

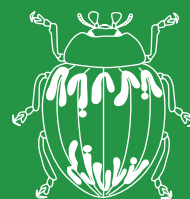
ISSN 0042-1324

Том 143, Номер 3

Май - Июнь 2023



УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 143, номер 3, 2023

Динамика вирулентности комменсалов: упреждающая фенотипическая изменчивость <i>С. В. Чепур, Н. Н. Плужников, С. А. Сайганов, О. В. Чубарь, Л. С. Бакулина, И. В. Литвиненко</i>	197
Диагностический и терапевтический подходы к мультисистемному воспалительному синдрому и аналогичным состояниям <i>А. Эмами, С. А. Егане, Х. А. Мохаммади, Т. Шахбази</i>	218
Постковидный синдром: патофизиология системных дисрегуляций <i>О. А. Гомазков</i>	229
Эндолизин бактериофагов: альтернативный терапевтический подход к лечению мастита крупного рогатого скота <i>Р. Канвар, М. А. Аслам, Х. Зулкурнайн, А. Кадир, С. Али, С. Наяб, С. Мустафа</i>	239
Численность и состояние популяций мелких млекопитающих — носителей природноочаговых болезней человека в Карельском Северо-Восточном Приладожье <i>Э. В. Ивантер</i>	250
Генетическое разнообразие речного окуня (<i>Perca fluviatilis</i> Linnaeus, 1758) из некоторых рек России <i>Л. Т. Бачевская, В. В. Переверзева, Г. А. Агапова, А. А. Примак</i>	261
Количественные показатели лизоцима в органах и тканях самок щуки <i>Esox lucius</i> (Esocidae) при созревании гонад <i>М. Ф. Субботкин, Т. А. Субботкина</i>	270
Наноматериалы в защите растений от паразитических нематод <i>С. В. Зиновьева, Ж. В. Удалова, О. С. Хасанова</i>	278
Экологическая цифровизация как задача инженерной экологии (обзор проблемы) <i>Г. С. Розенберг, Н. В. Костина, Г. Э. Кудинова, А. Г. Розенберг</i>	300

Contents

Vol. 143, No. 3, 2023

Dynamics of Commensals Virulence: Preventive Phenotypical Mutability <i>S. V. Chepur, N. N. Pluzhnikov, S. A. Saiganov, O. V. Chubar, L. S. Bakulina, I. V. Litvinenko</i>	197
Diagnostic and Therapeutic Approach to Multisystem Inflammatory Syndrome and Similar Condition <i>A. Emami, S. A. Yeganeh, H. A. Mohammadi, T. Shahbazi</i>	218
Post-Covid Syndrome: Pathophysiology of Systemic Disregulations <i>O. A. Gomazkov</i>	229
Bacteriophages and their Endolysin: An Alternative Therapeutic Approach for Bovine Mastitis <i>R. Kanwar, M. A. Aslam, H. Zulqurnain, A. Qadeer, S. Ali, S. Nayab, S. Mustafa</i>	239
Abundance and Condition of Populations of Small Mammals as Carriers of Natural Focal Human Diseases in the Karelia North-East Ladoga <i>E. V. Ivanter</i>	250
Genetic Diversity of the European Perch (<i>Perca fluviatilis</i> Linnaeus, 1758) from Some Rivers of Russia <i>L. T. Bachevskaya, V. V. Pereverzeva, G. A. Agapova, A. A. Primak</i>	261
The Effect of Gonads Maturation on Lysozyme of Pike Females <i>Esox lucius</i> (Esocidae) <i>M. F. Subbotkin, T. A. Subbotkina</i>	270
Nanomaterials in Plant Protection against Parasitic Nematodes <i>S. V. Zinovieva, Zh. V. Udalova, O. S. Khasanova</i>	278
Environmental Digitalization as a Task of Engineering Environment (Review of the Problem) <i>G. S. Rozenberg, N. V. Kostina, G. E. Kudinova, A. G. Rozenberg</i>	300

УДК 616-036.4:579.253.2

ДИНАМИКА ВИРУЛЕНТНОСТИ КОММЕНСАЛОВ: УПРЕЖДАЮЩАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

© 2023 г. С. В. Чепур¹, *, Н. Н. Плужников¹, С. А. Сайганов²,
О. В. Чубарь¹, Л. С. Бакулина³, И. В. Литвиненко⁴

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³Воронежская государственная медицинская академия им. акад. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Поступила в редакцию 29.01.2023 г.

После доработки 02.02.2023 г.

Принята к публикации 12.02.2023 г.

