и половые протоки, обеспечивающие откладку яйца, наполнение его желтком и покрытие защитными оболочками.

Живорождение по очевидным объективным причинам сопряжено с сокращением числа потомков, соответствующим уменьшением интервала наследственной изменчивости и возможностей для естественного отбора. Для сравнения рассмотрим банальную эволюционную ситуацию, при которой из тысяч яиц, отложенных самкой, выживают лишь небольшое количество этих яиц или последующих стадий развития. В противоположность этому представим себе ситуацию, в которой из всего лишь двух–трех рожденных детенышей выживает один или даже все. Понятно, что в последнем случае изменчивость и отбор сведены к минимуму и неизбежная расплата за это – сниженное биологическое разнообразие, которое наблюдается во всех таксонах, “скатившихся на рельсы” живорождения (см. обзор ниже). Отдельные, легко объяснимые исключения, в частности, случаи, связанные с производством большого количества потомков некоторыми живородящими группами беспозвоночных животных, только подтверждают это правило и будут обсуждаться в конце статьи. Кроме того, само по себе обычное сокращение числа потомков при живорождении (без последующей родительской заботы) отнюдь не подразумевает однозначно бóльшую выживае-

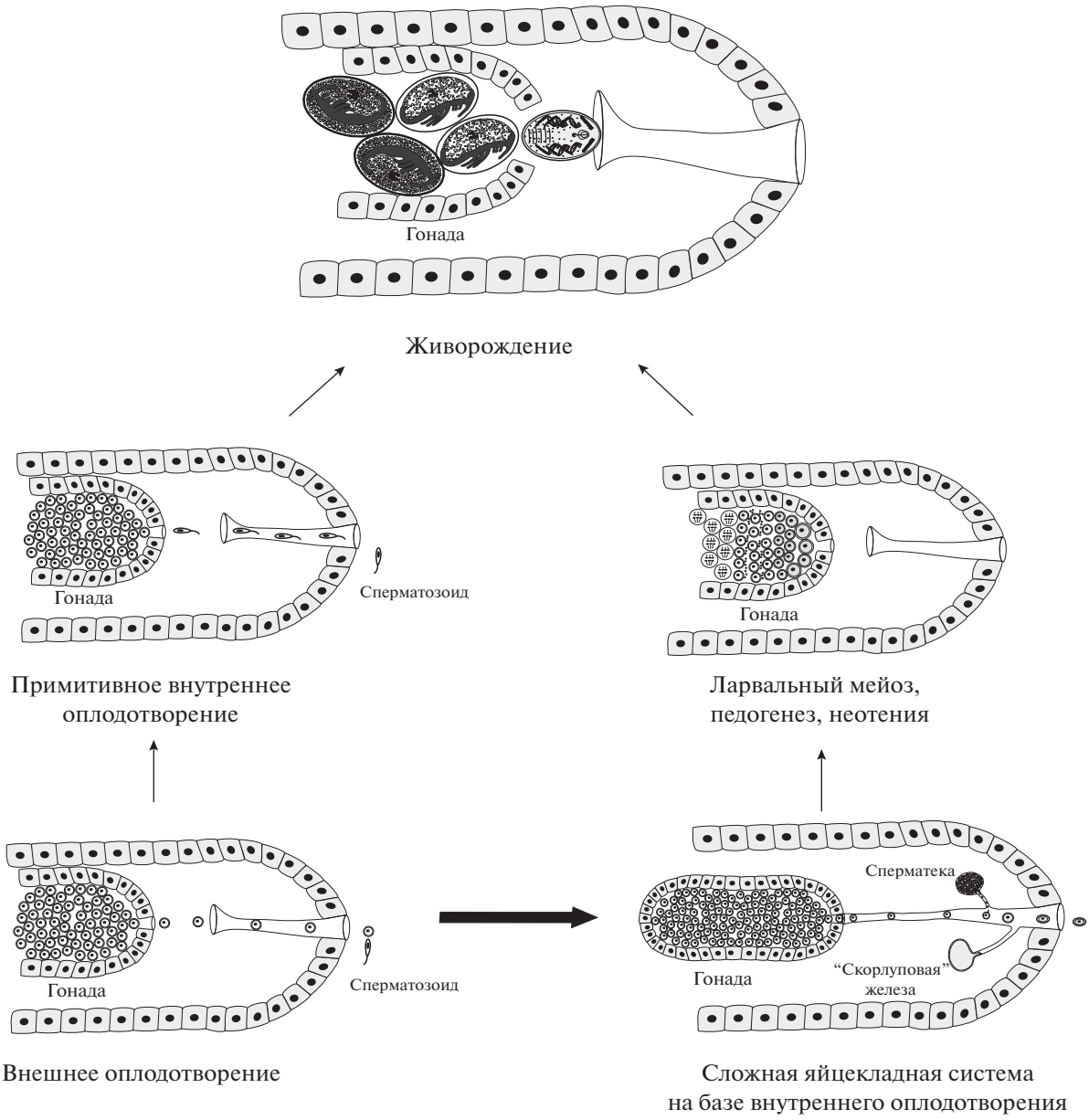

Рис. 1. Схема основных вариантов эволюционного перехода к живорождению у билатеральных животных (Bilateria).

мость этого потомства ни в относительном, ни, тем более, в абсолютном выражении в сравнении с родственными яйцекладущими группами. Живородящие же группы (а это, как правило, отдельные рода, реже семейства и очень редко целиком таксоны более высоких рангов) характеризуются относительно небольшим числом видов (максимум 6000) и, как правило (за редчайшим исключением), однообразной морфологией и внутренним строением. Чрезвычайно важным обстоятельством мне представляется также и то, что при живорождении действию естественного отбора по отношению к факторам внешней среды подвержены только постэмбриональные или даже только имагинальные стадии, а не целиком все стадии онтогенеза, как при нормальной яйцекладке. Таким образом, переход к живорождению сам по себе явно невыгоден с эволюционной точки зрения. При этом, разумеется, **в силу мозаичности эволюции (гетеробатмии), регрессивные и неадаптивные признаки вполне могут сочетаться в организме с прогрессивными, обеспечивающими выживание группы**. В настоящей статье нет возможности перечислять и обсуждать многочисленные случаи появления и сохранения неадаптивных признаков в эволюции организмов. Ограничусь лишь наиболее известными и очевидными примерами, непосредственно относящимися к

обсуждаемой теме. Вряд ли кто-то станет настаивать на адаптивности таких свойств, как чрезвычайно болезненный родовой процесс у *Homo sapiens*, сопровождающийся частой смертью матери и ребенка, а также болезненные менструации у приматов и некоторых других млекопитающих. По крайней мере в отношении первого свойства хорошо известно, что оно является всего лишь побочным следствием перехода к прямохождению, изменения в строении таза и одновременного увеличения объема головного мозга (Washburn, 1960).

Попробуем в рамках обозначенного подхода проанализировать возникновение живорождения (и яйцеживорождения) в крупнейших филогенетических линиях многоклеточных организмов. При этом рассмотрении я намеренно буду избегать наиболее дискуссионных вопросов, касающихся филогенетического положения ряда мелких примитивных групп беспозвоночных животных, поскольку филогения этих групп и особенности их репродуктивной биологии не предоставляют каких-либо дополнительных аргументов или контраргументов для обсуждаемых теоретических закономерностей. В целом, я следую ниже классификационной схеме, используемой в одном из самых известных современных руководств по зоологии беспозвоночных – двухтомном издании под редакцией Вестхайде и Ригера (немецкий оригинал: Westheide, Rieger, 2004 и русский перевод: Зоология ..., 2008). В отличие от более поздних статей (например, Dunn et al., 2014), так или иначе рассматривающих общий филогенез животных, это фундаментальное руководство отличается опорой преимущественно на легко проверяемые и хорошо изученные фенотипические признаки организмов. В то же время многочисленные “молекулярные” кладограммы представляют собой схемы, которые не могут быть мною проверены. Более того, “молекулярный” кладизм как методический подход базируется на недоказуемом и антиэволюционном догмате об одинаковой скорости накопления мутаций в одинаковых генах различных организмов (см., например, дискуссию у Клюге, 2020, с. 38–40). Для структурирования текста выделены названия параграфов, соответствующие основным этапам и направлениям эволюции животных.

Древние многоклеточные организмы. “Растительный” и “животный” пути эволюции способов размножения

Как хорошо известно, половой процесс исходно не был связан с размножением, а представлял собой просто обмен молекулами ДНК между клетками прокариот или же слияние двух гаплоидных клеток у одноклеточных эукариот. Для восстановления диплоидности возникает мейотическое деление, в результате которого образуются четыре дочерние клетки. Мейоз может происходить как непосредственно после образования диплоидной клетки (зиготы), так и существенно позднее, после многократных митотических делений. На основе исходной гаплоидной или диплоидной клетки могут возникать соответственно гаплоидные или диплоидные колонии одноклеточных организмов. Например, колонии вольвоксов (*Volvox* Linnaeus, 1758) состоят из гаплоидных клеток, а единственной диплоидной стадией жизненного цикла является зигота (Десницкий, 2021). Колониальные хоанофлагелляты (Choanoflagellata), которые обычно рассматриваются в качестве наиболее вероятных предков многоклеточных животных (Зоология ..., 2008, с. 73), к сожалению, очень плохо изучены цитогенетически, однако смена гаплоидных и диплоидных стадий известна и у них (Levin, King, 2013). У настоящих многоклеточных организмов в жизненном цикле могут преобладать гаплоидная (гаметофит) или диплоидная (спорофит) стадия или же эти стадии могут равномерно чередоваться. Уже у колониальных одноклеточных существ помимо изогамии (равенства гамет) возникает гетерогамия (различие гамет по размеру) и оогамия, при которой крупная неподвижная женская гамета (яйцеклетка) сливается с мелкой подвижной мужской гаметой (сперматозоидом) (см., например, Levin, King, 2013; Nozaki et al., 2014) и, таким образом, появляется двуполое (бисексуальное) размножение. Оогамия характерна для многих групп водорослей, некоторых грибов, всех высших растений и всех многоклеточных животных (хотя в ряде групп животных мужские гаметы также утрачивают подвижность). **Неподвижность яйцеклетки с самого начала эволюции многоклеточных организмов предопределяет “живорождение” как самый примитивный из возможных способов размножения** (рис. 2). У водорослей и грибов, обладающих оогамией, а также у всех мхов, хвощей, плаунов и папоротников оплодотворенная яйцеклетка начинает делиться митотически и прорастает в спорофит непосредственно на материнском организме (гаметофите), а у семенных растений стадия гаметофита предельно редуцирована, и спорофит следующего поколения (семя) образуется на теле спорофита предыдущего поколения. Таков, в самом общем виде, “растительный” путь эволюции репродуктивной сферы, путь, на котором не возникло способов выведения яиц (яйцеклеток) во внешнюю среду. Увеличение числа потомков на этом пути достигается за счет производства либо многочисленных спор (споророждение), либо многочисленных семян (семярождение). При этом ни спора, ни семя растений не являются аналогами яйца животных, в связи с чем возникает терминологическая проблема применимости самого термина “живорождение” по отношению

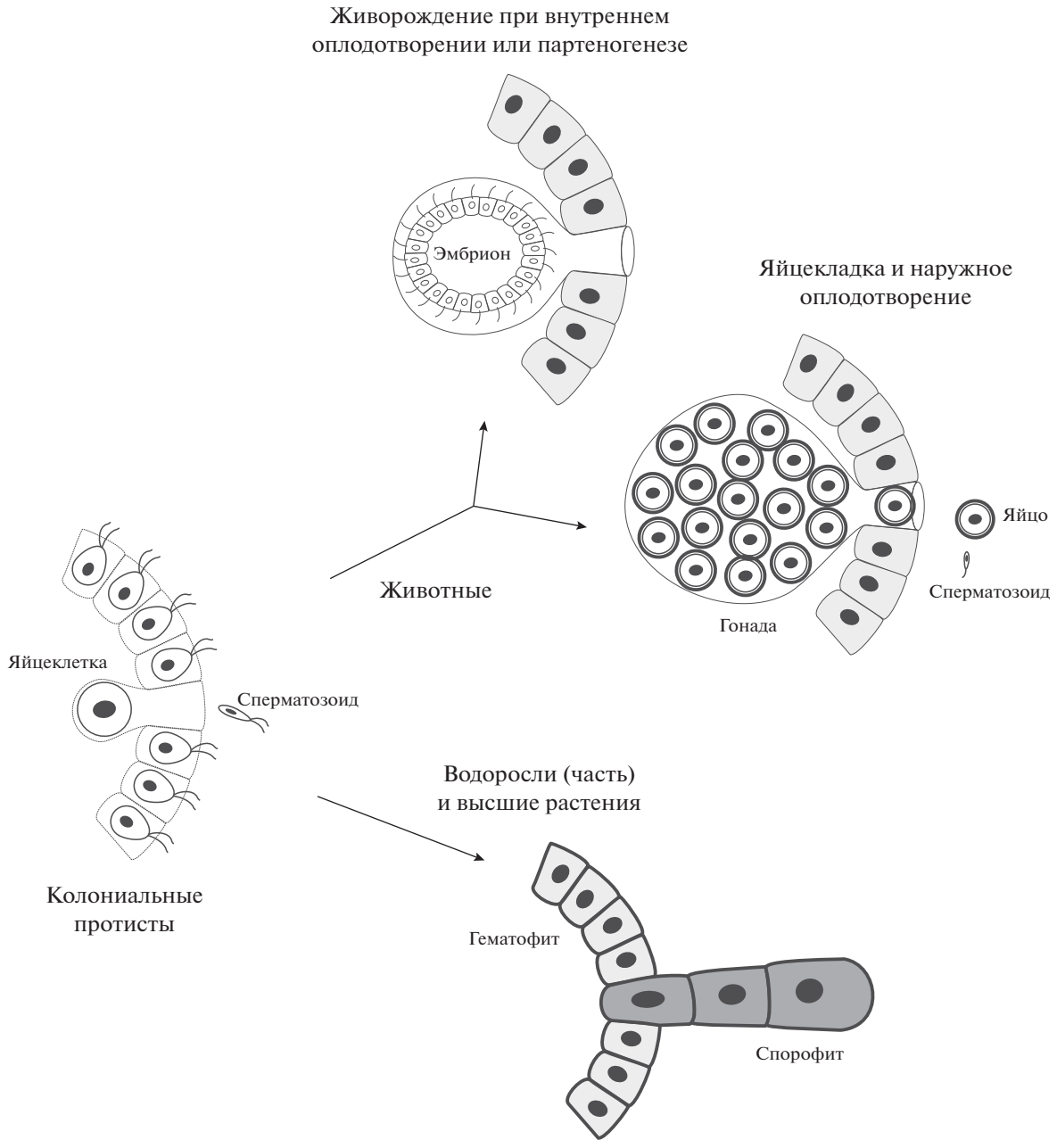

Рис. 2. Схема возникновения различных вариантов развития потомства на базе оогамии многоклеточных организмов.

к растительным организмам (см. выше раздел Терминология).

В эволюции животных стадия гаметофита изначально отсутствует и продукты мейоза являются не спорами, а непосредственно гаметами (по типу оогамии). Выведение неподвижных оплодотворенных яйцеклеток во внешнюю, по отношению к организму, среду, для колониальных одноклеточных предков животных возможно только при распаде колонии (см., например, Беклемишев, 1964, с. 328). Если отказаться от распада колонии (что необходимо для возникновения многоклеточности), то нужно “научиться” выводить тем или иным способом половые продукты наружу, причем массово и синхронно сперматозоиды и яйцеклетки. Очевидно на начальных этапах эволюции Metazoa добиться такой синхронности (например, за счет появления феромонов и мускулатуры) удалось отнюдь не всем примитивным группам организмов. Так, среди губок (Porifera) большинство изученных видов характеризуются внутренним оплодотворением с выходом спермиев в воду и их последующим проникновением внутрь тела соседних губок, где тем или иным

способом происходит слияние мужских и женских гамет. Дальнейшее развитие яиц, в силу отсутствия каких-либо половых органов или половых протоков, неизбежно осуществляется либо по типу яйцеживорождения или даже по типу примитивного плацентарного живорождения с образованием специальных эмбриональных капсул (Иванова-Казас, 1975; Ересковский, 2005; Батыгина и др., 2006; Riesgo et al., 2014; Ostrovsky et al., 2016). При этом, согласно недавним филогенетическим реконструкциям (Riesgo et al., 2014), наиболее древними из ныне живущих губок являются именно живородящие и яйцеживородящие, а все известные виды "яйцекладущих" губок произошли позднее от живородящих предков, когда, наконец, "научились" синхронно выбрасывать во внешнюю среду как мужские, так и женские гаметы и кроме того стали вырабатывать защитную коллагеновую оболочку яйца. Такая гипотеза в целом согласуется с гораздо более ранними идеями о том, что яйцерождение (яйцекладка) возникало в разных группах эволюционно "продвинутых" Demospongiae многократно и независимо (см. дискуссию у Ересковского, 2005, с. 55–59). В этих случаях выведение неподвижных яйцеклеток (часто вместе с окружающем слоем материнских клеток) технически обеспечивается за счет совершенствования регуляции потока воды, проходящего через тело, организованное по прогрессивному типу "лейкон". Подобные переходы (или возвраты) к нормальному, яйцекладному способу отрождения потомства внутри живородящих таксонов разных рангов будут в дальнейшем повторяться в истории Metazoa неоднократно (см. ниже).

Сходная эволюционная судьба постигла представителей и других примитивно организованных многоклеточных – ортонектид (Orthonectida), дициемид (Dicyemidae) и пластинчатых (Placozoa), не имеющих специализированных гонад и половых протоков. Оплодотворенные яйцеклетки этих существ развиваются непосредственно внутри материнского организма (Иванова-Казас, 1975; Зоология ..., 2008, с. 131–139; Eitel et al., 2011). Однако не вполне ясное до сих пор филогенетическое положение всех этих групп не позволяет судить о том, является ли их крайне примитивное строение (в том числе строение репродуктивной системы) исходной характеристикой или же вторичным упрощением. В любом случае, первичное отсутствие половых органов или же их вторичная утрата у указанных групп полностью укладываются в предлагаемую здесь теорию возникновения живорождения.

Иной путь эволюции репродуктивной сферы был реализован кишечнополостными (Coelenterata), составляющими парафилетический таксон, от которого так или иначе произошли все остальные более высокоорганизованные, билатеральные животные (Bilateria) (см. Малахов, 2004; Зоология ..., 2008, с. 141). У кишечнополостных появляются примитивные гонады и мускулатура, в частности мускульный кишечник/желудок, через который выводятся наружу половые продукты. У некоторых гребневиков (Ctenophora) появляются даже специализированные половые протоки и семяприемники (Беклемишев, 1964, с. 334). В результате, как среди стрекающих кишечнополостных (Cnidaria), так и среди гребневиков (Ctenophora) у абсолютного большинства видов преобладает наружное оплодотворение с развитием яиц во внешней среде (в воде), и лишь для немногих видов характерно живорождение или яйцеживорождение в специальных выводковых сумках (Беклемишев, 1964; Иванова-Казас, 1975; Ostrovsky et al., 2016).

Билатеральные животные (Bilateria), кроме членистоногих и вторичноротых

Самыми примитивными билатеральными животными считаются плоские черви (Plathelminthes), большинство которых составляют паразитические организмы и лишь около четверти видов относятся к парафилетической группе свободноживущих "ресничных" червей (Turbellaria), которые, несомненно, более архаичны (Зоология ..., 2008, с. 230–231). Женская половая система у различных Turbellaria проделывает очень значительную эволюцию. У примитивных ксенотурбеллярий (Xenoturbellida) нет еще никаких половых органов, ни мужских, ни женских. Оогонии и сперматогонии диффузно расположены в периферической паренхиме, а оплодотворенные яйца начинают развиваться внутри тела материнской особи и затем выводятся наружу через рот (Беклемишев, 1964, с. 334; Westblad, 1949; Israelsson, Budd, 2005). У бескишечных турбеллярий (Acoela) наблюдаются все этапы эволюционного перехода от диффузно расположенных оогониев до парных компактных яичников, но специализированные женские половые протоки еще отсутствуют и яйца выводятся либо через рот, либо через разрыв наружного эпителия. У более высокоразвитых турбеллярий (Rhabditophora) развиваются сложные специализированные протоки для выведения яиц, и появляется разделение гонады на гермарий и вителлярий (Беклемишев, 1964, с. 335–343). В результате такой эволюции большинство свободноживущих плоских червей являются яйцекладущими организмами. Живорождение и яйцеживорождение встречается, главным образом, у паразитических плоских червей Digenea, Monogenea и Cestoda (Иванова-Казас, 1975; Ostrovsky et al., 2016). У дигенетических сосальщиков (Digenea) в сложном жизненном цикле чередуются яйцекладущее поколение (мариты), достигающее полного морфологического развития,

и педогенетические живородящие поколения (спороцисты и редии), у которых отсутствуют органы имагинальной половой системы (Иванова-Казас, 1975, 1997). У моногеней (Monogenea) и цестод (Cestoda) спорадические случаи (яйце)живорождения, очевидно, связаны с существенными редукциями и аберрациями женской половой системы, как, например, у хорошо изученных моногенетических сосальщиков рода *Gyrodactylus* Nordmann, 1832 (см. обзор у Ивановой-Казас, 1975, с. 249–252).

У немертин (Nemertea) примеры живородящих и яйцеживородящих видов единичны (Ostrovsky et al., 2016) и связаны с переходами к внутреннему оплодотворению, а среди гнатостомулид (Gnathostomulida), сипункулид (Sipunculida) и эхиурид (Echiurida), насколько мне известно, таких видов нет вовсе.

В огромном по числу современных видов (более 80000) и чрезвычайно разнообразном во всех отношениях типе моллюсков (Mollusca) отдельные яйцеживородящие (облигатно и факультативно) рода и виды встречаются лишь как исключения (Tompa, 1979; Köhler et al., 2004). Важно отметить, что последние цитируемые авторы связывают возникновение яйцеживорождения (по крайней мере у специально изученных ими пресноводных гастропод) с утратой личиночной стадии развития, соответствующим увеличением размера яиц и неизбежным уменьшением их количества. Эта корреляция, как будет продемонстрировано ниже, прослеживается и во многих других группах животных со сложно устроенной половой системой. Подавляющее же большинство моллюсков являются яйцекладущими организмами, причем производство выметываемых в воду яйцеклеток достигает у многих видов гигантских значений – десятков и даже сотен миллионов яиц (Касьянов, 1989, с. 106).

Среди первичнополостных червей (Nemathelminthes), возможно представляющих собой полифилетическую группу и традиционно объединяющих гастротрих (Gastrotricha), нематод (Nematoda), волосатиков (Nematomorpha), коловраток (Rotatoria), скребней (Acanthocephala), приапулид (Priapulida), лорицифер (Loriciferа) и киноринх (Kinorhyncha), примеры живорождения встречаются как редкие исключения у отдельных родов и видов нематод, лорицифер, гастротрих и коловраток (Иванова-Казас, 1975; Ostrovsky et al., 2016), тогда как у скребней, наоборот, живорождение является общим правилом. Эта последняя небольшая (около 1400 видов), морфологически однообразная, группа полностью паразитических организмов характеризуется уникальной аномалией женской репродуктивной системы. Яичники еще на личиночной стадии распадаются на “яйцевые комки”, которые затем плавают в брюшном мешке или в полости тела. Вход в матку начинается так называемым маточным колоколом, который, ритмично сокращаясь, пропускает через узкий просвет только яйца веретеновидной формы, содержащие полностью развитых личинок, тогда как яйцевые комки и яйца, находящиеся на более ранних стадиях развития, обладают округлой формой и не могут пройти через отверстие маточного колокола (Зоология ..., 2008, с. 750–751). Ясно, что при столь аберрантном строении и функционировании половой системы нормальная откладка яиц полностью исключена.

Среди тентакулят (Tentaculata) живорождение и яйцеживорождение обнаружено у многих видов мшанок (Bryozoa), тогда как форониды (Phoronida) и плеченогие (Brachiopoda) характеризуются откладкой неэмбрионизированных яиц во внешнюю среду, хотя встречаются и отдельные случаи вынашивания эмбрионов в мантийной полости или в лофофоре (Батыгина и др., 2006; Ostrovsky et al., 2016). Живорождение (и яйцеживорождение) у мшанок довольно хорошо изучено и известно во всех трех классах (Островский, 2009; Ostrovsky et al., 2016). Базовая причина такой “склонности” мшанок к живорождению, по моему мнению, заключается в их радикальном метаморфозе, “самом разрушительном, какой только известен у животных, так как от личинки (оозооида) остаются лишь стенки тела, на основе которых путем почкования развивается новое поколение” (Иванова-Казас, 1977, с. 239). У Вестхайде и Ригера (Зоология..., 2008, с. 356) это почкование даже названо “неотеническим”, несмотря на всю спорность применения этого термина к бесполому размножению. Вследствие такого метаморфоза у взрослых мшанок отсутствуют целые системы органов, которые имеются у взрослых особей более архаичных тентакулят – форонид и плеченогих. В частности, обе эти группы характеризуются наличием метанефридиев, через которые осуществляется вывод гамет в наружную среду. У мшанок нефридии утрачены, в результате чего они по характеру организации своей репродуктивной сферы фактически возвращаются на уровень примитивных Metazoa, со всеми вытекающими отсюда последствиями (см. выше). При этом важно отметить, что более архаичные классы современных мшанок, Phylactolaemata и Stenolaemata (см., например, обсуждение филогении у Taylor, Waeschenbach, 2015, а также Ostrovsky et al., 2016), представлен исключительно живородящими организмами, тогда как яйцекладущие виды встречаются в более “продвинутом” классе Gymnolaemata; выход женских гамет при этом происходит через “целомическую пору”, которая, вероятно, гомологична утраченному нефридию.

Напротив, у камптозой (Kamptozoa или Entoprocta) – небольшой группы, сходной с мшанка-

ми по своей морфологии и образу жизни, гонады обладают половыми протоками, через которые яйца выводятся во внешнюю среду – в полость атриума и там прикрепляются к его стенке или даже развиваются в специальных "выводковых карманах" (Зоология ..., 2008, с. 354; Nielsen, 1971). Таким образом, у большинства камптозой речь идет о вынашивании потомства в сумках, сходных с марзупиями некоторых других животных (см. ниже), а не о живорождении. Единичные сообщения о развитии яиц непосредственно внутри яичника нескольких видов камптозой (Иванова-Казас, 1977, с. 270) нуждаются в дополнительных исследованиях.

Кольчатые черви (Annelida) начали свой эволюционный путь с выбрасывания гамет в воду и наружного оплодотворения; это способ размножения сохраняется по сей день у большинства многощетинковых червей (Polychaeta), причем самки некоторых видов выметывают сотни тысяч яйцеклеток (Иванова-Казас, 1977, с. 23; Зоология ..., 2008, с. 387). Малощетинковые или поясковые черви (Clitellata) характеризуются существенно более сложной половой системой и относительно небольшим количеством откладываемых крупных яиц, что вероятно связано с утратой личиночной стадии в онтогенезе. Примеры живородящих и яйцеживородящих видов среди Polychaeta и Clitellata единичны и встречаются спорадически в разных семействах (Иванова-Казас, 1977; Ostrovsky et al., 2016).

Членистоногие (Arthropoda), кроме насекомых

Крупнейшая группа живых организмов на нашей планете – членистоногие (Arthropoda *s.l.*), насчитывающая более 1 000 000 видов и составляющая более ¾ всего разнообразия известных животных (а по многим оценкам до 10 млн и 90%), убедительнейшим образом демонстрирует огромное эволюционное преимущество яйцекладного способа размножения над всеми иными. Живородящие (яйцеживородящие) группы среди членистоногих составляют редкие исключения и суммарно объединяют не более 1% их видового разнообразия.

Так, маленькая (около 200 видов) архаичная группа членистоногих – онихофоры (Onychophora) объединяет преимущественно яйцеживородящие и живородящие виды, тогда как немногие примеры современных яйцекладущих видов рассматриваются как возникшие вторично от живородящих предков (Mayer et al., 2015; Treffkorn et al., 2019). Этот современный подход полностью согласуется со взглядами эмбриологов XIX в. (см. дискуссию у Willey, 1898, p. 34–35), которые предполагали, что живорождение у онихофор возникло в связи с переходом их предков к наземному образу жизни, при котором наружное оплодотворение и откладка незащищенных от высыхания алецитальных яйцеклеток в внешнюю среду оказались невозможны, а личиночная стадия утрачена. В результате эмбриональное развитие стало вынужденно проходить с задержкой внутри половых путей материнского организма. По мере адаптации к сухопутному образу жизни в ряде филогенетических линий онихофор произошел переход к откладке богатых желтком яиц, покрытых прочной скорлупой, защищающей от высыхания, и даже появился яйцеклад. Со своей стороны, я могу добавить, что, вероятно, переход к наземному образу жизни случился у онихофор относительно недавно, поскольку почти все известные вымершие онихофоры – морские животные, а все современные онихофоры обитают исключительно во влажных тропических/субтропических условиях и ведут ночной образ жизни. О все еще слабой приспособленности к жизни на суше свидетельствуют также чрезвычайно тонкая кутикула и открытые отверстия трахей. В свете всего сказанного логично предположить, что прогрессивная эволюция наземных онихофор идет сейчас и будет идти в дальнейшем именно по пути отказа от живорождения в пользу полноценной "сухопутной" яйцекладки.

У тихоходок (Tardigrada), еще одной небольшой группы примитивных членистоногих, живородящих или яйцеживородящих видов не известно вовсе.

Среди хелицеровых (Chelicerata), насчитывающих более 100 000 современных видов, подавляющее большинство (98%) являются яйцекладущими. Так, мечехвосты (Xiphosura), морские пауки (Pantopoda), сухопутные пауки (Araneae), телифоны (Uropygi), фрины (Amblypygi), сенокосцы (Opiliones), сольпуги (Solifugae) и рицинулеи (Ricinulei) – полностью яйцекладущие группы. Единичные примеры яйцеживорождения встречаются у клещей (Acari) (Иванова-Казас, 1979; Ostrovsky et al., 2016). Псевдоскорпионы (Pseudoscorpiones) вынашивают отложенные яйца в наружной выводковой сумке, секретируемой железами половой камеры, то есть не являются живородящими, вопреки расхожему мнению. Настоящее живорождение и яйцеживорождение характерны лишь для настоящих скорпионов (Scorpiones) (см., например, Warburg, 2012), которые насчитывают около 2400 современных видов и считаются самыми архаичными из всех наземных хелицеровых (Зоология ..., 2008, с. 475). Вероятно, (яйце)живорождение скорпионов, как и ряда других групп исходно водных животных, возникло при выходе на сушу, вследствие невозможности откладки алецитальных яйцеклеток во внешнюю среду, перехода к внутреннему оплодотворению и утраты личиночной стадии.

Подавляющее большинство ракообразных (Crustacea, более 70000 современных видов) относятся к яйцекладущим животным, хотя нередко встречается вынашивание потомства в выводковых сумках различного строения и иные формы заботы о потомстве. Примеры (яйце)живородящих ракоообразных единичны (Klapow, 1970). В то же время, яйцеживорождение характерно для пятиусток (Pentastomida) – маленькой (около 100 видов) группы паразитических организмов, гипотетически относящихся к ракообразным (Зоология ..., 2008, с. 548). Однако сильнейшая редукция систем органов у этих животных не позволяет в настоящее время однозначно судить об их происхождении и родственных связях, а соответственно и о путях возникновения их яйцеживорождения.

У многоножек (Myriapoda) каких-либо примеров живорождения или яйцеживорождения неизвестно.

Насекомые (Insecta)

Среди насекомых (Insecta *sensu* Hexapoda), как и среди беспозвоночных в целом, общее число живородящих и яйцеживородящих видов не превышает 1%. При этом первичнобескрылые насекомые (Apterygota) – предковая (парафилетическая) группа по отношению ко всем остальным (крылатым) насекомым, демонстрируют исключительно яйцекладущий способ размножения. Это важное обстоятельство, а также и то, что гипотетические предки насекомых – ракообразные и многоножки, в ходе своей адаптации к жизни на суше, сумели избежать живородящего пути развития, позволяет уверенно говорить о первичности именно яйцекладности у всего класса Insecta. Очевидно, такое благоприятное развитие событий было связано с тем, что внутреннее оплодотворение и развитые половые протоки появились уже у полностью водных ракообразных, многие из которых к тому же откладывают устойчивые к высыханию яйца, покрытые плотной оболочкой (Зоология ..., 2008, с. 516–599). Дальнейшая эволюция репродуктивной сферы насекомых проходила по пути постоянного усложнения внешних и внутренних половых органов, препятствующих преждевременному оплодотворению яиц и их развитию внутри половых путей самки. Разделение овариол на гермарий и вителлярий, появление амниона и сложных наружных оболочек яйца, развитие разнообразных придаточных желез в яйцеводах, сложно устроенные сперматеки, чрезвычайно разнообразные и затейливо устроенные копулятивные аппараты, а также яйцеклады – все эти структурные новообразования необходимы для того, чтобы откладывать во внешнюю среду большое количество защищенных, богатых желтком яиц до начала их эмбрионального развития. Все изученные случаи живорождения (яйцеживорождения) насекомых сопряжены со значительными аберрациями половой системы, как правило, обусловленными ларвальным мейозом, педогенезом, неотенией, травматическим оплодотворением и другими отклонениями.

Так, среди древнекрылых насекомых (Palaeoptera) живорождение неизвестно, а яйцеживорождение достоверно обнаружено лишь у некоторых видов поденок (Ephemeroptera) из трех родов сем. Baetidae: *Callibaetis* Eaton, 1881, *Cloeon* Leach, 1815, *Procloeon* Matsumura, 1931 (Kluge, 2016) и одного вида из сем. Leptophlebiidae – *Thraulodes viviparus* Kluge, 2020. Примечательно, что специальные (в том числе экспериментальные) исследования репродуктивной биологии отдельных видов яйцеживородящих поденок показали факультативный характер их яйцеживорождения, коррелирующий с аномальным соотношением полов (8 самок на 1 самца) в популяциях (Edmunds, 1945) и факультативным партеногенезом (Harker, 1997). Более ранние работы, так же указывающие на факультативный характер яйцеживорождения поденок, анализируются у Хейгана (Hagan, 1951, p. 69–71).

У полинеоптерных насекомых (Polyneoptera) яйцеживородящие рода известны у тараканообразных (Pandictyoptera), а живородящие – у уховерток (Dermaptera). Современные Pandictyoptera демонстрируют уникальную апоморфию – их яйцеклад сильно модифицирован и скрыт во внешней генитальной камере, образованной увеличенным VII стернитом брюшка, вследствие чего откладываемые яйца оказываются заключенными в специальную белковую оболочку – оотеку (Клюге, 2020, с. 435, 438). Однако у древних вымерших тараканов (Palaeoblattariae) имелся нормальный яйцеклад и соответственно нормальная яйцекладка, без оотеки (Клюге, 2020, с. 435, 437). Вероятно, радикальная перестройка яйцекладного аппарата на определенном этапе эволюции тараканов привела к тому, что они не смогли откладывать яйца поштучно, и последние стали задерживаться в половых протоках самки. Выходом из этой ситуации были либо 1) переход к яйцеживорождению, реализовавшийся в ряде родов тараканов, у которых оотека остается внутри генитальной камеры, либо 2) откладка целой оотеки во внешнюю среду, как это и происходит у большинства современных тараканов (Neoblattariae), у всех богомолов (Raptoriae) и архаичных термитов (Hemiclidoptera). Весьма примечательно, что у многих тараканов оотека выводится наружу, но еще остается прикрепленной к гениталиям самки или же вынашивается в специальной выводковой сумке (марзупии) (Roth, Willis, 1957), а у большинства современных термитов (Cryptoclidoptera) оотека вовсе исчезает, и происходит восстановление нормальной яйцекладки (Клюге, 2020, с. 455–456).

У большинства современных уховерток (Dermaptera или Dermatoptera) яйцеклад частично или полностью утрачен, а число откладываемых яиц сравнительно невелико (20–80 штук). Вероятно, с этим связана хорошо известная забота уховерток о потомстве и переход в нескольких родах (*Arixenia* Jordan, 1909, *Xeniaria* Maar, 1974, *Hemimerus* Walker, 1871 и *Araeomerus* Maar, 1974) к плацентарному живорождению. При этом все четыре упомянутых рода демонстрируют явно педоморфные черты строения имаго, которое является пятой постэмбриональной стадией (Nakata, Maa, 1974), в отличие от остальных уховерток, у которых имаго соответствует шестой или седьмой стадии (то есть с 5–6 предшествующими личиночными стадиями). Малоизученные пока случаи яйцеживорождения сообщались также для двух видов уховерток из родов *Marava* Burr, 1911 и *Chaetospania* Karsch, 1886 (см. Kocarek, 2009).

Относительно большое число живородящих (и яйцеживородящих) видов насекомых известно среди паранеоптерных отрядов (Paraneoptera) (см. Gavrilov-Zimin, 2021). Так, различные варианты яйцеживорождения и плацентарного живорождения наблюдаются у самых архаичных паранеоптерных насекомых – некоторых сеноедов (Copeognatha) из сем. Archipsocidae, Trogiidae и Pseudocaeciliidae (Fernando, 1934; Jentsch, 1936; Mockford, 1957; Wong, Thornton, 1968). По меньшей мере некоторые из паразитических потомков сеноедов – пухоеды (Mallophaga) из рода *Meinertzhageniella* Eichler, 1940 и вши (Siphunculata) *Polyplax serrata* (Burmeister, 1839) и *Hoplopleura* sp. демонстрируют яйцеживорождение (Eichler 1946; Golub, Nokkala, 2004). Однако общая картина живорождения/яйцеживорождения у архаичных Paraneoptera остается пока не ясной из-за слабой изученности репродуктивной биологии большинства видов.

Среди трипсов (Thysanoptera) яйцеживородящие виды известны в подотряде Tubulifera, характеризующемся утратой яйцеклада (Bagnell, 1921; John, 1923; Hood, 1934, p. 71; Hathaway, 1938; Bournier, 1966). У некоторых видов доказано факультативное и неполное яйцеживорождение с откладкой яиц на разных стадиях эмбриогенеза (Viswanathan, Ananthakrishnan, 1973; Ananthakrisnan, Dhileepan, 1984; Dhileepan, Ananthakrisnan, 1987; Nagrale, 2012).

Ни одного живородящего или яйцеживородящего вида не выявлено до сих пор у трех из пяти подотрядов равнокрылых хоботных насекомых (Homoptera) – цикадовых (Cicadinea), псиллид (Psyllinea) и алейродид (Aleyrodinea), которые суммарно насчитывают более 50000 рецентных видов. Два других подотряда, тли (Aphidinea) и кокциды (Coccinea), наоборот, демонстрируют многочисленные и разнообразные примеры задержки развивающихся яиц внутри половых путей самки. Архаичные тли – адельгиды и филлоксеры (Adelgidae и Phylloxeridae), насчитывающие всего лишь 140 современных видов, характеризуются наличием яйцеклада и облигатной яйцекладкой. Все остальные тли (около 5000 видов) утратили яйцеклад и производят потомство либо исключительно путем плацентарного партеногенетического живорождения (реже яйцеживорождения), либо циклически чередуя такое размножение с обоеполым размножением и яйцекладкой (Hille Ris Lambers, 1950; Blackman, 1987). Уникальность живорождения у тлей обусловлена ларвальным мейозом и чрезвычайно ранним педогенетическим развитием яйца в теле еще не рожденной личинки, находящейся в половых путях самки предыдущего поколения. Такие яйца имеют очень мелкие размеры, лишены желтка и хориона и проходят полное эмбриональное развитие внутри вителлярия, получая питание от клеток фолликулярного эпителия (Uichanco, 1924; Hagan, 1951; Blackman, 1987).

Наибольшее разнообразие вариантов яйцеживорождения и живорождения среди паранеоптерных насекомых демонстрируют кокциды (Coccinea) (Gavrilov-Zimin 2018, 2021) (рис. 3). Яйцеживорождение, по-видимому, является апоморфией этой группы, напрямую связанной с ларвальным мейозом и неотенией, имеющей место у всех без исключения самок современных кокцид. Среди наиболее архаичных современных кокцид (надсемейство Orthezioidea) имеются рода и целые трибы, характеризующиеся облигатным яйцеживорождением, у других родов яйцеживорождение носит факультативный характер, у третьих на базе неполного яйцеживорождения возникает марзупиальность, у четвертых происходит возврат к более или менее полноценной яйцекладке. Вторичность такой откладки яиц подтверждается тем, что она сопряжена с появлением оригинальных новообразований – специальных восковых или лаковых яйцевых “мешков” и камер, вырабатываемых многочисленными и чрезвычайно разнообразными воскоотделяющими и лаковыми железами, а также марзупиальных полостей (рис. 4). Возникновение всей неококцидной филогенетической линии (надсемейство Coccoidea) связано с облигатным полным яйцеживорождением (Gavrilov-Zimin, Danzig, 2012; Danzig, Gavrilov-Zimin, 2014; Gavrilov-Zimin, 2018). Эта особенность была, вероятно, унаследована мучнистыми червецами (сем. Pseudococcidae), наиболее архаичной группой среди неококцид, от облигатно яйцеживородящих вымерших предков из сем. Phenacoleachiidae, представленного в современной фауне единственным видом. К настоящему времени облигатное яйцеживорождение обнаружено у более 500 видов из более, чем 60 родов мучнистых червецов, что составляет около 25% их

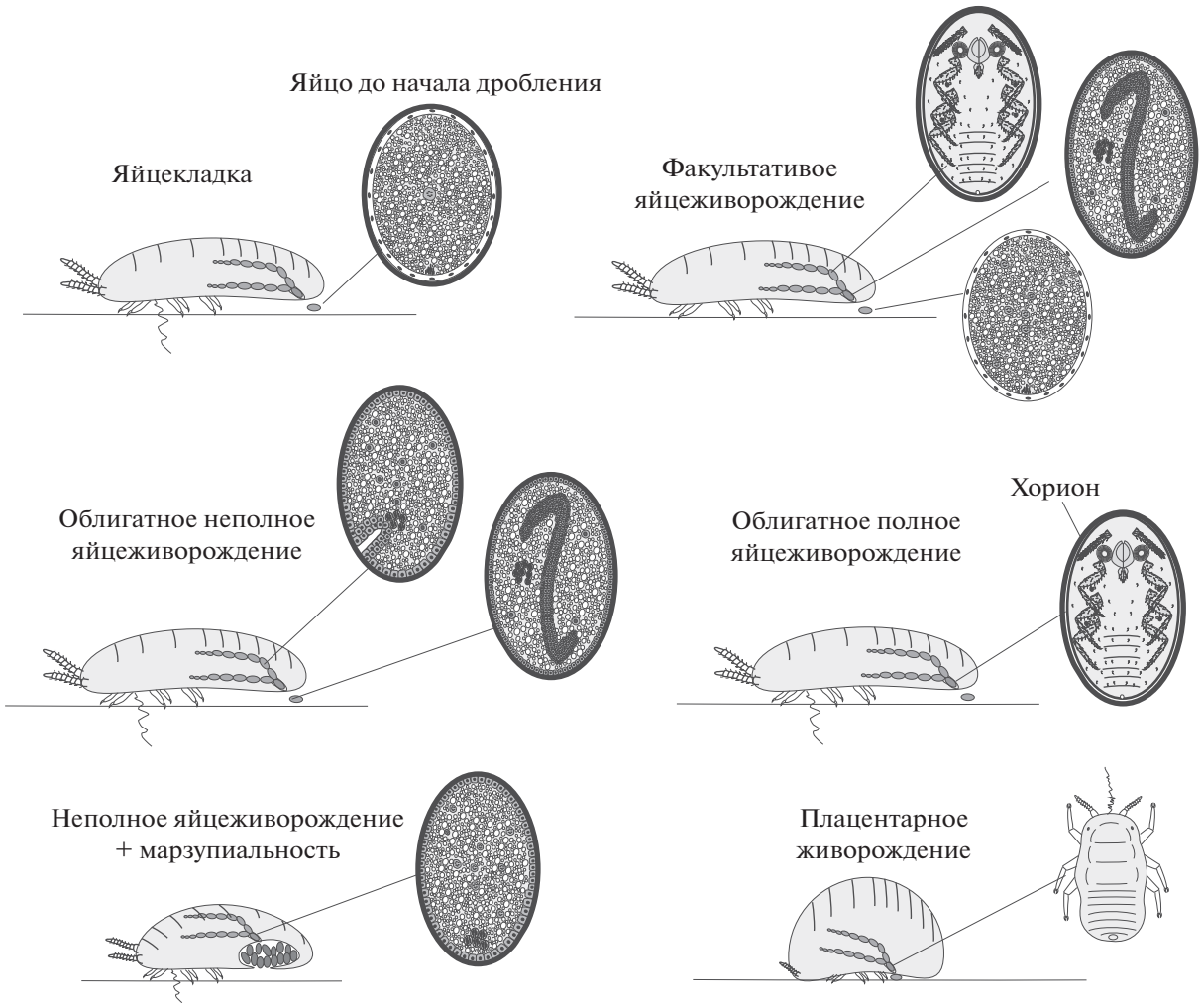

Рис. 3. Живорождение, яйцеживорождение и яйцекладка у кокцид (Insecta: Coccinea) (по: Gavrilov-Zimin, 2018).

мирового разнообразия. Это число, несомненно, значительно увеличится в дальнейшем, поскольку у подавляющего большинства видов псевдококцид (и кокцид в целом) репродуктивная биология до сих пор не изучена. Многочисленные яйцеживородящие виды известны также и в других неококцидных семействах: Eriococcidae, Micrococcidae, Coccidae, Aclerdidae, Dactylopiidae, Keriidae, Stictococcidae, Asterolecaniidae *s.l.*, Beesoniidae и Diaspididae (см. списки у: Gavrilov-Zimin 2018, p. 216–244). Плацентарное живорождение известно пока только в трех родах неококцид, *Apiomorpha* Rübsaamen, 1894 (сем. Eriococcidae), *Stictococcus* Cockerell, 1903 и *Parastictococcus* Richard, 1971 (оба из сем. Stictococcidae) (Buchner, 1957, 1963, 1965).

В крупном (около 45000 видов) отряде клопов (Heteroptera) немногочисленные примеры живорождения и яйцеживорождения известны в семействах Polyctenidae, Cimicidae, Anthocoridae, Plokiophilidae, Microphysidae, Aradidae и Lygaeidae (Hagan, 1931, 1951; Carayon, 1956, 1961; Cobben, 1968). У наиболее изученного из живородящих клопов, поликтениды *Hesperoctenes fumarius* (Westwood, 1874), овуляция, оплодотворение и начальные этапы развития эмбриона проходят еще на личиночной стадии (Hagan, 1931, p. 38, 1951, p. 396), то есть являются следствием ларвального мейоза. Согласно исследованиям Карайона (Carayon, 1961, 1966, p. 179), для многих живородящих и яйцеживородящих клопов характерно своеобразное травматическое оплодотворение – самец протыкает копулятивным органом покровы тела самки и впрыскивает сперму за пределы женских половых протоков. Последующее оплодотворение связано со структурами своеобразной “парагенитальной системы”, в результате работы которой оплодотворение происходит в овариолах, а не в эктодермальных частях половой системы, как у яйцекладущих клопов.