Изложены особенности влияния цитокинов и метаболитов системной воспалительной реакции, стресс-реализующих и нутритивных факторов, способствующих трансформации фенотипа резидентной микрофлоры кишечника с повышением ее вирулентности. С позиции экспрессии генов, конформации белков и фосфолипидов рассмотрено влияние температуры как сигнального фактора в повышении вирулентности кишечного микробиома. Эволюционно сформированные механизмы экспрессии максимально патогенного фенотипа микроорганизмов и достижение, таким образом, увеличения их биомассы и максимальной диссеминации по биологическим средам макроорганизма повышает вероятность трансмиссии комменсалов в другой биотоп, то есть увеличивает вероятность их выживания после гибели организма-хозяина. Для профилактики бактериальной транслокации после купирования критических состояний обосновано раннее энтеральное введение β -глюканов в составе пищевых смесей, выведение железа, купирование дефицита неорганических фосфатов, в т.ч. посредством индукции синтеза щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: микробиом, вирулентность, термосенсоры, бактериальная транслокация

DOI: 10.31857/S0042132423030043, **EDN:** QPVIUY

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — наиболее обильно заселенная микробиотой микроэкологическая ниша организма человека. В толстой кишке плотность микрофлоры составляет 1×10^{11} бактерий на грамм содержимого (30–60% сухой массы фекалий — микроорганизмы) (Stephen, Cummings, 1980; Achour et al., 2007), что эквивалентно 0.2–1 кг биомассы прокариот в объеме кишечника или до 1% массы тела человека (Human Microbiome..., 2012; Walker et al., 2014; Sender et al., 2016). Общая численность бактерий, вегетирующих в просвете кишечника, равна количеству соматических клеток или даже на порядок превосходит этот показатель (Walsh et al., 2014; D'Argenio, Salvatore, 2015; Sender et al., 2016). Молекулярно-генетическими методами установлено, что ЖКТ человека колонизируют тысячи различных видов бактерий (Human Microbiome..., 2012; D'Argenio, Salvatore, 2015; Almeida et al., 2019), совокупный

геном (метагеном) которых включает около двух десятков млн генов (Tierney et al., 2019). Это позволяет индигенной микробиоте эффективно участвовать в процессах формирования/функционирования иммунной системы, поддержания колонизационной резистентности и защиты от инфекционных патогенов, переваривания полисахаридов, синтеза витаминов и биологически активных субстанций, жирового обмена, ангиогенеза и функционирования центральной нервной системы, обеспечения противовоспалительного статуса организма-хозяина (Sekirov et al., 2010; Cryan, O'Mahony, 2011; Flint et al., 2012; Wu H., Wu E., 2012; Schirbel et al., 2013; Thakur et al., 2014; Felix et al., 2018; Rowland et al., 2018; Ambrosini et al., 2019; Ducarmon et al., 2019; Amedei, Morbidelli, 2019; Rea et al., 2020; Cernqueira et al., 2020; Fan, Pedersen, 2021). Установление и осознание того факта, что метагеном индигенной микробиоты содержит гены, кодирующие белки, необходимые для обеспечения жизнедеятельности организма-хозяина, но не экспресси-

руемые им, заставило рассматривать микробиом ЖКТ в качестве нашего “забытого органа”, “игнорируемого эндокринного органа”, “виртуального органа” (O’Hara, Shanahan, 2006; Baquero, Nombela, 2012; Evans et al., 2013; Clarke et al., 2014; Busnelli et al., 2019), а человека и его микробиом — как “суперорганизм” (Dietert, 2016; Salvucci, 2019).

Микробиом ЖКТ включает многие сотни и даже тысячи видов бактерий и грибов, но сформирован, главным образом, представителями четырех доминантных таксонов: Firmicutes (включает лактобактерии), Bacteroidetes, Actinobacteria (включает бифидобактерии) и Proteobacteria (включает энтеробактерии) (Dethlefsen et al., 2007; Rinninella et al., 2019), при превалировании (до 90% в структуре микробиома) Firmicutes и Bacteroides (Eckburg et al., 2005; Ley et al., 2008; Arumugam et al., 2011). Почти вся микрофлора данного биотопа (99%) представлена облигатными анаэробами (Vedantam, Hecht, 2003; Eckburg et al., 2005), по большей части (50–60%) образующими споры, специализированными для выживания в аэробных условиях внешней среды, что призвано обеспечить транзит микроорганизмов от одного организма-хозяина к другому (Browne et al., 2016).