Олигонеоптерные насекомые (Oligoneoptera) объединяют крупнейшие по числу видов отряды живых организмов: перепончатокрылые (Hyme-

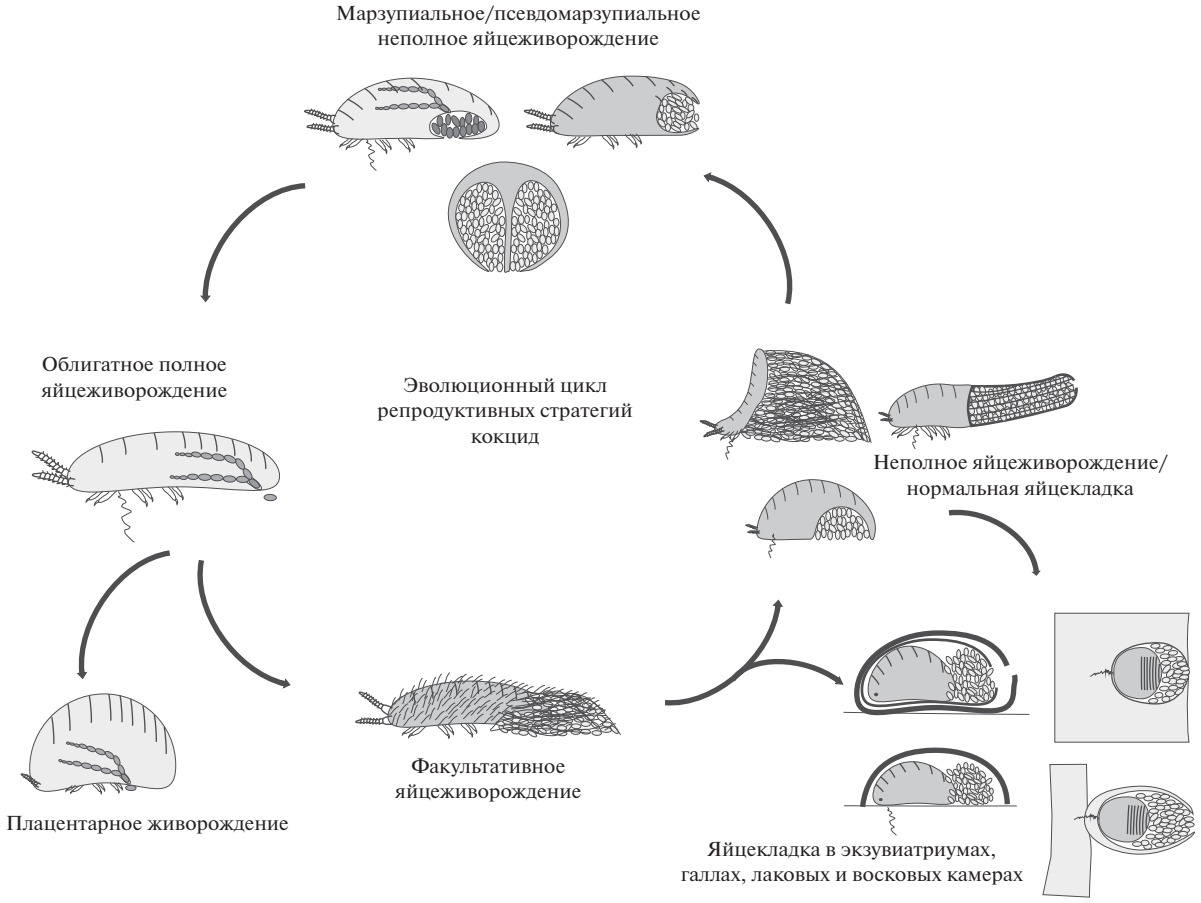

Рис. 4. Эволюционный цикл репродуктивных стратегий кокцид (Insecta: Coccinea) (по: Gavrilov-Zimin, 2018).

noptera, более 150000 видов), жесткокрылые (Coleoptera, более 400000 видов), чешуекрылые (Lepidoptera, более 180000 видов), двукрылые (Diptera, более 150000 видов), а также несколько малочисленных отрядов. Единственными указаниями на яйцеживорождение у перепончатокрылых остаются старые сообщения о таком способе отрождения потомства у двух родов наездников из сем. Ichneumonidae (см. обзор: Hagan, 1951, p. 109–110). Среди жуков отдельные яйцеживородящие виды и рода встречаются в сем. Micromalthidae, Staphylinidae, Chrysomelidae, Tenebrionidae, Carabidae, Cerambycidae (Захваткин, 1966, 1970; Hagan, 1951; Bontems, 1988; Iwan, 2000; Zilberman et al., 2019), у чешуекрылых – в сем. Psychidae, Tineidae, Glyphipterigidae, Oecophoridae, Coleophoridae, Cosmopterigidae, Gelechiidae, Pterophoridae, Papilionidae, Pieridae, Nymphalidae и Geometridae (см. обзор у: Lee, Li, 2018), у ручейников (Trichoptera) – в роде *Triplectides* Kolenati, 1859 (см. Morse, Neboiss, 1982). В настоящей статье нет возможности подробно останавливаться на рассмотрении репродуктивной специфики всех этих разрозненных и независимо возникших случаев отклонения от нормальной яйцекладки. Более пристального внимания заслуживают двукрылые насекомые (Diptera), у которых многочисленные живородящие и яйцеживородящие виды/рода известны в 22 семействах (Meier et al., 1999), а общая картина распространения и возникновения (яйце)живорождения, на первый взгляд, выглядит довольно запутанной. Во многом эта путаница связана с тем, что указанные авторы, как и многие другие, цитируемые ими диптерологи, не отличают живорождение от яйцеживорождения, отвергают терминологические подходы, разработанные на гораздо более широком сравнительном материале (например, Hagan, 1951; Sellier, 1955) и вводят собственные самобытные термины. В результате, Мейер с соавт. (Meier et al., 1999) указывают на 61 случай независимого возникновения живорождения у двукрылых, объединяя в этом числе как облигатно живородящие и яйцеживородящие линии, так и примеры факультативного яйцеживорождения. Однако почти все эти случаи (57 из 61) относятся к филогенетической линии Schizophora (так называемые щеленосные мухи), в которой произошло структурное изменение половых путей самки – удлинение и расширение непарного яйцевода. Это преобразо-

вание по непонятным причинам случилось еще у яйцекладущих предков Schizophora и, по мнению Мейера с соавт. (Meier et al., 1999), явилось "экзаптацией (exaptation)" к живорождению. У некоторых яйцеживородящих Schizophora в таком расширенном яйцеводе (матке) вынашиваются сотни и даже тысячи микроскопических яиц, и за счет этого сохраняется возможность для широкого естественного отбора потомства, в отличие от большинства других (яйце)живородящих групп организмов, но никакого питания от материнского организма такие яйца, естественно, не получают. Напротив, у самых известных живородящих мух, относящихся к роду *Glossina* Wiedemann, 1830 (мухи це-це), имеет место редукция яичника до единственной овариолы. Попеременно в левом и правом яичнике созревает по одному яйцу, которое оплодотворяется и проходит полное эмбриональное развитие внутри аномального расширенного непарного яйцевода. Выходящая из яйца личинка питается выделениями придаточных желез, протоки которых открываются в полость яйцевода (Hagan, 1951, p. 111–158). Только после второй линьки, личинка третьего возраста откладывается мухой в почву. В результате всех этих сложных репродуктивных "достижений", за всю жизнь каждая муха це-це рождает не более 10 личинок (Vreysen et al., 2013), а все монотипное сем. Glossinidae отличается ничтожным биологическим разнообразием – всего лишь около 20 видов.

Среди прочих мух, не относящихся к Schizophora, примеры (яйце)живорождения единичны и обусловлены иными причинами. Например, гемоцельное живорождение личинок некоторых Cecidomyiidae напрямую связано с педогенезом (Hagan, 1951, с. 206–225); более того, педогенетическое живорождение было впервые открыто именно у этой группы животных Вагнером (1862).

С педогенезом или с неотенией связано также и гемоцельное живорождение у небольшой, родственной жукам, паразитической группы веерокрылых насекомых Strepsiptera (Hagan, 1951, p. 226–260), у которых яичники диссоциированы на свободно плавающие в гемоцеле яйцеклетки. Кроме того, для ряда представителей этой аберрантной группы насекомых характерно травматическое оплодотворение (Kathirithamby et al., 2015; Peinert at al., 2016), сходное с тем, которое известно для (яйце)живородящих клопов (см. выше).

Вторичноротые (Deuterostomia), кроме позвоночных

Большинство иглокожих (Echinodermata) относятся к яйцекладущим организмам, причем у некоторых видов число выметываемых самкой яиц достигает сотен миллионов (Зоология ..., 2008, с. 837). Отдельные случаи (яйце)живорождения встречаются у морских звезд (Asteroida) и офиур (Ophiuroida) (Иванова-Казас, 1978а; Hendler, 1975; Ostrovsky et al., 2016), но изученность репродуктивной сферы соответствующих видов пока что крайне недостаточна. Более многочисленные и лучше изученные примеры живорождения и яйцеживорождения демонстрируют голотурии (Holothuroida) из разных семейств (Иванова-Казас, 1978а, с. 77; Hansen, 1968; Ostrovsky et al., 2016). Педоморфозу при этом отводится важнейшая роль в эволюции всего класса голотурий (Смирнов, 2014). Помимо этого общего обстоятельства, наиболее изученный из живородящих видов, *Oneirophanta mutabilis* Théel, 1879, характеризуется отсутствием самцов и облигатным партеногенезом (Hansen, 1968; Ramirez-Llodra et al., 2005), то есть обладает дополнительным отклонением от обычной бисексуальной репродуктивной стратегии.

Морские стрелки (Chaetognatha), бесчерепные (Acrania) и полухордовые (Hemichordata) откладывают яйца во внешнюю среду. Однако для колониальных крыложаберных (Pterobranchia), которые остаются очень слабо изученными в отношении репродуктивной биологии, характерно развитие эмбрионов внутри коллагеновых трубок, представляющих собой жилые домики (ценоции) родительских особей (Stebbing, 1970; Lester, 1988).

Среди низших хордовых (Chordata) яйцеживорождение и живорождение известно у ряда асцидий (Ascidiacea), огнетелок (Pyrosomida) и сальп (Salpida). Примечательно, что у большинства одиночных асцидий имеется наружное оплодотворение и, соответственно, нормальная яйцекладка с большим количеством выбрасываемых в воду яйцеклеток, хотя у некоторых видов встречается задержка яиц в клоаке или околожаберной полости, тогда как яйцеживорождение характерно для колониальных видов. Подобно колониальным тентакулятам (Tentaculata) (см. выше), колонии асцидий и огнетелок образуются путем своеобразного почкования, нередко с утратой половых протоков. В результате, яйца остаются внутри фолликула или же попадают в полость тела матери, где и проходит эмбриональное развитие; у сальп редукция яйцевода происходит уже после оплодотворения, и яйца развиваются внутри фолликулов по типу плацентарного живорождения (Иванова-Казас, 1978б, с. 24–26, 116).

Позвоночные (Vertebrata)

Наиболее архаичные позвоночные животные – бесчелюстные (Agnatha) характеризуются исключительно яйцекладущим способом размножения и внешним оплодотворением. Среди хрящевых рыб (Chondrichthyes), насчитывающих примерно 1100 современных видов, около 55% считаются

живородящими или яйцеживородящими, тогда как среди костных рыб (Osteichthyes), составляющих подавляющее большинство современных рыб (около 28000 видов), живорождение известно лишь у 2–3% видов (Wourms, 1994). Эти различия напрямую коррелируют с переходом от внешнего оплодотворения к внутреннему, который в эволюции рыб происходил неоднократно. Однако, все хрящевые рыбы характеризуются внутренним оплодотворением (Wourms, 1977, 1994), что, вероятно, свидетельствует о появлении этой особенности (и, соответственно, копулятивных органов самцов) у их общего предка. Как и в случае аналогичных переходов к внутреннему оплодотворению у беспозвоночных животных (см. выше), оплодотворение яйцеклетки внутри гонады не означает синхронного появления структур, ответственных за формирование оболочек яйца и последовательное выведение яиц во внешнюю среду. Пока и если таких структур нет, развивающиеся яйца неизбежно задерживаются внутри тела самки, что и наблюдается у 55% доживших до наших дней видов хрящевых рыб, часть из которых демонстрирует яйцеживорождение, а часть переходит к плацентарному живорождению. У остальных же 45% видов развиваются приспособления для откладывания защищенных яиц во внешнюю среду (в частности скорлуповая железа). То, что эти приспособления вторичны, доказывается их отсутствием у предкового таксона – бесчелюстных рыб, которые не обладают специализированными половыми протоками и характеризуются внешним оплодотворением. У костных рыб переходы к внутреннему оплодотворению происходили многократно (Wourms, 1977, 1994), чем, вероятно, и объясняется хаотичность появления среди них яйце(живородящих) видов и родов.

Среди ныне живущих амфибий (Lissamphibia) живородящие (и яйцеживородящие) виды составляют не более 1% и встречаются как отдельные исключения среди саламандр и лягушек, но доминируют среди червяг (Blackburn, 2015). Представляется вполне очевидным, что яйцеживорождение амфибий возникает на базе многократных эволюционных переходов от наружного оплодотворения к внутреннему и утраты личиночной стадии (Wake, 1993), а у саламандр дополнительно осложняется еще и факультативным партеногенезом (Buckley, 2012).

Возникновение наземных позвоночных – амниот (Amniota), как хорошо известно, связано с переходом к внутреннему оплодотворению, утратой самостоятельно питающейся личиночной стадии и появлением дополнительной эмбриональной оболочки (амниона). При этом живорождение или яйцеживорождение в современной фауне характерно для примерно 20% сквamатных (Squamata) пресмыкающихся (Blackburn, 2015) и всех млекопитающих, но полностью отсутствует у черепах, гаттерий, крокодилов и птиц. Ранее неоднократно высказывались предположения о происхождении всех амниот непосредственно от неких яйцеживородящих амфибий (см. обзор у Ивановой-Казас, 1995, с. 293–294). Допуская такой ход событий и сообразуясь с современными представлениями о филогенезе позвоночных (например, Kardong, 2012), эволюцию репродуктивных стратегий амниот можно представить в виде следующей схемы (рис. 5). Эта схема предполагает многократный возврат от яйцеживорождения к яйцекладке в противовес гипотезе о многократном независимом возникновении (яйце)живорождения в разных группах амниот (см. об этом также в разделе “Простота, обратимость и продуктивность живорождения”). Независимо от того, какая из этих двух противоположных гипотез верна, отсутствие самостоятельно питающейся личиночной стадии диктует необходимость снабжения потомства питанием вплоть до достижения последним размеров, близких к размерам взрослого организма. Это означает либо длительное вынашивание потомства в теле матери (с последующим дополнительным выкармливанием), либо откладку крупных, богатых желтком яиц, часто тоже с необходимостью дополнительного выкармливания. Оба этих варианта означают резкое уменьшение количества потомков в сравнении с яйцекладущими первичноводными предками, и соответственно, оба эволюционно невыгодны в смысле биологического разнообразия, принятого в настоящей статье в качестве основного критерия оценки эволюционной “успешности” таксона. Относительное внешнеморфологическое разнообразие современных плацентарных амниот (млекопитающих) оказалось возможным только в уникальных условиях отсутствия конкуренции с крупными яйцекладущими амфибиями, рептилиями и крупными беспозвоночными, вымершими при изменении климата и снижении количества кислорода в атмосфере нашей планеты. Приведу здесь цитату из классического учебника по зоологии беспозвоночных (Наумов, Карташев, 1979, с. 165): “На протяжении двух третей своей геологической истории млекопитающие оставались мелкими, внешне напоминающими крыс существами и не играли заметной роли в природе”. По сей день “крысообразные” существа – грызуны (Rodentia) составляют около 40% видового разнообразия всех млекопитающих. Общеизвестно, что живорождение у млекопитающих сочетается с появлением волосяного покрова, теплокровностью, разделением кругов кровообращения, развитием коры головного мозга и др. ароморфозами, которые и обеспечивают существенные конкурентные преимущества. Однако даже при всех этих колоссальных эволюционных достижениях, млекопитающие почти в четыре раза проигрывают в био-

логическом разнообразии ближайшим к ним современным группам – рептилиям (которые преимущественно яйцекладущи), а также птицам, которые обладают сходными ароморфозами, но полностью яйцекладущи. По поводу тотального отсутствия живорождения (и яйцеживорождения) у птиц мне здесь хотелось бы обратить внимание читателя на то, что причиной такого отсутствия никак нельзя считать адаптации к полету, поскольку, во-первых, существует достаточно примеров нелетающих птиц, а во-вторых, живорождение (или яйцеживорождение) имеется у летучих мышей и некоторых прекрасно летающих насекомых, заметно превосходящих птиц по маневренности полета (см. подробнее об этом у Blackburn, Evans, 1986). Более актуальным в рамках настоящей дискуссии мне представляется вопрос о том, почему живорождение сохраняется во всех таксонах плацентарных млекопитающих, если они в большинстве случаев все равно рождают “недоделанных” детенышей, которых необходимо дополнительно выкармливать длительное время? Казалось бы, в этой ситуации нет принципиальной разницы – вылупится ли детеныш из отложенного яйца или появится непосредственно из половых путей самки. Вероятно, объяснение заключается в том, что млекопитающие в силу своей физиологии оказались неспособны откладывать полноценные, обильные желтком “сухопутные” яйца, защищенные достаточно плотной оболочкой, в отличие от других групп сухопутных животных, таких, например, как птицы и членистоногие. В этой связи, интересными представляются обобщенные биохимические данные по эмбрионам амниот: у сквамат рептилий кальций, необходимый для построения эмбрионального скелета, локализуется в желтке, у черепах, крокодилов и птиц – в скорлупе, а у живородящих амниот резервуар для накопления кальция отсутствует вовсе (Kardong, 2012, с. 589). Яйца немногочисленных, доживших до наших дней яйцекладущих млекопитающих – однопроходных (Monotremata), как известно, не имеют кальцинированной оболочки и проходят часть своего эмбрионального развития в половых путях матери (Иванова-Казас, 1995, с. 289; Kardong, 2012, p. 173), что вполне соответствует неполному яйцеживорождению, аналогичному таковому у многих прочих обсуждавшихся выше групп животных. Примечательно также, что новорожденные детеныши однопроходных и сумчатых млекопитающих еще сохраняют очень мелкие размеры в сравнении с размерами взрослых особей, то есть близки по этому признаку к личинкам амфибий, но нуждаются в длительном выкармливании и защите со стороны матери. Напротив, водные рептилии (крокодилы и морские черепахи), вторично переходят к откладке большего количества более мелких яиц в сравнении со своими сухопутными предками, вероятно, по той причине, что в водной среде (в отличие от суши) их относительно мелкие личиночные стадии способны самостоятельно найти пропитание, как и личинки амфибий. Кроме того, даже если бы мелкие личинки амниот (длина тела новорожденных детенышей однопроходных и сумчатых составляет всего лишь несколько сантиметров) способны были самостоятельно питаться на суше, они не смогли бы конкурировать с наземными членистоногими, особенно насекомыми, которыми переполнены все сухопутные экологические ниши, пригодные для жизни животных в размерном классе от долей миллиметра до нескольких сантиметров (очень редко до 10–30 см) длины тела.

ПРОСТОТА, ОБРАТИМОСТЬ И ПРОДУКТИВНОСТЬ ЖИВОРОЖДЕНИЯ

Из приведенного выше обзора ясно, что различные аберрации репродуктивной сферы, изменяющие ее предковое состояние и приводящие к (яйце)живорождению можно разделить на три основные группы: 1) возникновение оогамии у древних многоклеточных организмов, при отсутствии каких-либо механизмов выведения неподвижной зиготы во внешнюю среду; 2) переходы от наружного оплодотворения к внутреннему, когда у организма еще отсутствуют специализированные половые протоки (яйцеводы) с придаточными железами и сперматеками; зачастую такой переход осложняется утратой самостоятельно питающейся личиночной стадии; 3) нарушения в хорошо развитой половой яйцекладной системе: утрата взрослых половых органов (вследствие педогенеза, неотении, педоморфоза), ларвальный мейоз, изменение места оплодотворения с эктодермальных частей половой системы на внутригонадное (например, при травматическом оплодотворении). Во всех случаях живорождение вовсе не является результатом какой-то сложной и длительной эволюции половой системы животных, а представляет собой всего лишь результат задержки и развития яйца внутри тела материнского организма с получением дополнительного питания или без такового. Для обеспечения зародыша питанием, даже в самых сложных случаях, не возникает каких-либо принципиально новых органов, а происходит лишь разрастание и модификация уже имеющихся структур зародыша и/или структур тела самки. Более того, пример низших многоклеточных животных доказывает, что для возникновения живорождения не нужно даже обладать самими половыми органами, ни внешними, ни внутренними. Напротив, все сложнейшие структуры женской половой системы высокоразвитых животных (обособленные и структурированные гонады, специализированные половые протоки, сперматеки и семяприемники,

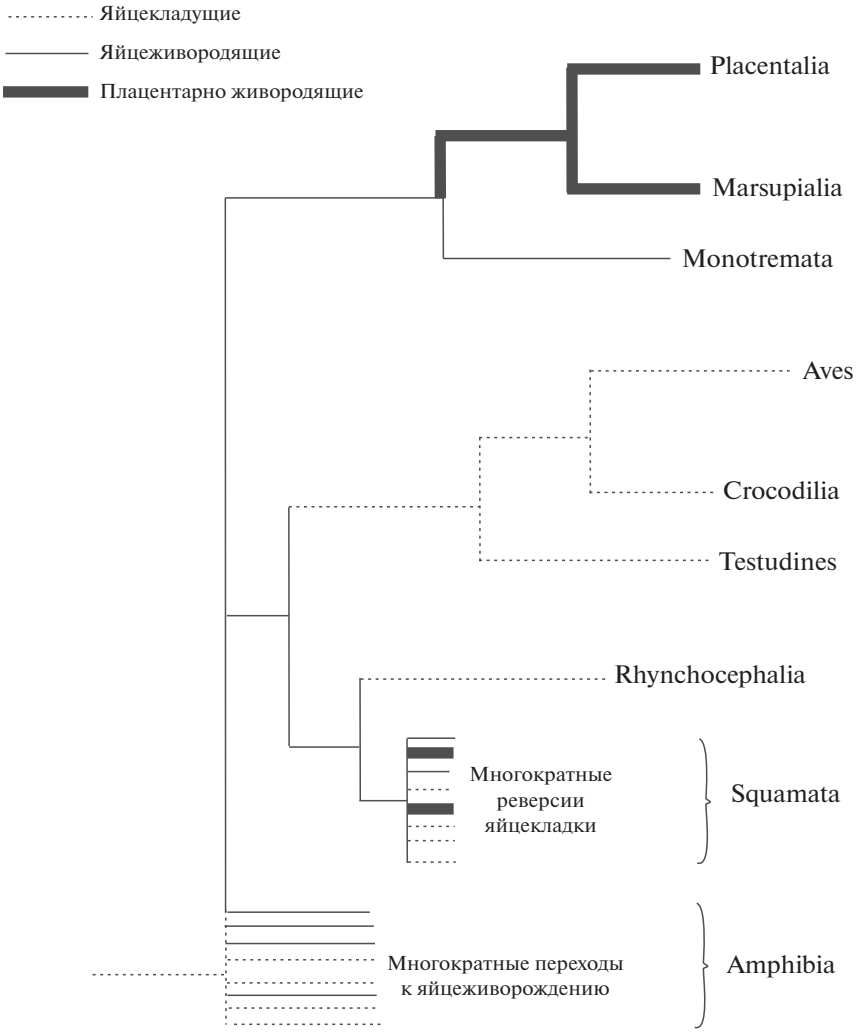

Рис. 5. Гипотетическая схема эволюции репродуктивных стратегий амниот (Amniota).

скорлуповые и прочие придаточные железы, яйцеклады), эмбриональные оболочки и накопление желтка в яйце необходимы для того, чтобы избежать живорождения и откладывать во внешнюю среду многочисленные и хорошо защищенные яйца. С эволюционной выигрышностью откладки мелких многочисленных яиц, на мой взгляд, связано возникновение и сохранение в большинстве групп животных такой личиночной стадии развития, которая еще не имеет всех систем органов, присущих имаго, но способна самостоятельно питаться и постепенно достигать размеров тела взрослого организма. Первые личиночные стадии губок и кишечнополостных (бластулы, паренхимулы, плакулы и т.п.), как известно, питаться не умеют: они плавают, затем прикрепляются, претерпевают существенный метаморфоз, и только после этого начинают самостоятельное питание (Захваткин, 1949; Иванова-Казас, 1975; Ересковский, 2005). Для примитивных прикрепленных животных сохранение такой стадии актуально, поскольку она обеспечивает расселение, а для активно перемещающихся организмов такие личинки бесполезны, что обусловливает процессы эмбрионизации онтогенеза и развитие непитающихся стадий внутри яйцевых оболочек (Ежиков, 1940; Иванова-Казас, 1975, с. 71). Эволюция онтогенеза более высокоразвитых животных сопровождается процессами дальнейшей эмбрионизации или, наоборот, дезэмбрионизации, то есть преждевременным выходом недоразвитой личиночной стадии из яйца (Ежиков, 1940, 1953; Иванова-Казас, 1975, с. 66–75; Шатров, 2003), но ни в каких случаях не приводит к восстановлению непитающейся бластулоподобной личинки низших многоклеточных. С дезэмбрионизацией обычно связывают возникновение вторичного метаморфоза в ряде групп животных (как, например, у насекомых Holometabola) (см. обзоры: Иванова-Казас, 1981, с. 159–174; Шатров, 2003).

Однако ясных объяснений того, зачем нужна сама дезэмбрионизация, кажется, никто до сих пор не обнародовал. В рамках предлагаемого в настоящей статье подхода логично предположить, что дезэмбрионизованная личинка, способная к самостоятельному питанию, позволяет уменьшить размер откладываемых яиц и за счет этого увеличить их количество, что в свою очередь увеличивает размах изменчивости и возможности для естественного отбора. Таким способом животные со сложно организованной половой системой, внутренним оплодотворением и сложными оболочками яйца получают возможность, не утрачивая всех этих эволюционных преимуществ, вернуться к производству почти такого же огромного количества потомков (исчисляемого тысячами у многих Holometabola), какое было у первичноводных предков, выметывавших в воду многочисленные неоплодотворенные яйцеклетки.

К сожалению, в рамках настоящей статьи нет возможности обсуждать саму возможность дезэмбрионизации, как биологического явления, и разнообразные аргументы "за" и "против", предъявлявшиеся разными авторами (см. цитированные выше обзоры). Более актуальным в рамках основной дискуссии является вопрос о возможной обратимости живорождения. В большинстве как старых, так и современных обзоров на эту тему возможность эволюционного возврата живородящих организмов к нормальной яйцекладке категорически отрицалась. Так, например, Иванова-Казас (1995, с. 294) пишет: "Возможность перехода от высокоспециализированного плацентарного живорождения к откладке богатых желтком яиц совершенно неправдоподобна, так как означала бы отказ от больших биологических преимуществ". Примерно такие же соображения можно найти у Вурмса (Wourms, 1994, p. 552), Мейера (Meier et al., 1999, p. 207) и во многих других работах. Оставляя в стороне бездоказательные утверждения о "больших биологических преимуществах", опровергаемые детальной аргументацией, представленной в настоящей статье, имеет смысл сосредоточиться на относительно хорошо изученных примерах возврата живородящих групп к яйцекладке. Такие примеры уже рассматривались мною выше для губок, среди которых наиболее древними являются именно живородящие и яйцеживородящие группы (Ересковский, 2005; Riesgo et al., 2014) и для онихофор, у которых немногие примеры современных яйцекладущих видов рассматриваются как возникшие вторично от живородящих предков (Mayer et al., 2015). Наиболее архаичные из современных мшанок, относимые к классу Phylactolaemata, представлены исключительно живородящими организмами, тогда как яйцекладущие виды встречаются в более "продвинутых" классах Stenolaemata и Gymnolaemata (Taylor, Waeschenbach, 2015; Ostrovsky et al., 2016). Однако самое важное и неоспоримое доказательство онтогенетической легкости возврата от плацентарного живорождения к обычной яйцекладке демонстрируют тли (Homoptera: Aphidinea) надсемейства Aphidoidea, у которых чередование живородящих и яйцекладущих поколений в жизненном цикле является общим правилом для большинства видов. При этом тли обладают одним из самых сложных и аберрантных вариантов живорождения (Hagan, 1951; Gavrilov-Zimin, 2021 и мн. др. авторы). Эмбрионы живородящих поколений тлей начинают развиваться в организме матери задолго до того, как она сама достигает взрослого состояния. В результате в теле тли, как в матрешке, оказываются "вложены" следующие поколения. В частности, по этой причине, упоминавшиеся во введении к настоящей статье "старые" естествоиспытатели – Антони Левенгук и Шарль Бонне, изучавшие тлей, были ярыми сторонниками преформизма, то есть теории вложенности поколений, вплоть до половых клеток. У тлей из сем. Eriosomatidae (= Pemphigidae) (рис. 6) зависимость яйцекладущего поколения от предыдущего живородящего поколения доходит до крайней, почти абсурдной ситуации, при которой появившийся на свет путем плацентарного живорождения организм живет только за счет того запаса питательных веществ, который он получил от матери в ходе эмбрионального развития. Говоря иными словами, новое существо рождается, линяет несколько раз, превращается во взрослое насекомое, размножается, и при этом никогда за свою самостоятельную жизнь не ест и не пьет. Похожая ситуация, но без чередования поколений, наблюдается у некоторых кокцид (Homoptera: Coccinea) сем. Stictococcidae (Richard, 1971). У некоторых живородящих мух (Diptera: Schizophora) не только эмбриональное развитие, но и все этапы личиночного онтогенеза проходят внутри расширенных яйцеводов самки. Развивающиеся личинки при этом получают питание от матери за счет выделений модифицированных придаточных желез яйцевода (называемых даже "молочными железами" в англоязычной литературе – Vreysen et al., 2013, p. 17) или сперматеки, и в этом случае число рождаемых личинок резко ограничено (вплоть до единственного эмбриона). Яйцеживородящие шизофорные мухи, особенно из сем. Tachinidae, наоборот, не предоставляют никакого питания развивающимся внутри их половых путей миниатюрным эмбрионам, но число этих эмбрионов может достигать нескольких тысяч, а иногда даже 20000 в яйцеводе одной самки (Meier et al., 1999).

В этой связи уместно поставить вопрос о сравнительной степени сложности, продуктивности и завершенности живорождения в разных группах животных. Как видно из перечисленных примеров, вопреки широко распространенному за-

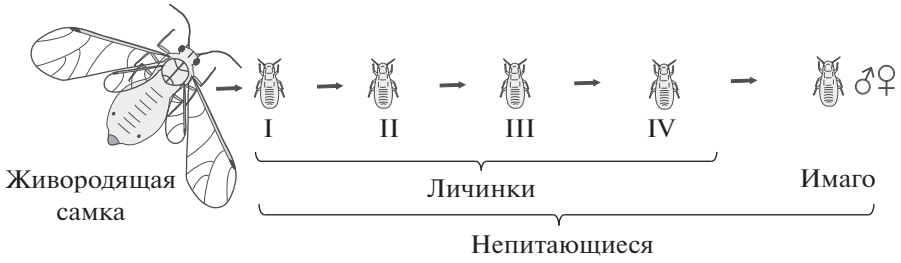

Рис. 6. Онтогенез непитающегося полового поколения тлей сем. Eriosomatidae (= Pemphigidae).

блуждению, наиболее сложное и “совершенное” живорождение характерно отнюдь не для позвоночных, а для насекомых. Плацентарные млекопитающие с их малочисленными недоразвитыми детенышами, нуждающимися в родительской заботе и длительном постэмбриональном выкармливании, даже близко не подошли к такому уровню независимости потомства от внешнего питания, какое демонстрируют живородящие насекомые. Самым же заметным эволюционным достижением последних оказывается возможность сочетать живорождение (или яйцеживорождение) с производством большого количества потомков, то есть разрешить, насколько возможно, то базовое противоречие, которое возникло на ранних этапах эволюции многоклеточных животных и не было преодолено никем, кроме некоторых облигатно-паразитических групп и тлей. У тлей это было достигнуто за счет педогенетического партеногенеза и “вложенности” поколений, а у паразитических организмов – за счет предельной миниатюризации яиц и личинок. Так у паразитических мух-тахин (Tachinidae), производящих большое количество яиц с полностью или почти полностью развитыми личинками, длина яйца составляет около 170–310 мкм (см., например, Marini, Campadelli, 1994). Такой же большой плодовитостью (тысячи личинок) обладают и гемоцельно живородящие веерокрылые насекомые (Strepsiptera), у которых миниатюрные личинки имеют длину тела всего лишь 80–300 мкм при размерах неотенических самок 2000–6000 мкм (Kathirithamby, 1989). Уменьшенные почти до самых нижних возможных размеров многоклеточных животных, личинки яйцеживородящих мух и живородящих стрепсиптер не способны к свободному образу жизни, а являются облигатными внутренними паразитами других насекомых. Большое количество чрезвычайно мелких яиц с развитыми эмбрионами внутри образуется также у некоторых живородящих паразитических червей, в частности у скребней (Acanthocephala) (см., например, Wahl, Sparkes, 2012).

Все эти примеры демонстрируют, что даже большое количество потомков, произведенных на базе (яйце)живорождения, не приводит к какому-либо заметному росту биоразнообразия, по сравнению с ближайшими яйцекладущими таксонами. Это объяснимо не только облигатным внутренним паразитизмом, при котором среда обитания организма становится несравнимо менее разнообразной, нежели у свободноживущих организмов, но также частой подменой полового процесса партеногенезом. Кроме того, естественный отбор живородящих организмов по отношению к факторам внешней среды воздействует только на постэмбриональные или даже только на имагинальные стадии. Из упомянутых выше групп, стрепсиптеры насчитывают всего лишь около 600 современных видов, тогда как анцестральные по отношению к ним и почти тотально яйцекладущие жуки (отряд Coleoptera) – 400000 видов. Точное число видов мух, которые производят большое количество (больше 100 на самку) личинок путем яйцеживорождения, указать затруднительно, но из имеющегося обзора (Meier et al., 1999) создается впечатление, что такие примеры единичны на фоне примерно 150000 преимущественно яйцекладущих Diptera. Живородящие и яйцеживородящие тли насчитывают около 5000 номинальных видов в современной фауне, но большинство этих видов различается между собой лишь по метрическим (и часто перекрывающимся) признакам, что, вероятно, свидетельствует о сильно переоцененном количестве реально существующих в природе видов тлей, особенно в типовом семействе Aphididae *s.s.* Кроме того, в отличие от большинства других групп насекомых, почти все разнообразие тлей сосредоточено в хорошо изученной голарктической зоне, что исключает возможность какого-либо существенного прироста числа реальных новых видов, не обнаруженных до сих пор в природе. В любом случае общее морфоанатомическое, экологическое, цитогенетическое разнообразие тлей невелико в сравнении со сходными по формальному числу видов другими таксонами паранеоптерных насекомых. Особенно наглядно это проявляется при сравнении тлей с сестринской к ним группой – кокцидами, среди которых есть как яйцекладущие, так и яйцеживородящие виды (Gavrilov-Zimin, 2018). Кроме того, как уже было

сказано выше, живорождение у самих тлей циклически чередуется с яйцекладкой. Скребни (Acanthocephala) насчитывают около 1400 видов и, как и большинство внутренних паразитов, обладают сильно упрощенным и однообразным строением. Не вполне ясное филогенетическое положение скребней не позволяет корректно сравнивать их с другими группами животных. Однако сходные по уровню организации круглые черви (Nematoda), среди которых немало высокоспециализированных паразитов, характеризуются преимущественно яйцекладным способом размножения и насчитывают около 24000 современных видов. Яйцекладущие коловратки (Rotifera), считающиеся возможными предками скребней, насчитывают около 2200 видов, но их предельно малые для многоклеточных животных размеры тела (от 40 мкм длиной) и часто встречающийся партеногенез не могут способствовать биологическому разнообразию, независимо от яйцекладности.

Возвращаясь к проблеме эволюционной обратимости задержки яиц в материнском организме, необходимо отметить, что такая реверсия представляется более вероятной и более частой в случаях яйцеживорождения, нежели плацентарного, аденотрофного или внутриполостного живорождения. Например, у кокцид известны многочисленные примеры циклических переходов от полного яйцеживорождения к нормальной или почти нормальной откладке яиц на самых ранних этапах эмбрионального развития с попутным возникновением специфических приспособлений для защиты яиц (рис. 4). Так, у археококцид (Oerthezioidea) факультативное неполное яйцеживорождение (в “примитивных” родах Xylococcinae *s.l.* и у большинства Callipappinnae *s.l.*) эволюционирует в нормальную яйцекладку у их предполагаемых потомков (Margarodinae *s.s.*, некоторые Monophlebinae и Ortheziidae); при этом у них появляются новые адаптации, такие как откладывание яиц в специальную полость под телом или в плотный восковой мешок позади тела. Наоборот, “продвинутые” Monophlebinae и их потомки (Phenacoleachiidae, Carayonemidae и первые неококциды) снова характеризуются неполным или полным яйцеживорождением с откладкой эмбрионизированных яиц в марзупий или прямо во внешнюю среду. Среди неококцид (Coccoidea) полное яйцеживорождение, свойственное “примитивным” родам мучнистых червецов (Pseudococcidae), эволюционирует в неполное яйцеживорождение или почти нормальную яйцекладку (на самых начальных этапах дробления) у ряда сильно дивергировавших родов. Некоторые ложнощитовки (Coccidae: Pulvinariini, Eriopeltinae, Filippiinae) образуют рыхлый яйцевой мешок, подобно их далеким предкам из Monophlebinae и Xylococcinae, но, в отличие от последних, используют для его построения не многоячеистые восковые железы, а более сложные трубчатые железы различной структуры. Многие сильно дивергировавшие ложнощитовки (Coccidae) и кермесы (Kermesidae) откладывают более или менее эмбрионизированные яйца в полость под телом или же во внутреннюю полость, подобную марзупию монофлебин. В наиболее аберрантных кокцидных семействах Asterolecanidae *s.l.*, Diaspididae, Phoenicoccoccidae *s.l.*, демонстрирующих дальнейшую редукцию стадий онтогенеза и утрату подвижности неотенической самки, вторично происходит возврат к полному яйцеживорождению во многих родах (Gavrilov-Zimin, 2018).

Примеры вероятного возврата некоторых яйцеживородящих мух к яйцекладке кратко обсуждались Мейером с соавт. (Meier et al., 1999, p. 207–208).

В недавнее время разгорелась дискуссия вокруг проблемы возможной первичности живорождения у сквамат (чешуйчатых) рептилий и вторичного возврата к яйцекладке в большинстве современных их родов. Одна группа специалистов (Pyron, Burbrink, 2013) обосновывает первичность живорождения в эволюции Squamata, тогда как другая (Griffith et al., 2015) – это отрицает. Примечательно, что и те, и другие являются поклонниками статистического кладизма и настаивают на объективности своего анализа филогенеза. В рамках общей теории живорождения, предлагаемой в настоящей статье, более логичным представляется исходное яйцеживорождение всех амниот в связи с переходом к внутреннему оплодотворению и утрате самостоятельно питающейся личиночной стадии, дальнейшее сохранение этого свойства (с переходами к плацентарному живорождению) у синапсид (Synapsida) и древних сквамат (Squamata) рептилий, но однократный возврат к нормальной яйцекладке у архозавров (крокодилов, черепах и птиц) и аналогичные многократные возвраты в разных линиях Squamata (рис. 5). Такой подход позволяет объяснить возникновение (яйце)живорождения амниот той же самой, обозначенной выше, простой причиной, по которой оно возникало и во многих других группах животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог обсуждению, мне хотелось бы выделить следующие тезисы, представляющиеся наиболее важными для понимания эволюции живорождения (яйцеживорождения).

1) Живорождение не является “венцом” эволюции репродуктивной сферы организмов, а возникает на самых ранних этапах филогенеза многоклеточных животных и, в дальнейшем, ревер-

сируется многократно в качестве “резервного”, самого простого способа размножения.

2) Для живорождения не требуется сложной и длительной эволюции половой сферы и даже наличия половых органов, ни внешних, ни внутренних. Задержка потомства в теле материнского организма возникает как простейший из способов размножения, возможных на базе оогамии, то есть неподвижности и увеличения размера женской гаметы (яйцеклетки) в сравнении с подвижностью и малым размером мужской гаметы (сперматозоида). Наоборот, выведение яйцеклеток из тела во внешнюю среду, появление сложнейших структур половой системы высокоразвитых многоклеточных организмов, образование яйцевых оболочек и накопление желтка в яйце необходимы для того, чтобы избежать живорождения.

3) Живорождение (или яйцеживорождение) само по себе невыгодно с эволюционной точки зрения, поскольку базово означает производство небольшого количества потомков, сниженные возможности для естественного отбора и соответствующее ограничение биологического разнообразия таксона. Кроме того, при живорождении действию естественного отбора организмов по отношению к факторам внешней среды оказываются подвержены только постэмбриональные или даже только имагинальные стадии, а не целиком все стадии онтогенеза, как при нормальной яйцекладке.

4) Причинами реверсий живорождения являются различные аберрации репродуктивной системы, изменяющие ее предковое состояние и побочно приводящие к невозможности нормальной яйцекладки: а) переходы от наружного оплодотворения к внутреннему, когда у организма еще отсутствуют специализированные половые протоки (яйцеводы) с придаточными железами и сперматеками; б) нарушения в хорошо развитой половой яйцекладной системе: утрата имагинальных половых органов (вследствие педогенеза, неотении, педоморфоза), ларвальный мейоз, изменение места оплодотворения с эктодермальных частей половой системы на внутригонадное.

5) Яйцеживорождение, а в отдельных случаях также и живорождение, представляют собой обратимые состояния репродуктивной стратегии, от которых возможен эволюционный возврат к яйцекладке.

6) В жизненном цикле высших растений, а также водорослей и грибов, отсутствуют явления, гомологичные живорождению и яйцекладке животных. Растительная (в широком смысле) оогамета – яйцеклетка не выводится во внешнюю среду, а прорастает на материнском организме (гаметофите) и дает начало спорофиту. Семена растений не гомологичны яйцу, поскольку представляют собой сложные многоклеточные образования, состоящие из тканей разного онтогенетического происхождения. В связи с этими особенностями, растительные организмы логичнее называть спородящими и/или семяродящими, а не живородящими.

Автор надеется, что предлагаемые в настоящей статье подходы будут способствовать целенаправленным исследованиям в области эволюции живорождения и выявлению конкретных путей трансформации одного способа отрождения потомства в другой, без обращения к затейливым статистическим подсчетам, вычислениям “энергетики размножения” или “инвестирования в потомство”, столь популярным в современной биологии. Для понимания причин и следствий живорождения необходимо немодное в нынешнее время детальное знание анатомии, эмбриологии и репродуктивного поведения животных. Именно такой информации остро не хватает, особенно по насекомым и многим группам морских беспозвоночных животных. Этот пробел невозможно заполнить данными смежных с классической зоологией дисциплин – ни экологией, ни биохимией, ни генетикой, ни молекулярной биологией, ни тем более математикой или физикой.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарен коллегам, высказавшим ценные замечания по тексту статьи, особенно В.Г. Кузнецовой, А.И. Ермолаеву, А.Л. Рижинашвили, М.В. Винарскому, А.Н. Островскому, Л.Н. Анисюткину, А.В. Ересковскому и другим. Статья была подготовлена в рамках бюджетных тем Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН и Зоологического института РАН (№ 122031100272-3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Аристотель. О возникновении животных. М.–Л.: АН СССР, 1940. 250 с.

Батыгина Т.Б., Брагина Е.А., Ересковский А.В., Островский А.Н. Живорождение у растений и животных: беспозвоночных и низших хордовых. Санкт-Петербург: СПбГУ, 2006. 132 с.

Беклемишев В.Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 2. М.: Наука, 1964. 446 с.

Бэр К.М. Об открытии профессором Вагнером бесполого размножения личинок, о дополнительных наблюдениях по этому предмету г. Ганина и педогенезисе вообще // Приложение к X тому Зап. Имп. Акад. наук, 1866. Т. 1. С. 1–77. [Немецкий оригинал: *Baer K.H.* Ueber Prof. Nic. Wagners's Entdeckung von Larvae die sich fortpflanzen. Herr Ganin's verwandte und ergänzende Beobachtungen und über dei Paedogenese überhaupt // Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St. Petersburg. 1866. Bd. 9. S. 64–137.].

Вагнер Н.П. Самопроизвольное размножение гусениц у насекомых. Казань: Казанский университет, 1862. 50 с.

Гаврилов И.А. О причинах и следствиях яйцеживорождения у гемиптероидных насекомых (Insecta: Paraneoptera) // Мат. отч. науч. сес. ЗИН РАН. Санкт-Петербург, 2009. С. 12–13.

Гаврилов-Зимин И.А. Морфологические, цитогенетические и онтогенетические основы систематики псевдококцид (Homoptera: Coccinea: Pseudococcidae) Палеарктики: Дис. ... докт. биол. наук. СПб: ЗИН РАН, 2017. 673 с.

Десницкий А.Г. Вольвокс как модель для изучения гибели клеток и старения // Онтогенез. 2021. Т. 52. № 4. С. 295–304.

Ежиков И.И. О ранних эмбриональных стадиях и их связи с типами постэмбрионального развития у насекомых // ДАН СССР. 1940. Т. 28. № 6. С. 574–576.

Ересковский А.В. Сравнительная эмбриология губок (Porifera). СПб.: Изд-во СПбГУ, 2005. 304 с.

Захваткин А.А. Сравнительная эмбриология низших беспозвоночных. М.: Советская наука, 1949. 395 с.

Захваткин Ю.А. Факультативное живорождение у *Chrysomela sanquinolenta* L. (Coleoptera: Chrysomelidae) // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. 1966. № 3. С. 27–31.

Захваткин Ю.А. Эмбриология и систематика жуков-листоедов (Coleoptera, Chrysomelidae) // Энтомол. обозр. 1970. Т. 49. № 2. С. 347–354.

Зоология беспозвоночных в двух томах / Ред. В. Вестхайде, Р. Ригер. М.: КМК, 2008. 935 с. [Немецкий оригинал: Westheide W., Rieger R. Spezielle Zoologie. Teil 1: Einzeller und Wirbellose Tiere. Teil 2. Wirbel und Schädeltiere. Heidelberg Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2004. 922+712 s.].

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 1. Простейшие и низшие многоклеточные. Новосибирск: Наука, 1975. 372 с.

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 2. Трохофорные, щупальцевые, щетинкочелюстные, погонофоры. М.: Наука, 1977. 312 с.

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 3. Иглокожие и полухордовые. М.: Наука, 1978а. 166 с.

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 4. Низшие хордовые. М.: Наука, 1978б. 166 с.

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 5. Членистоногие (онихофоры, тихоходки, пентастомиды, пантоподы, трилобиты, хелицеровые и ракообразные). М.: Наука, 1979. 224 с.

Иванова-Казас О.М. Сравнительная эмбриология беспозвоночных животных. Часть 6. Неполноусые. М.: Наука, 1981. 207 с.

Иванова-Казас О.М. Эволюционная эмбриология животных. СПб.: Наука, 1995. 565 с.

Иванова-Казас О.М. Неотения как особый модус эволюции. 1. Неотения у низших Metazoa, полихет и моллюсков // Зоол. журн. 1997. Т. 76. № 11. С. 1244–1255.

Касьянов В.Л. Репродуктивная стратегия морских двустворчаиых моллюсков и иглокожих. Л.: Наука, 1989. 179 с.

Клюге Н.Ю. Систематика насекомых и принципы кладоэндезиса. В двух томах. М.: КМК, 2020. 518 + 531 с.