Считают, что подавляющее большинство (85–99%) видов бактерий кишечного микробиома не культивируется методами классической микробиологии (Lagier et al., 2012; Li et al., 2014). Надо полагать, что трудности с выделением культур резидентных бактерий кишечного микробиома связаны с тем, что каждая из них вегетирует не сама по себе, а будучи включенной в метаболическую коллаборацию с другими микробами: получая что-то незаменимое для себя и продуцируя нечто необходимое для других участников коллаборации в условиях дефицита нутриентов/энергии. То есть кишечный резидентный микробиом функционирует в режиме облигатного мутуалистического метаболизма, обеспечивающего нейтрализацию токсичных веществ и обмен восстановительными эквивалентами, в том числе соединениями серы и азота, между участниками метаболического консорциума (Fischbach, Sonnenburg, 2011; Morris et al., 2013; Smith et al., 2019; Ruaud et al., 2020). И, следовательно, проблемы с культивированием бактерий кишечного микробиома связаны с трудностями воспроизведения параметров среды обитания микроорганизмов: наличием определенных питательных субстанций и метаболитов, поддержанием параметров pO_2 , pH, редокс-статуса, температуры и т.д. (Stewart, 2012; Bellali et al., 2019; Ito et al., 2019). Такое понимание причин “некультивируемости” микроорганизмов позволило в последнее время разработать технологии выращивания в лабораторных условиях бактерий, ранее относимых к категории “некультивируемых” (Nichols et al., 2010; Stewart, 2012; Berdy et al., 2017; Bodor et al., 2020).

Тесная и облигатная метаболическая коллаборация/кооперация комменсалов чревата разрушением метаболического ансамбля (гибелью всех коллаборантов) в случаях выпадения одного или нескольких интегральных звеньев. Это находит отражение в том, что структура микробиомов различных биотопов весьма динамична и изменяется под влиянием факторов, ассоциированных с возрастом организма-хозяина (Gajer, 2012; Biagi et al., 2013; Putignani et al., 2014; Smith, Ravel, 2017; Ragonnaud, Biragyn, 2021), диетическими предпочтениями (David et al., 2014; Voreades et al., 2014; Agans et al., 2018), динамикой гормонального фона (Koren et al., 2012; Mallott et al., 2020), функциональным состоянием иммунной системы (Brown et al., 2013; Zheng et al., 2020; Ahern, Maloy, 2020), назначением медикаментозных препаратов, лечебных процедур (Perez-Codas et al., 2013; Biagi et al., 2015) и при патологических состояниях (Сидоров и др., 2022; Shreiner et al., 2015; Dickson, 2016; Oami et al., 2019).

Особенно значимую и быструю динамику композиция кишечного микробиома претерпевает при тяжелой травме и системной воспалительной реакции, когда содержание “полезных” *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* уменьшается на два–четыре порядка, а уровень “патогенных” *Staphylococcus* и *Pseudomonas* возрастает в сотни раз (2log) (Shimizu et al., 2006, 2011; Ojima et al., 2016). Дисбаланс в структуре кишечного микробиома в экстремально выраженной форме (почти полного микробиологического коллапса) выявлен при сепсисе — микробиом утрачивает многоцветье палитры видового разнообразия, становится угрожающе пустынно-монотонным, представленным всего несколькими видами, как правило, антибиотикорезистентных условно-патогенных бактерий (экспрессирующих максимально вирулентный фенотип) в комбинации (75% случаев) с грибами *Candida albicans* или *Candida glabrata* (Zaborin et al., 2014; Krezalek et al., 2016; Ravi et al., 2019). Следует заметить, что грибки рода *Candida*, будучи комменсалами, в условиях септических состояний также экспрессируют патогенный фенотип (Mayer et al., 2013; Delaloye, Calandra, 2014; Polke et al., 2015; Staniszewska, 2020).

Можно полагать, что трансформация неинвазивного фенотипа резидентных комменсалов ЖКТ в высокоинвазивный и вирулентный фенотип инфекционных патогенов представляет собой проявление закономерной адаптивной реакции в изменяющихся условиях среды вегетирования микроорганизмов (Бакулина и др., 2017). В связи с этим возникает вопрос: динамика каких факторов микробиологической ниши воспринимается условно-патогенными бактериями как сигнал, императивно побуждающий к экспрессии патогенного фенотипа?

СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КАК СТРЕСС-ИНДУЦИРУЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ МАКСИМАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Для ответа на поставленный вопрос о факторах трансформации условно патогенной флоры с усилением ее вирулентности целесообразно проанализировать данные о системной воспалительной реакции.