Малахов В.В. Происхождение билатерально-симметричных животных (Bilateria) // Журн. общ. биол. 2004. Т. 64. № 5. С. 371–388.

Наумов Н.П., Карташев Н.Н. Зоология позвоночных. Часть 2. М.: Высшая школа, 1979. 272 с.

Нидхэм Дж. История эмбриологии. М.: Госиздат, 1947. 842 с.

Островский А.Н. Эволюция полового размножения мшанок отряда Cheilostomata (Bryozoa: Gymnolaemata). СПб.: Изд-во СПбГУ, 2009. 404 с.

Плавильщиков Н.Н. Очерки по истории зоологии. М.: Наркомпрос РСФСР, 1941. 296 с.

Смирнов А.В. Педоморфные признаки в строении голотурий и роль педоморфоза в возникновении и эволюции класса Holothuroidea // Морфогенез: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия (Серия "Геобиологические процессы в прошлом") / Ред. С.В. Рожнов. 2014. М.: ПИН РАН. С. 178–209.

Трапезникова И.В., Гаврилов И.А. О яйцеживорождении у мучнистых червецов (Homoptera: Coccinea: Pseudococcidae) // Тр. ЗИН РАН. 2008. Т. 312. С. 43–53.

Шатров А.Б. К вопросу об основах онтогенеза членистоногих (Arthropoda) и его морфологическом выражении // Энтомол. обозр. 2003. Т. 82. № 2. С. 511–525.

Ananthakrisnan T.N., Dhileepan K. Thrips-fungus association with special reference to the sporophagous *Bactrothrips idolomorphus* (Karny) (Tubulifera: Thysanoptera) // Proc. Indian Acad. Sci. (Animal Sci.). 1984. V. 93. № 3. P. 243–249. https://doi.org/10.1007/BF03186284

Bagnell R.S. On Thysanoptera from the Seychelles Islands and Rodriques // Ann. Magaz. Nat. Hist. 1921. V. 9. № 7. P. 257–293.

Blackburn D.G. Structure, function, and evolution of the oviducts of squamate reptiles, with special reference to viviparity and placentation // J. Exp. Zool. 1998. V. 282. P. 560–617.

Blackburn D.G. Evolution of vertebrate viviparity and specializations for fetal nutrition: a quantitative and qualitative analysis // J. Morphol. 2015. V. 276. № 8. P. 961–90.

Blackburn D.G., Evans H.E. Why are there no viviparous birds? // Am. Nat. 1986. V. 128. № 2. P. 165–190.

Blackburn D.G., Starck J.M. Morphological specializations for fetal maintenance in viviparous vertebrates: an introduction and historical retrospective // J. Morphol. 2015. V. 276. P. E1–E16.

Blackburn D.G., Stewart J.R. Morphological research on amniote eggs and embryos: an introduction and historical retrospective // J. Morphol. 2021. V. 282. P. 1024–1046.

Blackman R.L. Reproduction, cytogenetics and development // Aphids, their biology, natural enemies and control / Eds A.K. Minks, P. Harrewijn. Amsterdam: Elsevier, 1987. V. 2A. P. 163–195.

Bontems Ch. Localization of spermatozoa inside viviparous and oviparous females of Chrysomelinae // Biology of Chrysomelidae / Eds P. Jolivet, E. Petitpierre, T.H. Hsiao. Dordrecht: Kluwer Acad. Publishers, 1988. P. 299–316.

Bournier A. L'embryogenèse de *Caudothrips buffai* Karny [Thys. Tubulifera] // Ann. de la Société Entomol. de France (N.S.). 1966. V. 2. № 2. P. 415–435.

Buchner P. Endosymbiosestudien an Schildläusen. 6. Die nicht in Symbiose lebende Gattung *Apiomorpha* und ihre ungewöhniche Embryonalentwicklung // Zeitschrift für Morphologie und Ökologie der Tiere. 1957. B. 46. S. 481–528.

Buchner P. Endosymbiosestudien an Schildläusen. 7. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Stictococcinensymbiose // Zeitschrift für Morphologie und Ökologie der Tiere. 1963. B. 52. S. 401–458.

Buchner P. Endosymbiosis of animals with plant microorganisms. New York: John Wiley & Sons, 1965. 909 p.

Buckley D. Evolution of viviparity in salamanders (Amphibia, Caudata) // eLS. 2012. P. 1–5. https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0022851

Carayon J. Trois espèces africaines de *Physopleurella* (Hémipt. Anthocoridae) dont l'une présente un nouveau cas de viviparité pseudoplacentaire // Bull. du Muséum Nat. d'Histoire Naturelle. 1956. V. 28. № 1. P. 102–110.

Carayon J. La viviparite chez les Heteropteres // Verhandlungen Internat. Congress Entomol. (Wien). 1961. V. 1. P. 711–714.

Carayon J. Traumatic insemination and paragenital system // *Uzinger R.L.* Monograph of Cimicidae (Hemiptera–Heteroptera). Baltimore: The Thomas Say Foundation, 1966. P. 81–166.

Cobben R.H. Evolutionary trends in Heteroptera. Part I. Eggs, architecture of the shell, gross embryology and eclosion. Wageningen: Pudoc, 1968. 477 p.

Danzig E.M., Gavrilov-Zimin I.A. Palaearctic mealybugs (Homoptera: Coccinea: Pseudococcidae). Part 1. Subfamily Phenacoccinae. St. Petersburg: ZIN RAS, 2014. 678 p. (Fauna of Russia and neighbouring countries. New series, № 148. Insecta: Hemiptera: Arthroidignatha).

Dhileepan K., Ananthakrisnan T.N. Ovarian polymorphism in relation to reproductive diversity and associated histological and histochemical attributes in some sporophagous tubuliferan thysanoptera // Proc. Indian Acad. Sci. (Anim. Sci.). 1987. V. 96. № 1. P. 1–13. https://doi.org/10.1007/BF03179386

Dunn C.W., Giribet G., Edgecombe G.D., Hejnol A. Animal phylogeny and its evolutionary implications // Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst. 2014. V. 45. P. 371–395. https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-120213-091627

Edmunds G.F. Ovoviviparous mayflies of the genus *Callibaetis* (Ephemeroptera: Baetidae) // Entomol. News. 1945. V. 56. P. 169–171.

Eichler W. Parthenogenese und Ovoviviparie als Entwicklungseigentümlichkeiten bei Läusen und Federlingen // Tierärztliche Umschau. 1946. V. 1. № 1. P. 10.

Eitel M., Guidi L., Hadrys H., Balsamo M., Schierwater B. New insights into Placozoan sexual reproduction and development // PLoS One. 2011. V. 6. № 5. P. e19639. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019639

Fernando W. The early embryology of viviparous Psocid // Quart. J. Microsc. Sci. 1934. V. 77. P. 99–120.

Garstang W. The theory of recapitulation – a critical restatement of the biogenetic law // Linn. Soc. London (Zool.). 1922. V. 35. P. 81–101.

Gavrilov-Zimin I.A. Ontogenesis, morphology and higher classification of archaecococcids (Homoptera: Coccinea: Orthezioidea) // Zoosystematica Rossica (Suppl. 2). 2018. 260 p. https://doi.org/10.31610/zsr/2018.supl.2.1

Gavrilov-Zimin I.A. Egg retention, viviparity and ovoviviparity in Paraneoptera // Comp. Cytogen. 2021. V. 15. № 3. P. 239–252. https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v15.i3.70216

Gavrilov-Zimin I.A., Danzig E.M. Taxonomic position of the genus *Puto* Signoret (Homoptera: Coccinea: Pseudococcidae) and separation of higher taxa in Coccinea // Zoosystematica Rossica. 2012. V. 22. № 1. P. 97–111. https://doi.org/10.31610/zsr/2012.21.1.97

Gavrilov-Zimin I.A., Stekolshchikov A.V., Gautam D.C. General trends of chromosomal evolution in Aphidococca (Insecta, Homoptera, Aphidinea + Coccinea) // Comp. Cytogen. 2015. V. 9. № 3. P. 335–422. https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v9i3.4930

Gavrilov-Zimin I.A., Grozeva S.M., Gapon D.A. et al. Introduction to the study of chromosomal and reproductive patterns in Paraneoptera // Comp. Cytogen. 2021.

V. 15. № 3. P. 217–238.
https://doi.org/10.3897/compcytogen.v15.i3.69718

Giard A. Sur la progenése // Bull. Scientifique de la France et de la Belgique. 1887. V. 18. P. 25.

Golub N.V., Nokkala S. Chromosome numbers of two sucking louse species (Insecta, Phthiraptera, Anoplura) // Hereditas. 2004. V. 141. P. 94–96.
https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.2004.01859.x

Griffith O.W., Blackburn D.G., Brandley M.C. et al. Ancestral state reconstructions require biological evidence to test evolutionary hypotheses: a case study examining the evolution of reproductive mode in squamate reptiles // J. Experim. Zool. (Mol. Dev. Evol.). 2015. V. B. P. 1–11.
https://doi.org/10.1002/jez.b.22614

Hagan H.R. The embryogeny of the polyctenid, *Hesperoctenes fumarius* Westwood, with reference to viviparity in insects // J. Morphol. 1931. V. 51. P. 1–117.

Hagan H.R. Embryology of viviparous insects. New York: The Ronald Press Company, 1951. 472 p.

Hansen B. Brood-protection in deep-sea holothurian *Oneirophanta mutabilis* Théel // Nature. 1968. V. 217. P. 1062–1063.

Harker J.E. The role of parthenogenesis in the biology of two species of mayfly (Ephemeroptera) // Freshwater Biol. 1997. V. 37. P. 287–297.

Hathaway C.R. Verificação da viviparidade em Thysanoptera // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1938. V. 33. P. 357–358.

Hendler G. Adaptational significance of the patterns of ophiuroid development // Am. Zool. 1975. V. 15. № 3. P. 691–715.

Hille Ris Lambers D. An apparently unrecorded mode of reproduction in Aphididae // Proc. of 8th Internat. Congr. of Entomol., Stockholm, 1950. P. 235.

Hood J.D. Some further new Thysanoptera from Panama // Proc. Biol. Soc. Washington. 1934. V. 47. P. 57–82.

Israelsson O., Budd G.E. Eggs and embryos in Xenoturbella (phylum uncertain) are not ingested prey // Dev. Gen. Evol. 2005. V. 215. № 7. P. 358–363.
https://doi.org/10.1007/s00427-005-0485-x

Iwan D. Ovoviviparity in tenebrionid beetles of the melanocratoid Platinotina (Coleoptera: Tenebrionidae: Platynotini) from Madagascar, with notes on the viviparous beetles // Ann. Zoologici (Warzsawa). 2000. V. 50. № 1. P. 15–25.

Jentsch S. Ovoviviparie bei einer einheimischen Copeognathenart (*Hyperetes guestphalicus*) // Zoologicher Anzeiger. 1936. V. 116. P. 287–289.

John O. Fakultative Viviparität bei Thysanopteren // Entomologische Mitteilungen. 1923. V. 12. № 5–6. P. 227–232.

Kardong K.V. Vertebrates: comparative anatomy, function, evolution. New York: McGraw-Hill, 2012. 794 p.

Kathirithamby J. Review of the Order Strepsiptera // Syst. Entomol. 1989. V. 14. P. 41–92.
https://doi.org/10.1111/j.1365-3113.1989.tb00265.x

Kathirithamby J., Hrabar M., Delgado J.A. et al. We do not select, nor are we choosy: reproductive biology of Strepsiptera (Insecta) // Biol. J. Linn. Soc. 2015. V. 116. № 1. P. 221–238.
https://doi.org/10.1111/bij.12585

Klapow L.A. Ovoviviparity in the genus *Excirolana* (Crustacea: Isopoda) // J. Zool. 1970. V. 162. P. 359–369.
https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1970.tb01271.x

Kluge N.J. A new subgenus *Oculogaster* subgen. n. for viviparous representatives of *Procloeon* s. l., with discussion about status of the generic name *Austrocloeon* Barnard 1932 and the species name *africanum* Esben-Petersen 1913 [*Cloeon*] (Ephemeroptera, Baetidae) // Zootaxa. V. 4107. № 4. P. 491–516.

Kocarek P. A case of viviparity in a tropical non-parasitizing earwig (Dermaptera Spongiphoridae) // Tropical Zool. 2009. V. 22. P. 237–241.

Köhler F., von Rintelen T., Meyer A., Glaubrecht M. Multiple origin of viviparity in Southeast Asian gastropods (Cerithioidea: Pachychilidae) and its evolutionary implications // Evolution. 2004. V. 58 (10). P. 2215–2226.

Kollmann J. Das Ueberwintern von europäischen Frosch- und Tritonlarven und die Umwandlung des mexikanischen Axolotl // Verhandl. Natur. Ges. Basel. 1884. B. 7. S. 387–398.

Lee G.-H., Li H. Ovoviviparity and morphology of the female reproductive system in *Palumbina* (Lepidoptera, Gelechiidae, Thiotrichinae) // J. Asia-Pacific Entomol. 2018. V. 21. № 3. P. 772–777.

Lester S.M. Ultrastructure of adult gonads and development and structure of the larva of *Rhabdopleura normani* (Hemichordata: Pterobranchia) // Acta Zoologica (Stockh.). 1988. V. 69. № 2. P. 95–109.

Levin T.C., King N. Evidence for sex and recombination in the choanoflagellate *Salpingoeca rosetta* // Curr. Biol. 2013. V. 23. № 21. P. 2176–2180.

Lister M. Letter concerning a kind of viviparous fly // Philosophical Transactions. 1671. V. 6. № 72. P. 2170–2171.

Marini M., Campadelli G. Ootaxonomy of Goniini (Diptera Tachinidae) with microtype eggs // Bollettino di Zoologia. 1994. V. 61. № 3. P. 271–283.
https://doi.org/10.1080/11250009409355894

Mayer G., Franke F.A., Treffkorn S. et al. Onychophora // Evolutionary developmental biology of invertebrates 3: Ecdysozoa I: Non-Tetraconata / Ed. A. Wanninger. Wien: Springer-Verlag, 2015. P. 53–98.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1865-8_4

Meier R., Kotrba M., Ferrar P. Ovoviviparity and viviparity in the Diptera // Biol. Rev. 1999. V. 74. P. 199–258.

Mockford E.L. Life history studies on some Florida insects of the genus *Archipsocus* // Bull. Florida Museum Nat. Hist. 1957. V. 1. № 5. P. 253–274.

Morse C., Neboiss A. Triplectides of Australia (Insecta: Trichoptera: Leptoceridae) // Mem. Nat. Museum of Victoria. 1982. V. 44. № 2. P. 61–98.

Nagrale S.M. Life history of mycophagous thrips *Elaphrothrips procer* (Schmutz) (Thysanoptera: Phlaeothripidae) // Sci. Res. Report. 2012. V. 2. № 3. P. 256–259.

Nakata S., Maa T.C. A review of the parasitic earwings (Dermaptera: Arixeniina; Hemimerina) // Pacific Insects. 1974. V. 16. № 2–3. P. 307–374.

Nielsen C. Entoproct life-cycles and the entoproct/ectoproct relationship // Ophelia. 1971. V. 9. №. 2. P. 209–341.

Nozaki H., Yamada T.K., Takahashi F. et al. New "missing link" genus of the colonial volvocine green algae gives insights into the evolution of oogamy // BMC Evol. Biol. 2014. V. 14. № 37. P. 1–10. https://doi.org/10.1186/1471-2148-14-37

Ostrovsky A.N., Lidgard S., Gordon D.P. et al. Matrotrophy and placentation in invertebrates: a new paradigm // Biol. Rev. 2016. V. 91. P. 673–711. https://dx.doi.org/10.1111%2Fbrv.12189

Peinert M., Wipfler B., Jetschke et al. Traumatic insemination and female counter-adaptation in Strepsiptera (Insecta) // Sci. Rep. 2016. V. 6 (25052). P. 1–10. https://doi.org/10.1038/srep25052

Pyron R.A., Burbrink F.T. Early origin of viviparity and multiple reversions to oviparity in squamate reptiles // Ecol. Lett. 2013. V. 17. P. 13–21.

Ramirez-Llodra E., Reid W.D.K., Billett D.S.M. Long-term changes in reproductive patterns of the holothurian *Oneirophanta mutabilis* from the Porcupine Abyssal Plain // Marine Biol. 2005. V. 146. P. 683–693. https://doi.org/10.1007/s00227-004-1470-z

Richard C. Contribution à l'étude morphologique et biologique des Stictococcinae (Hom. Coccoidea) // Ann. de la Société Entomol. de France. 1971. V. 7. P. 571–609.

Riesgo A., Novo M., Sharma P.P. et al. Inferring the ancestral sexuality and reproduction condition in sponges (Porifera) // Zoologica Scripta. 2013. V. 43. P. 101–117.

Roth L.M., Willis E.R. An analysis of oviparity and viviparity in the Blattaria // Trans. Am. Entomol. Soc. 1957. V. 83. № 4. P. 221–238.

Sellier R. La viviparite chez les insectes // Année Biologique (Paris). 1955. V. 31. P. 525–545.

Stebbing A.R.D. Aspects of the reproduction and life cycle of *Rhabdopleura compacta* (Hemichordata) // Marine Biol. 1970. V. 5. № 3. P. 205–212.

Taylor P.D., Waeschenbach A. Phylogeny and diversification of bryozoans // Palaeontology. 2015. V. 58. P. 585–599. https://doi.org/10.1111/pala.12170

Tompa A.S. Oviparity, egg retention and ovoviviparity in Pulmonates // J. Moll. Stud. 1979. V. 45. № 2. P. 155–160. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.mollus.a065489

Trauth S.E., Sever D.M., Semlitsch R.D. Cloacal anatomy of paedomorphic female *Ambystoma talpoideum* (Caudata: Ambystomatidae), with comments on intermorph mating and sperm storage // Canadian J. Zool. 1994. V. 72. P. 2147–2157.

Treffkorn S., Hernández-Lagos O.Y., Mayer G. Evidence for cell turnover as the mechanism responsible for the transport of embryos towards the vagina in viviparous onychophorans (velvet worms) // Front. Zool. 2019. V. 16. № 16. P. 1–16. https://doi.org/10.1186/s12983-019-0317-x

Uichanco L.B. Studies on the embryogeny and postnatal development of the Aphididae with special reference to the history of the "symbiotic organ" or "mycetom" // Philippine J. Sci. 1924. V. 24. P. 143–247.

Viswanathan T.R., Ananthakrishnan T.N. On the partial ovoviviparity in *Tiarothrips subramanii* (Ramk.); (Thysanoptera: Insecta) // Curr. Sci. 1973. V. 42. № 18. P. 649–650.

Vreysen M.J.B., Seck M.T., Sall B., Bouyer J. Tsetse flies: their biology and control using area-wide integrated pest management approaches // J. Invert. Pathol. 2013. V. 112. Suppl. 1. P. S15–S25. https://doi.org/10.1016/j.jip.2012.07.026

Wahl G.M., Sparkes T.C. Egg dispersal in the acanthocephalan *Acanthocephalus dirus*: field data // J. Parasitol. 2012. V. 98. № 4. P. 894–896.

Wake M.H. Evolution of oviductal gestation in amphibians // J. Experim. Zool. 1993. V. 266. P. 394–413.

Warburg M.R. Pre- and post-parturial aspects of scorpion reproduction: a review // Eur. J. Entomol. 2012. V. 109. P. 139–146.

Washburn S.L. Tools and human evolution // Sci. American. 1960. V. 203. № 3. P. 63–75.

Webb J.K., Shine R., Christian K.A. The adaptive significance of reptilian viviparity in the tropics: testing the maternal manipulation hypothesis // Evolution. 2006. V. 60. P. 115–122.

Westblad E. Xenoturbella bocki n. g., n. sp., a peculiar, primitive turbellarian type // Arkiv för Zoologi. 1949. V. 1. P. 3–29.

Willey A. The anatomy and development of *Peripatus novaebritanniae* / Zoological results based on material from New Britain, New Guinea, Loyalty Islands and elsewhere collected during the years 1895, 1896 and 1897. Part 1. Cambridge: Univ. Press, 1898. P. 1–52.

Wong S.K., Thornton I.W.B. The internal morphology of the reproductive systems of some psocid species // Proc. Entomol. Soc. London (A). 1968. V. 43. № 1–3. P. 1–12.

Wourms J.P. Reproduction and development of chondrichthyan fishes // Am. Zoologist. 1977. V. 17. P. 379–410.

Wourms J.P. The challenges of piscine viviparity // Israel J. Zool. 1994. V. 40. P. 551–568.

Zilberman B., Pires-Silva C.M., Moreira I.E. et al. State of knowledge of viviparity in Staphylinidae and the evolutionary significance of this phenomenon in *Corotoca* Schiødte, 1853 // Papéis Avulsos De Zool. 2019. V. 59 (e20195919). P. 1–10. https://doi.org/10.11606/1807-0205/2019.59.19

Development of Theoretical Views on Viviparity

I. A. Gavrilov-Zimin[a, b, *]

[a]*St. Petersburg Branch of S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

[b]*Zoological Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

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

The article discusses theoretical aspects in studies of viviparous (ovoviviparous) organisms and provides new approaches to understanding of the evolution of viviparity. This reproductive phenomenon is considered here not as a "great biological advantage", but as a losing (in terms of biodiversity) simplest mode of birth, which is realized only in the cases of impossibility to lay oogametes (or zygotes) outside of body. This impossibility connects with different aberrations in the ancestral reproductive system: 1) the appearance of oogamy in the ancient colonial protists and multicellular organisms before the appearance of any mechanisms for extrusion of immobile oogamete (or zigote) outside; 2) evolutional conversions from external to internal fertilization in organisms, which have no specialized oviducts with accessory glands and spermathecae; 3) abnormalities in well-developed female reproductive system: the loss of imaginal reproductive organs (in cases of paedogenesis, neoteny, paedomoprhosis), larval meiosis, change of the place of fertilization from ectodermal parts of oviducts to intragonadal fertilization. All mentioned evolutional rearrangements are considered in the frame of analytical review of viviparity in the largest biological taxa from archaic multicellular organisms to the most advanced groups of invertebrate and vertebrate animals.

Keywords: viviparity, ovoviviparity, evolution of reproductive system, internal fertilization, paedogenesis, neoteny

EDN: KMBGNA
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 253–267

УДК 574.552

КОНТУРЫ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ: БИОГЕННОЕ ЛИМИТИРОВАНИЕ

© 2022 г. А. Л. Рижинашвили*

Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**e-mail: railway-ecology@yandex.ru*

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.
После доработки 25.02.2022 г.
Принята к публикации 05.03.2022 г.

Процесс эвтрофирования водоемов, то есть повышения биологической продуктивности их экосистем, за последние десятилетия приобрел настолько глобальный масштаб, что сегодня речь идет об озерах как “горячих точках” углеродного бюджета биосферы. Для прогноза эмиссии с поверхности водных объектов углекислого газа, а также оценки их продукционного и самоочистительного потенциала, необходимы теоретические представления о механизмах функционирования водных экосистем. Однако до сих пор основные положения теории этих вопросов до конца не разработаны. В частности, не решена проблема биогенного лимитирования. Господствовавшая с 1960-х гг. фосфорная парадигма в начале XXI в. подверглась существенному пересмотру, так как неоднократно была показана ведущая роль азота в контроле первичного продукционного процесса. Но единого мнения о том, когда экосистема лимитирована по азоту, а когда – по фосфору, либо когда наблюдается ко-лимитирование, не выработано. В статье решение поставленного вопроса проводится на основе ретроспективного анализа состояния продукционной гидробиологии с начала XX в., а также анализируются выполненные в последние два десятилетия работы, посвященные биогенному лимитированию водных экосистем. Обсуждается также широкий экологический контекст принципа лимитирующего фактора Ю. Либиха, его биологический смысл. Вероятнее всего, в каждом водоеме действует локальная совокупность условий, обеспечивающая смену периодов азотного или фосфорного ограничения фотосинтеза фитопланктона. Дальнейшие исследования проблемы биогенного лимитирования должны быть направлены на выяснение особенностей взаимодействия водорослей и бактерий, в особенности, на участие бактерий в цикле азота и деструкции органических соединений.

Ключевые слова: азот, фосфор, правило Либиха, водосбор, фитопланктон, бактериопланктон

DOI: 10.31857/S0042132422030061

ВВЕДЕНИЕ

Процесс эвтрофирования водоемов, то есть повышения биологической продуктивности их экосистем, за последние десятилетия приобрел настолько глобальный масштаб, что сегодня речь идет об озерах как “горячих точках” углеродного бюджета биосферы (см., например, Holgerson et al., 2022). В связи с современными климатическими процессами внимание привлекает проблема эмиссии водоемами углекислого газа (Doyle et al., 2021). По-прежнему актуальным остается вопрос о прогнозе “цветения” воды цианобактериями, выделяющими крайне токсичные вещества (Hennemann, Petrucio, 2016). Для оценки продукционного и самоочистительного потенциала гидроэкосистем необходимы теоретические представления о механизмах их функционирования. Существует определенное мнение, что теория эвтрофирования водоемов уже в значительной мере разработана (Алимов и др., 2009). Парадоксально, но ее основные положения в четко сформулированном виде пока не известны ни в российской, ни в общемировой литературе.

Понятно, что первичным звеном продукционного процесса в водных экосистемах является фитопланктон (включая водоросли и цианобактерии). Условия жизни данной группы организмов определяются, в частности, доступностью элементов минерального питания, из которых азоту и фосфору традиционно придается первостепенное значение. Соответственно, взаимосвязь между показателями обилия планктонных водорослей (их биомасса, содержание основного фотосинтетического пигмента – хлорофилла *a*) и содержания указанных главных биогенных элементов на протяжении десятилетий становилось

предметом исследовательского внимания гидробиологов и лимнологов. Разрешение вопроса о том, каким образом и в какой степени фитопланктон откликается на скорость поступления (биогенную нагрузку) и концентрацию форм азота и фосфора в воде является принципиальным для разработки представлений о путях и механизмах эвтрофирования водоемов.

Во второй половине XX в. постепенно стало складываться убеждение о преимущественно фосфорном лимитировании фитопланктона в пресных водах, возникла так называемая фосфорная парадигма (Бульон, 2016; Lewis, Wurtsbaugh, 2008). Корни этой парадигмы заслуживают отдельного анализа, который будет проведен ниже в этой статье. С другой стороны, данные работ последних двух–трех десятилетий заставляют пересмотреть сложившиеся взгляды. Роль фосфора как лимитирующего элемента питания уже не представляется столь бесспорной и определяющей. Происходит вполне четкое осознание того, что азот также может выступать в качестве лимитирующего фактора, как наряду с фосфором (колимитирование), так и отдельно. Интересно, что библиометрический анализ гидробиологических публикаций в мире за 1900–2013 гг. показал, что внимание к азоту в анализе явлений эвтрофирования все более возрастает в последние два десятилетия (Gao et al., 2015). Как следует из результатов многочисленных исследований, рассмотрение которых будет проведено ниже, переход в лимитировании от фосфора к азоту и наоборот зависит и от географического положения водоема, особенностей его водосбора, морфометрии, и от тесноты связи биотических компонентов экосистемы (по крайней мере, в планктонном сообществе). Вместе с тем, представления о характере лимитирования носили и носят разрозненный и нередко противоречивый характер.

В основу настоящей работы положен обзор и анализ современных взглядов на проблему лимитирования экосистем пресноводных водоемов биогенными элементами с целью приведения их в систему. Данный анализ будет проведен с обращением к ретроспективе развития продукционной гидробиологии и одному из основных принципов экологии – правилу лимитирующего фактора Ю. Либиха. Внимание будет сосредоточено на дилемме азот–фосфор. Необходимо отметить, что интерес только к биогенным элементам и только к азоту и фосфору сужает проблему, так как в целом ряде случаев лимитирующим фактором для фитопланктона может выступать свет, а среди биогенных элементов – углерод. Однако сведение проблемы лимитирования к конкуренции двух основных элементов служит на настоящем этапе исследований попытке выделить общие черты функционирования фитопланктона пресных вод в зависимости от биогенной нагрузки.

ПРАВИЛО ЛИБИХА В ОТНОШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ЛИМИТИРОВАНИЯ ТРОФНОСТИ ВОДОЕМОВ

Традиционно принято считать, что Ю. Либих в 1840 г. предложил принцип (правило, закон) лимитирующего фактора (Никольский, 2014). Согласно этому принципу, широко кочующему из учебника в учебник, жизнедеятельность организма определяется фактором, находящимся в минимуме (Одум, 1986). Иными словами, во всей совокупности факторов подразумевается наличие некоего “слабого звена”, которое регулирует максимально возможную урожайность растений. Однако стоит отметить, что никакого правила сам Либих в своем труде “Химия в приложении к земледелию и физиологии” (Либих, 1936) не предлагал. Вероятно, речь может идти о краткой формулировке основной идеи, проходящей через весь труд ученого, – необходим возврат в почву всех вынесенных с урожаем элементов питания. Более того, Либих не акцентирует внимание на веществе, находящемся в наименьшем количестве, но говорит о необходимости соблюдения определенной пропорции между разными компонентами удобрений, ибо в случае относительной нехватки какого-либо одного не проявится действие других. Однако без достаточных оснований именно отдельные высказывания Либиха впоследствии оказались возведенными в ранг вполне конкретного принципа или правила в общей экологии, причем даже с такой формулировкой, в которой акценты явно смещены.

При трактовке приложений принципа Либиха нужно обязательно учитывать, что исходно он был предложен для сельскохозяйственных растений. Действительно, именно в случае искусственного выращивания культур актуальность приобретает необходимость возврата вынесенных с урожаем из почвы химических элементов. Стоит отметить, что в водоеме это не имеет принципиального значения, так как в целом распад организмов после их гибели приводит к возврату усвоенных ими веществ в среду. В этом состоит принципиальное затруднение для приложения идей Либиха в гидробиологии. Следовательно, в водоемах должны действовать иные причинно-следственные механизмы, регулирующие жизнедеятельность и продуктивность организмов, их отклик на имеющиеся элементы питания.

Во второй половине XIX в.–начале XX в. стала распространяться популярная и довольно широкая аналогия продуктивности водоемов и плодородия почв, что связывалось с практическими потребностями рыбного хозяйства. Агрохимические принципы Либиха были перенесены на жизнедеятельность организмов в морях и внутренних водоемах (Джонстон, 1919; Shelford, 1913). В 1901 г. появился так называемый метод химиче-

ских стаканов К. Кнауте (K. Knaute) (Сомов, 1920), позволяющий определить потребность фитопланктона в водоеме в том или ином элементе. Сущность его была довольно проста и состояла в добавлении минеральных солей к пробам воды; по развитию основных видов водорослей можно было судить о нехватке какого-либо вещества или элемента питания. "Метод стаканов", по мнению специалистов рыбного хозяйства, является практическим применением правила Либиха (Сомов, 1920). Авторы указывали также на необходимость учета стехиометрического соотношения между основными элементами питания. Впоследствии в СССР А.В. Францев и К.А. Гусева разработали методику прогноза гидробиологической производительности водоемов, сходную с "методом стаканов" (см., например, Гусева, 1938).

Однако полноценная теоретическая основа представлений о лимитировании водоемов биогенными элементами появилась только в связи с разработкой основ региональной лимнологии Э. Науманном (см., например, Науманн, 1927). Нужно сказать, что Науманн не выделял какой-либо один элемент питания в качестве основополагающего для развития фитопланктона. Его концепция связывала продуктивность фитопланктона с геологическими условиями местности, в том числе, с химическим составом пород и почв региона. При этом подразумевался весь набор основных химических элементов (азот, фосфор, кальций, железо, и др.) без выделения какого-либо одного. Очевидно, что в разных регионах у фитопланктона будет различная обеспеченность ими.

Единичные наблюдения лимитирования развития планктона тем или иным элементом в естественных водоемах стали появляться в первой четверти XX в. (Киселев, 1941). Иногда именно азот стал выступать в качестве основного жизненно необходимого элемента. Так, известна попытка определить количество рыбы в озере, исходя из данных по концентрации азотсодержащих соединений в воде и донных отложениях (Озеров, 1924). В этой работе автор ссылается на аналогию с агрикультурой, где азот, по его мнению, имеет первенствующее значение.

Когда появилась система градации водоемов по уровню трофии? Дж.Э. Хатчинсон (Hutchinson, 1973) полагает, что благодаря Э. Науманну в 1919 г., который перенял соответствующую терминологию из Г. Вебера (G.A. Weber). Согласно Хатчинсону, Вебер в 1907 г. описывал условия питания флоры торфяных болот Германии, выделив эвтрофную, мезотрофную и олиготрофную стадии развития, которые связаны с поступлением соответствующих количеств минеральных веществ. Однако, видимо, соответствующие термины пришли примерно в это же время из микробиологии. Об этом очень ярко свидетельствует работа российского альголога А.П. Артари (1913). Проводя эксперименты с питанием одноклеточных водорослей, он задумался над классификацией организмов по отношению к концентрации солей и глюкозы ("крепости растворов"). Обсуждая терминологию, он ссылается на микробиолога М. Бейеринка и физиолога А. Пюттера. Первый предложил подразделять микроорганизмы по отношению к азотистым веществам на олигонитрофильные, мезонитрофильные, и полинитрофильные. Пюттер же классифицировал организмы по отношению к концентрации общего питательного раствора на олиготрофофильные, мезотрофофильные и политрофофильные. Артари присоединился к этой классификации и для краткости предложил различать олиготрофные, мезотрофные и политрофные организмы. Согласно Артари, в подразделении организмов по отношению к питательным веществам важнее осмотическое давление среды, а не собственно ее питательный состав. Поскольку ученый установил возможность потребления водорослями органических веществ, то и предложил пользоваться концентрациями глюкозы для маркировки границ олиго-, мезо- и политрофии. На терминологические построения Артари повлияла также разработка Р. Кольквитцем и М. Марссоном в 1902 г. системы сапробности организмов. Так, он считает, что полисапробы (по Кольквитцу и Марссону) часто бывают и политрофами. Хотя Артари говорит об организмах, а не о водоемах, сходство терминологии представляется поразительным. Не исключено, что обсуждаемые термины ("олиготрофный", "мезотрофный", "эвтрофный") появились независимо у нескольких авторов в начале XX в. Основывались они, как пишет и сам Науманн, на вполне очевидной мысли о градации значений факторов на область олиготипа, мезотипа и политипа. Он же упоминает о том, что это принято в микробиологии. Кстати, в своей наиболее известной работе Науманн (1927) употребляет термин "политрофия" для факторов и "эвтрофный" для водоемов.

Советский гидробиолог В.М. Рылов и венгерский гидрохимик Р. Мауха особенно высоко оценивали ведущий принцип региональной лимнологии – зависимость интенсивности развития и продуцирования фитопланктона от геологических особенностей того или иного района. По В.М. Рылову региональная лимнология "по своей природе является чисто экологической доктриной, основанной на физиологии питания продуцентов" (Rylov, 1929, p. 538). Согласно его мнению, спектры среды "нужно понимать в смысле закона минимума" (там же). Рылов отмечает, что "количество фосфора и азота в естественных условиях часто не соответствует требованиям закона минимума, и, таким образом, эти элементы

играют роль ограничения продукции или “минимальных факторов” (там же). По Мауха (Maucha, 1924) фотосинтез фитопланктона служит ключом к решению вопросов взаимодействия “неорганической среды” и “гидробиоса” (терминология Мауха). Интересно, что сам Мауха считал именно углекислый газ наиболее важным компонентом среды, ограничивающим развитие водорослей.

Получается, что ранние исследователи вопросов трофности водоемов не выделяли какой-либо отдельный фактор в развитии фитопланктона как лимитирующий – все зависит от условий местности. Однако на данном этапе это были достаточно общие соображения.

АЗОТ *vs* ФОСФОР

Как уже отмечалось, первоначальные идеи о зависимости продукции фитопланктона от геологических условий местности в рамках региональной лимнологии не предполагали выделения какого-либо одного фактора продуктивности. Азот и фосфор многие гидробиологи первой половины XX в. часто рассматривали наравне и наряду с другими элементами (Киселев, 1941). Интересно, что в СССР вопросам лимитирования продуктивности водоемов практически до 1970-х гг. почти не уделяли специального внимания (см. обзор у Михеевой, 1983). В этой связи показательно, что в классической монографии Г.Г. Винберга (1960) “Первичная продукция водоемов”, обобщающей материалы по продукции и деструкции прудов, озер и морей, условия биогенного лимитирования почти не затрагиваются. В литературе того времени можно найти лишь отдельные упоминания по обсуждаемым вопросам. В частности, особенно много дискутировалась данная проблема в 1950-е гг. в связи с удобрением прудов. Г.Г. Винберг обратил внимание на ведущую роль азота в продукционных процессах в прудах (Винберг, Ляхнович, 1965). Интересна попытка выделения гидрохимических зон продуктивности озер и водохранилищ, предпринятая И.В. Барановым (1982). Автор учитывал всю совокупность физико-химических факторов в зависимости от географических условий. И.В. Баранов (1948) высказал мнение, что существуют зоны биогенных минимумов, взаимно связанные с характером водосбора. Он же показал, что водоемы силурийского плато – водоемы минимума по фосфору, а северные водоемы – по азоту. В мировой литературе с самого начала XX в. проводилось довольно много исследований, направленных на выяснение химического состава воды в водоемах. Здесь стоит отметить, прежде всего, работы школы Э. Берджа–Ч. Джудея, а затем Дж.Э. Хатчинсона. Ученик Хатчинсона Э. Диви в 1940 г. опубликовал работу с примечательным названием “Вклад в региональную лимнологию” (Deevey, 1940). В ней, пожалуй, впервые четко ставится вопрос о первостепенном значении фосфора для развития фитопланктона в пресных водах. Однако указывается, что азот также объясняет заметную долю дисперсии в содержании хлорофилла. Автор заключает, что “азот и фосфор действуют совместно в обеспечении большей части наблюдаемой изменчивости хлорофилла” (Deevey, 1940, p. 731). В сущности, Диви положил начало так называемому регрессионному пути решения проблемы лимитирования фитопланктона, когда по концентрации элемента можно предсказывать содержание хлорофилла.

Известно, что зарождение так называемой фосфорной парадигмы отсчитывают с классической работы Р. Волленвейдера (R. Vollenweider) 1968 г. (Lewis, Wurtsbaugh, 2008). Существует несколько причин, по которым фосфор оказался первенствующим в вопросе лимитирования пресноводных экосистем. Во-первых, в отличие от фосфора азот в ряде химических форм более лабилен и поэтому труднее поддается количественному учету (например, выделяются газообразные формы – молекулярный азот, окислы азота, и аммиак). Ряд соединений фосфора, напротив, нерастворим и легко выпадает в осадок. Собственно, расчеты Волленвейдера основываются, в том числе, на коэффициенте водообмена, с помощью которого можно оценить степень удержания фосфора. В этой связи стоит упомянуть и работу Хатчинсона, в которой цикл фосфора и цикл железа, который также дает нерастворимые соединения, рассматриваются как взаимосвязанные (Hutchinson, 1941). Во-вторых, традиционно считается, что потери азота в естественных водоемах могут быть компенсированы за счет азотфиксации. Наконец, в-третьих, повышенное внимание к фосфору связано с возрастающим по интенсивности применением во второй половине XX в. удобрений и моющих средств, содержащих этот элемент, который вносится с поверхностным стоком в водоемы (Даценко, 2007; Бульон, 2016).

В какой мере азотфиксация может привести к такому обеспечению фитопланктона азотом, при котором его лимитирование этим элементом будет исключено? Многократно повторяется мнение, что азотфиксация является энергозатратным процессом, а имеющиеся количественные данные указывают на крайнюю недостаточность поступления азота в водоемы за счет азотфиксации. Так, по наблюдениям в озерах Саскачевана (Канада) темпы азотфиксации в среднем только на 11.3% (медиана – 3.5%) удовлетворяют потребности фитопланктона в азоте, и масса фиксированного цианобактериями азота составляет 7.5% от общего поступления этого элемента в водоем (Hayes et al., 2019). Авторы делают вывод, что, несмотря на то, что фиксированный азот помогает поддерживать первичную продук-

цию, это не исключает лимитирование по азоту в богатых фосфором озерах. В небольшом мелководном озере в штате Вермонт (США) за счет азотфиксации фитопланктон получал только 9% азота, невзирая на то, что цианобактерии составляли 81–98% общей биомассы (Ferber et al., 2004). Таким образом, темпы азотфиксации в водоемах, видимо, далеко не всегда соответствуют тем, что необходимы для обеспечения их экосистем азотом. С другой стороны, по данным для одного из канадских озер (северо-запад Онтарио), азотфиксация составляет заметную часть общей азотной нагрузки на эпилимнион в период быстрого развития "цветения" (Higgins et al., 2018). По материалам, полученным для других озер Канады, атмосферный азот, фиксируемый цианобактериями, обеспечивает как минимум 12–38% потребностей водорослей в эвтрофных озерах (Patoine, Leavitt, 2008). Однако эти оценки варьируют в зависимости от географических особенностей озер, года наблюдений и условий в конкретном водоеме. Имеет значение конкуренция между азотфиксирующими (диазотрофными) и неазотфиксирующими видами; последние могут быть лимитированы по азоту даже в присутствии азотфиксаторов (Gerven et al., 2019). Интересно, что цианобактерии (как диазотрофные, так и неазотфиксирующие) способны запасать азот в составе пигментов фикобилипротеинов, что, очевидно, помогает им преодолевать дефицит азота (Wang et al., 2021).

Обычно наблюдающаяся тесная связь между содержанием хлорофилла и концентрацией фосфора принимается за доказательство лимитирования экосистемы фосфором (Даценко, 2007). Действительно, судя по графикам, рассеяние точек наблюдений демонстрирует почти функциональную связь в случае с фосфором, нежели с азотом (рис. 1; см. также Phillips et al., 2008). Это дает возможность получать регрессионные зависимости, имеющие, как считалось, прогностическое значение в практических вопросах (см., например, классическую статью Dillon, Rigler, 1974). Однако было показано, что в лимитированных по азоту озерах содержание последнего не всегда лучше (по сравнению с концентрацией фосфора) коррелирует с хлорофиллом (Prairie et al., 1989). Кроме того, согласно принципу оптимума, отклик организма на градиенте фактора среды должен носить нелинейный характер. Отсюда можно предполагать наличие областей усиления, оптимума и угнетения жизнедеятельности.

К сожалению, попытки решить вопрос о биогенном лимитировании экосистем водоемов на сегодня зачастую сводятся к метаанализу большого массива данных. Между тем, применение все более изощренных статистических методов анализа, пришедших на смену регрессионным уравнениям и линиям, само по себе не вскрывает

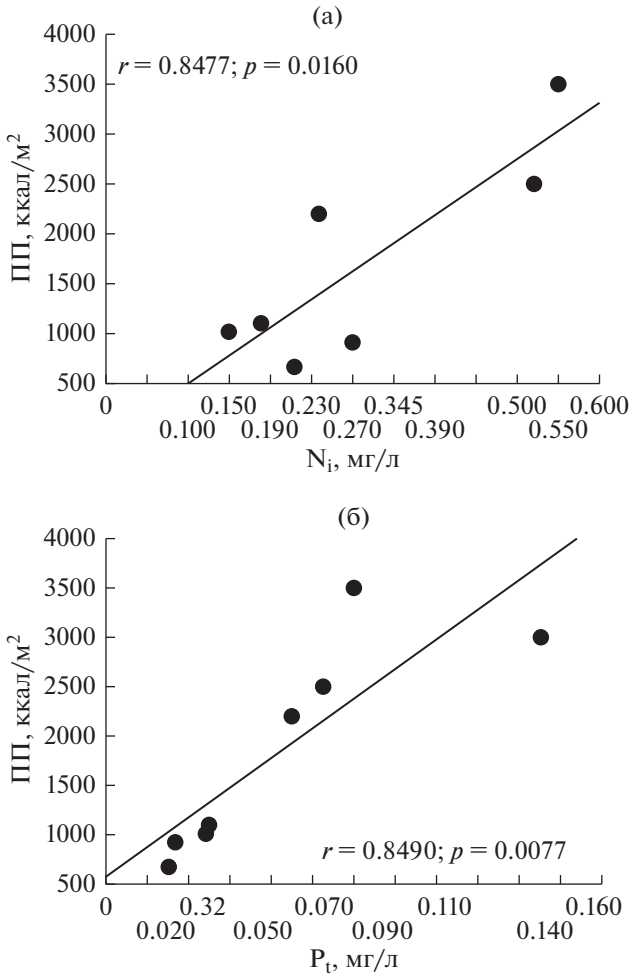

Рис. 1. Зависимость годовой первичной продукции (ПП) фитопланктона озер Латгалии (юго-восточная Латвия) от: (а) – среднегодовой концентрации неорганического азота (аммония и нитрата), N_i; (б) – среднегодовой концентрации общего фосфора, P_t. Приведены оценки коэффициента корреляции (r) и доверительная вероятность (p). Данные для построения графиков заимствованы из: Трансформация органического..., 1989.

биологического механизма лимитирования и не дает однозначного ответа на вопрос о его характере.

Недавно на большом массиве данных по озерам всего мира был показан сигмоидальный характер связи хлорофилла и фосфора (Quinlan et al., 2021). Линейный участок в концентрации общего фосфора находится в области 0.004–0.23 мг/л (4–230 мкг/л). При превышении верхнего порога данного диапазона фитопланктон не реагирует на дальнейший рост содержания фосфора в воде. За пределами линейного участка в областях низкой и высокой концентрации фосфора находились озера регионов с очень холодным и жарким климатом соответственно. Коллектив канадских исследователей (McCauley et al., 1989) пришел к вы-

воду, что при высоких концентрациях фосфора азот может выступать в качестве лимитирующего фактора. Правда, приводимый ими диапазон концентрации общего фосфора, на котором связь с хлорофиллом прямолинейна, очень широк, составляя 50–1000 мкг/л. По данным Хольгерсона с соавт. (Holgerson et al., 2022), валовая продукция фитопланктона положительно связана с концентрацией общего фосфора в озерах, для которых его содержание укладывается в пределы 11–75 мкг/л. Фильструп и Даунинг (Filstrup, Downing, 2017) указывают границу в 100 мкг/л – выше этой концентрации фосфора содержание хлорофилла возрастает в зависимости от общего азота. Граничную концентрацию растворимых форм фосфора в 50 мкг/л приводят Дональд с соавт. (Donald et al., 2011).

Намечается тенденция к усилению эвтрофирования в озерах с высокой концентрацией фосфора при поступлении в них азота (Donald et al., 2011). Хлорофилл слабо реагирует на общий азот, когда мало фосфора. При достижении же определенной концентрации общего азота содержание хлорофилла снижается, а нитрат представляет доминирующую форму азота (Filstrup, Downing, 2017). Указано также, что граница между олиготрофным и мезотрофным состояниями озера является одновременно границей между дефицитом и избытком азота (Scott et al., 2019).

Денитрификация способствует удалению азота, накопленного в результате азотфиксации, во многих эвтрофных озерах (Scott et al., 2019), в результате чего озера становятся лимитированными по азоту. Авторы показали, что, возможно, по этой причине испытывают дефицит азота 51% олиготрофных озер, 60% – мезотрофных, 72% – эвтрофных, 89% – гипертрофных. Здесь интересно, что с возрастанием трофности дефицит азота нарастает. По данным, полученным на 831 озере всего мира, было установлено, что в ряду от олиготрофных к гипертрофным озерам вероятность ко-лимитирования азотом и фосфором возрастает с 15 до 67%, при этом вероятность лимитирования только по фосфору снижается с 77 до 22.3% (Zhou et al., 2022).