Обладают ли способностью и если обладают, то каким образом медиаторы воспаления стимулируют активность стресс-реализующей системы? В качестве ответа на этот вопрос, сразу же следует отметить способность циркулирующих в сосудистом русле провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов — липополисахаридов (ЛПС) изменять функциональное состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, то есть имитировать центральные эффекты стресс-индуцирующих воздействий (Chrousos, 2000; Dunn, 2000, 2006; Rorato et al., 2009; Masson et al., 2015). Оказалось, что центральные эффекты ЛПС и провоспалительных цитокинов, не обладающих значимой способностью преодолевать гистогематический барьер (Banks, Robinson, 2009; Soto-Tinoco et al., 2016), опосредованы стимуляцией синтеза простагландина E₂ (PGE₂) в эндотелиальных и периваскулярных клетках (перициты — субтип резидентных макрофагов (Bergers, Song, 2005; Prazeres et al., 2018)) церебрального микроциркуляторного ложа (Schiltz, Sawchenko, 2003; Saper, 2010; Serrats et al., 2010; Vasilache et al., 2015). PGE₂ способен эффективно активировать адренергические нейроны ростральной части вентролатерального отдела продолговатого мозга (RVLM), проецирующиеся в гипоталамус (Kis et al., 2006; Rorato et al., 2009; Vasilache et al., 2015; Reza, Abdel-Rahman, 2016). Аксональные терминалы активированных простагландин E₂ нейронов RVLM приобретают способность секретировать норадреналин в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, побуждая локализованные там нейроны экспрессировать кортикотропин-рилизинг фактор (CRF), то есть в итоге провоспалительные цитокины и эндотоксин грамотрицательных бактерий сенсбилизируют стресс-реализующую систему и стимулируют ее активность (Itoi et al., 1999; Cole, Sawchenko, 2002; Kang et al., 2009; Herman, Tasker, 2016). Кроме того, активация нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса опосредует увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (Zhang, Felder, 2008; Yu et al., 2010) и CRF-зависимое возрастание активности ферментов синтеза норадреналина (тирозингидроксилаза, дофамин- β -гидроксилаза) (Zhou et al., 2004; Serova et al., 2008; Gavrilovic et al., 2009; Okada, Yamaguchi, 2017) на фоне угнетения активно-

сти энзимов катаболизма катехоламинов (Armando et al., 1993; Ogburn et al., 2006).

Активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при генерализованном воспалении, как угрожающем жизни состоянии, проявляющаяся выбросом катехоламинов и стероидных гормонов, направлена на ограничение воспалительной реакции и поддержание функции сердечно-сосудистой системы. Глюкокортикоиды не депонируются в надпочечниках, данные гормоны синтезируются под влиянием адренотропного гормона (АКТГ) и при длительном интенсивном стресс-индуцирующем воздействии может формироваться синдром надпочечниковой недостаточности (как следствие снижения чувствительности к АКТГ или истощении метаболитов) (Karagüzel, Cakir, 2014; Yang et al., 2014; de Jong et al., 2015; Prete et al., 2020). Надпочечниковую недостаточность при септическом шоке диагностируют в 30–60% случаев у взрослых пациентов (Marik, Zaloga, 2003; Annane et al., 2006; Vandewalle, Libert, 2020) и в 30–50% случаев тяжелого сепсиса у детей (Hatherill et al., 1999; Sarthi et al., 2007; Vila-Pérez, Jordan-Garcia, 2015). Ассоциированность тяжелых септических состояний с гипертономусом стресс-реализующей системы, надпочечниковой недостаточностью и эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка (Marx, 2005; Annane, 2008, 2016; Sasabuchi et al., 2016), по нашему мнению, свидетельствует о том, что системная воспалительная реакция — стресс-индуцирующее состояние максимальной интенсивности.

ГОРМОНЫ СТРЕССА КАК ИНДУКТОРЫ ПАТОГЕННОГО ФЕНОТИПА КОММЕНСАЛОВ

Влияние гормонов стресса на протекание бактериальной инфекции известно почти сто лет. Еще в первой половине XX в. описаны случаи газовой гангрены в месте инъекций уже через несколько часов после введения адреналина (Renaud, Miget, 1930; Cooper, 1946). Это привлекло внимание исследователей, и вскоре было установлено стимулирующее влияние адреналина на рост и диссеминацию инфекционных агентов в тканях млекопитающих, которое предположительно объясняли способностью гормона создавать защитную оболочку вокруг бактериальной клетки и/или подавлять иммунную реакцию (Evans et al., 1948). Вопрос о том, что сам микроорганизм может реагировать на катехоламин, не рассматривался (Lyte, 2004). И только в 1992 г. получено экспериментальное доказательство того, что грамотрицательные бактерии распознают присутствие гормонов стресса (адреналин, норадреналин), которые, в свою очередь, стимулируют (на несколько порядков) рост *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa* (Lyte, Ernst, 1992, 1993). В по-

следующем установили, что способностью распознавать гормоны стресса обладают и грамположительные прокариоты (Freestone et al., 1999; Sandrini et al., 2014), а сам феномен получил название “микробная эндокринология” (Lyte, 1993).

В экспериментах *in vitro* убедительно показано, что рост условно-патогенной микрофлоры активно стимулирует целый ряд нейрогомонов и нейротрансмиттеров: норадреналин, адреналин, дофамин, изопротеренон, опиоидные пептиды (Lyte, Ernst, 1992; Belay, Sonnenfeld, 2002; Freestone et al., 2007a; Zaborina et al., 2007; Babrowski et al., 2012; Bearson, 2016; Lesouhaitier et al., 2019; Cambrone et al., 2020) и катехолы растительного происхождения (хлорогеновая, кофейная и таниновая кислоты) (Freestone et al., 2007b). Модулирующее влияние перечисленных физиологически активных соединений на кишечную микрофлору прослежено при их концентрациях, эквивалентных уровню данных субстанций в крови (Freestone et al., 2007a). Существенно, что катехоламины не только стимулируют рост условно-патогенных бактерий, но и индуцируют драматическое изменение их фенотипа, побуждая микроорганизмы экспрессировать факторы вирулентности (Dowd, 2007; Cogan et al., 2007; Hegde et al., 2009; Karavolos et al., 2013; Sandrini et al., 2014; Moreira et al., 2016; Li et al., 2020). Следует подчеркнуть, что катехоламины не утилизируются микрофлорой в качестве пищевых субстратов, а играют роль сигнальных молекул (Freestone et al., 2008; Freestone, 2013; Lesouhaitier et al., 2009), модулирующих не только экспрессию факторов патогенности, но и бактериальных сигнальных субстанций (автоиндукторов), стимулирующих рост других грамотрицательных микроорганизмов (Lyte et al., 1996; Freestone et al., 1999; Roberts et al., 2005).

ЖКТ отличается обильно представленной адренергической иннервацией, в обеспечении функционирования которой в качестве медиатора принимает участие норадреналин. Из общего количества дофамина и норадреналина, синтезируемых в организме человека, до 40–50% данных мессенджеров продуцируется в мезентеральных органах со скоростью 15.5 нМ/мин (Eisenhofer et al., 1995, 1996; Nan et al., 2020). Уровень адреналина в кишечной стенке весьма невелик (Costa et al., 2000) вследствие того, что элементы энтеральной нервной системы не экспрессируют фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу, катализирующую образование медиатора из норадреналина при N-метилировании (Ziegler et al., 2002). Вместе с тем, в тканях органов брюшной полости уровень норадреналина в условиях стресса, вероятно, может быть достаточно высоким, чтобы обеспечить его транспорт по градиенту концентрации в просвет кишечника (Lyte, Bailey, 1997; Alverdy et al., 2000; Sandrini et al., 2015; Moreira et al., 2016). Существование такого транспорта убедительно продемонстрировано на при-

мере серотонина (Ahlman et al., 1981). Стресс-ассоциированное возрастание уровня норадреналина в тканях органов брюшной полости, по-видимому, может быть обусловлено стресс-индуцированным увеличением экспрессии/активности тирозингидроксилазы — энзима, лимитирующего скорость синтеза данного нейротрансмиттера (Micutkova et al., 2003; Zhou et al., 2004; Cheng et al., 2009).

Обнаружение феномена мимикрии всех системных стресс-индуцированных изменений в организме при хроническом введении кортикотропин-рилизинг фактора (CRF) подтвердило правильность предположения о стресс-зависимой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, в какой-то степени, прояснило картину биохимических механизмов формирования этих изменений (Teitelbaum et al., 2008; Binder, Nemeroff, 2010; Rodiño-Janeiro et al., 2015). CRF выделяется в процессе посттрансляционного протеолиза препогомона, пептидная цепь которого включает 196 а. о. (Shibahara et al., 1983; Jin et al., 2012), и состоит из 41 остатка аминокислот. CRF продуцируется в срединном возвышении гипоталамуса и через порталный кровоток, при соответствующем стимулировании, поступает в переднюю долю гипофиза (Majzoub, 2006; Deussing, Chen, 2018). В последней под влиянием CRF индуцируется экспрессия и секреция адренотропного гормона (АКТГ, кортикотропин) (Smith, Vale, 2006; DeMorrow, 2018). АКТГ, в свою очередь, посредством аденилатциклазного механизма стимулирует синтез и поступление в кровь гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов (Free, Paik, 1977; Rae et al., 1979; Simpson, Waterman, 1988; Ruggiero, Lalli, 2016) и одновременно обеспечивает ускорение экспрессии ферментов синтеза катехоламинов (тирозингидроксилаза, дофамин-β-гидроксилаза) (Serova et al., 2008).

Физиологические эффекты CRF и родственных ему нейропептидов (урокортины I, II, III — UcnI, UcnII, UcnIII) реализуются при их взаимодействии с G-сопряженными рецепторами (CRF-Rs) двух типов: CRF-R1 и CRF-R2 (Hauger et al., 2003; Ma et al., 2020), локализованных на мембранах клеточных элементов ЦНС и периферических тканей (Dieterich et al., 1997; Tache, Perdue, 2004; Ma et al., 2020).