Избыток азота может оказывать и угнетающее действие на фитопланктон. Так, на примере некоторых озер сельскохозяйственных регионов США показано, что азот в нитратной форме приводит к так называемому subsidy-stress-эффекту для функционирования хлорофилла (Filstrup et al., 2018).

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМИТИРОВАНИЯ ТРОФНОСТИ

Поскольку исходно концепция региональной лимнологии опиралась на зональные закономерности состава почв и горных пород, то логично обратиться к очевидному вопросу: связан ли характер лимитирования (по азоту и по фосфору) с географическим положением водоема и характером угодий его водосбора?

Некоторые авторы обращают внимание на широтную изменчивость лимитирования водоемов по биогенным элементам (Гашкина, Моисеенко, 2010; Гашкина, 2011). А именно, в европейской части России при продвижении с севера на юг (по направлению от тундры к степи) происходит смена лимитирования от азота к фосфору. Иными словами, северные водоемы лимитированы по азоту, тогда как южные – по фосфору. Так, в тундре 81% озер лимитированы по азоту, в лесах таких озер уже 39%, в степях же – 0%. Авторы исследования связывают это с составом почв, которые отличаются степенью подвижности разных элементов. Впрочем, здесь имеет значение и трофический статус водоема (чем выше трофический уровень, тем больше накапливается фосфора по сравнению с азотом), и соотношение концентраций азота, фосфора и углерода. Поэтому ученые делают вывод о неоднозначном характере лимитирования трофности, указывая на частое ко-лимитирование азотом и фосфором.

По данным Абель с соавт. (Abell et al., 2012), изучавшими широтную изменчивость содержания хлорофилла в водоемах мира в связи с концентрацией биогенов, фосфор все же важнее как лимитирующий фактор, тогда как азот статистически более значим только для мелководных озер. Однако при разработке практических рекомендаций по восстановлению водоемов и профилактике эвтрофирования важно учитывать и азот.

В литературе накопилось достаточно много свидетельств того, что северные озера лимитированы по азоту. При объяснении причин такого положения указывается на явление браунификации (гумификации), при котором в водоемы поступает избыточное количество терригенного гумуса (Isles et al., 2020). Полагают, что именно озера с темной водой, гумифицированные, оказываются лимитированными по азоту (Phillips et al., 2008). Возрастание содержания органического углерода в воде может играть двоякую роль в отношении азота: с одной стороны, поступающие органические вещества сами служат источником минерального азота, а с другой – стимулируют денитрификацию за счет усиления активности бактерий. Денитрификация способствует удалению азота из водной экосистемы в воздушную среду, обусловливая таким образом азотное лимитирование. Действительно, как выяснилось, в Швеции 79% озер лимитированы по азоту (Isles et al., 2020). Однако, возможно, что лимитирование по азоту не связано напрямую с браунификацией, так как интенсивность самой браунификации ко-

вариирует с количеством атмосферных выпадений азота. Есть данные (Isles et al., 2018), свидетельствующие, что лимитирование зависит от атмосферных выпадений неорганического азота. В последние годы наблюдается уменьшение выпадений азота, особенно на северных территориях. Поэтому азотное лимитирование становится более распространенным в субарктических и бореальных территориях Европы: сейчас здесь 63% озер лимитированы по азоту и 20% ко-лимитированы азотом и фосфором, тогда как раньше их было 32 и 45% соответственно. Сдвиг к азотному лимитированию может способствовать развитию цианобактерий, особенно если при этом возрастает температура (Isles et al., 2018). Существует также мнение, что озера в естественном состоянии лимитированы по азоту, тогда как по фосфору они становятся лимитированными при интенсификации атмосферных выпадений (Bergstrom et al., 2008). Действительно, показано, что многие олиготрофные озера являются азот-лимитированными.

Браунификация сама по себе несет еще одно важное следствие для функционирования фитопланктона – уменьшение прозрачности воды. Показана унимодальная зависимость первичной продукции и биомассы фитопланктона от концентрации растворенного органического углерода (РОУ) (Bergstrom, Karlsson, 2019; Stetler et al., 2021; Holgerson et al., 2022). Пик продукции или биомассы наблюдается в районе промежуточных значений последней. В качестве таких значений указываются различные, но близкие, числа: 11 мг/л (озера Швеции, изучалась среднегодовая биомасса фитопланктона; Bergstrom, Karlsson, 2019); от 4.5 до 10 мг/л, в среднем 7 мг/л (158 озер мира, валовая первичная продукция; Holgerson et al., 2022). Интересно, что приводимые числа попадают в интервал (5–10 мг/л углерода), отделяющий так называемые автотрофные озера от гетеротрофных (Prairie et al., 2002; Hanson et al., 2003). Действительно, при превышении пороговой концентрации РОУ свет выступает лимитирующим фактором, и преобладающим процессом становится не продукция, а деструкция аллохтонных органических веществ.

Противоречивы данные о влиянии характера угодий водосбора на лимитирование озерных экосистем.

Так, по Ванни с соавт. (Vanni et al., 2011) фитопланктон в озерах с лесным водосбором лимитирован по азоту, тогда как с сельскохозяйственным – по фосфору. В озерах со смешанным характером угодий водосбора происходит сезонный сдвиг лимитирования от фосфора к азоту. Авторский коллектив также показал, что главным источником потерь азота в водоемах с хозяйственно освоенным водосбором может служить денитрификация. Был сделан вывод, что вопрос о лимитировании следует решать с учетом специфики водосбора и конкретных видов угодий. Авторы полагают, что взаимоотношения между азотом, фосфором, и уровнем продуктивности фитопланктона в значительной степени регулируются характером угодий водосбора. Данные Хэйс с соавт. (Hayes et al., 2015) свидетельствуют о том, что погодные условия вносят дополнительный вклад: фитопланктон в сельскохозяйственных ландшафтах лимитирован по фосфору, но при засухе лимитирование сдвигается на азот. Засуха стимулирует развитие азотфиксирующих бактерий. По данным того же исследования лесные озера всегда лимитированы по азоту, независимо от наступления засушливого периода.

Глубина озер оказалась одним из факторов, определяющих характер лимитирования. Считается, что мелководные (с глубиной менее 6 м) озера лимитированы по азоту, а глубоководные – по фосфору. Так, общий азот оказался значимым предиктором биомассы фитопланктона в мелководных озерах (Donis et al., 2021). К близким результатам пришли Абель с соавт. (Abell et al., 2012), однако здесь речь идет об озерах низких широт (Новая Зеландия). То, что для мелководных озер роль общего азота выше, чем фосфора, указывали также Мосс с соавт. (Moss et al., 2013). Интересно, что наши стехиометрические расчеты обеспеченности первичной продукции неорганическим азотом указывают на возможную взаимосвязь обеспеченности с глубиной прозрачности водоема (Рижинашвили, Максимова, 2017). Иными словами, чем больше прозрачность водоема, тем в меньшей степени водоем лимитирован по неорганическому азоту. Как правило, водоемы с большей глубиной обладают и наибольшей прозрачностью. Почему планктонные продуценты именно в мелководных озерах могут испытывать дефицит азота? Здесь в качестве одной из причин можно указать на конкуренцию за него с бактериопланктоном (Рижинашвили, Максимова, 2017). Кроме того, экосистемы мелководных озер отличаются повышенной биологической активностью в силу хорошей освещаемости и прогреваемости водной массы (Moss et al., 2013). В этих условиях (при повышении температуры) может усиливаться денитрификация, что и приводит к потерям азота (Moss et al., 2013).

В последние несколько лет довольно много работ посвящено влиянию климата на условия биогенного лимитирования водных экосистем. Такой интерес связан с усиливающимися глобальными климатическими изменениями на земном шаре. На примере 230 озер Европы, расположенных в средиземноморской, континентальной и бореальной зонах, показано, что световые условия и интенсивность стратификации объясняют большую часть дисперсии хлорофилла *a*, нежели

содержание биогенных элементов (Donis et al., 2021). По данным этих авторов, особенно такое заключение оказалось верным для общего фосфора, который никогда (! – *A.P.*) не выступал в качестве объясняющей переменной, в отличие от общего азота, оказавшегося значимым для мелководных и континентальных озер. Шуво с соавт. (Shuvo et al., 2021) на материале 2561 озера всего мира утверждают, что содержание фосфора и климатические параметры (температура воздуха, осадки, облачность, инсоляция) в равной степени (42 и 38% соответственно) хорошо объясняют содержание хлорофилла. Однако интересно, что указанные авторы взяли в расчет только данные по фосфору, не учитывая ни азот, ни другие биогенные элементы. Ученые сделали вывод, что климатические особенности действуют синергично с фосфором.

Из всех климатических переменных наибольшее внимание гидробиологов всегда привлекала температура, поскольку от ее величины напрямую зависит скорость химических реакций. Накопленные материалы свидетельствуют, что, как правило, температура действует на фитопланктон не непосредственно, а в совокупности с биогенными элементами. В этом отношении весьма показательно симуляционное моделирование, предпринятое Вард с соавт. (Ward et al., 2020) для данных по олитрофному озеру (оз. Санапи, Нью-Гемпшир, США). По результатам этих авторов, медианная летняя концентрация хлорофилла *a* положительно связана с летней температурой воздуха, в то время как годовой максимум хлорофилла положительно коррелирует с внешней фосфорной нагрузкой за три предшествующих года. Таким образом, типичное летнее содержание хлорофилла (медиана) зависит от климатических особенностей, тогда как пик (“цветение”) обусловливается фосфорной нагрузкой. То есть, речь идет о двух временных шкалах – долговременной (многолетней) и кратковременной (дни и сезоны). В результате эффект, который оказывает на фитопланктон биогенная нагрузка или кратковременные экстремальные явления (например, засуха) может быть запаздывающим. Следует сказать также и о том, что необходимо использование разных показателей состояния фитопланктона, о чем наглядно свидетельствуют приведенные результаты.

Эксперименты с мезокосмами показали, что сообщество организмов фитопланктона более чутко реагирует на изменения концентрации биогенных элементов, нежели на воздействие температурного фактора (Filiz et al., 2020). Более того, чувствительность структуры сообщества к высоким температурам зависит от доступности биогенов. Для датских озер было установлено, что химизм воды (и отчасти морфология озера) оказывает более существенное влияние на таксономическое богатство (на уровне рода) фитопланктона, нежели климат и характер угодий водосбора (Ozkan et al., 2013). При этом общий азот значимее фосфора.

Таксономическая специфичность реакции фитопланктона на температуру также хорошо известна. Часто указывается, что синезеленые водоросли более чувствительны к повышению температуры и лучше растут при ее повышении, чем другие группы (см., например, краткое обсуждение этого вопроса у Hennemann, Petrucio, 2016). На примере трех озер Китая разного трофического статуса показано, что взаимодействие температурного фактора и содержания биогенов определяется таксономическим составом альгофлоры (Dong et al., 2018): в олиготрофном озере, где доминирует зеленая водоросль *Mougeotia*, биогенный элемент (фосфор) превалирует по значимости над температурой, тогда как в эвтрофном и гипертрофном водоемах, отличающихся доминированием цианобактерий, азот и температура оказывают совместное воздействие.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИКА БИОГЕННОГО ЛИМИТИРОВАНИЯ

Необходимо учитывать, что продукционный процесс в экосистемах осуществляют живые организмы. Поэтому, помимо общих условий водоема, его географического положения, имеет значение также и таксономическая специфичность продуцентов, и взаимоотношения между разными группами гидробионтов. Отдельные примеры реакции групп фитопланктона на факторы среды и способность цианобактерий к азотфиксации уже упоминались выше.

Обсуждая таксономический состав водорослей, следует обратить внимание, прежде всего, на размерные отличия. Мелкоклеточные и крупноклеточные формы различаются интенсивностью продуцирования органического вещества (скорость фотосинтеза на единицу массы) (Гутельмахер, 1986). К тому же, например, цианобактерии, как правило, имеют крупные размеры, и поэтому слабее выедаются зоопланктоном. В.В. Бульон (2016) акцентирует внимание на различный характер взаимосвязи биомассы разных по размерам групп фитопланктона с общим фосфором. Так, мелкие (менее 35–50 мкм) водоросли практически не реагируют на изменение концентрации фосфора, тогда как крупноклеточные организмы демонстрируют выраженный нелинейный эффект – сигмоидальную зависимость.

Однако наибольшее значение имеют взаимоотношения гидробионтов в планктонном сообществе. Прежде всего, должно привлечь внимание взаимодействие между водорослями и бакте-

риями. Гидробиологи начала XX в. (например, Мауха (Maucha, Unger, 1924)) писали о своеобразном симбиозе этих групп организмов. Г.Г. Винберг (1956) говорил о том, что большая часть первичных органических веществ, образовавшихся в ходе жизнедеятельности фитопланктона, утилизируется бактериями, а не зоопланктоном. Высвобождаемые бактериями углекислый газ и биогенные элементы снова используются фитопланктоном в продукционном процессе. Так, показано, что чистая первичная продукция фитопланктона почти на четверть (на 19%) может опираться на аллохтонный углерод за счет углекислого газа, выделяемого при дыхании бактерий, использующих терригенный гумус (Demars et al., 2020). Авторы считают, что такое положение доказывает возможность углеродного лимитирования водорослей. Углеродное лимитирование (в том числе, по неорганическому углероду) может регулироваться также температурой. Например, указывается, что, в отличие от фотосинтеза, скорость дыхания более чувствительна к изменению температуры. Соответственно при повышении температуры образование углекислого газа будет более интенсивным (Zagarese et al., 2021).

Между водорослями и бактериями имеет место конкуренция. Одним из основных условий конкуренции является доступ лабильных органических соединений. Многие авторы указывают на то, что при высоком содержании этих веществ (измеряемому, например, по $БПК_5$) бактерии выступают конкурентом фитопланктона в биогенных элементах. Так, добавление глюкозы в опытах способствует лимитированию фитопланктона за счет развития бактериопланктона на богатом субстрате (Joint et al., 2002). Наиболее часто встречается лимитирование по азоту. Например, для роста бактерий на углеводах необходимо снять ограничение их в азоте, и углеводы при этом начинают активно использоваться. Нами (Рижинашвили, Максимова, 2017) было показано, что в условиях повышенного $БПК_5$ наблюдается высокая эффективность роста бактериопланктона; в таких водоемах предположительно можно ожидать азотного лимитирования водорослей.

Интересно, что наибольшая эффективность роста бактерий наблюдается как раз на автохтонных органических соединениях, продуцируемых водорослями, поэтому добавление фосфора может содействовать увеличению бактериальной биомассы (за счет интенсификации развития фитопланктона) (Kritzberg et al., 2005). Бактерии интенсивно конкурируют с водорослями при низкой фосфорной нагрузке (Mindl et al., 2005). В результате фосфорного дефицита водоросли выделяют экстрацеллюлярные органические вещества, которые еще более интенсифицируют рост бактерий. Однако при высокой фосфорной нагрузке водоросли наращивают свою биомассу быстрее, чем бактерии. В то же самое время эффективность роста бактерий часто бывает отрицательно взаимосвязана с отношением C : N в субстрате, что лишний раз демонстрирует их высокую потребность в азоте (Kritzberg et al., 2005). Эта потребность, очевидно, может варьировать по сезонам. Так, для бактерий из озера Констанц в Германии было показано, что аминокислоты потребляются ими преимущественно весной, тогда как глюкоза – летом (Weiss, Simon, 1999).

Выедание фитопланктона планктонными ракообразными также указывается в качестве одного из факторов лимитирования трофности (Бульон, 2016). При умеренном прессе со стороны зоопланктона (если судить по соотношению биомасс зоопланктона и фитопланктона) взаимосвязь хлорофилла и фосфора становится более выраженной, тогда как при усиленном выедании выход хлорофилла на единицу массы общего фосфора был меньше. Стоит отметить, что речь идет в большей степени о статистической взаимосвязи, нежели о биологическом механизме: зоопланктон, потребляя водоросли, уменьшает содержание хлорофилла относительно фосфора.

Интересно отметить, что фитопланктон и зоопланктон занимают дифференцированные позиции относительно накопления биогенных элементов. По наблюдениям на польских озерах разного трофического статуса было установлено, что фитопланктон является весьма эффективным потребителем азота, что вызывает нехватку минерального азота в верхнем слое воды и опускание клеток на глубину (Karpowicz et al., 2020). Фитопланктон в целом обладает повышенной потребностью в азоте, которая не покрывается за счет реминерализации его зоопланктоном. Напротив, зоопланктон накапливает много фосфора.

Имеет значение также таксономическая специфичность водорослей в отношении потребления разных форм неорганического азота. Обсуждение этого вопроса принципиально при выявлении конкретного механизма азотного лимитирования и решения дилеммы азот–фосфор в определенных случаях. Из двух превалирующих по содержанию форм ионного азота (аммоний, нитрат) аммоний представляется наиболее предпочтительным для усвоения водорослями (по крайней мере, цианобактериями), так как на его утилизацию требуется меньше энергии (Erratt et al., 2018). Однако многие диатомовые водорос-

ли предпочитают нитрат (Berg et al., 2003; Glibert et al., 2016).

В целом, сведения о предпочитаемых разными таксонами формах азота разноречивы. По данным экспериментов (Donald et al., 2011), разные формы азота (включая мочевину) на фоне высокого содержания фосфора стимулировали развитие примерно одинаковых групп водорослей; азотфиксирующие цианобактерии на добавление соединений азота не реагировали. Относительно видов центрической диатомовой *Cyclotella* экспериментально показано, что нитрат стимулирует ее рост (Donald et al., 2013). Кроме того, указывается, что эта водоросль обильна в богатых нитратом эвтрофных водах. Добавка аммония к богатой фосфором воде благоприятствует доминированию недиазотрофной водоросли *Planktothrix agardhii*, способной продуцировать токсичный микроцистин. Добавление мочевины стимулирует рост многих таксонов фитопланктона. Более того, отмечается предпочтение этой формы азота как наименее энергозатратной при потреблении. В целом, по данным цитируемых авторов энергетические траты для ассимиляции восстановленных форм азота (аммоний, мочевина) составляют менее половины от трат, необходимых для усвоения нитрата. В результате в экспериментах увеличение биомассы фитопланктона было 1.5-кратным в случае добавления аммония или мочевины по сравнению с нитратом. Вместе с тем, авторы специально указывают, что на потребление и предпочтение тех или иных форм азота конкретными таксонами водорослей влияет совокупность факторов.

Эксперименты с цианобактериями, вызывающими “цветение” воды (*Microcystis*, *Dolichospermum*, *Synechococcus*) (Erratt et al., 2018), показали, что рост цианобактерий в большей степени стимулируется нитратом и мочевиной, нежели аммонием. Несмотря на это, добавление мочевины способствовало образованию большего количества пигментов, чем в том случае, когда водоросли получали нитрат. Наличие таких клеток “высокого качества” дает цианобактериям преимущество в условиях недостатка света. Не исключено также, что запасание азота в виде пигментов позволяет этой группе фитопланктона избежать азотного лимитирования (Wang et al., 2021).

Установлено, что температура влияет на скорость потребления разных форм неорганического азота водорослями и бактериями (Reay et al., 1999). В отношении нитрата скорость его потребления снижается при наступлении субоптимальной для организма температуры, тогда как для аммония температурной зависимости не отмечено. Сказанное означает, что при низких температурах зависимость от аммония становится определяющей для фитопланктонных организмов. К тому же аммоний даже в небольшой концентрации может ингибировать поглощение водорослями нитрата (Dortch, 1990). Это может объяснить, почему и при высокой концентрации нитрата нередко наблюдается невысокая биомасса фитопланктона.

Наконец, следует обратить внимание на конкуренцию между разными группами водорослей, например, цианобактериями и зелеными водорослями, в результате чего может возникнуть одновременное лимитирование фитопланктонного сообщества по азоту и по фосфору (Chorus, Spijkerman, 2021). Однако сведений об этом пока немного.

ОТ P-ПАРАДИГМЫ К N-P-ТЕОРИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИДРОЭКОСИСТЕМ

В 2008 г. в одном из центральных гидробиологических журналов “International Review of Hydrobiology” вышла статья с весьма показательным названием “Control of lacustrine phytoplankton by nutrients: erosion of the phosphorus paradigm” (Lewis, Wurtsbaugh, 2008). В ней авторы обобщили взгляды на проблему биогенного лимитирования пресноводных экосистем и предложили основные положения N–P-парадигмы контроля развития фитопланктона в озерах. Эти основные положения следующие: азот и фосфор в равной степени ответственны за лимитирование фитопланктона элементами питания в незагрязненных озерах; часто наблюдаются временные сдвиги в N- или P-лимитировании, особенно в олиготрофных озерах; низкое соотношение азота к фосфору в сочетании с высокой концентрацией фосфора способствует доминированию азотфиксирующих цианобактерий; азотфиксаторы далеко не полностью покрывают дефицит азота. Сформулированные идеи можно считать достаточно общими взглядами на N–P-контроль.

Тем не менее, нельзя сказать, что вопрос о характере лимитирования пресноводных экосистем решен окончательно или что положение с этой проблемой близко к завершающей стадии разработки. Приведенные в настоящей статье материалы позволяют заключить лишь, что азот, так же как и фосфор, в очень многих случаях необходимо рассматривать как лимитирующий элемент для фитопланктона. Было показано и то, что сдвиги в лимитировании могут происходить в одном и том же озере в течение сезона (при наступлении засухи). Вероятно, в такой ситуации правильнее не искать однозначных формулировок, а предусмотреть

возможные варианты роли азота и фосфора в обеспечении ими фитопланктона в разных фазах развития экосистем. Необходимо также отказаться от попыток наметить граничные концентрации азота и фосфора для водоемов разных регионов как от бесперспективных, о чем свидетельствует весь накопленный опыт. Приводимые ниже соображения могут быть применимы, в основном, к водоемам умеренной и отчасти бореальной зоны Европы.

Скорее всего, одним из существенных посредников действия азота и фосфора на планктонные водоросли выступает соотношение автохтонных и аллохтонных органических соединений. Органические вещества одновременно являются и источниками биогенных элементов, и модуляторами абиотических условий в водоеме (которые также могут выступать как лимитирующие факторы). Их химическая природа и количество определяются характером ландшафтов водосбора в сочетании с климатическими особенностями и гидрологическими условиями. Эта сложная комбинация обусловливает наличие двух временных шкал в экосистеме – внутрисезонной (внутригодовой) и многолетней (межгодовой). Данное обстоятельство делает практически бессмысленным оперирование регрессионными линиями связи концентрации азота и фосфора и хлорофилла *a* или биомассы фитопланктона и первичной продукции, полученным на разных водоемах даже в один и тот же сезон.

При преимущественно автохтонном характере органических соединений и их обильной концентрации бактерии могут выступать серьезным конкурентом фитопланктона за биогенные элементы и особенно за азот. Это объясняет, почему, как показано выше, по мере роста трофии водоема продуценты становятся все в большей степени лимитированными по азоту. Особенно это справедливо для мелководных озер, в которых все биологические процессы протекают с высокой интенсивностью. Это азотное лимитирование, по всей видимости, может быть вторичным, а исходное увеличение первичной продукции контролируется фосфором. Однако такое положение дел наблюдается не всегда, поскольку азотное голодание само по себе может стимулировать экстрацеллюлярную продукцию водорослей (Corzo et al., 2000). Кроме того, нужно иметь в виду интенсивность внешнего водообмена озера – проточные озера получают большую биогенную нагрузку, особенно по азоту, что может снимать лимитирование.

При повышенной нагрузке водоема аллохтонными органическими веществами (терригенным гумусом), то есть в водоемах с лесистым и заболоченным водосбором, ситуация с лимитированием не столь ясная. Гумусовые вещества, как известно, весьма разнообразны по составу и содержат не только азот и фосфор, но даже моносахариды (Попов, 2004), которые могут быть питательным субстратом для бактерий. По этой причине водоемы с сильно гумифицированной водой нельзя считать обедненными биогенными элементами. Деструкция аллохтонных органических соединений бактериями способствует высвобождению минеральных форм азота и фосфора. Однако использование питательных веществ водорослями здесь может быть затруднено рядом условий: лимитирование светом из-за повышенной цветности, дефицит неорганического углерода в водах с малой минерализацией и кислой реакцией среды. К тому же гумусовые вещества разного состава могут быть в различной степени устойчивы к непосредственной бактериальной атаке. Именно непостоянством состава гумусовых веществ, скорее всего, объясняются противоречивые данные о характере связи фитопланктона с азотом и фосфором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, нет каких-либо зональных факторов биогенного лимитирования продуктивности, но в каждом водоеме действует локальная совокупность условий, обеспечивающая смену периодов азотного или фосфорного ограничения фотосинтеза фитопланктона.

Азотный цикл в водоемах заслуживает самого пристального внимания, так как повышенная химическая и биологическая лабильность нитрата, аммония, мочевины, аминокислот, делают именно азот, а не фосфор, своеобразным “слабым звеном” в круговороте веществ. В этой связи интересно, что рассчитанная по стехиометрии Рэдфилда условная первичная продукция (в предположении, что весь имеющийся минеральный азот переходит в органическое вещество) весьма близка по величине к реально измеренной в водоеме продукции фитопланктона (Рижинашвили, Максимова, 2017). Такой же расчет условной продукции, проведенный по фосфору, показал, что содержание общего фосфора многократно превышает необходимое для поддержания наблюдаемой продукции количество. Получается, что азот стехиометрически гораздо ближе к потребностям фитопланктона, нежели фосфор. Можно предположить, что азотное лимитирование – весьма частое явление. К сожалению, опыт расчета условной продукции по концентрации биогенных элементов крайне ограничен (см., например, Covino et al., 2018; Rizhinashvili, Maksimova, 2018).

Дальнейшие исследования проблемы биогенного лимитирования должны быть направлены на выяснение особенностей взаимодействия водорослей и бактерий, в особенности, на участие бактерий в цикле азота и деструкции органических соединений. Необходимы количественные оценки масштабов азотфиксации, денитрификации, аммонификации, и нитрификации в водоемах. Сопоставление их с азотной нагрузкой с водосбора и первичной продукцией позволит подойти к формулировке конкретных суждений о недостатке или избытке азота в экосистемах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алимов А.Ф., Бульон В.В., Голубков С.М. Ресурсный потенциал видов, сообществ и экосистем континентальных водоемов // Успехи соврем. биол. 2009. Т. 129. № 6. С. 516–527.

Артари А.П. К физиологии и биологии хламидомонад. М.: Типография Русского товарищества, 1913. 78 с.

Баранов И.В. Исследование фотосинтеза в водоемах Силурийского плато Ленинградской области // Вестн. ЛГУ. 1948. № 7. С. 58–68.

Баранов И.В. Основы биопродукционной гидрохимии. М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982. 112 с.

Бульон В.В. Новый взгляд на парадигму фосфорного контроля в лимнологии // Успехи соврем. биол. 2016. Т. 136. № 3. С. 311–318.

Винберг Г.Г. Первичная продукция планктона // Журн. общ. биол. 1956. Т. 17. № 5. С. 364–376.

Винберг Г.Г. Первичная продукция водоемов. Минск: Изд-во Академии наук БССР, 1960. 329 с.

Винберг Г.Г., Ляхнович В.П. Удобрение прудов. М.: Пищевая промышленность, 1965. 271 с.

Гашкина Н.А. Зональные особенности распределения биогенных элементов и органического вещества в малых озерах // Водные ресурсы. 2011. Т. 38. № 3. С. 325–344.

Гашкина Н.А., Моисеенко Т.И. Лимитирование трофности малых озер по основным биогенным элементам // ДАН. 2010. Т. 435. № 3. С. 394-398.

Гусева К.А. Гидробиологическая производительность и прогнозы цветения водоемов // Микробиология. 1938. Т. 7. Вып. 3. С. 303–315.

Гутельмахер Б.Л. Метаболизм планктона как единого целого: трофометаболические взаимодействия зоо- и фитопланктона. Л.: Наука, 1986. 155 с.

Даценко Ю.С. Эвтрофирование водохранилищ. Гидролого-гидрохимические аспекты. М.: ГЕОС, 2007. 252 с.

Джонстон Дж. Условия жизни в море. Петроград: Девятая Государственная Типография, 1919. 372 с.

Киселев И.А. Новейшие достижения в изучении продуктивности водоемов. I. Факторы, определяющие продуктивность планктона // Природа. 1941. № 1. С. 56–61.

Либих Ю. Химия в приложении к земледелию и физиологии. М.–Л.: ОГИЗ–Сельхозгиз, 1936. 408 с.

Михеева Т.М. Сукцессия видов в фитопланктоне: определяющие факторы. Минск: Изд-во БГУ им. В.И. Ленина, 1983. 72 с.

Науманн Э. Цель и основные проблемы региональной лимнологии // Тр. Косинской биологической станции Московского общества испытателей природы. 1927. Вып. 6. С. 3–11.

Никольский А.А. Великие идеи великих экологов: история ключевых концепций в экологии. М.: ГЕОС, 2014. 189 с.

Одум Ю. Экология. В 2 тт. Т. 1. М.: Мир, 1986. 328 с.

Озеров С.А. К вопросу о химическом определении продуктивности озер // Тр. Научного института рыбного хозяйства. 1924. Т. 1. С. 365–396.

Попов А.И. Гуминовые вещества: свойства, строение, образование / Ред. Е.И. Ермаков. СПб.: СПбГУ, 2004. 248 с.

Рижинашвили А.Л., Максимова О.Б. Оценка обеспеченности первичной продукции в малом озере и его трофический статус // Гидробиол. журн. 2017. Т. 53. № 6. С. 31–42.

Сомов М.П. Основы рыбоводной таксации озерных угодий // Изв. отдела прикладной ихтиологии и научно-промысловых исследований. 1920. Т. 1. Вып. 2. С. 131–336.

Трансформация органического и биогенных веществ при антропогенном эвтрофировании озер / Ред. В.Г. Драбкова, Е.А. Стравинская. Л.: Наука, 1989. 268 с.

Abell J.M., Ozkundakci D., Hamilton D.P., Jones J.R. Latitudinal variation in nutrient stoichiometry and chlorophyll–nutrient relationships in lakes: a global study // Fund. Appl. Limnol. 2012. V. 181/1. P. 1–14.

Berg G.M., Balode M., Purina I. et al. Plankton community composition in relation to availability and uptake of oxidized and reduced nitrogen // Aqua. Microb. Ecol. 2003. V. 30. P. 263–274.

Bergstrom A.-K., Karlsson J. Light and nutrient control phytoplankton biomass responses to global change in northern lakes // Global Change Biol. 2019. V. 25. № 6. P. 2021–2029.

Bergstrom A.-K., Jonsson A., Jansson M. Phytoplankton responses to nitrogen and phosphorus enrichment in unproductive Swedish lakes along a gradient of atmospheric nitrogen deposition // Aqua. Biol. 2008. V. 4. P. 55–64.

Chorus I., Spijkerman E. What Colin Reynolds could tell us about nutrient limitation, N:P ratios and eutrophication control // Hydrobiologia. 2021. V. 848. P. 95–111.

Corzo A., Morillo J.A., Rodriguez S. Production of transparent exopolymer particles (TEP) in cultures of *Chaetaceros calcitrans* under nitrogen limitation // Aqua. Microb. Ecol. 2000. V. 23. P. 63–72.

Covino T.P., Bernhardt E.S., Heffernan J.B. Measuring and interpreting relationships between nutrient supply, demand, and limitation // Freshwater Sci. 2018. V. 37. № 3. P. 448–455.

Deevey E.S. Limnological studies in Connecticut. Part V. A contribution to regional limnology // Am. J. Sci. 1940. V. 238. № 10. P. 717–741.

Demars B.O.L., Friberg N., Thornton B. Pulse of dissolved organic matter alters reciprocal carbon subsidies between autotrophs and bacteria in stream food webs // Ecol. Monographs. 2020. V. 90. № 1. Art. e01399.

Dillon P.J., Rigler F.H. The phosphorus–chlorophyll relationship in lakes // Limnol. Oceanogr. 1974. V. 19. № 5. P. 767–773.

Donald D.B., Bogard M.J., Finlay K., Leavitt P.R. Comparative effects of urea, ammonium, and nitrate on phytoplankton abundance, community composition, and toxicity in hypereutrophic freshwaters // Limnol. Oceanogr. 2011. V. 56. № 6. P. 2161–2175.

Donald D.B., Bogard M.J., Finlay K. et al. Phytoplankton-specific response to enrichment of phosphorus-rich surface waters with ammonium, nitrate, and urea // PLoS One. 2013. V. 8. № 1. Art. e53277.

Dong J., Zhou Q., Gao Y. et al. Long-term effects of temperature and nutrient concentrations on the phytoplankton biomass in three lakes with differing trophic statuses on the Yungui Plateau, China // Annal. de Limnologie – Int. J. Limnol. 2018. V. 54. Art. 9.

Donis D., Mantzouki E., McGinnis D.F. et al. Stratification strength and light climate explain variation in chlorophyll *a* at the continental scale in a European multilake survey in a heatwave summer // Limnol. Oceanogr. 2021. V. 66. № 12. P. 4314–4333.

Dortch Q. The interaction between ammonium and nitrate uptake in phytoplankton // Marine Ecol. Progr. Series. 1990. V. 61. P. 183–201.

Doyle B.C., de Eyto E., McCarthy V. et al. Late summer peak in pCO_2 corresponds with catchment export of DOC in a temperate, humic lake // Inland Waters. 2021. V. 11. № 2. P. 234–249.

Erratt K.J., Creed I.F., Trick C.G. Comparative effects of ammonium, nitrate and urea on growth and photosynthetic efficiency of three bloom-forming cyanobacteria // Freshwater Biol. 2018. V. 63. P. 626–638.

Ferber L.R., Levine S.N., Lini A., Livingston G.P. Do cyanobacteria dominate in eutrophic lakes because they fix atmospheric nitrogen? // Freshwater Biol. 2004. V. 49. P. 690–708.

Filiz N., Iskin U., Beklioglu M. et al. Phytoplankton community response to nutrients, temperatures, and a heat wave in shallow lakes: an experimental approach // Water. 2020. V. 12. № 12. Art. 3394.

Filstrup C.T., Downing J.A. Relationship of chlorophyll to phosphorus and nitrogen in nutrient-rich lakes // Inland Waters. 2017. V. 7. № 4. P. 385–400.

Filstrup C.T., Wagner T., Oliver S.K. et al. Evidence for regional nitrogen stress on chlorophyll *a* in lakes across large landscape and climate gradients // Limnol. Oceanogr. 2018. V. 63. № S1. P. S324–S339.

Gao W., Chen Y., Liu Y., Guo H.-Ch. Scientometric analysis of phosphorus research in eutrophic lakes // Scientometrics. 2015. V. 102. P. 1951–1964.

Gerven van L.P.A., Kuiper J.J., Mooij W.M. et al. Nitrogen fixation does not axiomatically lead to phosphorus limitation in aquatic ecosystems // Oikos. 2019. V. 128. P. 563–570.

Glibert P.M., Wilkerson F.P., Dugdale R.C. et al. Pluses and minuses of ammonium and nitrate uptake and assimilation by phytoplankton and implications for productivity and community composition, with emphasis on nitrogen-enriched conditions // Limnol. Oceanogr. 2016. V. 61. № 1. P. 165–197.

Hanson P.C., Bade D.L., Carpenter S.R., Kratz T.K. Lake metabolism: relationships with dissolved organic carbon and phosphorus // Limnol. Oceanogr. 2003. V. 48. № 3. P. 1112–1119.

Hayes N.M., Vanni M.J., Horgan M.J., Renwick W.H. Climate and land use interactively affect lake phytoplankton nutrient limitation status // Ecology. 2015. V. 96. № 2. P. 392–402.

Hayes N.M., Patoine A., Haig H.A. et al. Spatial and temporal variation in nitrogen fixation and its importance to phytoplankton in phosphorus-rich lakes // Freshwater Biol. 2019. V. 64. P. 269–283.

Hennemann M.C., Petrucio M.M. High chlorophyll *a* concentration in a low nutrient context: discussion in a subtropical lake dominated by Cyanobacteria // J. Limnol. 2016. V. 75. № 3. P. 520–530.

Higgins S.N., Paterson M.J., Hecky R.E. et al. Biological nitrogen fixation prevents the response of a eutrophic lake to reduced loading of nitrogen: evidence from a 46-year whole-lake experiment // Ecosystems. 2018. V. 21. P. 1088–1100.

Holgerson M.A., Hovel R.A., Kelly P.T. et al. Integrating ecosystem metabolism and consumer allochthony reveals nonlinear drivers in lake organic matter processing // Limnol. Oceanogr. 2022. V. 67. № S1. P. S71–S85.

Hutchinson G.E. Limnological studies in Connecticut. IV. The mechanisms of intermediary metabolism in stratified lakes // Ecol. Monographs. 1941. V. 11. № 1. P. 22–60.

Hutchinson G.E. Eutrophication // Am. Scientist. 1973. V. 61. P. 269–279.

Isles P.D.F., Creed I.F., Bergstrom A.-K. Recent synchronous declines in DIN:TP in Swedish lakes // Glob. Biogeochem. Cycl. 2018. V. 32. P. 208–225.

Isles P.D.F., Jonsson A., Creed I.F., Bergstrom A.-K. Does browning affect the identity of limiting nutrients in lakes? // Aqua. Sci. 2020. V. 82. № 2. Art. 45.

Joint I., Henriksen P., Fonnes G.A. et al. Competition for inorganic nutrients between phytoplankton and bacterioplankton in nutrient manipulated mesocosms // Aqua. Microb. Ecol. 2002. V. 29. P. 145–159.

Karpowicz M., Zielinski P., Grabowska M. et al. Effect of eutrophication and humification on nutrient cycles and transfer efficiency of matter in freshwater food webs // Hydrobiologia. 2020. V. 847. P. 2521–2540.

Kritzberg E.S., Cole J.J., Pace M.M., Graneli W. Does autochthonous primary production drive variability in bacterial metabolism and growth efficiency in lakes dominated by terrestrial C inputs? // Aqua. Microb. Ecol. 2005. V. 38. P. 103–111.

Lewis W.M., Wurtsbaugh W.A. Control of lacustrine phytoplankton by nutrients: erosion of the phosphorus paradigm // Int. Rev. Hydrobiol. 2008. V. 93. № 4–5. P. 446–465.

Maucha R. Upon the influence of temperature and intensity of light on the photosynthetic production of nannoplankton // Verhandlungen der Int. Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnol. 1924. V. 2. P. 381–401.

Maucha R., Unger E. Theoretical considerations on the mutual connections between the hydrobios and E. Naumann' milieu-spectra // Verhandlungen der Int. Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnol. 1924. V. 2. P. 402–414.

McCauley E., Downing J.A., Watson S. Sigmoid relationships between nutrients and chlorophyll among lakes // Canadian J. Fish. Aqua. Sci. 1989. V. 46. P. 1171–1175.

Mindl B., Sonntag B., Pernthaler J. et al. Effect of phosphorus loading on interactions of algae and bacteria: reinvestigation of the "phytoplankton–bacteria paradox" in a continuous cultivation system // Aqua. Microb. Ecol. 2005. V. 38. P. 203–213.

Moss B., Jeppesen E., Sondergaard M. et al. Nitrogen, macrophytes, shallow lakes and nutrient limitation: resolution of a current controversy? // Hydrobiologia. 2013. V. 710. P. 3–21.

Ozkan K., Jeppesen E., Sondergaard M. et al. Contrasting roles of water chemistry, lake morphology, land-use, climate and spatial processes in driving phytoplankton richness in the Danish landscape // Hydrobiologia. 2013. V. 710. P. 173–187.

Patoine A., Leavitt P.R. Landscape analysis of the role of N_2 fixation in satisfying algal demand for nitrogen in eutrophic lakes // Verhandlungen der Int. Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnol. 2008. V. 30. Pt 3. P. 366–370.

Phillips G., Pietilainen O.-P., Carvalho L. et al. Chlorophyll–nutrient relationships of different lake types using a large European dataset // Aqua. Ecol. 2008. V. 42. P. 213–226.

Prairie Y.T., Duarte C.M., Kalff J. Unifying nutrient–chlorophyll relationships in lakes // Canadian J. Fish. Aqua. Sci. 1989. V. 46. P. 1176–1182.

Prairie Y.T., Bird D.F., Cole J.J. The summer metabolic balance in the epilimnion of southeastern Quebec lakes // Limnol. Oceanogr. 2002. V. 47. № 1. P. 316–321.

Quinlan R., Filazzola A., Mahdiyan O. et al. Relatioships of total phosphorus and chlorophyll in lakes worldwide // Limnol. Oceanogr. 2021. V. 66. № 2. P. 392–404.

Reay D.S., Nedwell D.B., Priddle J., Ellis-Evans J.C. Temperature dependence of inorganic nitrogen uptake: reduced affinity for nitrate at suboptimal temperatures in both algae and bacteria // Appl. Environ. Microbiol. 1999. V. 65. № 6. P. 2577–2584.

Rizhinashvili A.L., Maksimova O.B. Is nitrate a driver for pigments of phytoplankton (a case study from a small shallow European lake)? // Annal. de Limnologie – Int. J. Limnol. 2018. V. 54. Art. 38.

Rylov W. Einige Bemerkungen betreffs des regionallimnologischen Studiums // Verhandlungen der Int. Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnol. 1929. V. 4. P. 538–548.

Scott J.T., McCarthy M.J., Paerl H.W. Nitrogen transformations differentially affect nutrient-limited primary production in lakes of varying trophic state // Limnol. Oceanogr. Lett. 2019. V. 4. № 4. P. 96–104.

Shelford V.E. Animal communities in temperate America // The Geographic Society of Chicago. Bulletin. № 5 (Pt 1). Chicago: The Univ. Chicago Press, 1913. 362 p.

Shuvo A., O'Reilly C.M., Blagrave K. et al. Total phosphorus and climate are equally important predictors of water quality in lakes // Aqua. Sci. 2021. V. 83. № 1. Art. 16.

Stetler J.T., Knoll L.B., Driscoll Ch.T., Rose K.C. Lake browning generates a spatiotemporal mismatch between dissolved organic carbon and limiting nutrients // Limnol. Oceanogr. Lett. 2021. V. 6. № 4. P. 182–191.

Vanni M.J., Renwick W.H., Bowling A.M. et al. Nutrient stoichiometry of linked catchment-lake systems along a gradient of land use // Freshwater Biol. 2011. V. 56. P. 791–811.

Wang J., Wagner N.D., Fulton J.M., Scott J.T. Diazotrophs modulate phycobiliproteins and nitrogen stoichiometry differently than other cyanobacteria in response to light and nitrogen availability // Limnol. Oceanogr. 2021. V. 66. № 6. P. 2333–2345.

Ward N.K., Steele B.G., Weathers K.C. et al. Differential responses of maximum *versus* median chlorophyll-*a* to air temperature and nutrient loads in an oligotrophic lake over 31 years // Water Res. Research. 2020. V. 56. Art. e2020WR027296.

Weiss M., Simon M. Consumption of labile dissolved organic matter by limnetic bacterioplankton: the relative significance of amino acids and carbohydrates // Aqua. Microb. Ecol. 1999. V. 17. P. 1–12.

Zagarese H.E., de Los Angeles Gonzalez Sagrario M., Wolf-Gladrow D. et al. Patterns of CO_2 concentration and inorganic carbon limitation of phytoplankton biomass in agriculturally eutrophic lakes // Water Res. 2021. V. 190. Art. 116715.

Zhou J., Han X., Brookes J.D., Qin B. High probability of nitrogen and phosphorus co-limitation occurring in eutrophic lakes // Environ. Poll. 2022. V. 292. Pt A. Art. 118276.

An Outline of the Theory of the Functioning of Aquatic Ecosystems: Nutrient Limitation

A. L. Rizhinashvili*

St. Petersburg Branch of S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

**e-mail: railway-ecology@yandex.ru*

The process of eutrophication of water bodies, that is, increasing the biological productivity of their ecosystems, has acquired such a global scale in recent decades that today we are talking about lakes as "hot spots" of the carbon budget of the biosphere. To predict carbon dioxide emissions from the surface of water bodies, as well as to assess their production and self-purification potential, theoretical ideas about the mechanisms of functioning of aquatic ecosystems are necessary. However, until now, the main provisions of the theory of these issues have not been fully developed. In particular, the problem of nutrient limitation has not been resolved. The phosphorus paradigm, which had been dominant since the 1960s, underwent a significant revision at the beginning of the XXI century, since the leading role of nitrogen in the control of the primary production process was repeatedly shown. However, there is no consensus on when the ecosystem is limited in nitrogen, and when – in phosphorus, or when there is a co-limitation. In the article, the solution of this question was carried out on the basis of a retrospective analysis of the state of production hydrobiology since the beginning of the XXI century, and also the works carried out in the last two decades on the nutrient limitation of aquatic ecosystems were analyzed. The broad ecological context of the principle of the limiting factor by J. Liebig and its biological meaning were also discussed. Most likely, in each water body there is a local set of conditions that ensures the change of periods of nitrogen or phosphorus limitation of phytoplankton photosynthesis. Further studies of the problem of nutrient limitation should be focused on the features of the interaction of algae and bacteria, in particular, the participation of bacteria in the nitrogen cycle and the destruction of organic compounds.

Keywords: nitrogen, phosphorus, Liebig rule, watershed, phytoplankton, bacterioplankton

EDN: RKWPWE
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 268–285

УДК 578.76-615.322

ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ПОЛИПРЕНОЛЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ПОДАВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ РЕПРОДУКЦИИ

© 2022 г. А. В. Санин[1], *, А. В. Пронин[1], А. Н. Наровлянский[1], С. В. Ожерелков[2], А. М. Седов[1]

[1]*Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия*

[2]*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия*

**e-mail: saninalex@inbox.ru*

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.
После доработки 13.03.2022 г.
Принята к публикации 25.03.2022 г.

Настоящий обзор посвящен полипренилфосфатам (ППФ) (фосфорилированным полипренолам) – уникальному классу природных соединений, обладающих широчайшим спектром биологической активности. Основной упор сделан на их противовирусные свойства, которые изучались в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты легли в основу разработки новых лекарственных препаратов, содержащих ППФ в качестве действующего вещества. Данные препараты, благодаря своей высокой эффективности и безвредности, нашли широкое применение в ветеринарной практике при лечении вирусных заболеваний как мелких домашних, так и сельскохозяйственных животных. Также недавно в России зарегистрирован первый в мире лекарственный препарат на основе ППФ, который может использоваться в составе комплексной терапии хронической рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Ключевые слова: полипренилфосфаты, вирусы, Фоспренил, Гамапрен, Фортепрен, Polyprenyl Immunostimulant, противовирусная активность, культуры клеток, ветеринария, терапия, вирус герпеса, генитальный герпес

DOI: 10.31857/S0042132422030073

ВВЕДЕНИЕ

Полипренолы, или полиизопреноиды – длинноцепочечные изопреноидные спирты, состоящие из 5 и более (до 40) изопреновых звеньев, соединенных по принципу “голова к хвосту”. Они присутствуют в самых разных структурных элементах клетки и играют важнейшую роль в функционировании организма, являясь предшественниками долихолов. Если полипренолы (α-ненасыщенные изопреноидные спирты) в основном содержатся в листьях многих растений, то долихолы (α-насыщенные изопреноидные спирты) – неотъемлемый компонент клеток и тканей животных (Sagami et al., 2018). Долихолы образуются в печени и играют ключевую роль в долихилфосфатном цикле – одном из ключевых процессов, происходящих в организме, результатом которого является гликозилирование белков и липидов с образованием клеточных рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, некоторых факторов роста и гормонов. После попадания в организм животных полипренолы преобразуются в долихилфосфат, выполняя роль модулятора долихилфосфатного цикла и процессов гликозилирования (Антипина и др., 2021). Следует отметить, что свободные полипренолы метаболически неактивны, в то время как промежуточными акцепторами сахаров при гликозилировании белков и липидов служат полипренилфосфаты (ППФ) (или фосфорилированные полипренолы). Предшественники полипренолов – фарнезил и геранилгеранилпирофосфат – также необходимы для катализируемого пренилтрансферазами пренилирования важнейших внутриклеточных белков, включая большинство представителей суперсемейства малых ГТФаз, а также гетеротримерные G-белки и ядерные ламины (Jeong et al., 2018). Липофильная пренильная группа облегчает закрепление белков в клеточных мембранах, опосредуя белок-белковые взаимодействия и передачу сигналов. Это объясняет необычайное многообразие физиологических свойств соединений на основе полипренолов: они обладают иммуномодулирующими (Пронин и др., 2002), адъювантными (Пронин и др., 2011), антиоксидантными

(Санин и др., 2017а), противовоспалительными (Ганшина и др., 2011) и иными важными свойствами (Narovlyansky et al., 2018), что делает их привлекательными объектами для разработки терапевтических средств (Наровлянский и др., 2007). Цель данной статьи состоит в том, чтобы проанализировать многочисленные сведения о противовирусной активности этих уникальных соединений.