Важно, что CRF, родственные ему нейропептиды (UcnI, UcnII, UcnIII) и оба субтипа рецепторов CRF (CRF-R1, CRF-R2) экспрессируются также разнообразными клетками кишечника (Lagauche et al., 2009; Tache, Million, 2015), включая клеточные элементы слизистой оболочки кишечника, иммунциты и клетки автономной нервной системы ЖКТ (Stengel, Tache, 2009; Chatoo et al., 2018; Salvo-Romero et al., 2020). Поэтому неудивительно, что системное введение CRF и урокорти-

нов мимикрирует стресс-индуцированные изменения функционального состояния энтероэндокринных (Miyata et al., 1998; von Mentzer et al., 2007; Ataka et al., 2007; Nakade et al., 2007; Hirata et al., 2008; Wu et al., 2011; Kasprzak, Adamek, 2020), иммунных клеток (включая мастоциты, лимфоциты, дендрциты и макрофаги) (Singh, Leu, 1990; Singh et al., 1999; Cao et al., 2005; Tsatsanis et al., 2006; Lee et al., 2009; Kiank et al., 2010; Meng et al., 2015a), бокаловидных экзокриноцитов (Castagliuolo et al., 1996; Pfeiffer et al., 2001; Da Silva et al., 2014) и других эпителиоцитов (Aberg et al., 2007; Slominski et al., 2013). В результате существенно изменяются секреторная функция, проницаемость эпителиальной выстилки кишечника, антиэндоксинная толерантность и колонизационная резистентность ЖКТ (Teitelbaum et al., 2008; Yu et al., 2013; Rodiño-Janeiro et al., 2015; Murakami et al., 2017).

CRF и укоротины, по-видимому, стимулируют экспрессию TLR4 (TLR4 – сенсор ЛПС грамотрицательных бактерий) клетками кишечной стенки (Tsatsanis et al., 2006; Chaniotou et al., 2010; Jizhong et al., 2016), снижая толерантность эпителиальных клеток к луминальному эндотоксину (Yu et al., 2013). В условиях стресс-индуцированного микробиологического дисбаланса утрата толерантности эпителиальной выстилки кишечника к эндотоксину усугубляется и поддерживается потерей способности луминального кардиолипина препятствовать связыванию молекул ЛПС с рецепторами TLR4 (Coats et al., 2016; Pizzuto et al., 2019) и блокированием экспрессии щелочной кишечной фосфатазы, обеспечивающей детоксикацию (дефосфорилирование) эндотоксинов грамотрицательных комменсалов (Fawley, Gourlay, 2016; Bilski, 2017; Lallés, 2019).

Эволюционно стресс-реакция ассоциирована с вероятностью разрушения тканей, возникновением болевого синдрома и, естественно, сопровождается активированием эндогенных обезболивающих механизмов (Butler, Finn, 2009; Parikh et al., 2011; Atwal et al., 2020). Именно поэтому солдаты, тяжело раненные во время боя, редко жалуются на боль сразу после ранения (Beecher, 1959). А в качестве главных обезболивающих субстанций при этом предстают эндогенные опиоидные пептиды (Valentino, van Bockstaele, 2015a, 2015b), экспрессия которых нейтрофилами, моноцитами, кишечными нейронами и эндокринными клетками, помимо прочего, стимулируется рецептор-зависимым путем формилпептидами и ЛПС (Ritner et al., 2009; Sauer et al., 2014; Sobczak et al., 2014). Возрастание уровня эндогенных опиатов в биосредах организма, будучи одним из проявлений стресс-реакции, также индуцирует патогенную трансформацию фенотипа комменсалов (Zaborina et al., 2007; Babrowski et al., 2012; Meng et al., 2015b; Wright et al., 2017; Lesouhaitier et al., 2019; Wang et al., 2020). Экзогенные и эндогенные опиоиды не

только способствуют увеличению вирулентности условно-патогенных прокариот, но и индуцируют микробиологический дисбаланс, провоцируют формирование иммунной дисрегуляции и барьерной дисфункции кишечника (Banerjee et al., 2016; Wang et al., 2018; Sharma et al., 2020).

Таким образом, при системном воспалении, других хронических и высокоинтенсивных стресс-индуцирующих состояниях в стенке кишечника формируется локальная самоподдерживающаяся стресс-реализующая система, способствующая транслокации и диссеминации высокопатогенных инфекционных агентов.

ТЕМПЕРАТУРНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ КОММЕНСАЛОВ

Температура тела млекопитающих обычно выше температуры окружающей среды и ее возрастание до 37°C (в совокупности с динамикой других факторов среды вегетирования) детектируется прокариотами как сигнал их пребывания внутри теплокровного организма-хозяина, что требует соответствующих фенотипических изменений. В связи с этим, экспрессия множества генов комменсалов зависит именно от температурного фактора, а бактериальные клетки для обеспечения пластичности фенотипа располагают надежно функционирующей многоуровневой системой термосенсоров (Shapiro, Cowen, 2012; Sengupta, Garrity, 2013). Так, уровень экспрессии по меньшей мере 9% генов *E. coli* при изменении температуры среды обитания на 4–5°C двукратно различается (Gadgil et al., 2005).

На уровне ДНК температура среды вегетирования модулирует направленность (позитивная либо негативная) ориентации и степень суперспирализации бактериальной ДНК. Изменение топологии плазмидной ДНК происходит за счет температурно-зависимой оппозитной активности ДНК-топоизомераз I и II (Drlica, 1992; Tse-Dinh et al., 1997; Dorman C., Dorman M., 2016), что уже само по себе влияет на интенсивность экспрессии генов (Lopez-Garcia, Forterre, 2000; Eriksson et al., 2002; Ye et al., 2006; Chan et al., 2016; Martis et al., 2019).

Кроме того, ассоциированный с суперспирализацией эффект усиливают гистон-подобные нуклеоид-структурирующие белки H-NS (histone-like nucleoid-structuring protein), экспрессируемые грамотрицательными бактериями (рис. 1) (Tendeng, Bertin, 2003; Grainger, 2016; Fitzgerald et al., 2020). Связываясь с богатыми по содержанию АТ-пар локсами петель суперспирализованной ДНК (общий признак промоторов генов (Lucchini et al., 2006; Rajewska et al., 2012)) и образуя олигомеры высшего порядка, H-NS воспрещает тем самым

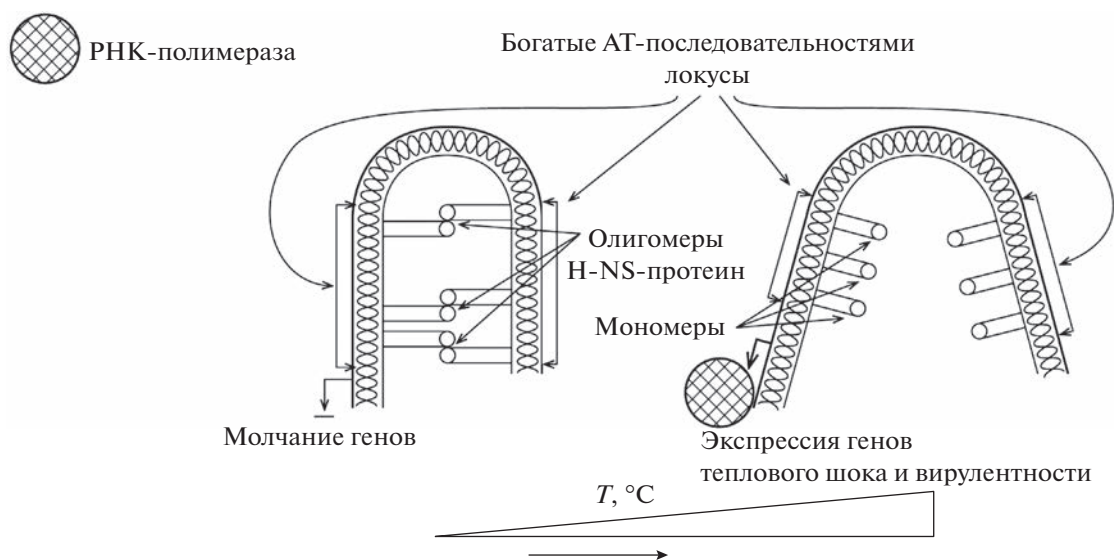


Рис. 1. H-NS-протеин и температурный контроль экспрессии (по: Shapiro, Cowen, 2012).

доступ РНК-полимеразы к промоторам генов (Madrid et al., 2002; Ono et al., 2005; Shahul Hameed et al., 2019). H-NS подавляет экспрессию генов вирулентности грамотрицательных бактерий при температуре среды вегетирования ниже 37°C (Dame et al., 2001; Picker, Wing, 2016; Shahul Hameed et al., 2019).