К настоящему времени в мире известно всего 4 официально зарегистрированных лечебных средства, действующим началом которых являются ППФ: Фоспренил® (ФП) и Фортепрен® (действующее вещество – ППФ из хвои сибирской пихты), а также Гамапрен® (ГП) и Polyprenyl Immunostimulant™ (действующее вещество – морапренилфосфаты из листьев шелковицы).

Фоспренил® – международное непатентованное название: динатриевая соль фосфата полипренолов. Зарегистрирован в 1995 г. Противовирусный лекарственный препарат с иммуномодулирующими свойствами. Производитель ЗАО “Микро-Плюс”, Россия. Лекарственная форма: раствор для инъекций, содержащий 0.4%-ную динатриевую соль ППФ.

Фортепрен® – зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ 15.12.2021, номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЛП-00770l-151221, производитель ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (Филиал “Медгамал” ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи” Минздрава России), Москва. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения с концентрацией действующего вещества – натрия полипренилфосфата 4 мг/мл.

Гамапрен® – международное непатентованное название: динатриевая соль фосфата полипренолов. Зарегистрирован в 2008 г. Относится к иммуномодулирующим лекарственным препаратам с противовирусными свойствами. Производитель ООО “ГамаВетФарм”, Россия. Лекарственная форма: стерильный раствор, содержащий в качестве действующего вещества 0.5%-ную динатриевую соль ППФ из листьев шелковицы.

Polyprenyl Immunostimulant™ (полипрениловый иммуностимулятор). Производитель Sass & Sass, Inc., США. Лекарственная форма: раствор ППФ из листьев шелковицы с концентрацией 2 мг/мл.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ *in vitro*

В исследования были включены инфекции, вызываемые вирусами, относящимися к различным семействам и родам, в число которых входили:

Вирус кори (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*)[1]

Вирус чумы плотоядных (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*)

Вирус эпидемического паротита (сем. Paramyxoviridae, род *Rubalavirus*)

Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae, род *Influenzavirus A*)

Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*)

Вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (сем. Herpesviridae,

род *Varicellovirus*)

Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*)

Вирус везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род *Vesiculovirus*)

Вирус иммунодефицита человека (сем. Retroviridae, род *Lentivirus*)

Вирус гепатита А (сем. Picornaviridae, род *Hepatovirus*)

Вирус энцефаломиелита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род *Cardiovirus*)

Вирус гепатита С (сем. Flaviviridae, род *Hepacivirus*)

Вирус желтой лихорадки (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)

Вирус диареи крупного рогатого скота (сем. Flaviviridae, род *Pestivirus*)

Вирус клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)

Вирус лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род *Oncovirus* типа С)

Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род *Mastadenovirus*)

В экспериментальном исследовании действия ППФ на вирус кори штамма Ленинград-16 (Л-16) при инфицировании культуры клеток Vero было установлено, что внесение ППФ (Фортепрен) в дозе 200 мкг/мл приводило к снижению ЦПД (цитопатическое действие) вируса, которое выражалось в образовании характерных многоядерных симпластов (Деева и др., 1998).

Эксперименты по изучению влияния ФП на репродукцию вируса чумы плотоядных (штамм Рокборн) проводили на культуре клеток 4647. После формирования монослоя в культуру вносили вирус и после 2-часовой инкубации наносили агаровое покрытие с добавлением ФП в различных концентрациях. В результате установлено, что ФП в концентрации 200 мкг/мл оказывает выраженный антивирусный эффект, проявляющийся в снижении инфекционного титра вируса на 2.3 lg БОЕ/мл.

[1] Таксономическую принадлежность вирусов определяли по: Virus taxonomy ..., 2012.

Влияние ППФ на репродукцию вируса эпидемического паротита, штамм Ленинград-3 (Л-3), проводили на культуре клеток Vero. Титр вируса определяли по степени торможения гемадсорбции к зараженным клеткам эритроцитов курицы и выражали в $ГАДЕ_{50}$ (50% гемадсорбирующих единиц). Установлено, что ФП вызывал значительное снижение интенсивности процесса гемадсорбции.

Противовирусную эффективность ФП по отношению к вирусу гриппа А изучали на культуре клеток эмбриональных куриных фибробластов (КФ). Использовали аллантоисный вариант вируса гриппа типа А, штамм WSN серотипа H1N1 при различной множественности инфекции. Исходный титр вируса равнялся 4×10^5 БОЕ/мл. Внесение 200 мкг/мл ФП в культуру после 1-часового контакта клеток с вирусом приводило к 80%-ной защите клеточного пласта при использовании 1 (5×10^2 БОЕ/кл.) и 10 заражающих доз вируса. Предварительная обработка вируса ФП в течение 1 ч усиливала защитный эффект препарата. Он составлял 100% при 1 и 10 дозах и 80% при 100 дозах вируса. 100%-ная защита достигалась и при предварительной обработке клеток ФП в течение 1 ч до внесения вируса (Пронин и др., 2005). Сходные результаты были получены при изучении противовирусной активности препаратов ППФ по отношению к высокопатогенным штаммам вируса гриппа птиц А (H5N1), выделенным от умершей домашней курицы в Новосибирской обл. во время эпизоотии в июле 2005 г. Штамм вируса гриппа оказался высокопатогенным для культур клеток почки эмбриона свиньи (линия клеток СПЭВ), инфекция в которых сопровождалась развитием интенсивного ЦПД. Установлено, что ФП и ГП подавляли инфекционную активность вируса в клетках СПЭВ, инфицированных вирусом в дозах 10.0 и 100.0 $ТЦД_{50}$/мл (тканевая цитопатогенная доза вируса), в течение 48 ч после заражения клеток (срок наблюдения). Максимальная противовирусная активность препаратов ФП и ГП проявлялась при обработке культур клеток СПЭВ за 1 ч до заражения и в момент заражения клеток вирусом гриппа А птиц в дозе 10 $ТЦД_{50}$/мл (Пронин и др., 2006; Санин и др., 2017б).

При изучении воздействия препаратов ППФ на репродукцию вируса ринотрахеита кошек, штамм Гранд, чувствительную культуру клеток CRFK (культура клеток почки кошки CRFK, Crandell Feline Kidney cell line) заражали вирусом с множественностью заражения 5–10 БОЕ/кл. С помощью метода гель-электрофореза показано, что ФП и ГП в дозе 200 мкг/мл подавляли накопление вирусных белков в этой культуре клеток (Санин и др., 2015). При титровании вируса ринотрахеита крупного рогатого скота (вирус герпеса 1-го типа), штамм 4016, на культуре клеток Таурус-1 титр вируса под действием ФП (200 мкг/мл) снижался в 100 раз (на 2 lg $ЦПД_{50}$/мл) по сравнению с титром вируса в контроле. Аналогичный результат получали при внесении ГП в дозе 100 мкг/мл в культуру клеток легких эмбрионов коров (ЛЭК). При этом наблюдали также торможение развития ЦПД вируса (Ожерелков и др., 2001). Также ФП подавлял репродукцию вируса ринотрахеита крупного рогатого скота на 3–4 lg $ТЦД_{50}$/мл (Глотов и др., 2004).

Эксперименты по изучению *in vitro* противовирусной активности ППФ по отношению к вирусу болезни Ауески (штамм ГНКИ) проводили на чувствительной культуре клеток КФ в присутствии ГП (200 мкг/мл). При этом наблюдали подавление репродукции вируса на 2.25 lg $ЦПД_{50}$/мл (Санин и др., 2018а).

При изучении влияния ППФ на репродукцию вируса везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род *Vesiculovirus*) в культуре клеток фибробластов человека (линии М-21, М-27) было установлено, что ФП в концентрации 200 мкг/мл существенно подавляет инфекционные титры вируса.

В экспериментах по исследованию влияния ППФ на вирус иммунодефицита человека использовали пермиссивную для репродукции ВИЧ-1 линию человеческих CD4-клеток МТ4. В зараженные ВИЧ-1 культуры добавляли ФП, или конъюгат ППФ с азидотимидином (АЗТ) ППФ-АЗТ или АЗТ (в качестве положительного контроля) в концентрациях 10, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл. Результаты оценивали по числу антигенпозитивных клеток и степени ингибиции репродукции ВИЧ-1. В результате установлено, что ФП *in vitro* обладает дозозависимым ингибирующим действием в отношении ВИЧ-1. В концентрации ППФ 100 и 200 мкг/мл отмечено снижение количества антигенпозитивных клеток до 5% (при 50% в контроле). При этом степень ингибиции репродукции ВИЧ-1 составила 90% (при нулевом значении в контроле). При использовании конъюгата ППФ-АЗТ с молярным соотношением ППФ : АЗТ 9 : 1 показана, как и в положительном контроле, 100%-ная степень ингибиции вируса ВИЧ-1 в отношении пермиссивной для репродукции ВИЧ-1 линии человеческих CD4-клеток МТ4 во всех использованных концентрациях ППФ (Danilov et al., 1997).

При изучении влияния ППФ на репродукцию вируса гепатита А (сем. Picornaviridae, род *Hepatovirus*) использовали монослойную культуру FRhK-4, которую заражали суспензией вируса гепатита А и инкубировали в течение 24 сут при 37°C с еженедельной сменой среды поддержания. Содержание антигена ВГА определяли в клеточных лизатах на 7-е и 24-е сут после инфицирования твердофазным иммуноферментным методом. Установлено подавление продукции антиге-

нов ВГА при внесении ФП за час до заражения культур клеток и одновременно с заражением через 7 и 24 сут соответственно (Danilov et al., 1997).

В опытах по изучению влияния ППФ на репродукцию вируса энцефаломиелита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род *Cardiovirus*) в клетках ВНК-21 и Р388 было установлено, что ГП в дозе 50 и 100 мкг/мл подавлял размножение вируса, оцениваемое по подавлению созревания структурного белка VP3 (в 2–3 раза) в обеих исследованных культурах клеток (Кожевникова и др., 2007).

Противовирусное действие ППФ также изучали при экспериментальной модели инфекции, вызванной вирусом гепатита С (сем. Flaviviridae, род *Hepacivirus*) в культуре клеток СПЭВ. Использовали цитопатогенный вариант вируса, выделенный из сыворотки крови хронически инфицированной больной. Установлено, что ФП обладает противовирусными свойствами в случае его добавления в культуры клеток сразу же после их заражения ВГС. Под действием ППФ титры ВГС снижались на 3.0 lg (доза ППФ 60 мкг) и на 1.9 lg (доза ППФ 30 мкг). Положительный эффект был получен также в случае профилактического применения ППФ (Наровлянский и др., 2012).

При оценке действия ППФ на репродукцию другого представителя сем. Flaviviridae, вируса желтой лихорадки в культуре клеток PS (клетки почек плода свиньи) было установлено, что как ФП, так и ГП в дозах 100 мкг/мл снижают инфекционный титр вируса на 1.9–2.3 lg $БОЕ_{50}$/мл (Ожерелков и др., 2017а).

Сходные данные получены под действием препаратов ППФ в отношении еще двух флавивирусов: вируса диареи крупного рогатого скота, ВД КРС (сем. Flaviviridae, род *Pestivirus*) и вируса клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*). ФП вызывал статистически достоверное снижение титра ВД КРС в клеточных культурах MDBK и КСТ, причем его противовирусная эффективность значительно превосходила вирулицидную активность препаратов рибавирин, анандин, полипренол, эраконд и гумитон (Глотов и др., 2004; Глотова и др., 2005). Важно, что культивирование ВД КРС в присутствии нефосфорилированных полипренолов приводило к накоплению его в культуральной жидкости в том же количестве, что и в контроле, что свидетельствует о том, что фосфорилирование полипренолов усиливает их противовирусную эффективность на несколько порядков (Сергеев и др., 2004).

ФП и ГП в дозе 200 мкг/мл подавляли способность ВД КРС размножаться в культуре клеток КСТ в 30–80 раз по сравнению с контролем. При этом наблюдали замедление проявления ЦПД вируса на 24 и 48 ч по сравнению с контролем. (Ожерелков и др., 2017а). Влияние ГП на динамику накопления вирусных белков оценивали в реакции преципитации. Установлено, что ГП на ранних сроках существенно подавляет накопление белков ВД КРС в культуре клеток КСТ (Санин и др., 2018б). При оценке *in vitro* противовирусного действия ППФ в отношении вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) вирус (штамм Софьин) использовали в виде суспензии мозга заболевших мышей-сосунков, зараженных интрацеребрально. Опыты ставили на культуре клеток СПЭВ и человеческой моноцитарной культуре моноцитов J-96. В результате было установлено, что ФП и ГП вызывали снижение титра ВКЭ с 8.5 до 5.8–6.1 lg БОЕ/мл. Также наблюдали уменьшение вирусного ЦПД в 2.3–2.5 раза и уменьшение выхода зрелых вирионов из зараженных клеток с 6.4×10^8 до 1.2×10^7 БОЕ. Отмечено снижение содержания белка Е с 0.69 до 0.07 мкг/мл (Ожерелков и др., 2000, 2017а; Годунов, 2006).

При изучении действия ППФ на репродукцию вируса лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род *Oncovirus* типа С) использовали индикаторную систему СС81 (перевиваемая линия почек кошек, трансформированная вирусом мышиной саркомы). Оценку репродукции вируса проводили по числу синцитиев, образуемых в клетках под действием вируса. Установлено, что внесение ФП (200–500 мкг/мл) приводит к снижению инфекционного титра вируса на 56.3% (Danilov et al., 1997).

Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род *Mastadenovirus*) 1-го типа культивировали в клетках линии МДСК (перевиваемые почки собак). Под действием ФП (200 мкг/мл) выявлено подавление репродукции вируса (Danilov et al., 1997).

Таким образом, в экспериментальных моделях вирусных инфекций *in vitro* показано (табл. 1), что препараты на основе ППФ проявляют противовирусную активность по отношению как к ДНК-содержащим (вирус болезни Ауески, вирус ринотрахеита кошек, вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота), так и РНК-содержащим оболочечным вирусам (вирус чумы плотоядных, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус диареи крупного рогатого скота, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус везикулярного стоматита, вирус желтой лихорадки, вирус клещевого энцефалита), а также подавляют репликацию безоболочечных аденовирусов (аденовирус собак типа 1) и пикорнавирусов (гепатит А, вирус энцефаломиелита мышей Тейлера).

Таблица 1. Противовирусная эффективность препаратов на основе ППФ *in vitro*

Вирус	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус кори (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*)	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение ЦПД вируса на клетку
Вирус чумы плотоядных (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*), штамм Рокборн	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение инфекционного титра на 2.3 lg в культуре клеток 4647
Вирус эпидемического паротита (сем. Paramyxoviridae, род *Rubalavirus*)	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Уменьшение степени поражения зараженных вирусом клеток и снижение инфекционного титра вируса
Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae, род *Influenzavirus A*)	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Подавление ЦПД вируса, защита клеточного монослоя
Вирус гриппа А птиц серотип H5N1 (сем. Orthomyxoviridae, род *Influenzavirus A*)	РНК	+	ФП, ГП, 200 мкг/мл	Полное подавление ЦПД вируса при введении за 1 ч до заражения клеток СПЭВ вирусом в дозе 10–100 $ТЦД_{50}$
Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*), штамм Гранд	ДНК	+	ФП, 200 мкг/мл ГП, 200 мкг/мл	Подавление накопления вирусных белков в чувствительной культуре клеток CFRK
Вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*), штамм 4016	ДНК	+	ГП, 100–200 мкг/мл ФП, 200 мкг/мл	Подавление репродукции вируса в культуре клеток ЛЭК, снижение инфекционного титра на 2.0 lg Подавление созревания вирусных белков в культуре клеток Таурус
Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*), штамм ГНКИ	ДНК	+	ГП, 200 мкг/мл	Подавление репродукции вируса на 2.25 lg $ЦПД_{50}$/мл
Вирус везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род *Vesiculovirus*), штамм Индиана	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение ЦПД вируса на клетку и инфекционного титра
Вирус иммунодефицита человека (сем. Retroviridae, род *Lentivirus*)	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение количества антигенпозитивных клеток до 5% (при 50% в контроле). Подавление репродукции ВИЧ-1 в клетках МТ4 на 90%
Вирус гепатита А (сем Picornaviridae, род *Hepatovirus*)	РНК	–	ФП, 100–200 мкг/мл	Ингибирование продукции антигенов ВГА при внесении ФП за час до заражения культур клеток и одновременно с заражением

Таблица 1. Окончание

Вирус	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус энцефаломиелита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род *Cardiovirus*), штамм GDVII	РНК	–	ГП, 50–100 мкг/мл	Подавление репродукции вируса и накопления белка VP3 в культурах клеток BHK-21 и P388D1
Вирус гепатита С (сем. Flaviviridae, род *Hepacivirus*)	РНК	+	ФП, 30–60 мкг/мл	Снижение титров ВГС на 3.0–3.5 lg $ТЦД_{50}$ при внесении ППФ сразу же после заражения клеток или за 24 ч до их заражения
Вирус желтой лихорадки (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)	РНК	+	ФП, ГП, 100 мкг/мл	Подавление репродукции ВЖЛ в культуре клеток PS (снижения на 1.9–2.3 lg $БОЕ_{50}$/мл)
Вирус диареи крупного рогатого скота (сем. Flaviviridae, род *Pestivirus*)	РНК	+	ГП, 200 мкг/мл ФП, 200 мкг/мл	Подавление размножения вируса в культуре клеток КСТ на 1.8 lg. Замедление проявления ЦПД вируса на 24–48 ч
Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)	РНК	+	ФП, 400 мкг/мл ГП, 400 мкг/мл	Снижение титра ВКЭ с 8.5 до 5.8 lg БОЕ/мл. Снижение ЦПД ВКЭ на клетку в 2.3–2.5 раза. Уменьшение выхода зрелых вирионов с 6.4×10^8 до 1.2×10^7 БОЕ. Снижение содержания белка Е с 0.69 до 0.07 мкг/мл
Вирус лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род онковирус типа С)	РНК	+	ФП, 200–500 мкг/мл	Снижение инфекционного титра вируса на 0.8–1.75 lg в культуре клеток CC81
Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род *Mastadenovirus*)	ДНК	–	ФП, 200 мкг/мл	Снижение инфекционного титра вируса

Примечание: НК – нуклеиновая кислота; ЦПД – цитопатогенное действие (отношение числа деструктированных клеток к числу выживших); БОЕ – бляшкообразующая единица (наименьшее количество вируса, способное вызвать образование одной негативной колонии (бляшки)); $ТЦД_{50}$ – тканевая цитопатогенная доза вируса, вызывающая гибель 50% клеток монослоя.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ППФ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *in vivo*

Противовирусную активность препаратов на основе ППФ изучали при инфекциях, вызванных следующими вирусами:

Вирус гепатита мышей (сем. Coronaviridae, род *Betacoronavirus*)

Вирус западного энцефалита лошадей (альфа-вирусная инфекция) (сем. Togaviridae, род *Alphavirus*)

Вирус герпеса простого типа 1 (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*)

Вирус герпеса простого типа 2 (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*)

Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*)

Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*)

Цитомегаловирус (сем. Herpesviridae, подсем. Betaherpesvirinae)

Вирус панлейкопении кошек (сем. Parvoviridae, род *Parvovirus*)

Вирус эктромелии мышей (сем. Poxviridae, род *Orthopoxvirus*)

Калицивирус кошек (сем. Caliciviridae, род *Vesivirus*)

Вирус бешенства (сем. Rhabdoviridae, род *Lissavirus*)

Вирус клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)

Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae, род *Influenzavirus A*)

Противовирусную эффективность ППФ оценивали на экспериментальной модели коронавирусной инфекции, вызванной у мышей вирусом гепатита мышей (штамм Мещерина). Мышей заражали внутрибрюшинно (в/б) в дозе 10 LD_{50}, или перорально (п/о) в дозе 100 LD_{50}. ФП в дозе 200 мкг вводили внутримышечно (в/м) или п/о ежедневно в течение двух недель. В результате достигнуто повышение выживаемости мышей на 40–60% (Narovlyansky et al., 2018).

При альфавирусной инфекции, вызванной у мышей вирусом западного энцефалита лошадей (штамм Калифорния) в дозе 10 $ЛД_{50}$/0.1 мл, установлено, что введение ФП подкожно (п/к) или в/б в дозах 10–100 мкг/мышь по лечебно-профилактической или лечебной схемам повышало защиту мышей на 40–50% и продлевало СПЖ (средняя продолжительность жизни) на 4–5 сут (Narovlyansky et al., 2018).

На экспериментальной модели летального герпетического менингоэнцефалита мышей массой 7–8 г, вызванного интрацеребральным введением 0.03 мл материала, содержащего 10 $ЛД_{50}$ вируса герпеса простого (ВПГ-1 штамм Л2), введение ГП по лечебно-профилактической схеме (п/к 400 мкг/мышь) обеспечивало защиту 47% мышей и продлевало СПЖ до 7.8 сут (при 5.9 сут в контроле). При лечебной схеме введения летальность снижалась с 84 до 61%, а СПЖ возрастала до 6–8 сут при 4.5 сут в контроле (Наровлянский и др., 2014; Санин и др., 2018е).

На модели генитального герпеса самцов морских свинок, инфицированных вирусом герпеса 2-го типа, Фортепрен (ФТП) при введении в/м в дозе 4 мг/кг веса оказывал выраженный статистически достоверный ($p < 0.01$) противовирусный эффект. Максимальный терапевтический эффект ФТП (39.4%) отмечен на пятый день после заражения. Средняя продолжительность заболевания сокращалась на 4.3 сут по сравнению с контролем (Наровлянский и др., 2015б).

Исследование влияния ГП на течение инфекции, вызванной вирусом ринотрахеита, проводили на беспородных разнополых котятах в возрасте от 1.5 до 3.5 месяцев. Заражение проводили в дозе 0.5–1.0 мл (активность вируса 6.0 $ТЦД_{50}$/мл). С момента появления клинических признаков заболевания проводили лечение ГП перорально в дозе 0.3–0.7 мл. Клиническое выздоровление наступило на 3–8-е сут (исчезновение язв, снижение обезвоживания, повышение активности, улучшение состояния шерсти), тогда как в контрольной группе выздоровление фиксировали на 22–30-е сут (Наровлянский и др., 2005).

При экспериментальной летальной инфекции кроликов, инфицированных вирусом болезни Ауески (ВБА), введение ГП снижало летальность на 33%, при этом СПЖ увеличивалась с 5.3 сут в контроле до 11.8 сут. Заражение кроликов ВБА, разведенным на ГП, с последующим лечением ГП приводило к повышению выживаемости животных до 90%, что может свидетельствовать о наличии у ГП вирулицидного действия по отношению к ВБА (Наровлянский и др., 2005).

На экспериментальной модели обезьян макака резус, у которых выявлены антитела к цитомегаловирусу, введение ФП в дозе 0.25 мл приводило к повышению уровня продукции интерферона-α (ИФН-α), важного показателя состояния противовирусного иммунитета (Карал-оглы и др., 2007).

Противовирусную активность ППФ в отношении флавивирусной инфекции изучали на экспериментальной модели у сирийских хомячков 4–5-недельного возраста, которых заражали подкожно вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) штамм В-383 в дозе 10^3 LD_{50}/1.0 мл. На 6–7-е сут после заражения, на фоне развитой клинической картины заболевания, хомячкам вводили ФП в/м по 0.5–1.0 мг. В контрольной группе хомячков, зараженных ВКЭ, 100% животных погибали через 7–8 сут после заражения, что соответствует нормальному течению острой инфекции. В группе хомячков, получивших ФП, гибель животных наступила лишь на 18-е сут после заражения. Ежедневные инъекции ФП животным, находящимся в крайне тяжелом состоянии, позволяли поддерживать их жизнь на протяжении эксперимента (Narovlyansky et al., 2018).

При экспериментальных инфекциях мышей, вызванных ВКЭ (штаммы Абсеттарова и Софьин), введение ФП или ГП приводило к значимому снижению летальности мышей и увеличению СПЖ мышей в 2–2.5 раза (Васильев и др., 2008; Ожерелков и др., 2017а). При этом отмечена стимуляция ранней продукции цитокинов ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-12 (Кожевникова и др., 2008; Санин и др., 2018д).

Противовирусную эффективность ФП также изучали при летальной инфекции у мышей, вызванной вирусом гриппа типа А серотипа H1N1, штамм WSN. Использовали две схемы: профилактическую, с однократным введением ФП в дозе 5 мкг/мышь в момент заражения, и лечебную, с введением ФП через 1 сут после заражения. Использование профилактической схемы привело к снижению летальности на 61.5% и увеличению СПЖ на 4.5 сут при внутримышечном введении.

При лечебной схеме было отмечено снижение летальности на 50% и увеличение СПЖ на 3.7 сут. Сходные результаты были получены на мышах при интраназальном введении вируса гриппа А щтамма AICHI 2/68 (Григорьева, 2004; Пронин и др., 2005).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ППФ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Все препараты, действующими веществами которых являются ППФ, обладают подтвержденной противовирусной эффективностью (Деева и др., 1998; Ожерелков и др., 2001; Наровлянский и др., 2012), что нашло применение в ветеринарной практике при лечении вирусных заболеваний как мелких домашних, так и сельскохозяйственных животных (Санин и др., 2011б). В РФ давно и успешно применяют два препарата на основе ППФ: ФП и ГП.

ФП уже более 25 лет используют для профилактики и лечения вирусных инфекций собак (чума плотоядных, инфекционный гепатит, парвовирусный энтерит, аденовирозы, папилломатоз, болезнь Ауески, инфекционный трахеобронхит и др.), кошек (панлейкопения, герпетический ринотрахеит, калицивироз, коронавирусные инфекции и др.) и других мелких домашних животных (Деева и др., 1998; Наровлянский и др., 2005; Санин, 2005; Санин и др., 2008, 2015; Савойская и др., 2008; Переслегина и др., 2013; Руднева и др., 2016; Савойская, Кожевникова, 2019). Также препарат широко применяют в сельскохозяйственной практике (Деева и др., 1998; Санин и др., 2011б). ГП применяют главным образом при лечении вирусных заболеваний у кошек (Санин и др., 2009, 2018в).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

В последние годы, в связи с повышением качества вакцин и повсеместно распространенной, практически поголовной вакцинацией собак против наиболее значимых вирусных инфекций (бешенство, чума плотоядных, инфекционный гепатит, парвовирусный энтерит), заболеваемость домашних собак резко сократилась (Шуляк, 2004; Полозюк, Сергеев, 2021; Schultz, 2006). Тем не менее, как при отдельных случаях вирусных инфекций, например, при чуме плотоядных (Глазунов, Корнева, 2016), при парвовирусном энтерите (Петракова, 2018; Кошляк, Канкалова, 2022), при синдроме “вольерного кашля” (Усикова, Рачихина, 2019), а также при вспышках заболеваний в питомниках ФП по-прежнему успешно применяют как средство этиотропной терапии в составе комплексной схемы лечения (Савойская, Кожевникова, 2019; Dmytryshyn, 2012). Кроме того, ФП успешно применяют в качестве адъюванта для вакцин (Кожевникова и др., 2006), способствующего как увеличению титра специфических антител, так и повышению напряженности иммунитета (Пронин и др., 2011; Ожерелков и др., 2012). В экспериментальных условиях адъювантные свойства ФП были выявлены при сочетанном применении с вакцинами против клещевого энцефалита, парвовирусного энтерита и бешенства (Ожерелков и др., 2017б; Ожерелков, Кожевникова, 2020), гепатита С (Онищук и др., 2017; Masalova et al., 2018). Также адъювантная активность ФП была продемонстрирована при иммунизации собак против бешенства (Ожерелков, 2018). При вакцинации собак против бешенства с использованием различных вакцин с антирабическим компонентом (Мультикан-8, Нобивак-DHPPIL+R и Эурикан-DHPPI2-LR) в сочетании с ФП выявлено как повышение уровня защитных антител против вируса бешенства через 21 и 51 сут после вакцинации, так и улучшение клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности (Гулюкин и др., 2013).

В последние годы отмечен рост заболеваемости домашних собак вирусным папилломатозом ротовой полости. Хотя папилломы относятся к доброкачественным новообразованиям, поиск эффективных терапевтических средств по-прежнему актуален. Это связано с тем, что данная инфекция может протекать в латентной форме, ввиду чего носитель вирусов представляет угрозу для других собак. Кроме того, нередки случаи, когда папилломы претерпевают злокачественную трансформацию, перерождаясь в чешуйчатоклеточную карциному (Calvert, 1990). ФП проявил высокую терапевтическую эффективность при данном заболевании, как при начальной стадии формирования папиллом (Гордеева и др., 2008), так и в случаях хронического папилломатоза (Руднева и др., 2016; Околелова, Бобина, 2020). В случаях аденовирусных инфекций и парагриппа у собак также успешно зарекомендовал себя ГП, применение которого снижало тяжесть заболевания и сокращало сроки заболевания (Савойская и др., 2008).

ППФ успешно применяют при лечении вирусных заболеваний у домашних кошек – панлейкопении, калицивироза, ринотрахеита и коронавирусных инфекций (Санин и др., 2009). Панлейкопения – острая вирусная инфекция с высокой летальностью, достигающей 90% у котят и 60% – у молодых и взрослых кошек (Kruse et al., 2010). Возбудитель — безоболочечный ДНК-содержащий парвовирус — поражает быстро делящиеся клетки, включая стволовые кроветворные клетки (СКК) костного мозга, ответственные за лимфопоэз (Uzal et al., 2016). В результате развиваются

выраженный иммунодефицит и панлейкопения, которые определяют как тяжесть, так и исход заболевания. При тяжелой форме заболевания на пике лейкопении практически все пролиферирующие элементы в костном мозге могут быть истощены. Численность СКК при этом минимальна, и оставшиеся клетки утрачивают способность компенсировать нехватку зрелых элементов (Uzal et al., 2016). Вот почему важное значение при лечении панлейкопении приобретает доказанная способность препаратов на основе ППФ стимулировать мобилизацию СКК, способствуя их выбросу из частично опустошенного парвовирусами костного мозга в кровяное русло (Санин и др., 2008). Циркулирующие СКК затем целенаправленно попадают в пораженные ткани и органы-мишени, способствуя репопуляции клеточного состава и восстанавливая лимфогемопоэз. По-видимому, именно с этим свойством ППФ связана их повышенная по сравнению с другими противовирусными средствами терапевтическая эффективность при панлейкопении. Включение как ФП (Переслегина и др., 2017), так и ГП (Санин и др., 2018в) в схему лечения больных панлейкопенией кошек в контролируемых исследованиях существенно сокращает сроки клинического выздоровления и способствует восстановлению структурно-функциональных показателей крови. Аналогичным образом, использование ГП в комплексной терапии больных ринотрахеитом (Глотова и др., 2008), а также калицивирусной инфекцией (Санин и др., 2018г) кошек ослабляет воспалительную реакцию, сокращает сроки лечения, препятствует активизации вторичной микрофлоры.

Применение препаратов на основе ППФ эффективно и при лечении коронавирусных инфекций у кошек. Так, включение ФП в схему комплексной терапии коронавирусного гастроэнтерита (возбудитель альфакоронавирус 1 – AlphaCoV 1) сокращает сроки клинического выздоровления (Жавнис и др., 2019) и препятствует переходу хронической формы инфекции в острую, практически всегда заканчивающуюся летальным исходом (Савойская и др., 2021). Рецептором коронавируса FECV, вызывающего гастроэнтерит у кошек, служит мембранная металлопротеаза-аланиламинопептидаза, или аминопептидаза N (APN)/CD13, экспрессия которой у всех типов клеток регулируется Th1-цитокинами и повышается под действием IFN-γ и IL-4 (Tani et al., 2000). Немаловажно поэтому наличие у препаратов на основе ППФ иммуномодулирующих (Пронин и др., 2000), противовоспалительных (Ганшина и др., 2011) и антиоксидантных (Санин и др., 2017а) свойств, также обусловливающих клиническую эффективность данных препаратов при вирусных инфекциях. Клиническая эффективность ФП подтверждена и при лечении влажной формы инфекционного перитонита, вызванного коронавирусом FIP (Переслегина и др., 2013; Переслегина, Жавнис, 2019). В свою очередь, ГП эффективен (позволяет добиться длительной ремиссии и улучшения качества жизни) при лечении сухой формы инфекционного перитонита кошек (Фурман и др., 2010). Другой препарат на основе ППФ – Polyprenyl Immunostimulant, разработанный в США, так же продлевал ремиссию у кошек при терапии сухой (неэкссудативной) формы FIP (Legendre et al., 2017). Для данного заболевания характерен феномен антителозависимого усиления вирусной инфекции (Takano et al., 2008). Аналогичное явление свойственно и для ряда других, в частности, флавивирусных инфекций (Ожерелков и др., 2008), при которых показана терапевтическая эффективность ФП и ГП (Кожевникова и др., 2008, Ожерелков и др., 2017а).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ В ПРАКТИКЕ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА У ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

ФП применяют для лечения и профилактики вирусных инфекций у продуктивных животных и птицы (Санин и др., 2011б). В птицеводстве ФП используют на всех стадиях онтогенеза: при обработке яиц в инкубаторе, для цыплят и для взрослых особей (Санин и др., 2011в). Применение ФП цыплятам аэрозольным методом привело к снижению заболеваемости и падежа от заболеваний с “респираторным синдромом” (Дементьева и др., 2007). У цыплят выпаивание ФП снижает заболеваемость и повышает естественную резистентность (Головещенко и др., 2002; Тюрина и др., 2006). У бройлеров ФП используют при вакцинации против болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита птиц (возбудитель – гаммакоронавирус ACoV), и инфекционной бурсальной болезни (Головещенко и др., 2002; Кушнирук и др., 2005). Также имеются веские экспериментальные основания рекомендовать ФП для профилактики птичьего гриппа (Пронин и др., 2005, 2006). В свиноводстве ФП использовали для профилактики и даже возможной терапии трансмиссивного гастроэнтерита (Деева и др., 2004). Применение ФП в качестве адъюванта свиноматкам и поросятам вместе с вакцинами против европейской чумы свиней и болезни Ауески приводило к повышению титров антител в 2–4 раза и снижению заболеваемости на 42% (Пронин, 2005).

У телят со смешанной инфекцией, вызванной вирусами инфекционного ринотрахеита, аденовирусной диареи и парагриппа-3, применение ФП позволило понизить смертность на 15.6%, а сроки лечения сократить на 3 дня (Красота и др., 2011). В исследовании на телятах с диареей, у которых выявили ротавирус, коронавирус и вирус

диареи крупного рогатого скота, применение ФП способствовало снижению смертности на 13.3% (Деева и др., 2005). Использование ФП в составе комплексной терапии телят с ротавирусной инфекцией также уменьшало смертность и сокращало сроки лечения, а также предотвращало потерю живой массы тела (Авакянц и др., 2002). ФП также рекомендуют к применению при вирусном папилломатозе крупного рогатого скота, возбудителем которого является BPV – Bovine papillomavirus (Электронный ресурс: https://fermer.ru/forum/veterinariya-krs/164503).

При вакцинации коров против парагриппа, инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи применение ФП как адъюванта способствовало увеличению титров антител в 2–4 раза по сравнению с контролем (Пронин, 2005). У ягнят применение ФП приводило к сокращению сроков лечения животных от респираторных вирусных инфекций на 2–3 дня и повышало сохранность (Мурзалиев, Зайцева, 2017). У лошадей ФП эффективен для лечения вирусного артериита и гриппа – применение препарата облегчало течение заболеваний и сокращало сроки лечения более чем в 2 раза. При вакцинации лошадей против лептоспироза и гриппа с использованием ФП в качестве адъюванта наблюдали увеличение титров антител и снижение частоты поствакцинальных осложнений с 20 до 3% (Зайцева и др., 2006). Сообщается также, что ФП эффективен при лечении инфекционного стоматита кроликов, вызванного фильтрующимся вирусом (Асадуллина, 2008). У норок, инфицированных вирусом алеутской болезни (сем. Parvoviridae, род *Amdoparvovirus*) применение ФП способствовало повышению естественной резистентности и сохранности молодняка (Беспалова и др., 2007; Ростроса и др., 2019).

В пчеловодстве ФП применяли при инфекциях медоносных пчел, вызванных вирусом острого паралича пчел (РНК-содержащий вирус, вызывающий массовую гибель пчел) и нитевидного вируса (единственного вируса пчел, содержащего ДНК, относящегося к сем. Dicistroviridae, роду *Cripavirus*), который вызывает гибель личинок, куколок и взрослых пчел. Пчелы в качестве терапии получали сахарный сироп, содержащий ФП в количестве 0.1 мг/мл. В результате достигнуто значительное (на 46.8%) увеличение продолжительности жизни пчел (Батуев и др., 2003).

ПРИМЕНЕНИЕ ППФ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В МЕДИЦИНЕ

К настоящему времени в медицине зарегистрирован единственный лекарственный препарат на основе ППФ – Фортепрен® (ФТП), который относится к фармакотерапевтической группе противовирусных средств (Наровлянский и др., 2008). Известен также лекарственный препарат Ропрен®, но в отличие от ФТП, его действующим веществом служат нефосфорилированные полипренолы.

Основным показанием к применению ФТП является терапия хронической рецидивирующей генитальной инфекции (ХРГВИ), вызванной вирусом простого герпеса, с целью увеличения продолжительности ремиссии и снижения выраженности симптомов рецидива в межрецидивный период у взрослых (Ershov et al., 2017).

Клинические исследования ФТП были проведены на 80 пациентах с подтвержденным диагнозом ХРГВИ генитальной локализации, вызванной ВПГ, соответствующих критериям включения и отобранным в процессе скрининга (Седов и др., 2015).

В результате было установлено, что в группе пациентов, получавших ФТП, межрецидивный период за все время исследования статистически значимо увеличился с 29.36 ± 2.16 до 42.98 ± 3.29 сут. В то время как в контрольной группе данный показатель не изменился. Также у пациентов, получавших ФТП, выявили статистически достоверное сокращение частоты рецидивов ХРГВИ с 3.03 ± 0.02 до начала лечения до 1.94 ± 0.19 во время лечения при отсутствии снижения частоты рецидивов в контроле (Наровлянский и др., 2015а).

Кроме того, у 64% пациентов, получавших ФТП, по окончании клинического исследования значимо повысился уровень лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона, тогда как в контрольной группе приросты титров интерферона не наблюдались (Pronin et al., 2016).

ФТП может использоваться в составе комплексной терапии хронической рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (*Herpes simplex*) для увеличения продолжительности ремиссии, снижения частоты обострений и выраженности симптомов рецидива (Ершов и др., 2020).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ППФ

В опытах *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях (табл. 2) выявлена способность ППФ подавлять репродукцию целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов (как имеющих оболочку, так и лишенных ее), играющих важную роль в патологии человека и животных. Поскольку вирусные инфекции практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуален поиск таких лечебных средств, которые обладают не только противовирусной активностью, но также способны оказывать иммуномодулирующий эффект и проявлять противовоспалительную активность. Исследования многих ученых показали,

что препараты на основе ППФ удовлетворяют всем этим требованиям. Все ППФ стимулируют противовирусный иммунный ответ (Pronin et al., 2021). После введения в организм при вирусной инфекции они индуцируют раннее образование ИФН-α, ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-12 и других ключевых цитокинов (Пронин и др., 2002; Кожевникова и др., 2008; Конюшко и др., 2020; Ozherelkov et al., 2002). Во многом благодаря этому, ППФ могут восстанавливать необходимый для формирования эффективного противовирусного иммунитета баланс развития Th1/Th2 иммунного ответа, нарушенный вирусами (Пронин и др., 2000; Ожерелков и др., 2012; Санин и др., 2018д). Ослабление воспалительной реакции под действием ППФ отмечают уже на ранних стадиях терапии. ППФ подавляют активность 5- и 15-липоксигеназ (Ганшина и др., 2011), а также контррегулируют действие важного провоспалительного цитокина – фактора ингибиции миграции макрофагов (Санин и др., 2011а).

Прямое противовирусное действие ППФ проявляется в непосредственном нарушении одной или нескольких основных стадий жизненного цикла вирусов: адсорбции вируса на поверхности клетки, проникновения в клетку, сборки и/или пренилирования и гликозилирования вирусных белков. Одним из механизмов, с помощью которых ППФ подавляет репродукцию вирусов, может быть неспецифическое связывание с вирионами вне клетки. Так, ФП обладает выраженной гемагглютинирующей активностью в отношении эритроцитов гуся (ЭГ) и не обладает таковой в отношении эритроцитов собаки или кошки. ВКЭ также агглютинирует ЭГ, поэтому реакцию торможения гемагглютинации в присутствии противовирусных антител используют для определения титров антител к ВКЭ. Установлено, что ФП блокирует гемагглютинирующую активность ВКЭ, и наоборот: ВКЭ тормозит гемагглютинацию ЭГ Фоспренилом, что говорит о способности ФП взаимодействовать с вирионами вне клетки, образуя устойчивые комплексы ФП–вирус, тем самым препятствуя заражению клеток (Ожерелков, 2003). Также ППФ могут препятствовать адсорбции вируса на клетках, нарушая процесс рецепции вирусов на мембране. Повышая текучесть и проницаемость мембран, ППФ могут нарушить процесс слияния липидной оболочки ряда оболочечных вирусов с мембраной клетки-мишени. Так, показано, что ФП подавляет цитопатогенную активность вируса гриппа птиц H5N1 при внесении в культуру за 1 ч до заражения. При внесении ФП одномоментно с заражением клетки выживают, в то время как в контроле все клетки погибают. ФП препятствует десиалированию гликопротеинов вируса и клетки-хозяина вирусной нейраминидазой, способствуя образованию конгломератов вирусных частиц, в составе которых жизненный цикл вирионов обрывается. Сиаловые кислоты представляют собой N- или O-ацилпроизводные нейраминовой кислоты, присоединение которой к белкам происходит только в присутствии ППФ. Кроме того, ключевым событием стадии адсорбции оболочечных вирусов является слияние их липидной оболочки с плазматической мембраной. Изменяя липидный состав мембран, можно воздействовать на процесс адсорбции. Повышая текучесть и проницаемость мембран, ФП может нарушить процесс слияния липидной оболочки оболочечных вирусов с мембраной клетки-мишени (Пронин и др., 2005).

Еще одним механизмом противовирусной активности ППФ может быть подавление синтеза вирусных белков. Так, с помощью метода радиоиммунопреципитации показано, что внесение ФП в культуру клеток через 8 ч после их заражения ВКЭ подавляет накопление капсидного белка Е (Ожерелков и др., 2000; Годунов, 2006). Также ФП снижал в 2–3 раза синтез капсидного белка VP3 вируса энцефаломиелита мышей Тейлера, что было выявлено с помощью Western blot-анализа (Кожевникова и др., 2007). Кроме того, ФП подавлял созревание структурных белков вирусов инфекционного ринотрахеита, гепатита С и аденовируса в культуре клеток (Narovlyansky et al., 2018). Поскольку ППФ служит промежуточным акцептором сахаров при гликозилировании белков, он влияет практически на все этапы взаимодействия вируса с клеткой. По некоторым параметрам ППФ ведет себя как лектин, специфичный к содержащим маннозу, галактозу и N-ацетилглюкозамин гликопротеинам, что может приводить к подавлению связывания вируса с рецепторами.

Одним из ключевых механизмов противовирусной активности ППФ может быть подавление пренилирования вирусных белков. Пренилирование – процесс посттрансляционной модификации белков, при котором липофильная изопренильная группа присоединяется к вирусному белку, синтезированному *de novo*. Первые стадии пренилирования вирусов проходят в цитоплазме клетки-мишени, заключительная – в эндоплазматическом ретикулуме. Пренилированные белки участвуют практически на всех стадиях жизненного цикла вируса – при связывании с клеткой, проникновении в клетку и в ядро, а также на стадии репликации вирусного генома (Jeong et al., 2018). Ингибиция пренилирования нарушает сборку и продукцию вирусных частиц, поэтому ингибиторы фарнезилтрансферазы (фермент, осуществляющий передачу фарнезила к С-терминалу цистеина белка-мишени) подавляют репликацию многих вирусов (Glenn et al., 1998; Asselah et al., 2020). Возможно, ППФ по типу обратной связи ингибирует вирусные пренилтрансферазы, что в сочетании с подавлением гликозилирования приводит к нарушению сборки вирионов и формированию дефектных частиц. Этот процесс описан для ФП в отношении ВКЭ и подтвержден электронными микрофотографиями (рис. 1).

Таблица 2. Противовирусная эффективность препаратов на основе ППФ *in vivo*

Инфекционная модель	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус гепатита мышей (сем. Coronaviridae, род *Betacoronavirus*), штамм Мещерина	РНК	+	ФП, 200 мкг/мышь	Лечебное действие (увеличение выживаемости мышей на 40–60%) при многократном ежедневном п/о или в/б введении в течение 2-х нед.
Коронавирус кошек (сем. Coronaviridae, род *Alphacoronavirus)*	РНК	+	ФП, ГП, 2.5–3 мл PI, 0.25–0.5 мл/кг	Сокращение сроков и снижение тяжести заболевания, улучшение качества жизни
Вирус западного энцефалита лошадей (сем. Togaviridae, род *Alphavirus*), штамм Калифорния	РНК	+	ФП, 10–100 мкг/мышь	Выраженное лечебно-профилактическое действие при п/к и в/б введении. Увеличение СПЖ до 9.5 сут при 4.3 сут в контроле
Вирус герпеса простого 1-го типа (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*), штамм L-2	ДНК	+	ФП, ГП, 200 мкг/мышь	Защитный эффект при лечебно-профилактической схеме введения (47% защита при п/к введении). Снижение летальности мышей с 84 до 61%. Увеличение СПЖ до 6.8 сут при 4.5 сут в контроле
Вирус герпеса простого 2-го типа (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*), штамм ЕС	ДНК	+	ФТП, 4 мг, 4-х-кратно	Сокращение средней продолжительности заболевания на 4.3 сут по сравнению с контролем
Вирус болезни Ауески, (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*), штамм ГНКИ	ДНК	+	ГП, 2.5–5 мл	Снижение летальности на 33%, увеличение СПЖ с 5.3 сут (в контроле) до 11.8 сут
Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*), штамм Гранд	ДНК	+	ГП, 0.5–1.0 мл ГП, 1.0 мл	Снижение симптомов заболевания у котят и существенное ускорение выздоровления. Сокращение сроков выздоровления кошек и подавление размножения вируса на слизистой носа
Вирус герпеса кошек 1 типа (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*), штамм SGE	ДНК	+	PI, 0.25–0.5 мл/кг	Снижение тяжести заболевания и сокращение сроков выздоровления
Цитомегаловирус (сем. Herpesviridae, подсем. Betaherpesvirinae)	ДНК	+	ФП, 0.25 мл	Увеличение продукции ИФН-α у обезьян макака резус, имеющих антитела к цитомегаловирусу
Вирус панлейкопении кошек (сем. Parvoviridae род *Parvovirus*)	ДНК, одноцепочечная	–	ФП, 0.5 мл ГП, 0.5 мл	Сокращение сроков клинического выздоровления, восстановление структурно-функциональных показателей крови
Вирус эктромелии мышей (сем. Poxviridae, род *Orthopoxvirus*)	ДНК	+	ФП, 5–25 мкг/мышь	Снижение тяжести заболевания, клиническое выздоровление

Таблица 2. Окончание

Инфекционная модель	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Калицивирус кошек (сем. Caliciviridae, род *Vesivirus*)	РНК	–	ГП, 0.5–1.0 мл	Быстрое ослабление воспалительной реакции, снижение тяжести заболевания котят, сокращение сроков выздоровления
Вирус бешенства (сем. Rhabdoviridae, род *Lissavirus*), штамм CVS	РНК	+	ФП, 5–25 мкг/мышь	Увеличение выживаемости мышей до 65–68% (в контроле 20%) при однократном и 3-х-кратном в/б введении после заражения
Вирус клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*), штамм В-383	РНК	+	ФП, 0.5–1.0 мг	Увеличение продолжительности жизни зараженных сирийских хомячков до 18 сут (7–8 сут в контроле)
Вирус клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*), штамм Абсеттарова	РНК	+	ФП, 5–20 мкг/мышь ГП, 100 мкг/мышь	Снижение летальности мышей до 70% (при 100% в контроле) и увеличение СПЖ мышей в 2–2.5 раза. Стимуляция ранней продукции ИФН-γ и ИЛ-12
Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae. род *Influenzavirus* A), штамм WSN A (H1N1)	РНК	+	ФП, 5 мкг /мышь	Снижение летальности мышей на 61.5% и увеличение СПЖ на 4.5 сут
Папилломавирус (сем. Papillomaviridae, род *Papillomavirus*)	ДНК	–	ФП, 0.3 мл/кг	Снижение симптомов, сокращение сроков клинического выздоровления

Примечание: п/о – пероральное введение: в/б – внутрибрюшинное введение: п/к – подкожное введение; в/м – внутримышечное введение; и/н – интраназальное введение; СПЖ – средняя продолжительность жизни; ФТП – Фортепрен; PI – Polyprenyl Immunostimulant, ИФН – интерферон.

Введение ППФ *in vivo* ведет к продукции интерлейкина-1, индукции ИФН и запуску ИФН-опосредованных механизмов подавления синтеза метаболитов изопреноидов в мевалонатном пути. Также показано, что после взаимодействия ППФ с TLR2/TLR4 и подачи кальциевого сигнала происходит индукция синтеза ИФН-α и ИФН-γ. Предполагается, что продуцируемый в результате ИФН вызывает подавление экспрессии транскрипционного фактора SREBP-2, в результате чего блокируется путь мевалоновой кислоты и образование ранних предшественников полипренолов, которые необходимы для пренилирования вирусных белков и образования зрелых вирулентных вирусных частиц (Pronin et al., 2021).

Если в отношении оболочечных вирусов некоторые механизмы противовирусной активности фосфорилированных полипренолов выяснены: это препятствие проникновению агентов в клетки-мишени, нарушение синтеза, пренилирования и гликозилирования вирусных белков, образование дефектных вирионов и т.д., то с механизмами подавления репродукции безоболочечных вирусов остается много неясного. Показано, что ГП подавляет размножение возбудителя энцефаломиелита Тейлера за счет ингибирования синтеза вирусного белка VP3 (Кожевникова и др., 2007). В то же время известно, что многие безоболочечные вирусы (парвовирусы, аденовирусы, пикорнавирусы, калицивирусы) для инфицирования клеток используют опосредованный клатрином эндоцитоз (Stuart, Brown, 2006). Другие вирусы, лишенные оболочки, например обезьяний вирус SV40, используют для проникновения в клетку кавеолы, избегая таким образом деградации в лизосомах (Simons, Ehehalt, 2002), тогда как человеческий echovirus 11 и вирус Коксаки B4 проникают в клетку благодаря холестеринзависимому механизму через липидные рафты (плоты) – наноструктурные комплексы холестерина и сфинголипидов, за поддержание целостности которых отвечает холестерин, выполняющий роль своеобразной подвижной распорки между молекулами сфинголипида. Ее удаление приводит к потере функциональной активности рафта (Stuart, Brown, 2006). Кавеолы участвуют в мембранном транспорте и формировании ответа на внешний сигнал. С трансмембранной передачей сиг-

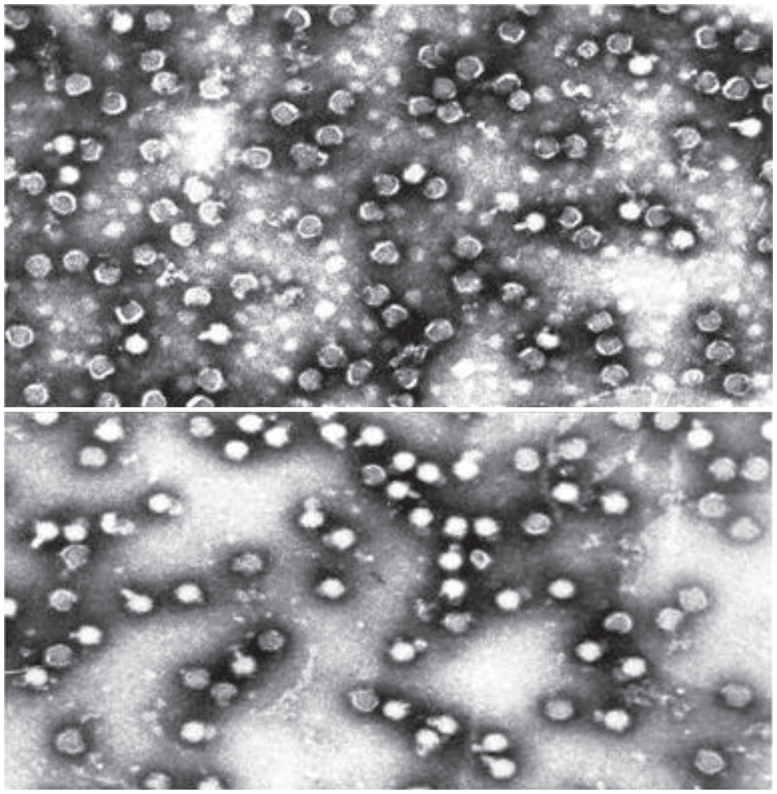

Рис. 1. Дефектные вирионы ВКЭ после обработки ФП (сверху). Внизу – нормальные вирионы.

нала, которая, по-видимому, осуществляется в рафтах и, возможно, кавеолах, связаны рецепторы многих факторов роста, а также некоторых GTP-связывающих белков и протеинкиназ. Кроме того, кавеолы участвуют в регуляции кальциевых сигнальных путей. Все это позволяет предположить существование механизмов, с помощью которых препараты на основе ППФ могут подавлять размножение безоболочечных вирусов. Так, препятствуя синтезу холестерина (Pronin et al., 2014) и конкурентно вытесняя его из липидных рафтов, ППФ могут предотвращать проникновение упомянутых агентов в клетки-мишени. Любопытно, что выраженным антивирусным действием в отношении калицивирусов, включая калицивирус кошек, обладают растительные флавоноиды (Seo et al., 2015), для которых характерны такие же зависимые от концентрации изменения антиоксидантных и прооксидантных свойств, как у фосфорилированных полипренолов (Санин и др., 2017а).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая многообразие механизмов подавления репродукции вирусов, относящихся к самым разным таксономическим категориям, содержащих как РНК, так и ДНК (1-нитчатую и 2-нитчатую), имеющих оболочку или лишенных ее, можно заключить, что фосфорилированные полипренолы — это **универсальная отмычка, взламывающая эволюционные защитные коды вирусов**.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о существовании конфликта интересов. А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский, А.В. Санин и С.В. Ожерелков участвовали в теоретической разработке и практическом использовании препаратов Фоспренил и Гамапрен, а А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский и А.В. Санин также являются разработчиками медицинского лекарственного препарата Фортепрен®, который зарегистрирован Минздравом РФ.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авакянц Б.М., Белоусова Р.В., Родин А.Н. и др. Опыт лечения ротавирусной инфекции телят // Вет. консультант. 2002. № 14. С. 8.

Антипина А.А., Попов В.С., Балабаньян В.Ю. Полипренолы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности // Фармация. 2021. Т. 70.

№ 5. С. 15–21.
https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-02

Асадуллина И.И. Влияние противовирусного препарата Фоспренил на прирост и мясную продуктивность кроликов при инфекционном стоматите // Вестн. Башкирского ГАУ. 2008. № 11. С. 8–9.

Батуев Ю.М., Березина Л.К., Наровлянский А.Н. и др. Активность Фоспренила на модели медоносной пчелы // Ветеринария. 2003. № 5. С. 26–28.

Беспалова Т.А., Сидоров Г.Н., Хитрова Е.А. Коррекция иммунного статуса здоровых норок и инфицированных вирусом алеутской болезни // Вет. патология. 2007. № 3 (22). С. 250–253.

Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В. и др. // Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях // Антибиот. химиотер. 2008. Т. 53. № 3–4. С. 3–8.

Ганшина И.В., Судьина Г.Ф., Санина В.Ю. и др. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью // Инфекц. иммун. 2011. Т. 1. № 4. С. 355–360.

Глазунов Ю.В., Корнева В.С. Эффективность применения “Фоспренила” при лечении кишечной формы чумы плотоядных // Молодой ученый. 2016. № 26 (130). С. 225–227.

Глотов А.Г., Глотова Т. И., Сергеев А.А. и др. Противовирусная активность различных препаратов *in vitro* в отношении вирусов инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи крупного рогатого скота // Вопр. вирусол. 2004. № 5. С. 43–45.

Глотова Т.И., Глотов А.Г., Белкина Т.В. и др. Активность препаратов в отношении вируса ВД КРС // Ветеринария. 2005. № 8. С. 26–28.

Глотова Т.И., Глотов А.Г., Русских В.В., Тугунова Т.Б. Противовирусная активность нового средства Гамапрен в отношении вируса ринотрахеита кошек // Сибирский вестн. сельскохоз. науки. 2008. № 10. С. 63–68.

*Годунов Р.*С. Иммуномодулирующая и противовирусная активность полипренолов природного происхождения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.: НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2006. 24 с.

Головещенко А.А., Деева А.В., Головещенко К.А. и др. Применение Фоспренила при откорме цыплят-бройлеров // Ветеринария. 2002. № 12. С. 14–16.

Гордеева Е.В., Васильев И.К., Наровлянский А.Н. и др. Папилломатоз ротовой полости собак – новый подход к лечению // Рос. вет. журн. МДЖ. 2008. № 2. С. 15–17.

Григорьева Е.А. Иммуномодулирующее действие противовирусного препарата Фоспренил в норме и при экспериментальной гриппозной инфекции: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. М.: НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2004. 24 с.

Гулюкин А.М., Хисматуллина Н.А., Гафарова А.З. и др. Оценка иммунного статуса собак, вакцинированных различными антирабическими вакцинами в сочетании с иммуностимуляторами // Вет. медицина. 2013. № 97. С. 266–268.

Деева А.В., Ожерелков С.В., Жукова С.Л. и др. Фоспренил – противовирусный препарат широкого спектра действия // Вет. практика. 1998. №1 (4). С. 12–22.

Деева А. В., Мищенко Н.К., Лобова Т.П. и др. Применение Фоспренила для профилактики и терапии при трансмиссивном гастроэнтерите свиней // Ветеринария. 2004. № 2. С. 12–15.

Деева А.В., Ракова Т.Н., Лобова Т.П. и др. Эффективность применения Фоспренила для повышения неспецифической резистентности организма и лечения острых вирусных инфекций у молодняка КРС // Вет. патол. 2005. № 1. С. 96–98.

Дементьева В.А., Мехдиханов Г.Г., Деева А.В. и др. Неспецифическая профилактика респираторных болезней птиц при аэрозольном применении Фоспренила // Ветеринария. 2007. № 12. С. 16–17.

Ершов Ф.И., Пронин А.В., Санин А.В., Наровлянский А.Н. Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов // Успехи соврем. биол. 2020. Т. 140. № 3. С. 263–277.

Жавнис С.Э., Переслегина И.О., Санина А.А. Комплексное лечение коронавирусного гастроэнтерита у котят: клинический случай // Изв. Оренб. гос. аграр. ун-та. 2019. № 5 (79). С. 205–207.

Зайцева М.Л., Деева А.В., Андреева М.В. и др. Опыт применения Фоспренила при лечении инфекционных болезней лошадей // Мат. конф. по науч.-практ. работе МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. 2006. С. 48–51.

Карал-оглы Д.Д., Мезенцева М.В., Агрба В.З. и др. Эффективность применения новых отечественных препаратов Фоспренил и Гамавит у обезьян, инфицированных цитомегаловирусом // Интерферону – 50 лет. Юбилейный сборник, посвященный открытию интерферонов, 100-летию академика АМН СССР В. Д. Соловьева и 45-летию отдела интерферонов ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Москва, 2007. С. 204–213.

Кожевникова Т.Н., Ворович М.Ф., Козлов В.Г. и др. Использование Фоспренила в качестве адъюванта для вакцин и стимулятора продукции специфических антител при изготовлении гипериммунных сывороток // Рос. вет. журн. МДЖ. 2006. № 2. С. 8–10.

Кожевникова Т.Н., Викторова Е.Г., Козлов В.Г. и др. Морапренилфосфаты подавляют размножение вируса энцефаломиелита Тейлера и накопление вирусного белка VP3 в чувствительных культурах клеток ВНК-21 и Р388D1 // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2007. №3. С. 26–30.

Кожевникова Т.Н., Ожерелков С.В., Изместьева А.В. и др. Влияние препаратов Гамапрен и Фоспренил, созданных на основе полипренолов растительного происхождения, на продукцию некоторых регуляторных цитокинов в норме и при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 250.

Конюшко О.И., Ожерелков С.В., Ворович М.Ф. и др. Линии диплоидных фибробластов человека – тест-система для изучения иммуномодулирующих свойств современных иммунобиологических препаратов // Бюл. эксперим. биол. мед. 2020. Т. 170. № 8. С. 188–191.

Кошляк В.В., Канкалова А.В. Породная предрасположенность собак к парвовирусному энтериту, терапевтическая и экономическая эффективность схем лечения // Междунар. науч.-исслед. журн. 2022. № 1–2 (115). С. 42–46.

Красота А.Ю., Алексеева Н.Ю., Курбанбекова З.Д. и др. Новые подходы к терапии респираторно-кишечных вирусных инфекций крупного рогатого скота с использованием препарата “Фоспренил” // Вет. сельскохоз. животных. 2011. № 5. С. 24–25.

Кушнирук Т.Н., Сегал И.Н., Яковлева Е.Г. Влияние фоспренила и эхинацеи на напряженность иммунитета к ньюкаслской болезни у цыплят-бройлеров // Бюл. науч. раб. Белгород: изд. БелГСХА, 2005. Вып. 4. С. 55–58.

Мурзалиев И.Дж., Зайцева О.О. Оценка иммунологической активности антивирусных препаратов “Фоспренил” и “Форвет” // Уч. записки УО ВГАВМ. 2017. Т. 53 (2). С. 104–106.

Наровлянский А.Н., Березина Л.К., Веткова Л.Г. и др. Лечение герпесвирусных инфекций с помощью препаратов полипренолов // Ветерин. клин. 2005. № 2. С. 11–15.

Наровлянский А.Н., Васильев А.Н., Савойская С.Л. и др. Система изопреноидов: роль в противовирусном иммунитете // Вед. науч. центра экспертизы средств мед. прим. 2007. № 3. С. 66–78.

Наровлянский А.Н., Парфенова Т.М., Васильев А.Н. и др. Фортепрен – новый перспективный антигерпесный препарат на основе полипренилфосфатов // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 256.

Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г., Седов А.М. и др. Противовирусная активность полипренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гепатита С *in vitro* // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2012. № 5. С. 80–84.

Наровлянский А.Н., Ожерелков С.В., Санин А.В. и др. Противовирусная активность и возможные механизмы действия морапренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2014. № 5. С. 54–60.

Наровлянский А.Н., Седов А.М., Пронин А.В. и др. Лечение больных с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации: клиническое исследование препарата Фортепрен // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2015а. № 4. С. 112–118.

Наровлянский А.Н., Иванова А.М., Шевлягина Н.В. и др. Эффективность применения полипренилфосфатов в экспериментальной модели генитального герпеса // Вопр. вирусол. 2015б. Т. 60. № 4. С. 9–13.

Ожерелков С.В. Роль естественных иммуномодулирующих факторов в патогенезе экспериментальных вирусных инфекций: Автореф. дис. ...док. биол. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, 2003. 48 с.

Ожерелков С.В. Фоспренил как адъювант при введении антирабической вакцины собакам // Тр. Всерос. НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко. 2018. Т. 80. №2. С. 277–282.

Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н. Изучение адъювантного воздействия Фоспренила на иммуногенность вакцин против парвовирусного энтерита и бешенства в эксперименте // Ветеринария Кубани. 2020. № 1. С. 33–35.

Ожерелков С.В., Тимофеев А.В., Новикова Г.П. и др. Защитное действие нового противовирусного препарата фоспренил при экспериментальном клещевом энцефалите // Вопр. вирусол. 2000. Т. 45. № 1. С. 33–37.

Ожерелков С.В., Белоусова Р.В., Данилов Л.Л. и др. Препарат Фоспренил подавляет размножение вирусов диареи и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота в чувствительных культурах клеток // Вопр. вирусол. 2001. Т. 5. С. 43–45.

Ожерелков С.В., Калинина Е.С., Кожевникова Т.Н. и др. Экспериментальное исследование феномена антителозависимого усиления инфекционности вируса клещевого энцефалита *in vitro* // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2008. № 6. С. 39–43.

Ожерелков С.В., Деева А.В., Санин А.В. и др. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризующие иммунный ответ в сторону Th1 // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. №3. С. 645–650.

Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н. и др. Противовирусное действие препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении флавивирусов // Ветеринария и кормление. 2017а. № 3. С. 78–80.

Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н. и др. Фоспренил стимулирует иммуногенность вакцин против бешенства и клещевого энцефалита // Ветеринария и кормление. 2017б. №3. С. 80–81.

Околелова А.И., Бобина Е.А. Выявление наиболее эффективной схемы лечения вирусного папилломатоза у собак // Colloquium-journal. 2020. № 2–2 (54). С. 34–35.

Онищук А.А., Масалова О.В., Леснова Е.И. и др. Сравнительный анализ гуморального и клеточного иммунного ответа мышей на нуклеотидные и аминокислотные последовательности вируса гепатита С, введенные с новым адъювантом на основе полипренилфосфатов // Актуальная биотехнол. 2017. № 2 (21) С. 235–237.

Переслегина И.О., Жавнис С.Э. Достижение ремиссии при комплексной терапии кошачьего инфекционного перитонита: клинический случай // Ветеринария. 2019. № 6. С. 48–52.

Переслегина И.О., Виденина А.А., Наровлянский А.Н. и др. Новое в лечении кошачьего инфекционного перитонита // Рос. вет. журн. МДЖ. 2013. № 1. С. 6–10.

Переслегина И.О., Дубровина Т.С., Клинцова Т.Ю. и др. Сравнение двух схем лечения панлейкопении кошек // Рос. вет. журн. МДЖ. 2017. № 5. С. 24–28.

Петракова А.О. Обзор основных принципов этиопатогенетической терапии парвовирусного энтерита собак // Аллея науки. 2018. Т. 2. № 1 (17). С. 388–393.

Полозюк О.Н., Сергеев А.А. Чума собачьих и способ ее лечения // Аграрная наука в условиях становления цифровой экономики и производства экологически чистой продукции в Российской Федерации / Мат. междунар. науч.-практ. конф. Персиановский, 2021. С. 77–80.

Пронин А.В. Иммуномодуляция и вакцинопрофилактика: опыт применения препарата фоспренил // Рос. вет. журн. СХЖ. 2005. № 1. С. 42–44.

Пронин А.В., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н. и др. Роль цитокинов в иммуномодулирующих эффектах фосфатов полипренолов – противовирусных препаратов нового поколения // Рос. иммунол. журн. 2000. Т. 5. № 2. С. 155–164.

Пронин А.В., Григорьева Е.А., Санин А.В. и др. Полипренолы как возможные факторы, определяющие инструктивную роль естественного иммунитета в развитии приобретенного иммунного ответа // Рос. иммунол. журн. 2002. Т. 7. № 2. С. 135–142.

Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г. и др. Противовирусное действие фоспренила при гриппоз-

ной инфекции // Ветеринария и кормление. 2005. № 6. С. 25.

Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г. и др. Фоспренил и профилактика птичьего гриппа // Ветеринария Кубани. 2006. № 2. С. 27–28.

Пронин А.В., Ожерелков С.В., Деева А.В. и др. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризующие иммунный ответ в сторону Th1 // Мед. иммунол. 2011. Т. 13. № 4–5. С. 529.

Ростроса П.А. Санин А.В., Наровлянский А.Н. и др. Повышение естественной резистентности и выживаемости норок при неблагополучии по алеутской болезни // Рос. вет. журн. 2019. № 6. С. 14–19.

Руднева С.Ю., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Лечение папилломатоза ротовой полости у собаки с использованием Фоспренила // Рос. вет. журн. МДЖ. 2016. № 3. С. 9–11.

Савойская С.Л., Клищунова Н.В., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность препарата Гамапрен при лечении аденовироза и парагриппа собак // Вет. доктор. 2008. № 11. С. 15–16.

Савойская С.Л., Кожевникова Т.Н. Эффективность Фоспренила при лечении парвовирусного энтерита собак // Вет. и кормление. 2019. № 7. С. 22–24.

Савойская С.Л., Огородникова И.В., Кожевникова Т.Н. Контролирование хронической коронавирусной инфекции кошек с помощью Фоспренила и Гамавита // Вет. и кормление. 2021. № 3. С. 46–48.

Санин А.В., Веселовский В.В., Данилов Л.Л. и др. Усиление мобилизации стволовых кроветворных клеток фосфорилированными полиизопреноидами // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 113.

Санин А.В., Савойская С.Л., Васильев И.К. и др. Применение Гамапрена при лечении вирусных инфекций у кошек // Ветеринария Кубани. 2009. № 6. С. 29–30.

Санин А.В., Суслов А.П., Третьяков О.Ю. и др. Разнонаправленное влияние MIF и полипренилфосфата на течение экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2011а. № 5. С. 56–61.

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. Иммуномодуляторы в сельском хозяйстве – дань моде или необходимость // Рос. вет. журн. СХЖ. 2011б. № 1. С. 37–40.

Санин А.В., Виденина А.А., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. О применении иммуномодуляторов в птицеводстве // Птица и птицепродукты. 2011в. № 6. С. 34–36.

Санин А.В., Пронин А.В., Наровлянский А.Н. и др. Экспериментальное исследование антивирусной эффективности фосфорилированных полипренолов против вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo* // Ветеринария. 2015. № 11. С. 17–21.

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах // Рос. вет. журн. МДЖ. 2017а. № 10. С. 28–31.

Санин А.В., Дерябин П.Г., Наровлянский А.Н., и др. Противовирусная активность препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении инфекции, вызванной вирусом гриппа А птиц H5N1 в культуре клеток // Вопр. вирусол. 2017б. Т. 62 (4). С. 168–173.

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Гамапрена при герпесвирусной инфекции *in vitro* // Рос. вет. журн. МДЖ. 2018а. № 3. С. 28–33.

Санин А.В., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н., и др. Антивирусная активность Гамапрена в отношении вируса диареи крупного рогатого скота в экспериментах *in vitro* // Рос. вет. журн. СХЖ. 2018б. № 2. С. 12–16.

Санин А.В., Анников В.В., Анникова Л.В. и др. Клиническая эффективность Гамапрена® при панлейкопении кошек: контролируемое исследование // Ветеринария и кормление. 2018в. № 5. С. 45–48.

Санин А.В., А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин и др. Клиническая эффективность Гамапрена® при калицивирусной инфекции кошек // Ветеринария. 2018г. № 5. С. 25–31.

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Влияние Гамапрена на продукцию регуляторных цитокинов при экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей // Рос. вет. журн. МДЖ. 2018д. № 4. С. 18–24.

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Лечебно-профилактическая эффективность Гамапрена при экспериментальной инфекции мышей, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа // Ветеринария Кубани. 2018е. № 3. С. 15–19.

Седов А.М., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Механизм противовирусного действия и оценка эффективности нового препарата Фортепрен® при комплексной терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции генитальной локализации // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2018. № 5. С. 81–87.

Сергеев А.Н., Белкина Т.В., Глотов А.Г. и др. Противовирусная активность различных препаратов *in vitro* в отношении вирусов инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи крупного рогатого скота // Вопр. вирусол. 2004. № 5. С. 43–46.

Тюрина О. Л., Деева А.В., Мехдиханов Г.Г. и др. Повышение сохранности и продуктивности бройлеров с помощью Фоспренила // Ветеринария. 2006. № 12. С. 13–14.

Усикова Т.И., Рачихина С.С. Синдром “вольерного кашля” у собак // Экология Южной Сибири и сопредельных территорий / Мат. XXIII Междунар. науч. школы-конф. студентов и молодых ученых. В 2-х т. Отв. ред. В.В. Анюшин. 2019. С. 39–41.

Фурман И.М., Васильев И.К., Наровлянский А.Н. и др. Применение препаратов на основе растительных полипренолов при различных формах кошачьего инфекционного перитонита // Рос. вет. журн. МДЖ. 2010. № 3. С. 42–43.

Шуляк Б.Ф. Вирусные инфекции собак. М.: Олита, 2004. 568 с. Электронный ресурс: https://fermer.ru/forum/veterinariya-krs/164503

Asselah T., Loureiro D., Tout I. et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection // Liver International. 2020. V. 40 (Suppl. 1). P. 54–60.

Calvert CA. Canine viral papillomatosis // Infectious diseases of the dog and cat / Ed. C.E. Greene. Philadelphia: WB Saunders, 1990. P. 288–290.

Danilov L.L., Maltsev S.D., Deyeva A.V. et al. Phosprenyl: a novel drug with antiviral and immunomodulatory activity // Arch. Immunol. Ther. Experim. 1997. V. 44 (5–6). P. 395–400.

Dmytryshyn O.P. The use of immunomodulators in viral infections of dogs // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2012. V. 14. № 2–1 (52). P. 102–108.

Ershov F.I., Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. Genital herpes in Russia: the scope of the problem and treatment prospects // Advances in medicine and biology. Ch. 6. / Ed. L.V. Berhardt. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2017. V. 124. P. 121–174.

Glenn J.S., Marsters J.C., Jr., Greenberg H.B. Use of prenylation inhibitor as a novel antiviral agent // J. Virol. 1998. V. 72 (11). P. 9303–9306.

Jeong A., Suazo K.F., Wood W.G. et al. Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2018. V. 53 (3). P. 279–310. https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070

Kruse B.D., Unterer S., Horlacher K. et al. Prognostic factors in cats with feline panleukopenia // J. Vet. Int. Med. 2010. V. 24 (6). P. 1271–1276.

Legendre A.M., Kuritz T., Galyon G. et al. Polyprenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study // Front. Vet. Sci. 2017. V. 4. P. 7–20.

Masalova O.V., Lesnova E.I., Onishcuk A.A. et al. Polyprenyl phosphates induce a high humoral and cellular response to immunization with recombinant proteins of the replicative complex of the hepatitis C virus // Doklady Biochem. Biophys. 2018. V. 482. P. 261–263.

Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. et al. Isoprenoids: polyprenols and polyprenyl phosphates as physiologically important metabolic regulators. New York: Nova Sci. Publishers, Inc., 2018. 177 p.

Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Deyeva A.V. et al. Phosprenyl stimulates *in vivo* production of IL-4, IL-5, and IL-12 in BALB/c mice // J. Interfer. Cyt. Res. 2002. V. 22 (Suppl. 1). P. S-123.

Pronin A.V., Danilov L.L., Narovlyansky A.N. et al. Plant polyisoprenoids and control of cholesterol level // Arch. Immunol. Ther. Exp. V. 2014. № 62 (1). P. 31–39.

Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Shulzhenko A.E. et al. New polyprenyl phosphate based preparation Fortepren as promising cytokine regulating antiviral remedy // Cyt. Grow. Fact. Rev. 2016. P. 119–126.

Pronin AV, Narovlyansky A.N., Sanin A.V. New approaches to the prevention and treatment of viral diseases // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2021. V. 69 (1) P. 10. https://doi.org/10.1007/s00005-021-00613-w

Sagami H., Swiezewska E., Shidoji Y. The history and recent advances in research of polyprenol and its derivatives // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2018. V. 82. Iss. 6. P. 947–955. https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1411775

Schultz R. Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review // Vet. Microbiol. 2006. V. 117 (1). P. 75–79.

Seo D.J., Jeon S.B., Oh H.L. et al. Comparison of the antiviral activity of flavonoids against murine norovirus and feline calicivirus // Food Control. V. 2015. № 60. P. 25–30.

Simons K., Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease // J. Clin. Invest. 2002. V. 110 (5). P. 597–603.

Stuart A.D., Brown T.K. Entry of feline calicivirus is dependent on clathrin-mediated endocytosis and acidification in endosomes // J. Virol. 2006. V. 80 (15). P. 7500–7509.

Takano T., Katada Y., Moritoh S. et al. Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary // J. Gen. Virol. 2008. V. 89 (Pt 4). P. 1025–1029.

Tani K., Ogushi F., Huang L. et al. CD13/aminopeptidase N, a novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1636–1642.

Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2012. 1327 p.

Uzal F.A., Plattner B.L., Hostetter J.M. Alimentary system. Feline panleukopenia // Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals. V. 2 (6th ed.). 2016. P. 1–257.

Phosphorylated Polyprenols as Universal Agents Suppressing Viral Reproduction

A. V. Sanin[a], *, A. V. Pronin[a], A. N. Narovlyanskiy[a], S. V. Ozherelkov[b], and A. M. Sedov[a]

[a]*Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

[b]*Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

**e-mail: saninalex@inbox.ru*

This review contains basic information on the newly developed drugs based on phosphorylated polyprenols (PP), a unique class of natural compounds with the widest spectrum of biological activity. The main emphasis is made on their antiviral properties, which have been studied in numerous experiments *in vitro* as well as *in vivo*. The results obtained formed the basis for the development of new therapeutic drugs containing PP as an active substance. These drugs, due to their high efficiency and safety, have found wide application in the veterinary practice for the treatment of viral diseases of pets and farm animals. Quite recently first PP-based drug has been registered in Russia for medical usage. This drug may be used as part of the complex therapy of chronic recurrent genital infection caused by the herpes simplex virus. We conclude that PP-based drugs are highly promising in veterinary and human medicine.

Keywords: polyprenyl phosphatis, viruses, Phosprenyl, Gamapren, Polyprenyl Immunostimulant, Fortepren, antiviral activity, cell cultures, veterinary medicine, therapy, herpes virus, genital herpes

EDN: DWYERD
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 286–292

УДК 616.9-08-071(076.5)

ТРОИЧНЫЙ КОД ИММУННОГО ОТВЕТА

© 2022 г. В. М. Земсков[1, *], А. М. Земсков[2], В. В. Нейманн[3], А. А. Барсуков[1], М. Н. Козлова[1], В. А. Земскова[2], Н. С. Шишкина[1], В. С. Демидова[1], А. А. Алексеев[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ, Москва, Россия
[2]Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия
[3]CEO VRFD SA, Lugano, Switzerland
**e-mail: arturrego@yandex.ru*

Поступила в редакцию 21.07.2021 г.
После доработки 20.10.2021 г.
Принята к публикации 14.12.2021 г.

Представлены некоторые эвристические обоснования того, что развертывание определенных видов реакций, феноменов, механизмов, иных характеристик иммунной системы, возможностей их регуляции, потенциала лечения и пр. имеют гипотетический троичный код, что может быть сопоставлено, например, с генетическими аксиомами – триплетами, кодирующими аминокислоты в полипептидных цепях, наличием трех классов антигенов гистосовместимости, трех феноменов генетического обмена у микроорганизмов (трансформация, трансдукция, конъюгация) и др.

Ключевые слова: иммунное реагирование, коррекция иммунных расстройств, иммунный гомеостаз, трехкомпонентная иммунотерапия

DOI: 10.31857/S0042132421060107

ВВЕДЕНИЕ

Основной закон мироздания базируется на соотношении упорядоченности и хаоса (энтропии) в пропорции 2 : 1. Структурно-функциональной единицей, своеобразным фотоном иммунного реагирования является троичный код: 1) распознавание чужеродного объекта, 2) специфическое реагирование на него и 3) формирование иммунной памяти.

Эвристические доказательства наличия троичного кода в иммунном реагировании мы постарались представить в табл. 1.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В обобщенном виде основную функцию иммунной системы можно свести к трем базовым механизмам: 1) защите организма от внешней агрессии (от более 10000 микроорганизмов, 70000 токсических, 1000 особо токсических веществ и от других факторов); 2) обеспечению многоклеточности (контроль мутаций); 3) сохранению морфологического постоянства (контроль склерозирования) организма (Новиков Д.К., Новиков П.Д., 2009; Хаитов и др., 2010; Иммунотерапия..., 2011; Энциклопедия..., 2013).

ЗАБЛУЖДЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

Здесь необходимо напомнить о некоторых уже сформировавшихся и прочно укрепившихся заблуждениях практических врачей: 1) основное предназначение иммунной системы – антиинфекционная устойчивость; 2) главное нарушение ее функции – иммунодефицит; 3) иммунотропные препараты абсолютно безвредны, могут использоваться впрок у здоровых взрослых и детей. При этом известно, что основным парадоксом клинической иммунологии является достижение специфического эффекта неспецифическими методами. И это действительно так, поскольку, хотя диагностика иммунопатологии в основном осуществляется неспецифическими методами, и иммунотерапия может быть неспецифической, результатом лечения при этом становится нормализация функции иммунной системы, то есть достижение специфического эффекта.

АДЕКВАТНАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

Для адекватной лечебной коррекции иммунных расстройств у больных требуется воспроизведение или, как минимум, учет трех групп регулирующих факторов: внутренних (иммуноглобулины, цитокины, система комплемента, миело- и тимусные пептиды, нуклеиновые кислоты, мета-

Таблица 1. Троичный код иммунных механизмов

Категории	Механизмы
Феноменология иммунных реакций	
Функции иммунной системы	1 – защита от внешней агрессии, 2 – контроль мутаций, 3 – контроль склерозирования
Стадии патологического процесса	1 – неспецифическая метаболическая, 2 – специфический иммунный ответ, 3 – неспецифическая клиническая
Факторы регуляции иммунных реакций	1 – внутренние, 2 – внешние, 3 – клинические особенности заболеваний
Уровни иммунного ответа	1 – неспецифический доиммунологический, 2 – специфический иммунный ответ, 3 – неспецифическая регуляция специфических реакций
Фазы иммунной реактивности	1 – фоновая минимальная (повседневная), 2 – активация, 3 – нормализация/коррекция
Модули иммунокоррекции	1 – неспецифическая стимуляция, 2 – специфическая стимуляция, 3 – специфическая модуляция, нормализация
Регулирующие системы	1 – центральная нервная, 2 – иммунная, 3 – эндокринная
Трехчленная кооперация	1 – макрофаги, 2 – Т-лимфоциты, 3 – В-лимфоциты
Звенья иммунитета	1 – Т-зависимое, 2 – В-зависимое, 3 – неспецифическое
Виды иммунотропности	1 – стимуляция, 2 – супрессия, 3 – модуляция
Виды трехкомпонентной терапии	Вакцины, сыворотки, модуляторы, метаболики и др.
Формализованные диагностические критерии	
Парадоксы клинической иммунологии	1 – неспецифическая оценка, 2 – неспецифическая коррекция, 3 – специфическая нормализация
Степень иммунных расстройств	1 – минимальная (1–33%), 2 – средняя (33–66%), 3 – выраженная (>66%)
ФРИС	Формула расстройств иммунной системы (3 параметра, наиболее отличные от нормативного уровня)
ФМИ	Формула мишеней иммунокоррекции (3 параметра, наиболее отличные от исходного уровня)
ФМИсоб	Формула собственного эффекта (3 ведущих параметра, на которые действуют только иммунокорректоры, независимо от базового лечения заболеваний
Уровни выраженности изменений показателей	3 – несущественный (<33% параметров), 2 – средний (33–66%), 1 – выраженный (>66%)
Ранги эффективности лечения/коррекции	3 – несущественный (<33% параметров), 2 – средний (33–66%), 1 – выраженный (>66%)

болическая и ферментная модуляции, центральная нервная и эндокринная системы); внешних (диета, физиологические кровопускания, нормальная микрофлора, экологические воздействия); клинических (особенности патогенеза, этиология, локализация, характер, стадии, аллергизация, комбинация заболеваний, лечение и др.) (Энциклопедия..., 2013).

СТАДИИ ВАРИАЦИЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Теоретические предпосылки

Нарушения гомеостаза вообще и иммунного в частности реализуются различными путями через активацию или супрессию широкого спектра физиологических и патологических процессов. Для идентификации этих механизмов с целью после-

дующей их направленной коррекции предлагается выделение трех стадий развития процесса, трех уровней и трех фаз вариаций иммунной реактивности (Энциклопедия..., 2013; Земсков и др., 2016а).

Первая стадия включает индукцию иммунных реакций, которая сопровождается развертыванием типовых неспецифических метаболических механизмов на второй стадии с последующим развитием третьей клинической стадии процесса.

Все три стадии реагирования могут рассматриваться только с точки зрения их интеграции для достижения итоговой цели разрушения чужеродного объекта и восстановления гомеостаза.

Неспецифическая бронхолегочная патология

Так, например, при развитии этой патологии наблюдается угнетение клеточных иммунных реакций с дисбалансом регуляторных субпопуляций, что согласовано с активацией перекисного окисления липидов, накоплением медиаторов аллергии, диснуклеотидозом, нарушениями процессов синтеза белков и итоговыми функциональными и деструктивными изменениями легких (Земсков и др., 2017).

Цереброваскулярная патология

При обследовании больных, у которых обнаружены семь вариантов цереброваскулярной патологии (артериальная гипертония 1, 2, 3 стадий, гипертонический криз, острая гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, ишемический и геморрагический инсульт), показана корреляционная связь иммуно- и биохимических показателей. Она выразилась в дрейфе слагаемых типовых формул расстройств регулирующих систем, к которым вначале относятся исключительно параметры иммунной системы, затем появляются свидетельства накопления метаболических продуктов перекисного окисления липидов, а далее – компенсаторной активации антиоксидантной системы (Земсков и др., 2016а).

УРОВНИ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Мы также постулируем три уровня формирования антиинфекционной резистентности: два неспецифических и один специфический.

Первый в основном обусловлен доиммунными механизмами: механическими барьерами, нормальной микрофлорой, pH среды, агрессивным действием желудочного сока, желчи, бактерицидными гуморальными факторами (острофазовыми белками, ферментами, системами комплемента, пропердина и др.), нормальными и анамнестическими антителами, клеточными элементами (гранулоцитами, моноцитами, макрофагами, естественными киллерами и пр.). Все эти механизмы активно реализуют свое действие от первых моментов нарушения гомеостаза до четырех суток.

После этого срока развивается сначала ранний индуцибельный, а далее оптимальный антиген-ориентированный иммунный ответ с образованием специфических антител и популяций сенсибилизированных лимфоцитов, который представляет собой второй специфический уровень реагирования.

Третий неспецифический уровень коррекции также подвержен неспецифическому регулированию внутренними и внешними факторами.

ФАЗЫ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

В свою очередь выделены три динамические фазы.

Первая (фоновая, стабильная) минимально активная, обеспечивает повседневную резистентность организма.

Вторая (фаза активации) развивается при патологических процессах, представляет собой суммацию неспецифической воспалительной реакции, перераспределение популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, цитокинов, снижающих сигнальную критическую концентрацию антигена.

Третья (фаза нормализации/коррекции) слагается из начального достижения оптимального ответа с последующим его торможением и образованием иммунной памяти.

ВАРИАНТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

При введении больным иммунокорректоров индуцируются/воспроизводятся три варианта реагирования:

1. Неспецифическая индукция через несколько часов тахифилаксии или стимуляция естественной антиинфекционной резистентности.

2. Ускоренная количественно и модифицированная качественно реакция лимфоидной системы, включающая оперативную компоненту с продолжительностью 1–4 нед. и более. Эта реакция может быть как специфической, так и неспецифической по механизму, стимулирующей по направленности. В ряде случаев она мало зависит от свойств препаратов, вида и характера заболеваний. Важно то, что она отличается от реагирования лимфоидной системы при естественно проходящих неуправляемых патологических процессах. В этот период у больных усиливаются

элиминационные и детоксицирующие механизмы, активируются первичные и вторичные иммунные ответы, индуцируется безантигенный ревакцинирующий эффект, формируется иммунная память.

3. Впоследствии через несколько недель/месяцев развивается отсроченная, более продолжительная, модулирующая, специфическая компонента, составляющая всего 2–4% от исходной с итоговым супрессорным вектором.

В принципе, эти механизмы более эффективны, чем естественно протекающие.

Проверенными практикой являются формализованные диагностические критерии иммунных феноменов: а) трех степеней расстройств конкретных иммунных показателей (Земсков и др., 2003); б) трех уровней изменений сгруппированных лабораторных параметров (Земсков и др., 2008); в) трех рангов эффективности иммунотерапии (Земсков и др., 2016а), где изменения <33% признаются несущественными (3 степень), 33–66% – средними (2 степень) и >66% – значительными (1 степень).

Итоги формализации иммунопатологии с помощью точечного анализа в виде формул сигнальных тестов (табл. 1): расстройств иммунной системы (ФРИС), мишеней иммунокорректоров (ФМИ), собственных мишеней препаратов, независимых от базового лечения (ФМИсоб) – также слагались из трех сигнальных составляющих с указанием 1–2–3 степеней вариаций (Земсков и др., 2003, 2016б). Значения степеней вариации (1–2–3) со знаком “+” или “–” около каждого иммунного маркера означают меру его повышения или снижения от реперного уровня.

Неким доказательством высказанных обобщений являются итоги сопоставительной оценки эффективности 18 вариантов моно- и шести вариантов трехкомпонентной иммунотерапии больных, страдающих четырьмя видами гнойных заболеваний: глубокая пиодермия (ГП), обострение хронического пиелонефрита (ОХПН), острый сальпингоофорит (ОСО), обострение хронического сальпингоофорита (ОХСО); двумя видами бронхолегочных заболеваний: смешанная форма бронхиальной астмы (БА) и ее сочетание с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (табл. 2). В качестве индикаторов использованы гематологические (Г), бактериологические/биохимические (Б), клинические (К), иммунные (И) показатели.

Активность вариантов дифференцированной иммунотерапии заболеваний оценивалась качественно по составу ФМИ и количественно по вариациям сгруппированных гематологических, бактериологических и биохимических, клинических, иммунных показателей с выстраиванием итогового рейтингового алгоритма эффективности в рангах (табл. 2).

Состав шести изученных вариантов трехкомпонентной иммунотерапии комплектовался следующим образом: 1) при ГП из модуляторов различного происхождения и механизма действия: ронколейкина, ликопида, изопринозина; 2) при ОХПН из метаболика цыгапана, стимуляторов системного иммунитета – дерината и местной резистентности – суперлимфа; 3) при ОСО из иммунотропов ридостина и виферона, а также донорского гамма-глобулина с целью пассивной адъювантной коррекции; 4) при ОХСО активаторами различных звеньев иммунитета – тимусными производными, габриглобином и полиоксидонием; 5) при БА сочетанием фармакологической и немедикаментозной модуляции с помощью тимусных производных и миелопида и с использованием лечебного плазмафереза с ультрафиолетовым облучением аутокрови; 6) при БА + ХОБЛ метаболиком гипоксеном для активной адъювантной коррекции, общеорганизменным потенциатором нуклеинатом натрия и низкоиммуногенным бронхомуналом.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Анализ данных табл. 2 позволил выявить ряд закономерностей комплексной трехкомпонентной иммунотерапии:

1. Во всех рассмотренных случаях комбинация трех иммунотропов обусловливала итоговое количественное повышение клинико-лабораторной эффективности относительно моновоздействий.

2. Распределение действия комплексной модуляции на сгруппированные показатели также отличалось от аналогичных свойств препаратов, применяемых по отдельности, которые входили в комбинацию. На примере гнойно-воспалительного заболевания (обострения хронического сальпингоофорита) можно видеть, что комбинация из стимуляторов трех основных звеньев иммунитета обеспечила максимальное действие на гематологические и клинические и среднее по выраженности влияние на бактериологические и иммунные параметры. Этот результат вполне объясняют данные по использованию препаратов, каждый из которых применялся одновременно с традиционной терапией: и тимомиметики, и габриглобин, и полиоксидоний успешно влияли на гематологические и клинические показатели и по отдельности, но каждый из них был значитель-

Таблица 2. Интегральная оценка эффективности трехкомпонентной иммунотерапии заболеваний различной природы в рангах

Заболевание и лечение	Индикаторы				Σ/Э	Формула мишеней иммунокоррекции (ФМИ)
	Г	Б	К	И		
ГП						
Традиционное лечение	1	1	2	3	7/IV	$ИЛ8_3^+НКт_3^+Ма_3^+$
+ Ронколейкин	1	1	2	2	6/III	$IgM_3^+ЦИК_2^+Так_2^+$
+ Изопринозин	1	1	1	3	6/III	$НКт_3^+НКр_3^+ИЛ4_3^+$
+ Ликопид	1	1	1	2	5/II	$Тр_3^+IgA_3^+Тц_2^-$
+ Комбинация препаратов	1	1	1	1	4/I	$НКц_3^+IgG_3^+ИЛ4_3^+$
ОХПН						
Традиционное лечение	3	2	3	3	11/V	$НКц_3^+IgM_3^+ФНО_2^+$
+ Цыгапан	2	2	2	3	9/IV	$НКр_2^+НКт_3^+ИЛ4_3^+$
+ Суперлимф	1	2	2	3	8/III	$Тр_3^+IgM_3^+НКт_3^+$
+ Деринат	1	2	1	2	6/II	$Т_2^-ФИ_3^+IgG_3^+$
+ Комбинация препаратов	1	2	1	1	5/I	$В_3^+ФЧ_3^+Тц_3^+$
ОСО						
Традиционное лечение	3	3	2	2	10/IV	$В_3^+ЦИК_2^-IgG_2^-$
+ Донорский гамма-глобулин	3	2	2	2	9/III	$НСТсп_2^+ФЧ_2^+Т_2^+$
+ Ридостин	2	2	2	2	8/III	$ФИ_3^+НСТак_3^+Тх_3^+$
+ Виферон	3	2	1	2	8/II	$НСТак_2^+ИЛ4_2^+Т_2^+$
+ Комбинация препаратов	2	1	1	1	5/I	$Тх_3^+ЦИК_3^-НСТсп_3^+$
ОХСО						
Традиционное лечение	2	3	2	3	10/V	$ИЛ8_3^+НКц_3^+Ма_3^+$
+ Тимомиметики	1	3	1	3	8/III	$IgM_3^+ЦИК_2^+Так_2^+$
+ Габриглобин	2	3	1	3	9/IV	$IgA_3^+ФИ_3^+В_2^+$
+ Полиоксидоний	1	3	1	2	7/II	$Тр_3^+IgA_3^+Тц_2^-$
+ Комбинация препаратов	1	2	1	2	6/I	$НКц_3^+IgG_3^+ИЛ4_3^+$
БА						
Традиционное лечение	2	3	2	2	9/IV	$Тх_2^-Т_2^+IgA_2^+$
+ Тимомиметики	1	3	2	1	7/II	$В_2^+Тх_2^+Тц_2^+$
+ Миелопид	3	2	1	2	8/III	$В_2^+Т_1^+IgA_1^+$
+ Плазмаферез	1	2	1	3	7/II	$Т_2^+В_1^+IgG_2^+$
+ Комбинация препаратов	1	2	1	1	5/I	$IgG_2^-IgA_2^+Тц_2^+$
БА + ХОБЛ						
Традиционное лечение	3	2	2	3	10/IV	$IgM_2^+Т_2^+ЦИК_2^-$
+ Гипоксен	2	3	2	3	10/IV	$IgG_3^+Т_3^+ИЛ4_2^-$

Таблица 2. Окончание

Заболевание и лечение	Индикаторы				Σ/Э	Формула мишеней иммунокоррекции (ФМИ)
	Г	Б	К	И		
+ Нуклеинат натрия	2	3	1	3	9/III	$ФЧ_3^+НСТсп_2^-ИЛ8_2^-$
+ Бронхомунал	1	3	1	2	7/II	$ИЛ4_3^+ИЛ8_3^-ФИ_3^+$
+ Комбинация препаратов	2	2	1	2	7/I	$ЦИК_3^-Т_3^+НСТак_3^+$

Примечание: ИЛ – интерлейкины, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, Так – активированные Т-лимфоциты, НКт – естественные киллеры тимусные, НКр – естественные киллеры-регуляторы, НКц – естественные киллеры цитотоксические, Тр – Т-регуляторы, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, ФНО – фактор некроза опухоли, Т – Т-лимфоциты, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, В – В-клетки, НСТсп – спонтанный тест с нитросиним тетразолием, НСТак – активный тест с нитросиним тетразолием, Тх – Т-хелперы, Ма – $CD95^+$-лимфоциты. Эффективность (Э) определяется величиной суммы рангов (Σ): чем меньше сумма, тем выше эффективность лечения. Например, в группе ГП традиционное лечение в комбинации с тремя иммунотропами обладает самой высокой эффективностью (4/I) в сравнении с лечением без иммунотропов (7/IV).

но менее активен в отношении бактериологических и иммунных параметров.

3. Качественное действие препаратов, о чем судили по отобранным сигнальным параметрам ключевых формул комбинаций трех иммуномодуляторов, принципиально отличалось от мишеней препаратов, применяемых по отдельности. Например, сочетание тимомиметиков и миелопида на фоне действия немедикаментозного фактора (плазмаферез) обусловило дисбаланс образования иммунных глобулинов классов G и A с накоплением Т-цитотоксических супрессоров. В то же время один плазмаферез увеличил образование Т- и В-клеток и IgG. При применении одного миелопида в комбинации с традиционной терапией позитивное действие происходило в отношении ключевых популяций лимфоцитов В- и Т-клеток и концентрации IgA, тогда как тимомиметик тимоген с традиционной терапией обеспечил повышение содержания В-клеток и основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, есть некоторые обоснования того, что развертывание различных видов реакций, феноменов, механизмов, иных характеристик иммунной системы, возможностей их регуляции, потенциал лечения и пр. имеют троичный код. Это может быть сопоставлено, например, с генетическими аксиомами, триплетами, кодирующими аминокислоты в полипептидных цепях, с наличием трех классов антигенов гистосовместимости, трех феноменов генетического обмена у микроорганизмов (трансформация, трансдукция, конъюгация) и мн. др.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др. 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех, 2003. 332 с.

Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 426 с.

Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Иммунология. Электронный учебник для студентов медицинских вузов и факультетов. Интерактивный учебник, утвержден ФИРО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016а. 265 авт. л.

Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Клиническая иммунология и аллергология. Воронеж: ВГМУ, 2016б. 288 с.

Земсков А., Земсков М., Золоедов В. Иммунология хронических обструктивных заболеваний легких. Saarbrücken: LAP, 2017. 684 с.

Иммунотерапия: руководство для врачей / Ред. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 669 с.

Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 464 с.

Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: норма и патология. М.: Медицина, 2010. 762 с.

Энциклопедия иммунологии. В 5 томах / Ред. А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. М.: Триада-Х, 2013. 1970 с.

Ternary Immune Response Code

V. M. Zemskov[a], *, A. M. Zemskov[b], V. V. Neumann[c], A. A. Barsukov[a], M. N. Kozlova[a], V. A. Zemskova[b], N. S. Shishkina[a], V. S. Demidova[a], and A. A. Alekseev[a]

[a] *Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia*

[b] *Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

[c] *VRFD SA, Lugano, Switzerland*

**e-mail: arturrego@yandex.ru*

Some heuristic justifications are presented for the fact that the deployment of certain types of reactions, phenomena, mechanisms, other characteristics of the immune system, the possibilities of their regulation, treatment, etc. have a hypothetical ternary code, which can be compared, for example, with genetic axioms – triplets, encoding amino acids in polypeptide chains, the presence of three classes of histocompatibility antigens, three phenomena of genetic exchange in microorganisms (transformation, transduction, conjugation), etc.

Keywords: immune response, correction of immune disorders, immune homeostasis, three-component immunotherapy

EDN: OHIVZV
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 293–300

УДК 612.115.3-615.273.53

РОЛЬ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИЯХ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ВАЗОПРЕССИН

© 2022 г. М. Е. Григорьева[1], *, М. Г. Голубева[1]

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

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

Поступила в редакцию 16.01.2022 г.
После доработки 21.02.2022 г.
Принята к публикации 28.02.2022 г.

Представлены современные данные литературы и обобщенные результаты собственных исследований по изучению механизмов действия вазопрессина в организме. Рассмотрен широкий спектр физиологических эффектов этого нейропептида, его строение, синтез, рецепторы. Подчеркивается связь между синтезом и освобождением вазопрессина и активацией холинэргической системы. Особое внимание в обзоре уделяется эффектам этого нейропептида на систему свертывания крови. Делается акцент на выяснение степени участия центральных и периферических холинорецепторов в реакциях системы гемостаза на вазопрессин. Описывается ведущая роль этих рецепторов в усилении фибринолиза и активности тканевого активатора плазминогена под действием пептида. Суммированные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизмов, обеспечивающих реализацию данного эффекта вазопрессина, для его использования в клинической практике с целью предупреждения и лечения тромботических осложнений с наибольшей эффективностью и минимальным побочным действием.

Ключевые слова: вазопрессин, холинорецепторы, система гемостаза, фибринолиз, активатор плазминогена

DOI: 10.31857/S0042132422030048

ВВЕДЕНИЕ

Анализ как отечественной, так и зарубежной литературы показывает, что в последние годы проблема широкого распространения тромботических осложнений при самых различных заболеваниях продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной фармакологии и медицины. Понятно, что тромбоз – это комплексный и динамический процесс, вовлекающий во взаимодействие эндотелий, клетки крови, свертывающие факторы плазмы, фибринолиз и гемореологические факторы. Тромбозы, возникающие в результате атеросклеротических изменений со стороны сосудистой стенки, до сих пор являются основной причиной различных патологий и даже смерти (Струкова, 2012). К факторам, предрасполагающим к тромбообразованию, можно отнести: оперативное вмешательство, травму, нарушения обмена веществ, малоподвижный образ жизни, возраст.

Современные представления о механизмах свертывания крови способствуют правильному пониманию причин и патогенеза предтромбоза и тромбоза. Общеизвестно, что в организме наряду с системой свертывания крови функционирует физиологическая противосвертывающая система, основным агентом которой, помимо антикоагулянта гепарина, является тканевой активатор плазминогена (ТАП), относящийся к системе фибринолиза (Ляпина, Григорьева, 2018). Основным осложнением при применении тромболитических средств, наряду с кровоточивостью, является возникновение тромботических осложнений (или так называемых ретромбозов). Понятно, что во избежание подобных осложнений необходимо продолжать поиск новых препаратов и их комбинаций с целью повышения их эффективности для профилактики и лечения тромботических нарушений.

Уже более 50 лет внимание многих ученых сосредоточено на создании лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов. Отмечается, что в основе разработки таких лекарственных средств лежит принцип разделения активностей природных соединений. Путем поэтапного протеолиза исходной молекулы возможно выделение минимального фрагмента, ответственного за тот или иной эффект (Голубович и др., 2003; Ашмарин, 2007; Голубева, 2020). Н.Ф. Мясоедовым была предложена концепция направленного конструирования пептидов с

определенными физиологическими свойствами, которая основывается на использовании структуры природных пептидов с известным физиологическим действием (Мясоедов, 2016). Были открыты также пептиды, обладающие противовирусной защитой, что в связи с событиями последнего времени может представлять определенный интерес (Андреева и др., 2011).

Занимаясь длительное время проблемами регуляции гемостаза, мы обратили внимание на нейропептид вазопрессин и синтезированные на его основе малые регуляторные пептиды, лишенные периферической гормональной активности. Интерес к этому пептиду связан с многообразием его физиологических эффектов в организме (Тюзиков и др., 2015; Mavani et al., 2015). Для нас был интересен тот факт, что при введении в кровоток вазопрессина наблюдается одновременное увеличение свертывающего потенциала крови и значительное повышение уровня ТАП. При этом вопрос о механизмах повышения фибринолитической активности при использовании этого нейропептида до сих пор остается открытым.

ВАЗОПРЕССИН, ЕГО СТРОЕНИЕ, СИНТЕЗ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Данные об открытии нейрогипофиза встречаются еще в конце XIX в. Благодаря классическим работам Винсента Дю Виньо, а также других авторов в начале 1950-х гг. была установлена полная аминокислотная последовательность вазопрессина и окситоцина, причем намного раньше, чем для других пептидных гормонов (Du Vigneaud et al., 1957; Russell, Leng, 2000). За расшифровку структуры этих гормонов американский химик Дю Виньо был удостоен Нобелевской премии.

Напомним, что вазопрессин – нейрогипофизарный гормон белково-пептидной природы с молекулярной массой 1084 Да, принимающий участие в осуществлении многих физиологических функций организма. Он влияет на выработку условных рефлексов, консолидацию памяти, на обмен углеводов и липидов, подавляет диурез, стимулирует гипертензию, регулирует выделение АКТГ аденогипофизом, стимулирует митоз в хондроцитах, тимоцитах и гепатоцитах. Понятно, что прессорное и антидиуретическое действие аргинил-вазопрессина (AVP) хорошо документировано. Другие важные эффекты AVP включают в себя воздействие на восприятие боли и структуру кости, а также имеют непосредственное отношение к различным компонентам метаболического синдрома (Тюзиков и др., 2015). К ним относятся влияние на уровень глюкозы в крови, уровень липидов и артериальное давление. AVP также может играть роль в прогрессировании хронического заболевания почек и влиять на физиологические изменения, связанные со старением, ненормальным социальным поведением и когнитивной функцией. Многие авторы отмечают важные клеточные ответы, включая пролиферацию клеток, воспаление и контроль инфекции, а также их связь с AVP. Наконец, отмечаются эффекты AVP на гемостаз и ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Широкий спектр действия AVP необходимо учитывать для возможности более эффективного целевого клинического применения нейропептида.

Биосинтез вазопрессина – это типичный пример образования небольших пептидных гормонов из больших молекул белков-предшественников в эукариотических клетках (Голубева, 2020). Вазопрессин синтезируется в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса, сохраняется в задней доле гипофиза (нейрогипофизе) и секретируется в кровь. Это девятичленный пептид, который состоит из шестикомпонентной петли, образуемой за счет дисульфидного мостика, двух остатков цистеина и боковой цепи, включающей три аминокислотных остатка. В зависимости от того, какая из двух аминокислот находится в 8-ом положении (лизин или аргинин), различают две формы вазопрессина – лизил-вазопрессин или аргинил-вазопрессин. Поскольку лизил-вазопрессин значительно слабее (70% гормональной активности аргинил-вазопрессина) и основные исследования выполнены с аргинил-вазопрессином, в дальнейшем, говоря о вазопрессине, мы будем учитывать именно эту форму пептида. Наличие в третьем положении фенилаланина делает этот гормон активным антидиуретическим и вазоактивным агентом (Golubeva, Grigorjeva, 2007).

Физиологические реакции организма на вазопрессин осуществляются через взаимодействие его со специфическими рецепторами. Рецепторы к вазопрессину были обнаружены в почке, мозге, гипофизе, гладкой мышце сосудов и на тромбоцитах. Эти рецепторы могут быть подразделены на три подтипа – V1, V2 и V3, через два из которых осуществляется прессорное и антидиуретическое действие. V1a- и V1в-рецепторы связаны с фосфатилинозитольным циклом и увеличением концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле, которое приводит к сокращению гладкой мышцы сосуда, что является основанием прессорного эффекта. V2-рецепторы активируют аденилатциклазу в дистальном медуллярном нефроне и осуществляют свое действие через увеличение цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) в этих клетках (Robert, Clauser, 2005). Третий тип рецепторов V3 обнаружен в аденогипофизе, где вазопрессин приводит к выделению аденокортикотропина. Влияние пептида на поведение, и прежде всего на память, осуществляется через центральные рецепторы.

Особый интерес представляет вопрос о том, под действием каких стимулов AVP может освобождаться из запасов хранения для осуществления тех или иных физиологических эффектов.

АЦЕТИЛХОЛИН И ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

В последнее время появились исследования, указывающие на связь между синтезом и освобождением AVP и активацией холинэргической системы (Nagano et al., 2018). Напомним, что ацетилхолин, который является классическим нейромедиатором, осуществляет передачу нервного возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС), вегетативных ганглиях, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов, образуется в терминальной части холинергических нейронов из ацетилкоэнзима А и холина при участии холинацетилтрансферазы. После высвобождения в синаптическую щель ацетилхолин быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и ацетат. Он передает сигналы через две подгруппы рецепторов, а именно мускариновые рецепторы (mAChR) и никотиновые рецепторы (nAChR). Холинергические рецепторы (холинорецепторы) – комплексные белковые структуры, локализованные на постсинаптических мембранах, как в периферической, так и в ЦНС. Они могут располагаться на пресинаптических мембранах холинергических нейронов и в синапсах с другим типом нейромедиатора. Холинорецепторы выполняют функцию регулятора высвобождения нейромедиатора в синаптическую щель. В настоящее время описана эволюция mAChR в ряду позвоночных животных (Pedersen et al., 2018). Отмечая возможности использования пептидов в качестве лекарственных средств, необходимо напомнить об еще одной важной стороне их применения. Многие из них являются нейротоксинами и могут использоваться при изучении механизмов действия различных биорегуляторов (Tsetlin, 2020; Unwin, 2020). Так, при открытии никотинового рецептора ацетилхолина (nAChR) – первого открытого рецептора нейромедиатора, и изучении подробностей его изоляции, структурной характеристики, клонирования и выяснения механизмов действия, была установлена ведущая роль нейротоксина белка змеиного яда (Changeux, 2020; Rahman, 2020). Собственно, по типу чувствительности к мускарину (алкалоид *Amanita muscaria*) и никотину (алкалоид *Nicotinia tabacum*) выделяют соответственно М-холинорецепторы (мускариночувствительные) и N-холинорецепторы (никотиночувствительные), причем ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) способны усиливать холинергические эффекты как в никотиновых, так и в мускариновых рецепторах (Арушанян, Боровкова, 2016). N-холинорецептор является гетероолигомерным комплексом, состоящим из четырех разных белковых субъединиц, названных соответственно их молекулярной массе (в кДа): α (40), β (50), γ (60), δ (65). М-холинорецепторы находятся в окончаниях пост-англионарных волокон парасимпатической нервной системы, в некоторых сосудах и в ЦНС. Выявлено несколько подтипов М-холинорецепторов – M_1-, M_2-, и M_3-холинорецепторы. N-холинорецепторы находятся в ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы, нервно-мышечных синапсах, клубочках каротидных синусов, хромаффинной субстанции мозгового вещества надпочечников, в клетках ЦНС (Sine, 2012).

Помимо хорошо известной физиологической роли в ЦНС и периферической нервной системе (ПНС), вегетативной нервной системе и нервно-мышечном соединении, установлена широкая экспрессия AChR в различных органах человека, что предполагает их роль в других биологических процессах, помимо синаптических. Накапливающиеся данные показали, что процессы в раковых клетках, такие как пролиферация, апоптоз, ангиогенез и даже эпителиально-мезенхимальный переход, опосредуются сверхэкспрессией AChR в различных типах опухолей (Chen et al., 2019). В настоящее время существует острая необходимость в разработке специфического антагониста AChR, который ингибировал бы прогрессирование роста раковых клеток с минимальным вмешательством в нормальную регулируемую ацетилхолином систему в организме человека. Результаты исследований последних лет продемонстрировали значимость дисфункции холинергической системы в развитии целого комплекса неврологических заболеваний. Одной из наиболее широко используемых групп фармакологических средств для их лечения являются ингибиторы холинэстеразы.

ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ И ОСВОБОЖДЕНИЕ ВАЗОПРЕССИНА

Мы уже отмечали, что многие исследования последних лет указывают на связь холинэргической системы с реакциями освобождения AVP из ЦНС. В связи с этим особый интерес представляют исследования по влиянию ацетилхолина и его предшественников, в частности холина, на высвобождение AVP. При исследовании внутрицеребровентрикулярного введения холина происходило зависимое от времени и дозы повышение уровня AVP, которое блокировалось предварительным введением ингибитора никотиновых рецепторов мекамиламином, но не антагонистом мускариновых холинорецепторов – атропином. Холин вызывал гораздо большее повышение уровня AVP в плазме у осмотически стимулированных или кровоточащих крыс, чем у нормальных животных. Причем концентрации ацетилхо-

лина и холина в диализате гипоталамуса значительно увеличивались после внутривенного введения холина. Авторы полагают, что холин увеличивает уровень AVP в плазме, косвенно стимулируя центральные никотиновые рецепторы через усиление синтеза и высвобождения ацетилхолина, и увеличивает способность осмотической стимуляции или кровотечения активизировать высвобождение AVP (Savci et al., 2002). В более позднем исследовании авторов показано, что при внутрижелудочковом введении цитидин-5'-дифосфат холина (ЦДФ-холин) или холина, также происходило время- и дозозависимое увеличение AVP в плазме. Предварительная обработка крыс гемихолинием-3, высокоаффинным нейрональным ингибитором захвата холина (20 мкг; внутрицеребрально), блокировала ответ AVP на ЦДФ-холин (1 мкмоль; внутрицеребрально). Предварительная обработка крыс мекамиламином (50 мкг; внутривенно), неселективным антагонистом никотиновых рецепторов, отменяла повышение уровня вазопрессина в плазме, вызванное ЦДФ-холином, в то время как атропин (10 мкг; внутривенно), неселективный антагонист мускариновых рецепторов, не изменял ответ. Следовательно, внутрижелудочково введенный ЦДФ-холин может повышать уровень AVP в плазме за счет активации центральных никотиновых холинергических рецепторов при активации пресинаптических холинергических механизмов (Cavun et al., 2004).

При изучении роли мускариновых рецепторов было высказано предположение, что мускариновые рецепторы ацетилхолина также участвуют в секреции AVP, поскольку внутрижелудочковое введение мускариновых агонистов индуцирует высвобождение пептида в кровоток. Оставалось неясно, какой подтип участвует в регуляции секреции AVP, но отмечалось, что рецепторы M_2 высоко экспрессируются в гипоталамусе. Для выяснения этого вопроса использовали мышей с нокаутом рецептора M_2. Необходимо было установить, регулирует ли рецептор M_2 синтез AVP в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса. Количество AVP-иммунореактивных нейронов у мышей с нокаутом по рецептору M_2 было значительно снижено в супраоптических, но не в паравентрикулярных ядрах, по сравнению с мышами дикого типа. Уровень AVP в плазме у мышей с нокаутом по рецептору M_2 также был значительно ниже, чем у мышей дикого типа, а объем мочи и частота мочеиспускания, а также потребление воды у мышей с нокаутом рецептора M_2 были значительно выше, чем у мышей дикого типа. Экспрессия рецептора AVP V2 в почках мышей с нокаутом рецептора M_2 была сравнима с таковой у мышей дикого типа, а повышенное мочеиспускание у мышей с нокаутом рецептора M_2 было значительно снижено при введении десмопрессина, специфического агониста рецептора V2, что позволяет предположить, что рецепторы V2 в почках мышей с нокаутом по рецептору M_2 не повреждены. Эти результаты предполагают, что рецепторы M_2 способствуют синтезу AVP в супраоптических ядрах и играют определенную роль в регуляции и поддержании жидкости в организме (Nagano et al., 2018).

Нейроны, содержащие AVP, были идентифицированы в лимбических структурах, включая гиппокамп и миндалевидное тело. Показано, что области паравентрикулярного и супраоптического ядер содержат AVP-нейроны, получающие холинэргическую иннервацию, и также являются иммунореактивными к интерлейкину ИЛ-1 бета. Вызванное ацетилхолином высвобождение AVP противодействует атропину или мекамиламину, что указывает на то, что как мускариновые, так и никотиновые рецепторы опосредуют холинергический эффект в этих областях мозга. ИЛ-1 бета (100 Ед/мл) не влиял на базальное высвобождение AVP из гипоталамуса, но значительно усиливал индуцированное ацетилхолином высвобождение AVP. Этот эффект полностью блокировался в присутствии нейтрализующих антител к ИЛ-1 бета, атропину (10 мкМ) или мекамиламину (10 мкМ). ИЛ-6, как и ИЛ-1 бета, также усиливал индуцированное ацетилхолином высвобождение AVP, но в меньшей степени. Ни фактор некроза опухолиальфа, ни гамма-интерферон не влияли на базальное или индуцированное ацетилхолином высвобождение AVP из гипоталамуса. Ни один из протестированных цитокинов не оказал никакого влияния на базальное или индуцированное ацетилхолином высвобождение AVP из миндалины (Raber et al., 1994).

ВАЗОПРЕССИН И ГЕМОСТАЗ

AVP обычно присутствует в крови в небольших концентрациях (1–5 пг/мл). В таких концентрациях пептид не оказывает влияния на показатели системы гемостаза. Из литературы известно, что уровень AVP, необходимый для изменения реакций свертывания и фибринолиза, значительно выше, чем физиологические значения пептида в крови (Шитикова, 2000). При возрастании концентрации AVP в кровотоке отмечается повышение свертывающей и фибринолитической активности крови. Увеличение свертывающего потенциала обеспечивается, во-первых, активацией калликреин-кининовой системы, во-вторых, за счет освобождения в кровь прокоагулянтов и, прежде всего, фактора (Ф) VIII. Усиление фибринолитической активности определяется значительным повышением уровня ТАП, но не снижением активности ингибитора ТАП (Шиффман, 2000).

Развитие чувствительных радиоиммунных методов позволило более подробно изучить концентрационные взаимоотношения для этих реакций пептида. Введение AVP добровольцам показало, что увеличение фибринолиза происходит при плазменных концентрациях около 15–20 пг/мл, а увеличение ФVIII и фактора Виллебранда (ФВб) при дозе 20–25 пг/мл (Grant, 1993). Хотя такие концентрации AVP не отмечаются при нормальных состояниях, они находятся в пределах тех колебаний уровня пептида, которые наблюдаются при физическом стрессе. Таким образом, AVP, изменяя содержание в крови ФVIII, ФВб и ТАП, в определенных специфических условиях может быть регулятором свертывания крови и фибринолиза.

Для коррекции геморрагических нарушений, например, при гемофилии А и болезни Виллебранда, особый интерес представляет аналог AVP – DDAVP или десмопрессин. Первоначально этот пептид применялся для коррекции нарушений диуреза, например, при несахарном диабете или ночной полиурии (Cohn et al., 2017). *In vivo* DDAVP индуцирует освобождение больших мультимеров ФВб, который играет ведущую роль в первичном гемостазе (Mannucci, 2019; Kiouptsi, Reinhardt, 2020). Особый интерес исследователей связан с участием эндотелиальных V2-рецепторов в синтезе и освобождении не только ФВб, но и ТАП под действием DDAVP, который, являясь специфическим агонистом этого типа рецепторов, осуществляет свое действие через активацию цАМФ-зависимых механизмов (Kaufmann et al., 2000).

Однако до сих пор остается неясным вопрос о роли AVP в регуляции отдельных звеньев в системе свертывания крови и, прежде всего, тромбоцитарного звена гемостаза. Полагают, что основное действие пептида связано с взаимодействием со специфическими рецепторами на тромбоцитах.

В настоящее время пептиды, полученные на основе AVP, применяются в геморрагических клиниках и при нарушениях диуреза. Использование таких пептидов актуально не только при геморрагических заболеваниях, но и при коррекции кровотечений, вызванных использованием антикоагулянтных и антиагрегатных средств, в практике врачей-кардиохирургов при тромботических осложнениях, например, при ишемических инсультах различной природы.

При изучении тромботических осложнений, которые являются бичом современной медицины, особое внимание уделяется поиску новых мишеней для тромболитической терапии. Известно много агонистов активации тромбоцитов, но эндогенных ингибиторов тромбоцитов идентифицировано значительно меньше. К последним относятся простациклин и оксид азота (NO). Предполагают, что эндогенным ингибитором активации тромбоцитов является ацетилхолин. Измеряли влияние ацетилхолина или его аналогов на активацию тромбоцитов человека *ex vivo*. Ацетилхолин и его аналоги ингибировали активацию тромбоцитов, что измерялось по транслокации Р-селектина и конформационным изменениям гликопротеина IIb/IIIa. С другой стороны, было обнаружено, что антагонисты рецептора ацетилхолина, такие как панкуроний, усиливают активацию тромбоцитов. Кроме того, препараты, ингибирующие ацетилхолинэстеразу, такие как донепезил, также ингибируют активацию тромбоцитов, что позволяет предположить, что тромбоциты выделяют ацетилхолин. Донепезил и другие ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут вызывать кровотечение у пациентов, но лежащие в их основе механизмы не совсем понятны. Было обнаружено, что ингибирование тромбоцитов ацетилхолином опосредует NO. Эти данные позволяют предположить, что ацетилхолин является эндогенным ингибитором активации тромбоцитов, и холинергическая система может быть новой мишенью для антитромботической терапии (Bennett et al., 2019).

ВАЗОПРЕССИН И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ

Эффект повышения ТАП под действием вазопрессина был установлен еще в начале 1960-х гг. XX в. (Schnek, Kaulla, 1961). Авторы связывали это с вазоконстрикторным эффектом пептида и отмечали ведущую роль гипоталамо-гипофизарной системы в освобождении ТАП под влиянием питрессина (синтетический вазопрессин, смесь аргинил- и лизил-вазопрессина). Поскольку выделение ТАП при этом блокировалось атропином, вероятно, при попадании пептида в кровоток происходит активация холинэргических механизмов.

Однако мнения по поводу механизмов, лежащих в основе выделения ТАП под действием AVP, достаточно противоречивы. Существует гипотеза, что AVP может вызывать освобождение ТАП из сосудистого эндотелия через вторичный мессенджер, так называемый плазминоген-активатор-релизинг гормон. По-видимому, он является небольшим вазопрессинподобным пептидом, который синтезируется и освобождается на гипоталамо-гипофизарном уровне (Голубева и др., 1999). Но выделить этот пептид до настоящего времени не удалось, что требует дополнительного подтверждения этой гипотезы. Известна и другая точка зрения. Некоторые авторы (Kaufmann et al., 2000) считают, что AVP может оказывать прямое воздействие на сосудистую стенку через взаимо-

действие со специфическими V1-рецепторами на эндотелии, стимулируя освобождение ТАП.

Поскольку, несмотря на существующие гипотезы, вопрос о механизме выделения ТАП под действием AVP до сих пор остается открытым, мы поставили перед собой цель установить степень участия центральных или периферических холинэргических структур в реакции системы фибринолиза на появление в кровотоке этого нейропептида.

В наших экспериментах была предпринята попытка выявить, какие именно холинорецепторы принимают участие в этом процессе. Для этого AVP вводили на фоне предварительной блокады периферических и центральных М-холинорецепторов атропином или только периферических – метацином, поскольку последний не проходит гематоэнцефалический барьер (Справочник Видаль, 2020). Было установлено, что внутривенное введение крысам вазопрессина приводило к значительному повышению фибринолитической активности крови, обусловленной увеличением активности ТАП. При применении пептида на фоне периферической блокады М-холинорецепторов метацином показатели фибринолитической активности и активности ТАП почти не изменяются, тогда как на фоне атропина эти реакции системы гемостаза практически полностью блокируются (Golubeva, Grigorjeva, 2007). Таким образом, результаты собственных экспериментов показали, что изменения фибринолитической активности и активности ТАП при введении AVP блокируются холиноблокаторами, причем ведущими в усилении фибринолитического действия вазопрессина, по всей вероятности, являются центральные холинэргические структуры.

В других экспериментах мы поставили целью определить степень участия периферических сосудистых механизмов в реакциях системы фибринолиза при перфузии AVP и его аналогами изолированного сосудистого бассейна у крысы. Используемый в этой серии метод перфузии изолированного сосудистого ложа задней части тела экспериментального животного позволяет изучить механизмы прямого влияния различных агентов на эндотелий без их взаимодействия с другими органами и системами. Было показано, что AVP и его аналоги, имеющие глициламид на С-конце молекулы, вызывали высвобождение ТАП эндотелиальными клетками и, соответственно, значительное увеличение его активности в перфузатах. На основании этого можно предположить, что повышение активности ТАП при перфузии сосудистого ложа крысы вазопрессином и его аналогами происходит за счет периферических сосудистых механизмов (Григорьева и др., 1999). Кроме того, эти результаты подтвердили ранее полученные нами данные о необходимости С-концевого глициламида в молекуле пептидов вазопрессинового ряда для усиления фибринолитической активности (Григорьева и др., 1997). Таким образом, эти пептиды могут вызывать освобождение ТАП из эндотелия, действуя на него непосредственно. Хотя не исключаются и другие пути реализации этого эффекта через центральные механизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема широкого распространения тромботических осложнений при развитии многих заболеваний до настоящего времени продолжает оставаться одной из актуальных проблем физиологии и медицины. Из этого вытекает основная задача современной фармакологии – создание новых высокоэффективных лекарственных средств и их комбинаций, обладающих широким спектром биологической активности с минимальными побочными эффектами. К таким препаратам можно отнести полифункциональные пептидные биорегуляторы, которые участвуют в реализации многих систем организма, но при синтезе таких лекарственных средств возможно разделение активностей природного соединения.

К классу пептидных биорегуляторов принадлежит и вазопрессин – нейрогипофизарный гормон белково-пептидной природы, принимающий участие в осуществлении многих физиологических функций организма. Он влияет на выработку условных рефлексов, на обмен глюкозы, углеводов и липидов, на состояние системы гемостаза, подавляет диурез, стимулирует гипертензию, регулирует выделение АКТГ аденогипофизом, оказывает действие на физиологические изменения, связанные со старением и когнитивной функцией. Исследования последних лет указывают на связь холинэргической системы с реакциями освобождения AVP из ЦНС для осуществления тех или иных его физиологических эффектов.

Анализ результатов клинико-экспериментальных исследований и собственных данных по влиянию AVP и его аналогов на систему свертывания крови позволяют подтвердить вывод о сложном полимодальном действии пептидных биорегуляторов, к которым относятся и пептиды вазопрессинового ряда. Несомненно, широкий спектр действия вазопрессина необходимо учитывать для возможности более эффективного целевого применения этого пептида, в том числе при использовании в тромболитической терапии и для профилактики предтромбозов и тромбозов. На изучение этой проблемы направлены усилия и клиницистов, и экспериментаторов. Согласно общепринятому мнению, AVP проявляет двунаправленный эффект в отношении свертывания крови, усиливая как ее прокоагулянтные, так и

фибринолитические свойства. На наш взгляд, для использования этого нейропептида и его аналогов при лечении тромботических осложнений с наибольшей эффективностью и минимальным побочным действием целесообразно усилить проявление его фибринолитического действия. Для решения этого вопроса важно понимание механизмов повышения фибринолитической активности и активности ТАП под действием AVP. Результаты наших собственных экспериментов позволяют говорить о том, что в этом процессе участвуют как центральные, так и периферические механизмы. Очевидным является не только факт участия холинэргических структур в освобождении вазопрессина и реализации его фибринолитических эффектов, но и факт освобождения ТАП при непосредственном действии AVP и его аналогов на эндотелий. Тем не менее, поскольку обе концепции (о центральном и периферическом освобождении ТАП при появлении AVP в крови) имеют право на существование, становится очевидным, что подходы к пониманию механизмов, обеспечивающих реализацию данного эффекта вазопрессина, намного шире, чем можно предположить. Выявление всех тонкостей регуляции системы гемостаза AVP его аналогами может открыть большие перспективы для предупреждения и лечения тромботических осложнений. Вполне возможно, что благодаря пониманию этого вопроса один из основных неклассических физиологических эффектов AVP найдет прямое применение в клинической практике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Андреева Л.А., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н. и др. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противоинфекционной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1. № 2. С. 171–176.

Арушанян Э.Б., Боровкова Г.К. Лекарственные средства, влияющие на функцию эфферентных нервов: учебное пособие. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 72 с.

Ашмарин И.П. Структурно-функциональная классификация регуляторных пептидов // Нейрохимия. 2007. Т. 24. № 2. С. 180–185.

Голубева М.Г. Нейропептид вазопрессин и его структурные аналоги в регуляции системы гемостаза. М.: Ким Л.А., 2020. 144 с.

Голубева М.Г., Калишевская Т.М., Григорьева М.Е. Вазопрессин, его аналоги и система гемостаза // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16. Биология. 1999. № 4. С. 3–11.

Голубович В.П., Тонкович И.Н., Фиглевский В.А. Моделирование процесса деградации пептидных соединений в русле крови // Тез. Всерос. симп. по химии и биологии пептидов. М., 2003. С. 13.

Григорьева М.Е., Голубева М.Г., Смирнова М.П., Кауров О.А. Влияние пептидов вазопрессинового ряда на освобождение фактора Виллебранда и активатора плазминогена эндотелиальными клетками // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16. Биология. 1999. № 4. С. 17–20.

Григорьева М.Е., Калишевская Т.М., Голубева М.Г. и др. Влияние модифицированных форм вазопрессина на систему гемостаза крыс // Изв. РАН. Сер. биол. 1997. № 2. С. 238–241.

Ляпина Л.А., Григорьева М.Е. Сопряженность процессов свертывания и противосвертывания крови. М.: Ким Л.А., 2018. 88 с.

Мясоедов Н.Ф. Инновационные лекарства: от фундаментальных исследований к производству // Вестн. РАН. 2016. Т. 86. № 6. С. 488–494.

Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России / Ред. Е.А. Толмачева. М.: Видаль Рус, 2020. 1120 с.

Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. М.: МГУ, 2012. 130 с.

Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с вазопрессином заболеваний // Урология и нефрология. 2015. № 3. С. 38–50.

Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб: СПбГМУ, 2000. 227 с.

Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. М.–СПб.: БИНОМ-Невский Диалект, 2000. 448 с.

Bennett J.A., Ture S.K., Schmidt R.A. et al. Acetylcholine inhibits platelet activation // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2019. V. 369. № 2. P. 182–187.

Cavun S., Savci V., Ulus I.H. Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation // Fundam. Clin. Pharmacol. 2004. V. 18 (1). P. 71–77.

Changeux J.-P. Discovery of the first neurotransmitter receptor: the acetylcholine nicotinic receptor // Biomolecules. 2020. V. 10 (4). P. 547–552.

Chen J., Cheuk I.W.Y., Shin V.Y., Kwong A. Acetylcholine receptors: key players in cancer development // Surg. Oncol. 2019. V. 31. P. 46–53.

Cohn J.A., Kowalik C.G., Reynolds W.S. et al. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia // Exp. Rev. Clin. Pharmacol. 2017. V. 10 (12). P. 1281–1293.

Du Vigneaud V., Ressler Ch, Swan J. et al. The synthesis of lysine vasopressin // J. Am. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 5572–5575.

Golubeva M., Grigorjeva M. Effect neurohypophysial hormones and their synthetic analogs on the haemostasis

system // Progress in Neuropeptides (Handbook). N.Y.: Novo Science Publishers, 2007. P. 254–271.

Grant P.J. Regulation of haemostasis. The role of arginine vasopressin // Desmopressin in bleeding disorders. N.Y.: Plenum Press, 1993. P. 1–11.

Kaufmann J.E., Okshe A., Wollheim C.B. et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP // J. Clin. Invest. 2000. V. 106. № 1. P. 107–116.

Kiouptsi K., Reinhardt C. Physiological roles of the von Willebrand F-factor VIII iteraction // Subcell. Biochem. 2020. V. 94. P. 437–464.

Mannucci P.M. New therapies for von Willebrand disease // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2019. V. 2019 (1). P. 590–595.

Mavani G.P., DeVita M., Michelis M. Review of the nonpress or/and nonantidiuretic action of the hormone vasopressin // Front. Med. 2015. V. 2. P. 19.

Nagano H., Sobue Y., Matsuyama H. et al. Muscarinic M_2 receptor promotes vasopressin synthesis in mice supraoptic nuclei // J. Endocrinol. 2018. V. 237 (2). P. 207–216.

Pedersen J., Bergqvist Ch., Larhammar D. Evalution of the muscarinic acetylcholine receptors in vertebrators // ENEURO. 2018. V. 5 (5). P. 1–54.

Raber J., Pich E.M, Koob G.F., Bloom F.E. IL-1 beta potentiates the acetylcholine-induced release of vasopressin from the hypothalamus *in vitro*, but not from the amygdala // Neuroendocrinology. 1994. V. 59 (3). P. 208–217.

Rahman M.M., Teng J., Worrell B.T. et al. Structure of the native muscle-type nicotinic receptor and inhibition by snake venom toxins // Neuron. 2020. V. 106. № 6. P. 952–962.

Robert J., Clauser E. Vasopressin receptors. Structure/function relationships and signal transduction // J. Soc. Biol. 2005. V. 199 (4). P. 35–39.

Russell J.A., Leng G. Veni, vidi, vici: the neurohypophysis in the twentieth century // Exp. Physiol. 2000. V. 85. Spec. №. P. 1S–6S.

Savci V., Goktalay G., Ulus I.H. Intracerebrovascular choline increases plasma vasopressin and augments plasma vasopressin response to osmotic stimulation and hemorrhage // Brain Res. 2002. V. 28. № 942 (1–2). P. 58–70.

Schnek S., Kaulla K. Fibrinolysis and nervous system // Neurology. 1961. V. 2. № 11. P. 959–969.

Sine S.M. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease // Physiol. Rev. 2012. V. 92 (3). P. 1189–1234.

Tsetlin V. Acetylcholin and acetylcholine receptors: textbook knowledge and new data // Biomolecules. 2020. V. 10 (6). P. 852–858.

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution // J. Mol. Biol. 2005. V. 346. P. 967–989.

The Role of Cholinergic Receptors in the Reactions of the Haemostasis System on Vasopressin

M. E. Grigorjeva[a], * and M. G. Golubeva[a]

[a] *Lomonosov Moscow State University, Biology Department, Moscow, Russia*

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

The review presents current literature data and generalized results of our own research on the mechanisms of vasopressin action in the organism. A wide range of physiological effects of this neuropeptide, its structure, synthesis, and receptors are considered. The connection between the synthesis and release of vasopressin and the activation of the cholinergic system is emphasized. The review pays special attention to the effects of this neuropeptide on the system of blood coagulation. The emphasis is on clarifying the degree of participation of central and peripheral cholinergic receptors in the reactions of the hemostasis system to vasopressin. The leading role of cholinoreceptors in enhancing fibrinolysis and the activity of tissue plasminogen activator under the action of a peptide is described. The summarized in the review data allow us to conclude that it is necessary to further study of the mechanisms that ensure the realization of this vasopressin effect for its use in clinical practice in order to prevent and treat thrombotic complications with the greatest effectiveness and minimal side effects.

Keywords: vasopressin, cholinoreceptors, haemostasis system, fibrinolysis, plasminogen activator

EDN: ZXTOMM
УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2022, том 142, № 3, с. 301–312

УДК 616-006.04:005.32+616-06

САМОРАЗРУШАЮЩЕЕ ПОВЕДЕНИЕ В РЯДУ ПРЕДИКТОРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2022 г. Т. В. Шефер[1], *, О. А. Вакуненкова[2], **, К. В. Фирсов[3], *, Ю. Ю. Ивницкий[2]**

[1]*Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

[2]*Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербурге, Россия*

[3]*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

**e-mail: schafer@yandex.ru*

***e-mail: institute@toxicology.ru*

****e-mail: moniki@monikiweb.ru*

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.
После доработки 05.01.2022 г.
Принята к публикации 27.01.2022 г.

Злокачественные новообразования человека характерны для пожилого возраста. Поэтому генетическая предрасположенность к ним не является предметом отрицательного внутривидового отбора. Это создает опасность накопления в популяционном генофонде нарушений (мутаций, нестабильных геномов), для которых повышенный риск возникновения злокачественных новообразований является лишь одним из фенотипических проявлений. Такой опасности противодействует неопухолевая патология, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении. Наследуемая совместно с повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, она закономерно предшествует их возникновению и, во многих случаях, проявляется нарушениями поведения. Одной из форм нарушений поведения является саморазрушающее поведение. В статье рассмотрена гипотеза о курении и переедании как паттернах видоспецифического саморазрушающего поведения, предрасположенность к которым наследуется совместно с повышенным риском злокачественных новообразований. Предложены подходы к проверке гипотезы путем применения системы стимулов, блокирующих саморазрушающее поведение.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, мутации, нестабильность генома, курение, ожирение, саморазрушающее поведение

DOI: 10.31857/S0042132422030085

ВВЕДЕНИЕ

Государственной программой “Развитие здравоохранения”, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640, намечено снижение к 2025 г. смертности от новообразований (в том числе злокачественных) до 185 на 100000 населения – при “грубом” показателе заболеваемости 200 на 100000 населения в “доковидном” 2018 году (Злокачественные ..., 2019; De Pergola, Silvestris, 2013). Одно из препятствий на пути к этой цели – поведение части населения, повышающее риск возникновения злокачественных новообразований. В 2018 г. в России курило около четверти взрослого населения старше 15 лет (Здравоохранение ..., 2019). Более 60% населения старше 18 лет страдало предожирением при индексе массы тела (ИМТ) 25–30, или ожирением, при ИМТ > 30 (Выборочное наблюдение ..., 2018), что суммарно составляет около 86 млн человек. Среди них риск смерти от злокачественных новообразований не менее чем на одну четверть связан с этим поведением (Zhu et al., 2021), то есть ему соответствуют 43000 случаев смерти в год курильщиков и лиц с избыточной массой тела. Предотвращение этих летальных исходов сократило бы смертность от злокачественных новообразований до 168.5 на 100000 населения, что обеспечило бы перевыполнение упомянутых планов Правительства. С учетом затрат на лечение онкологического больного – в 2019 г. в среднем 74200 рублей за один случай (Отчет о результатах ..., 2020) – это позволило бы сэкономить до 3190 млн рублей в год. Для достижения такой эффективности в борьбе с онкологической заболеваемостью необходимо выяснить взаимосвязь влияющих на нее факторов.

Таблица 1. Классификация мутаций

Критерий	Вид мутации	Характеристика
Масштаб изменения генома клетки	Точечная	Изменение одного нуклеотида
	Хромосомная	Перестройка ДНК в пределах одной хромосомы
	Геномная	Аномальность числа хромосомных наборов
Исход для клетки	Летальная	Клетка погибает
	Нелетальная	Клетка выживает
Возможность наследования потомством экспонированного организма	Соматическая	Возникла в соматической клетке. Передача мутации потомству экспонированного организма возможна лишь путем клонирования
	Генеративная	Возникла в половой клетке. Может фенотипически проявиться нарушениями онтогенеза у потомства
Место нахождения ДНК	Мутации в ядерной ДНК	Возникают в хромосомах клеточного ядра
	Мутации в митохондриальной ДНК	Возникают в хромосомах митохондрий

Широко распространено мнение об исключительно причинной роли курения и ожирения по отношению к повышенному риску злокачественных новообразований. Однако такая модель причинно-следственных связей может быть неполной, поскольку она не учитывает возможность существования наследуемого фактора, предрасполагающего как к самим злокачественным новообразованиям, так и к поведению, повышающему риск их возникновения (далее оно именуется саморазрушающим поведением). Этот фактор потребовал бы учета при разработке программ профилактики онкологической заболеваемости. Цель статьи – представить аргументы в пользу его существования.

СОПРЯЖЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАТИВНЫХ МУТАЦИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ

Любое злокачественное новообразование – результат мутации в соматической клетке организма (Martincorena, Campbell, 2015). Большинство соматических мутаций не влияет на онтогенез. Некоторые из оставшихся нарушают его, вызывая неопухолевые заболевания. Если же мутации накапливаются в генах, ассоциированных со злокачественной трансформацией клетки, каковых на 2018 г. было известно 719 (Sondka et al., 2018), возникает предпосылка к возникновению злокачественных новообразований (Iranzo et al., 2018). Между появлением мутации и возникновением злокачественного новообразования лежит малоизученная цепь промежуточных событий, ход которых зависит как от приобретенных, так и от наследуемых свойств организма. Последние, в свою очередь, находятся под влиянием мутаций, возникших в половых клетках родителей. В табл. 1 представлена классификация мутаций. Из нее видно, что потомству передаются лишь генеративные мутации, при которых гаметы экспонированного мутагену организма сохраняют способность к оплодотворению и формированию зиготы. Как следует из факта наследственной предрасположенности к ряду злокачественных новообразований (молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой кишки и др.) при мутации гена *BRCA* (**BR**east **CA**ncer gene), некоторые генеративные мутации родителей способствуют реализации соматических мутаций у потомства в форме онкологических заболеваний (Maccoroni et al., 2021).

Злокачественное новообразование – это летальный стохастический эффект воздействия на организм множества факторов. С возрастом такие воздействия накапливаются, поэтому возрастная зависимость спонтанной онкологической смертности близка к экспоненциальной. Чем старше возрастная группа, тем бóльшую ее долю составляют умершие за единицу времени в результате злокачественных новообразований. Внешние воздействия могут влиять на эту тенденцию, но не отменяют ее. На примере эталонного канцерогенного воздействия – общего однократного внешнего γ-облучения человека в дозах 1 или 2 Гр – это показано на рис. 1.

В 2018 г. кумулятивный риск злокачественных новообразований, то есть число их случаев у 100

человек в течение 75 лет жизни при отсутствии прочих причин смерти, в России составил 25.9% (Злокачественные ..., 2019). При средней ожидаемой продолжительности жизни россиян 72.91 года в 2018 г. (Российский статистический ..., 2018) число умерших от злокачественных новообразований составило до четверти населения. Этим они существенно повлияли на популяционный генофонд, удалив из него геномы, наиболее обремененные мутациями, предрасполагавшими к злокачественным новообразованиям.

В природных условиях естественный отбор действует лишь на признаки, способные передаваться потомству, либо закрепляемые, либо отвергаемые. При большинстве генеративных мутаций происходит последнее: они своевременно лишают потомство экспонированного организма возможности достичь репродуктивного возраста. Однако злокачественные новообразования – патология, преимущественно, пожилых. Средний возраст впервые заболевших составил в 2018 г. 64.5 года: 64.9 для мужчин и 64.2 – для женщин (Злокачественные ..., 2019). Поэтому обоснованы сомнения в том, что генеративные мутации, предрасполагающие к злокачественным новообразованиям, являются предметом естественного отбора (Lichtenstein, 2005). В противовес этим сомнениям отмечается, что гибель родителей повышает риск гибели потомства: в этом случае молодые особи лишаются необходимой для их выживания заботы (Müller, 2018). В диких популяциях, для которых характерна многодетность, такой механизм устранения из генофонда мутантных аллелей может быть высокоэффективным. В современных же человеческих популяциях гибель потомства в случае онкологического заболевания одного или обоих родителей маловероятна. Беспрепятственная трансгенеративная передача мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям, должна приводить к их накоплению в генофонде и росту онкологической заболеваемости, не связанному с “постарением” населения. Однако этого, по-видимому, не происходит, что видно из соответствующих статистических данных (Злокачественные ..., 2019). Возможным объяснением такого парадокса является действие обсуждаемого ниже гипотетического механизма, препятствующего накоплению в генофонде мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям.

Любая мутация в плейотропическом гене ведет к нескольким фенотипическим изменениям; в их числе могут быть предрасполагающие как к злокачественным новообразованиям, так и неопухолевой патологии. Например, совместно наследуются генетическая предрасположенность к периодонтиту и злокачественным новообразованиям: раку толстой кишки, легких и поджелудочной же-

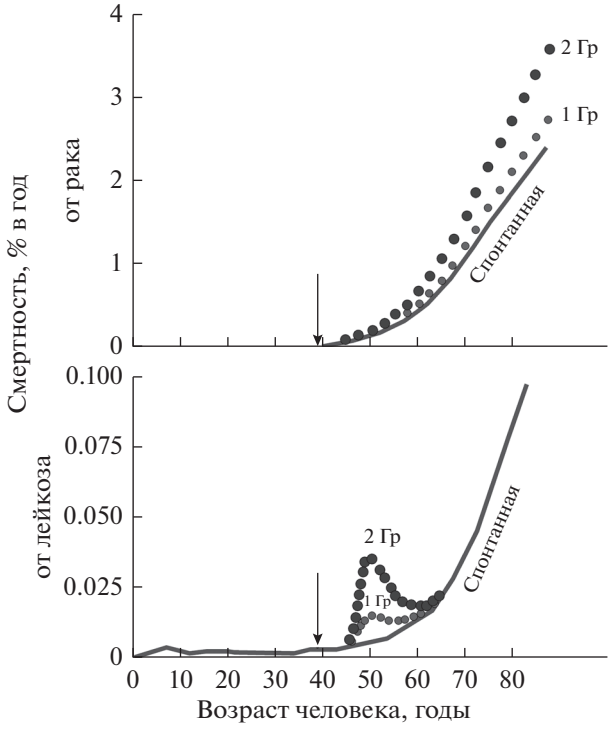

Рис. 1. Спонтанная и индуцированная общим γ-облучением смертность от рака или лейкоза. Стрелками показан момент облучения. Графики построены по данным, представленным в (Effects of ionizing radiation ..., 2008).

лезы (Corlin et al., 2021). Вероятность совместного наследования предрасположенности к опухолевым и неопухолевым заболеваниям выше при геномных, хромосомных и множественных генных мутациях. Некоторые мутации, повышающие риск смерти от злокачественных новообразований, вместе с тем детерминируют ряд тяжелых неопухолевых заболеваний. Их яркими примерами служат: синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), при котором в 150 раз повышен риск заболевания миелоидным лейкозом (Wagenblast et al., 2021); наследуемый панкреатит, вызываемый мутацией гена *PRSS1*, при котором риск аденокарциномы поджелудочной железы повышен в 50 раз (Underhill et al., 2016); анемия Фанкони, при которой мутантны 18 генов, а основные причины смерти – злокачественные новообразования (Savage, Walsh, 2018); миелодиспластический синдром, в основе которого лежат мутации генов *ANKRD26*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72*, часто предшествующий острому миелобластному лейкозу (Babushok et al., 2016). При синдроме Марфана – расстройстве, вызванном дефектом плейотропического гена, кодирующего синтез фибриллина I, с аутосомно доминантным наследованием наблюдается патология соедини-

тельной ткани и, вместе с тем, в 3–10 раз повышен риск злокачественных новообразований (Hsu et al., 2017). При болезни Паркинсона – нейродегенеративном заболевании со значительной ролью наследственной предрасположенности – риск развития меланомы повышен в 3.6 раза (Bose et al., 2018). При атаксии-телеангиоэктазии, вызываемой мутацией в гене *ATM*, риск злокачественных новообразований повышен в 1.5–2 раза (Os et al., 2016). До 6% всех случаев колоректального рака развиваются на фоне редких наследуемых заболеваний, не являющихся злокачественными новообразованиями: синдрома Линча, семейного аденоматозного полипоза, MUTYH-ассоциированного полипоза, гемартоматозного полипоза (Kanth et al., 2017). Во всех перечисленных случаях генетические аномалии, повышающие риск злокачественных новообразований, вместе с тем детерминируют возникновение неопухолевых либо доброкачественных опухолевых заболеваний.

Можно предположить, что большинство генеративных мутаций, повышающих риск злокачественных новообразований, оказывают не столь драматическое влияние на здоровье потомства, как в приведенных выше примерах. Тем не менее, и они могут снижать качество метаболических процессов, провоцировать хронические системное воспаление и окислительный стресс, сокращая, в итоге, вероятность участия организма в размножении. Наиболее характерно это для мутаций наследуемого по материнской линии генома митохондрий, повреждение которого ведет к гиперпродукции этими органеллами активных форм кислорода, нарушению окислительного ресинтеза АТФ, вторичному повреждению ядерной ДНК, клеточной и тканевой дисфункции (Lane, 2002). Повреждение митохондриальной ДНК вовлечено в патогенез множества как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний (Kang, Hamasaki, 2005); злокачественное новообразование становится лишь местным проявлением генерализованного мутагенеза (Lichtenstein, 2005).

Некоторые из обусловленных генеративными мутациями изменений затрагивают не только соматическую, но и психическую сферу потомства, влияя на его поведение задолго до возникновения у него злокачественного новообразования. Примерами такой коморбидности служат психические нарушения при некоторых из упоминавшихся неопухолевых заболеваниях, сопряженных с повышенным риском злокачественных новообразований: синдроме Дауна, анемии Фанкони, атаксии-телеангиэктазии и болезни Паркинсона. Психические нарушения при таких мутациях могут избирательно затрагивать некоторые функции. Так, при синдроме Марфана отмечается лишь нарушение устойчивости зрительного восприятия и обработки визуальных данных (Lannoo et al., 1996). Складывается впечатление о том, что нарушение психических функций – не случайный, а постоянный спутник генетических дефектов, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований.

При перечисленных ниже заболеваниях в спектре психических нарушений преобладает саморазрушающее поведение и, вместе с тем, повышен риск злокачественных новообразований либо патологии, предрасполагающей к ним. Синдром Смит–Мэдженис (17p-синдром, синдром делеции 17p11.2) – форма геномной патологии, при которой у ребенка наблюдаются множественные пороки развития и генетически детерминированное саморазрушающее поведение: укусы, удары, срывание кожи, помещение посторонних предметов в отверстия тела, разрушение ногтей. Характерно ожирение, приводящее к повышению риска возникновения злокачественных новообразований (Gouard et al., 2021). Синдром Прадера–Вилли (синдром гипотонии–ожирения), обусловленный отсутствием отцовской копии участка хромосомы 15q11-13, проявляется множественными пороками развития, ожирением, задержкой роста, умственной отсталостью, снижением мышечного тонуса, репродуктивной дисфункцией, патологически повышенным аппетитом. Повышена вероятность развития лейкозов и других онкологических заболеваний (Prader et al., 1956).

Эти примеры наследственных заболеваний характеризуются грубой психической патологией, однако весьма вероятно, что при большинстве других состояний повышенного риска злокачественных новообразований психические изменения менее наглядны. Психическая дисфункция, часто сопутствующая онкологическим заболеваниям, обычно трактуется как острое реактивное состояние или побочный эффект лечения, но не рассматривается как признак, предрасположенность к которому детерминирована генетически.

Таким образом, существует наследуемая неопухолевая патология, закономерно предшествующая опухолевой и, во многих случаях, включающая в себя нарушения поведения. Это позволяет предположить, что в ряде случаев отклонения в поведении могут служить преобладающим проявлением неопухолевой патологии, наследуемой совместно с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Нарушения поведения, повышающие риск гибели индивидуума до его вступления в репродуктивный период, могут обретать функцию “мусорщика”, устраняющего из генофонда вредные мутации.

ПОВЫШЕННЫЙ РИСК СМЕРТИ КАК ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, ТАК И ОТ САМОРАЗРУШАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

Здоровье индивидуума зависит не только от бремени генеративных мутаций, но и от интенсивности накопления мутаций в соматических клетках организма. Она увеличивается при возрастании мутагенного воздействия на геном и (или) при снижении эффективности репарации ДНК. Первое зависит от мутагенного давления среды и качества метаболических процессов, второе – от активности генов репарации ДНК и эпигенетических факторов (Fu et al., 2021). Состояние повышенной интенсивности накопления соматических мутаций при отсутствии повышенного мутагенного давления внешней среды именуют нестабильностью генома.

В благоприятных условиях жизни мутагенное давление внешней среды не имеет большого значения: в геноме человека за одно поколение возникают лишь около 70 соматических мутаций (Bonito et al., 2021), в то время как в ядерной ДНК клеток рака их около 10000 (Lee et al., 2021). Для большинства людей более важный источник соматических мутаций – мутагенные вещества, содержащиеся в продуктах термовозгонки табака (Zalacain et al., 2006; Nagah et al., 2019), образующиеся в организме при биотрансфомации токсических доз алкоголя (Garaycoechea et al., 2018) или переедании (Usman et al., 2021).

Снижение эффективности репарации ДНК может быть обусловлено повреждением генов, отвечающих за этот процесс (Nissar et al., 2014), или эпигенетическим снижением экспрессии этих генов (You et al., 2021). Недавно обнаружен еще один источник нестабильности генома клеток человека: мобильные фрагменты генетического материала, пересекающие границу между царствами прокариот и эукариот и поступающие в клетки хозяина из симбионтных или паразитических бактерий. При определенных, не до конца выясненных, условиях это служит катализатором эпигенетических изменений и постоянной дестабилизации генома хозяина, ведет к изменениям антигенных свойств его клеток и хроническому воспалению (Chalmers, Wu, 2020; Manterola et al., 2021).

Нестабильность генома – источник множества мутаций. Для их носителей характерен химеризм, то есть мозаичность дефекта, проявляющегося лишь в части клеток – как соматических, так и половых. Те мутации, которые возникают в генах, управляющих злокачественной трансформацией, ведут к развитию злокачественных новообразований. Возникая в других генах, мутации проявляются неопухолевой патологией. Поэтому нестабильность генома соматических клеток имеет для организма два последствия: повышение риска злокачественных новообразований и хроническую неопухолевую дисфункцию.

Последствия нестабильности генома наиболее выражены в клетках злокачественных новообразований, в которых она проявляется аэробным гликолизом, высокой пролиферативной активностью, способностью стимулировать ангиогенез и метастазировать, нечувствительностью к физиологическим индукторам апоптоза и ингибиторам роста (Hanahan, Weinberg, 2011). В неопухолевых клетках нестабильность генома, как правило, может быть выявлена лишь лабораторными методами: ПЦР-тестами на микросателлитные локусы, детектированием анэуплоидии, вариабельности содержания ДНК в клеточном ядре, секвенированием кодирующих экзонов, иммунологическими реакциями и др. (Mardis, 2019). Однако в тяжелых случаях она проявляется клинически манифестированной неопухолевой патологией. Ее ярким примером служит пигментная ксеродерма – заболевание, при котором нарушена эксцизионная репарация ДНК, в результате чего риск возникновения меланомы повышен в 2000 раз, а риск прочих форм злокачественных новообразований кожи – в 10000 раз (Lehmann et al., 2011).

Нестабильность генома – наследуемый признак (Blake et al., 2021). Преобладает аутосомно-рецессивный тип трансгенеративного эпигенетического наследования, но также возможны аутосомно-доминантные и рецессивные варианты, сцепленные с Х-хромосомой (Sen, Barnes, 2021; Stener-Victorin, Deng, 2021). Наследуются и результаты эпигенетического репрограммирования зародышевых половых клеток человека, обусловленного переносом в них малых фрагментов РНК из клеток прокариот (Manterola et al., 2021). Наследуется по материнской линии и нестабильность генома митохондрий. Ее наиболее частая причина, дефект каталитической субъединицы ДНК-полимеразы, в гетерозиготном состоянии присутствует у 2% людей (Sherine, Chan, 2017).

Специфическим для головного мозга проявлением нестабильности генома является повышенный риск развития психических и нейродегенеративных заболеваний (Iourov et al., 2021). Примером грубой психической дисфункции, обусловленной нестабильностью генома, служит синдром Ся–Гиббса – редкое генетическое заболевание (Mubungu et al., 2021). Его клинический спектр включает в себя задержку речи, слюнотечение, выраженную гиперактивность, дефицит внимания, агрессивное поведение, умственную отсталость, тремор, нестабильность походки. Секвенирование всего экзома выявляет сдвиг рамки считывания в гене *AHDC1* [NM_001029882.3 (AHDC1): c.1122dupC; (p.Gly375ArgfsTer3)]. Широким спектром неврологических расстройств, выраженность которых зависит от степени гетероплазмии, проявляется и нестабильность митохондриального генома (Sherine, Chan, 2017).

Можно предположить, что в подавляющем большинстве случаев неврологические и психические проявления нестабильности генома гораздо менее выражены, а в случае их обострения на фоне онкологических заболеваний трактуются как острые реактивные состояния или побочные эффекты лечения. Однако не исключено, что частота нарушений поведения, которые могли бы быть выявлены при ретроспективном анализе у таких пациентов, выше, чем в генеральной совокупности. Лишь одним примером оснований для такого допущения служит характерный для психического нарушения – аутизма – дефицит лиганда РНК, белка вигиллина (Vigl1), ведущий к нарушению репарации ДНК и вовлеченный в механизмы рака молочной железы (Banday et al., 2021).

Наследуемость нестабильности генома – ключевой факт при оценке возможности совместного наследования предрасположенности к злокачественным новообразованиям и к нарушениям поведения. Присущая нестабильности генома множественность соматических мутаций увеличивает вероятность плейотропизма и проистекающих из него коморбидных состояний, в том числе сочетаний соматической патологии с нарушениями поведения. У индивидуумов, сочетающих наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям с саморазрушающим поведением, повышается вероятность гибели до вступления в репродуктивный период, что автоматически делает их объектами отрицательного внутривидового отбора.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ВНУТРИВИДОВОЙ ОТБОР ПО ПРИЗНАКУ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ, ОПОСРЕДОВАННЫЙ КУРЕНИЕМ И ПЕРЕЕДАНИЕМ

Одним из естественных механизмов удаления части генотипов из популяционного генофонда может быть саморазрушающее поведение. Многочисленные его примеры приведены в обоснование гипотезы феноптоза (Skulachev, 2012), однако более вероятна роль саморазрушающего поведения в качестве инструмента устранения из генофонда мутантных аллелей, представляющих опасность для вида. Ниже рассматривается гипотеза о роли курения и переедания в качестве такого инструмента в связи с влиянием этих паттернов поведения на риск злокачественных новообразований.

Как следует из приведенных ниже данных (рис. 2), курение способствует развитию многих злокачественных новообразований. Отказ населения от курения способен предупредить почти 30% случаев злокачественных новообразований (Xu et al., 2018; Zhu et al., 2021).

В обобщенном виде информация о последствиях курения, включая повышенный риск возникновения злокачественных новообразований, является общедоступной, что следует из пп. 27–30 Технического регламента Таможенного союза “Технический регламент на табачную продукцию” (ТР ТС 035/2014) от 12 ноября 2014 г. № 107. В соответствии с ним, с 2017 г. на каждую потребительскую упаковку табачной продукции, выпускаемой в обращение, наносят предупреждение о вреде ее потребления и сведения о проявлениях такого вреда. Тот факт, что, игнорируя эту информацию, 27.3% населения России в 2018 г. курило (Здравоохранение ..., 2019), доказывает саморазрушающий характер такого поведения. Эта гипотеза подкрепляется данными о большей, чем в генеральной совокупности, распространенности курения среди лиц, отбывавших наказание за тяжкие и особо тяжкие уголовные преступления. У них саморазрушающее поведение, помимо курения, часто проявляется агрессией, злоупотреблением психоактивными веществами, нанесением на кожу татуировок, имплантацией посторонних предметов в тело и др. Запреты на курение мало влияют на поведение курящих заключенных. Они обычно возобновляют курение вскоре после освобождения из тюрьмы. Запреты могут привести к неблагоприятным поведенческим последствиям, но они, как правило, минимальны (de Andrade, Kinner, 2016).

Тучность и ее крайнее проявление, ожирение – результат переедания, то есть потребления рациона, калорийность которого превышает энерготраты организма. По данным Росстата, в 2018 г. в России 21.6% граждан старше 18 лет страдали ожирением (Выборочное наблюдение ..., 2018). Наиболее объективный показатель ожирения – содержание жира в теле. При его значении >25% для мужчин и >32% для женщин ожирение констатируют независимо от ИМТ (Николаев, Щелыкалина, 2016). Содержание жира в теле положительно коррелирует с риском возникновения злокачественных новообразований всех типов: отношение рисков, HR, составляет 1.1 (Si et al., 2020). С наибольшим риском злокачественных новообразований толстой кишки, молочной железы, эндометрия, пищевода, поджелудочной железы сопряжено висцеральное ожирение (De Pergola, Silvestris, 2013). Его констатируют при окружности талии ≥94 см у мужчин или ≥80 см у женщин. Другой показатель висцерального ожирения – отношение окружностей талии и бедер: ≥ 0.95 у мужчин и ≥0.80 у женщин. Отсутствие ожирения предотвращает возникновение 14% злокачественных новообразований у мужчин и 20% – у женщин (De Pergola, Silvestris, 2013). На рис. 3 приведены результаты метаанализа данных о влиянии ожирения на риск возникновения злокачественных новообразований.

Возможность снижения риска возникновения злокачественных новообразований и смерти от них путем профилактики ожирения хорошо из-

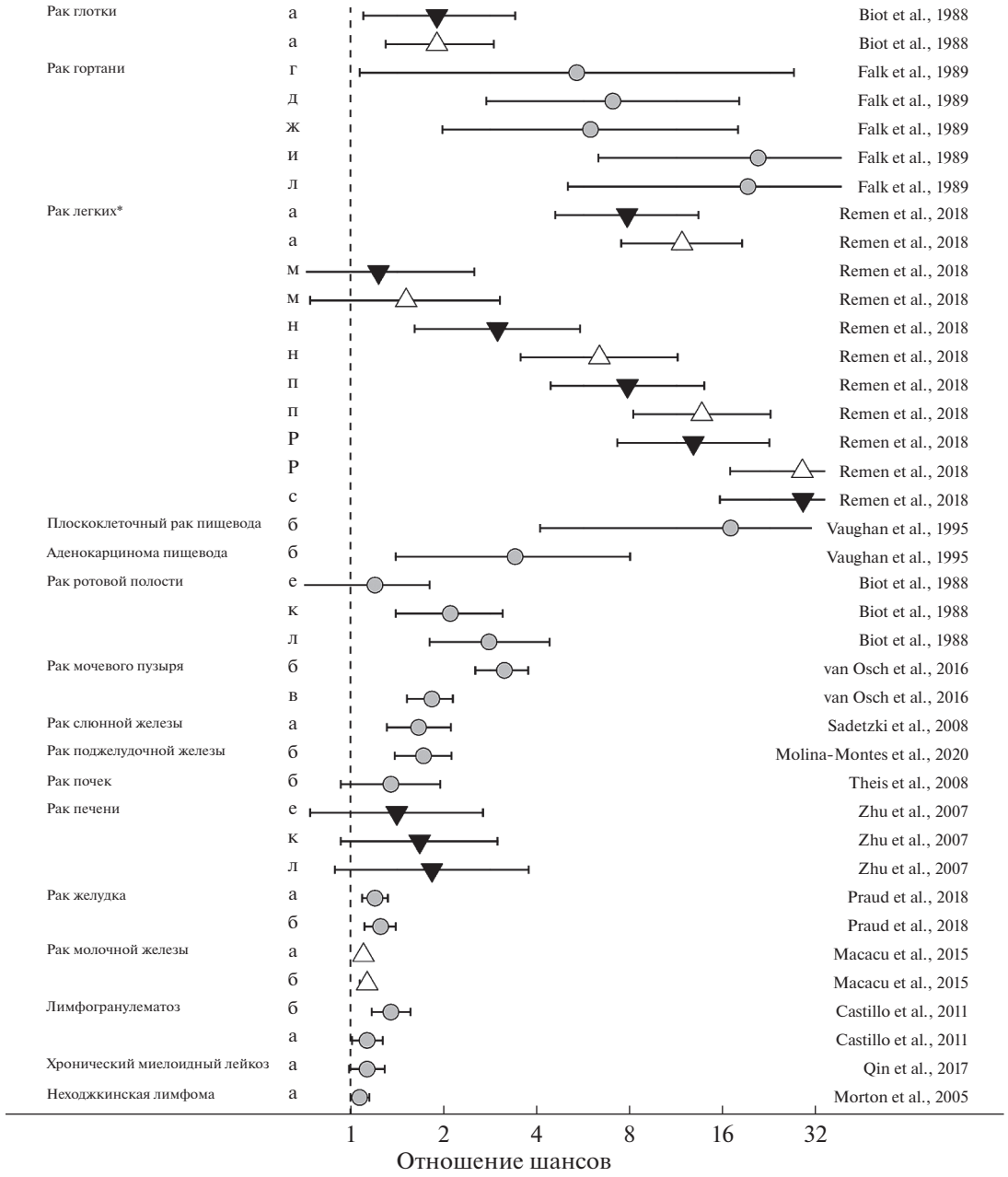

Рис. 2. Влияние курения на риск возникновения злокачественных новообразований, представленное в виде отношения шансов (с 95%-ным доверительным интервалом) по сравнению с некурящими. ▼ – мужчины; △ – женщины; ○ – лица обоих полов; курившие или курящие: а – когда-либо; б – продолжавшие курить; в – прекратившие курить; сигарет в день: г – 1–10; д – 11–20; е – 1–19; ж – 21–30; и – 31–40; к – 20–39; л – более 40; в течение, лет: м – 0–20; н – 20–30; п – 30–40; р – 40–50; с – более 50.

вестна населению. Антропометрические показатели, характеризующие нутритивный статус и, в особенности, показатели висцерального ожирения, удобны для использования в целях самоконтроля. Как следует из анализа школьных программ формирования здорового образа жизни, реализуемых на основании статей 28, 41, 42 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ “Об образовании в Российской Федерации”, обобщенная информация о вредных последствиях ожирения общедоступна. Нормативы по физической подготовленности населения (Государственные требования к уровню физической подготовленности населения ..., 2014), для соответствия которым отсутствие ожирения является необходимым условием, используются при разработке программ школьного и вузовского образования.

Доли, которые курящие или переедающие составляют в общей численности населения, сопоставимы с числом умирающих от злокачественных

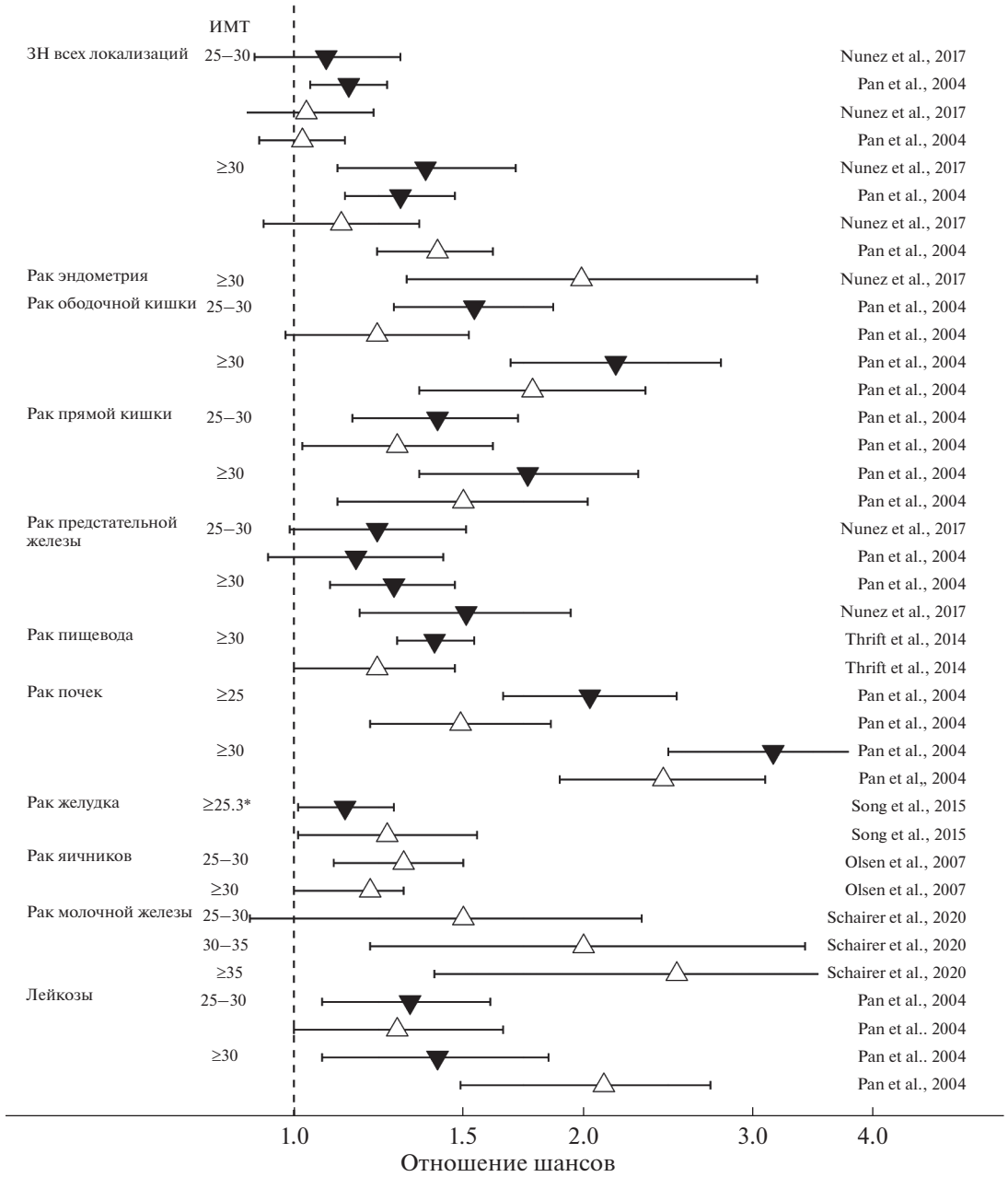

Рис. 3. Влияние ожирения на риск возникновения злокачественных новообразований (ЗН), представленное в виде отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом, в сравнении с лицами с индексом массы тела (ИМТ) менее 25. ▼ – мужчины; △ – женщины.

новообразований. Среди курящих и переедающих риск смерти от злокачественных новообразований не менее чем на $^1/_4$ связан с этим поведением. При этом около четверти населения курит и более половины – переедает. Обычно такое поведение трактуется как повышающее риск возникновения злокачественных новообразований среди курящих или переедающих:

$$P_{ЗН} = f_1(P_{СП}),$$

где $P_{ЗН}$ – вероятность развития злокачественных новообразований, $P_{СП}$ – вероятность саморазрушающего поведения в форме курения и (или) переедания.

Такая трактовка справедлива, поскольку канцерогенный эффект гиперкалорийных рационов кормления и продуктов термовозгонки табака воспроизведен в исследованиях на животных (Zalacain et al., 2006; Nagah et al., 2019; Luo et al., 2021), но не исчерпывающа. Она не исключает наличия независимого фактора X, влияющего как на процессы канцерогенеза, так и на поведение. Поэтому возможна и такая трактовка: “Риск саморазрушающего поведения более высок у лиц, у

которых впоследствии развиваются злокачественные новообразования". Она предполагает, что как риск возникновения злокачественных новообразований, так и риск саморазрушающего поведения, зависят, в свою очередь, от общего для них фактора X:

$$P_{СП} = f_2(X);\ P_{ЗН} = f_3(X).$$

Фактором X может быть генетическое нарушение, предрасполагающее как к саморазрушающему поведению, так и к злокачественным новообразованиям. Первый из этих признаков затрудняет передачу потомству предрасположенности ко второму. Поэтому курение и переедание могут быть частными (хотя, вероятно, не единственными) видоспецифическими проявлениями действия биологической программы, функция которой – контроль накопления мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям, в популяционном генофонде. На существование фактора X косвенно указывает повышенный риск злокачественных новообразований у лиц, прекративших курение много лет назад (рис. 2). Объяснение этого феномена остаточным канцерогенным эффектом является лишь допущением; альтернативным объяснением может быть генетически детерминированная предрасположенность к злокачественным новообразованиям у людей с таким саморазрушающим поведением.

Рассматриваемые паттерны поведения наиболее близки к используемому в психиатрии понятию "скрытый суицид". При нем нет действий, приводящих к немедленной смерти. Однако они признаются опасными, вредными, представляющими угрозу здоровью и жизни. Диапазон этих действий простирается от курения, переедания, пренебрежения правилами гигиены до экстремального спорта, злостного нарушения правил дорожного движения и участия в экстремистских сообществах. Как правило, совершающий эти поступки понимает их опасность, но пренебрегает мерами предосторожности. Такое поведение может быть видоспецифическим проявлением действия одного из инструментов эволюции – биологической программы, нацеленной на удаление из популяционного генофонда мутаций, чрезмерное накопление которых способно уменьшить способность вида к межвидовой конкуренции. Помимо курения и переедания, к саморазрушающему поведению могут относиться и другие нарушения поведения: алкоголизм, наркомания, токсикомания и др.

Курение и переедание ассоциированы с рядом неопухолевых заболеваний: гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями, хронической обструктивной болезнью легких и других, – возникающих задолго до окончания репродуктивного периода (Стекольщиков, 2012; Вишневский и др., 2016; Семенов и др., 2018). Курение ассоциировано с повышенным риском суицида (Суховская, 2018; Li et al., 2012). В отличие от злокачественных новообразований, впервые диагностируемых, как правило, после 60 лет, неопухолевые заболевания или самоубийство могут помешать индивидууму участвовать в размножении. Поэтому нарушение поведения, проявляющееся в форме саморазрушающего поведения, может быть частным случаем обсуждавшейся в первых двух разделах статьи закономерности, согласно которой злокачественным новообразованиям сопутствует неопухолевая патология, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении.

Существование биологической программы, своевременно устраняющей из популяции старых особей для высвобождения ресурсов, необходимых молодым, постулировано почти полтора века назад (Weismann, 1882). Проверка гипотезы о том, что подобная программа может быть направлена на носителей повышенного риска злокачественных новообразований и использовать в качестве одного из своих инструментов саморазрушающее поведение, не проводилась. Такая проверка предполагала бы выявление генетических нарушений, ассоциированных с сочетанием злокачественных новообразований и саморазрушающего поведения; антенатальную оценку полигенного риска такого сочетания. Проверке этой гипотезы способствовал бы анализ результатов применения системы стимулов, блокирующих саморазрушающее поведение с использованием инструментов налогообложения и медицинского страхования; изучение влияния этой системы стимулов на онкологическую заболеваемость и смертность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У человека злокачественные новообразования – болезни преимущественно пожилого возраста. Поэтому генетическая предрасположенность к ним не является предметом отрицательного внутривидового отбора. Это создает опасность накопления в популяционном генофонде нарушений (мутаций и нестабильных геномов), для которых повышенный риск возникновения злокачественных новообразований является лишь одним из фенотипических проявлений. Однако существует наследуемая неопухолевая патология, закономерно предшествующая опухолевой и, во многих случаях, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении. Такая патология может выражаться, в частности, в нарушениях поведения. Если последние проявляются в форме саморазрушающего поведения, это повышает вероятность гибели организма от опухолевых и неопухолевых заболеваний до его вступления в репродуктивный период и автоматически делает предрасположенность к злокачественным новообразованиям предметом отрицательного отбора. Поэтому такое сочетание может быть результатом реализации возникшей в ходе эволюции биологической программы, препятствующей накоплению в популяционном генофонде мутаций, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований и, вместе с тем,

снижающих способность вида к межвидовой конкуренции. Курение и переедание могут быть паттернами видоспецифического саморазрушающего поведения, предрасположенность к которым наследуется совместно с повышенным риском злокачественных новообразований. Проверка этой гипотезы позволила бы дифференцировать две составляющие повышенного риска злокачественных новообразований у лиц с саморазрушающим поведением: приобретенную (связанную с канцерогенными эффектами курения и переедания, поддающуюся корректировке ограничительными мерами) и наследуемую (зависящую от генетических нарушений). Учет этих различий необходим при разработке программ профилактики онкологических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Во всех процитированных статьях при проведении экспериментов были соблюдены все применимые международные, национальные и (или) институциональные принципы ухода и использования животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демограф. обозр. 2016. Т. 3. № 1. С. 6–34.

Выборочное наблюдение рациона питания населения 2018. https://www.gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html.

Государственные требования к уровню физической подготовленности населения при выполнении нормативов Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса “Готов к труду и обороне”. Утверждены приказом Минспорта России от 08 июля 2014 г. № 575.

Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. М., Росстат, 2019. 170 с.

Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Ред. А. Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.

Николаев Д. В., Щелыкалина С. П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, 2016. 152 с.

Отчет о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2019 году. М.: Федеральный фонд ОМС, 2020. 145 с.

Российский статистический сборник. 2018: Стат. сб. М.: Росстат, 2018. 694 с.

Семенов В.Ю., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Нозологическая структура смертности населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения в трех возрастных группах // Менедж. здравоохран. 2018. № 5. С. 31–41.

Стекольщиков Л.В. Болезни органов дыхания как причины смертности населения трудоспособного возраста // Вестн. Чувашского ун-та. 2012. № 3. С. 507–512.

Суховская О.А. Табакокурение и суицид (обзор литературы) // Суицидология. 2018. Т. 9. № 3 (22). С. 92–98.

Babushok D., Bessler M., Olson T. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute nyeloid leukemia in children and young adults // Leuk. Lymphoma. 2016. V. 57. №3. P. 520–536.

Banday S., Pandita R., Mushtaq A. et al. Autism-associated vigilin depletion impairs DNA damage repair // Mol. Cell. Biol. 2021. V. 41. № 7. P. e0008221.

Biot W., McLaughlin J., Winn D. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer // Cancer Res. 1988. V. 48. № 11. P. 3282–3287.

Blake G., Zhao X., Yung H. et al. Defective folate metabolism causes germline epigenetic instability and distinguishes Hira as a phenotype inheritance biomarker // Nat. Commun. 2021. V. 12. № 1. Art. 3714.

Bonito M., D’Atanasio E., Ravasini F. et al. New insights into the evolution of human Y chromosome palindromes through mutation and gene conversion // Hum. Mol. Genet. 2021. V. 30. № 23. P. 2272–2285.

Bose A., Petsko G., Eliiezer D. Parkinson’s disease and melanoma: co-occurrence and mechanisms // J. Parkinsons Dis. 2018. V. 8. № 3. P. 385–398.

Castillo J.J., Dalia S., Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin’s lymphoma // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. P. 3900–3906.

Chalmers T., Wu L. Transposable elements cross kingdom boundaries and contribute to inflammation and ageing: somatic acquisition of foreign transposable elements as a catalyst of genome instability, inflammation, senescence, and ageing // Bioassays. 2020. V. 42. № 3. P. e1900197.

Corlin L., Ruan M., Tsilidis K. et al. Two-sample mendelian randomization analysis of associations between periodontal disease and risk of cancer // JNCI Cancer Spectr. 2021. V. 5. № 3. P. pkab037.

de Andrade D., Kinner S. Systematic review of health and behavioural outcomes of smoking cessation interventions in prisons // Tob. Control. 2016. V. 26. № 5. P. 495–501.

De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer // J. Obes. 2013. V. 2013. Art. ID 291546. 11 p.

Effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, with scientific annexes A (Epidemiological studies of radiation and cancer) and B (Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure) / UN Sci. comm. on the effects of atomic radiation. V. 1. N.-Y., UN, 2008. 383 p.

Falk R.T., Pickle L.W., Brown L.M. et al. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas // Cancer Res. 1989. V. 49. № 14. P. 4024–4029.

Fu H., Zhang W., Li N. et al. Elevated retrotransposon activity and genomic instability in primed pluripotent stem cells // Genome Biol. 2021. V. 22. № 1. P. 201.

Garaycoechea J., Crossan G., Langevin F. et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells // Nature. 2018. V. 553. № 7887. P. 171–177.

Gouard N., Jacquinet A., Ruaud L. et al. Smith-Magenis syndrome: clinical and behavioral characteristics in a

large retrospective cohort // Clin. Genet. 2021. V. 99. № 4. P. 519–528.

Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. V. 144. №5. P. 646–674.

Hsu C., Wang J., Liao W. et al. Association between malignancies and Marfan syndrome: a population-based, nested case-control study in Taiwan // BMJ Open. 2017. V. 7. № 10. P. e017243.

Iourov I., Vorsanova S., Kurinnaia O. et al. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases // Mol. Biol. (Mosk). 2021. V. 55. № 1. P. 42–53.

Iranzo J., Martincorena I., Koonin E. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations // PNAS USA. 2018. V. 115. № 26. P. E6010–E6019.

Kang D., Hamasaki N. Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: aging, neurodegeneration, heart failure, diabetes, and cancer // Curr. Med. Chem. 2005. V. 12. № 4. P. 429–441.

Kanth P., Grimmet J., Champine M. et al. Hereditary colorectal polyposis and cancer syndromes: a primer on diagnosis and management // Am. J. Gastroenterol. 2017. V. 112. № 10. P. 1509–1525.

Lane N. Oxygen: the molecule that made the world. New York: Oxford Univ. press, 2002. 374 p.

Lannoo E., De Paepe A., Leroy B., Thiery E. Neuropsychological aspects of Marfan syndrome // Clin. Genet. 1996. V. 49. № 2. P. 65–69.

Lee C., Abd-Rabbo D., Reimand J. Functional and genetic determinants of mutation rate variability in regulatory elements of cancer genomes // Gen. Biol. 2021. V. 22. № 1. P. 133.

Lehmann A., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum // Orphanet. J. Rare Dis. 2011. V. 6. Art. 70.

Li D., Yang X., Ge Z. et al. Cigarette smoking and risk of completed suicide: a meta-analysis of prospective cohort studies // J. Psyc. Res. 2012. V. 46. P. 1257–1266.

Lichtenstein A.V. Cancer as a programmed death of an organism // Biochemistry (Moscow). 2005. V. 70. № 9. P. 1055–1064.

Luo Y., Li X., Ma J. et al. Pancreatic tumorogenesis: oncogenic KRAS and the vulnerability of the pancreas to obesity // Cancers (Basel). 2021. V. 13. № 4. P. 778.

Macacu A., Autier P., Boniol M., Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis // Breast Cancer Res. Treat. 2015. V. 154. № 2. P. 213–224.

Maccoroni E., Giampieri R., Lenci E. et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: when to expect the unexpected? // World J. Clin. Oncol. 2021. V. 12. № 7. P. 565–580.

Manterola M., Palominos M., Calixto A. The heritability of behaviors associated with the host gut microbiota // Front. Immunol. 2021. V. 12. P. 658–551.

Mardis E. Neoantigens and genome instability: impact on immunogenomic phenotypes and immunotherapy response // Gen. Med. 2019. V. 11. № 1. Art. 71.

Martincorena I., Campbell P. Somatic mutation in cancer and normal cells // Science. 2015. V. 349. № 6255. P. 1483–1489.

Molina-Montes E., van Hoogstraten L., Gomez-Rubio P. et al. Pancreatic cancer risk in relation to lifetime smoking patterns, tobacco type, and dose-response relationships // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2020. V. 29. № 5. P. 1009–1018.

Morton L., Hartge P., Holford T. et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Cosortium (interlymph) // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2005. V. 14. № 4. P. 925–933.

Mubungu G., Makay P., Boujemla B. et al. Clinical presentation and evolution of Xia-Gibbs syndrome due to p.Gly375ArgfsTer3 variant in a patient from DR Congo (Central Africa) // Am. J. Med. Genet. 2021. V. 185. № 3. P. 990–994.

Müller A. Aging is an adaptation that selects in animals against disruption of homeostasis // Med. Hypoth. 2018. V. 119. P. 68–78.

Nagah A., Amer A., Zhang X. The effect of cigarette smoking on lung cancer evolution // Math. Biosci. Eng. 2019. V. 16. № 6. P. 7771–7788.

Nissar S., Sameer A., Rasool R., Rashid F. DNA repair gene – *XRCC1* in relation to genome instability and role in colorectal carcinogenesis // Oncol. Res. Treat. 2014. V. 37. № 7–8. P. 418–422.

Nunez C., Bauman A., Egger S. et al. Obesity, physical activity and cancer risks: results from the cancer, lifestyle and evaluation of risk study (CLEAR) // Cancer Epidemiol. 2017. V. 47. P. 56–63.

Olsen C.M., Green A.C., Whiteman D.C. et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2007. V. 43. № 4. P. 690–709.

Os N., Roeleveld N., Weemaes C. et al. Health risk for ataxia-teleangiectasia mutated geterosigotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline // Clin. Genet. 2016. V. 90. № 2. P. 105–117.

Pan S.Y., Johnson K.C., Ugnat A.M. et al. Association of obesity and cancer risk in Canada // Am. J. Epidemiol. 2004. V. 159. № 3. P. 259–268.

Prader A., Labhart A., Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter // Schweiz. Med. Wschr. 1956. B. 1986. S. 1260–1261.

Praud D., Rota M., Pelucchi C. et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) project // Eur. J. Cancer Prev. 2018. V. 27. № 2. P. 124–133.

Qin L., Deng H., Chen S., Wei W. Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies // Hematology. 2017. V. 22. № 4. P. 193–200.

Remen T., Pintos J., Abrahamowicz M., Siemiatycki J. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in Montreal // BMC Cancer. 2018. V. 18. P. 1275.

Sadetzki S., Oberman B., Mandelzweig L. et al. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study // Cancer. 2008. V. 112. № 9. P. 1974–1982.

Savage S., Walsh M. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and cancer surveillance in Fanconi anemia // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2018. V. 32. № 4. P. 657–668.

Schairer C., Laurent C.A., Moy L. M. et al. Obesity and related conditions and risk of inflammatory breast cancer: a nested case-control study // Breast Cancer Res. Treat. 2020. V. 183. № 2. P. 467–478.

Sen R., Barnes C. Do transgenerational epigenetic inheritance and immune system development share common epigenetic processes? // J. Dev. Biol. 2021. V. 12. № 9. P. 20.

Sherine S., Chan S. Inherited mitochondrial genomic instability and chemical exposures // Toxicology. 2017. V. 391. P. 75–83.

Si S., Tewara M., Ji X. et al. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease // Cancer Med. 2020. V. 9. № 12. P. 4433–4446.

Skulachev V.P. What is phenoptos and how to fight it? // Biochemistry (Moscow). 2012. V. 77. № 7. P. 689–706.

Sondka Z., Bamford S., Cole C.G. et al. The COSMIC cancer gene census: describing genetic dysfunction across all human cancers // Nat. Rev. Cancer. 2018. V. 18. № 11. P. 696–705.

Song M., Choi J.Y., Yang J.J. et al. Obesity at adolescence and gastric cancer risk // Cancer Causes Control. 2015. V. 26. № 2. P. 247–256.

Stener-Victorin E., Deng Q. Transmission of polycystic ovary syndrome *via* epigenetic inheritance // Trends Mol. Med. 2021. V. 27. № 8. P. 723–724.

Theis R.P., Dolwick Grieb S.M., Burr D. et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study // BMC Cancer. 2008. V. 8. P. 387

Thrift A.P., Shaheen N.J., Gammon M.D. et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study // J. Nat. Cancer Inst. 2014. V. 106. № 11. P. dju252.

Underhill M., Germansky K., Yurgelun M. Advances in hereditary colorectal and pancreatic cancers // Clin. Ther. 2016. V. 38. № 7. P. 1600–1621.

Usman M., Woloshinowych M., Britto J. et al. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents // Int. J. Obes. (Lond.). 2021. V. 45. P. 2095–2107.

van Osch F.H., Jochems S.H., van Schooten F.J. et al. Significant role of lifetime cigarette smoking in worsening bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma prognosis: a meta-analysis // J. Urol. 2016. V. 195. № 4. Pt 1. P. 872–879.

Vaughan T.L., Davis S., Kristal A., Thomas D.B. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma *versus* squamous cell carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 1995. V. 4. № 2. P. 85–92.

Wagenblast E., Araujo J., Gan O. et al. Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome // Science. 2021. V. 373. №6551. P. eabf6202.

Weismann A. Über die Dauer des Lebens. Jena: Verlag von Gustav Fisher, 1882. 94 S.

Xu Z., Wang F., Jia X. et al. Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China // PLoS One. 2018. V. 13. № 9. P. 0202241.

You H., Xu-Monette Z., Wei L. et al. Genomic complexity is associated with epigenetic regulator mutations and poor prognosis in diffuse B-cell lymphoma // Oncoimmunology. 2021. V. 10. № 1. Art. 1928365.

Zalacain M., Sierrasesumaga L., Larrannaga C., Patinno-Garcia A. Effects of benzopyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) *in vitro* and of maternal smoking *in vivo* on micronuclei frequencies in fetal cord blood // Pediatr. Res. 2006. V. 60. № 2. P. 180–184.

Zhu K., Moriarty C., Caplan L. S., Levine R. S. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men // Cancer Causes Control. 2007. V. 18. № 3. P. 315–321.

Zhu M., Wang T., Huang Y. et al. Genetic risk for overall cancer and the benefit of adherence to a healthy lifestyle // Cancer Res. 2021. V. 81. № 17. P. 4618–4627.

Self-Destroying Behavior in the Range of Predictors of Cancer Incidence

T. V. Schäfer[a], *, O. A. Vakunenkova[b], **, K. V. Firsov[c], *, and Ju. Ju. Ivnitsky[b]**

[a]*State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Defense Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia*

[b]*Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia*

[c]*Vladimirskij Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia*

**e-mail: schafer@yandex.ru*

***e-mail: institute@toxicology.ru*

****e-mail: moniki@monikiweb.ru*

In human beings, cancer is mainly the pathology of a senescent age. In the absence of comorbidity, genetic predisposition to cancer is not the subject to negative intraspecific selection. This is dangerous due to the accumulation of disorders in the gene pool (mutations, unstable genomes), only one of the phenotypic manifestations of which is an increased risk of cancer. This danger is counteracted by non-tumor pathology, which reduces the likelihood of an individual's participation in reproduction. Inherited together with an increased predisposition to malignant neoplasms, it precedes them and often manifests itself in behavioral disorders. One of the latter is a self-destructive behavior. The article considers the hypothesis of smoking and overeating as patterns of species-specific self-destructive behavior, the prone to which is inherited together with an increased risk of malignant neoplasms. Approaches are proposed to testing the hypothesis by applying a system of stimuli that block self-destructive behavior.

Keywords: cancer, risk factors, mutations, genome instability, smoking, obesity, self-destructive behavior