РНК-термометр — другой тип бактериальных термосенсоров — представляет собой контрольный элемент полимерной цепочки нуклеозидфосфатных звеньев, локализованный в 5'-нетранслируемом регионе мРНК, обеспечивающий реализацию стресс-реакции и экспрессию факторов вирулентности при повышении температуры среды вегетирования условно-патогенных микроорганизмов (рис. 2) (Kortmann, Narberhaus, 2012; Loh et al., 2018; Twittenhoff et al., 2020). Данный контрольный элемент — последовательность Shine-Dalgarno (SD) — сайт связывания молекул мРНК с рибосомами прокариот, расположенный обычно на расстоянии около десяти нуклеотидов от стартового кодона AUG (триплет аденин—урацил—гуанин) (Shine, Dalgarno, 1975; Kapp, Lorsch, 2004; Li et al., 2012). Взаимодействуя с консенсусным локусом другого участка мРНК, последовательность Shine-Dalgarno формирует шпилькообразные структуры (Shapiro, Cowen, 2012), препятствующие взаимодействию с анти-SD рибосомных РНК, и таким образом блокирует трансляцию данной мРНК (Abolbaghaei et al., 2017). Повышение температуры дестабилизирует взаимосвязь SD с консенсусным локусом РНК, что обеспечивает доступность стартового кодона AUG мРНК для 30S- и 50S-субъединиц рибосом и, следовательно, иницирует трансляцию (Kaminishi et al., 2007; Steinmann, Dersch, 2013). Бактериальные РНК-термосенсоры обеспечивают быстрое и надежное реа-

гирование прокариот на изменение температуры среды вегетирования, поскольку процесс адаптивного реагирования не требует участия сигнальных субстанций или синтеза *de novo* каких-либо молекул-посредников.

Динамика температурного фактора влияет и на уровень экспрессии некодирующих регуляторных короткоцепочечных РНК (sRNA) (Hoe et al., 2013; Sy, Tree, 2020), способных связываться с бактериальными мРНК, блокируя их трансляцию и ускоряя деградацию при участии РНК-шаперонов и РНКаз, регулируя таким образом экспрессию множества генов, включая и гены, определяющие патогенность (Fantappie et al., 2009; Pichon et al., 2013; Gonzales Plaza, 2020).

Зависимые от температурного фактора конформационные изменения структуры белковых молекул прокариот наделяют и бактериальные протеины качествами термосенсоров (Eriksson et al., 2002; Quade et al., 2012; Steinmann, Dersch, 2013; Fernandez et al., 2020) — динамика топологии белковых молекул отражается на их функциональной активности и/или устойчивости к воздействию протеиназ (Kamp, Higgins, 2011). Термосенсорными свойствами обладают несколько классов бактериальных белковых молекул: регуляторы транскрипции, киназы и шапероны (Klinkert, Narberhaus, 2009; Schumann, 2012). При температуре среды вегетирования выше 25°C термочувствительные репрессоры транскрипции CtsR *Bacillus subtilis*, Lactococcus lactis (Chastanet et al., 2004; Elsholz et al., 2010), термосенсоры TrpA бактерий рода *Salmonella* (Hurme, 1997; Gal-Mor et al., 2006), RovA бактерий рода *Yersinia* (Herbst et al., 2009; Quade et al., 2012), RheA актиномицета *Streptomyces albus* (Servant et al., 2000), Phr архей вида *Pyrococcus furiosus* (Liu et al., 2007) теряют аффинность к ДНК, что

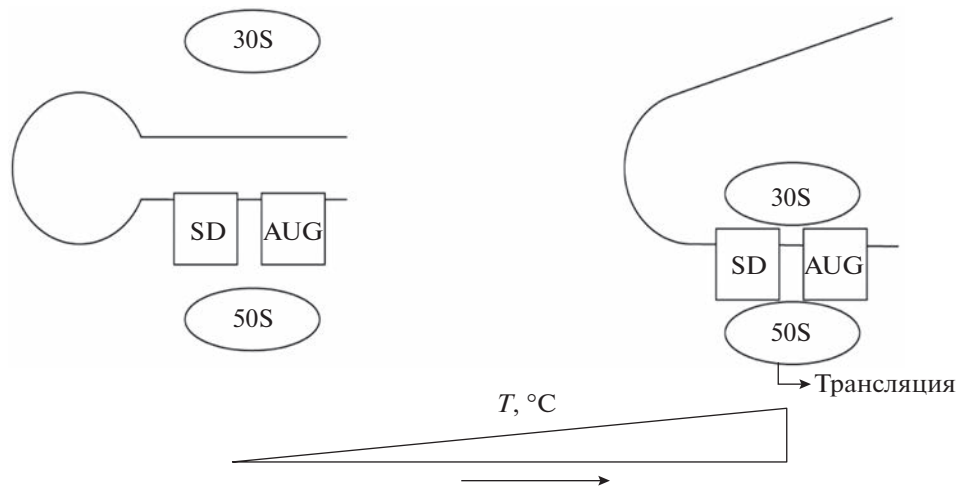


Рис. 2. РНК-термосенсор (по: Shapiro, Cowen, 2012).

приводит к стимуляции экспрессии генов, обеспечивающих колонизацию и вегетирование в микроэкологических нишах теплокровных животных.

Даже фосфолипиды клеточных мембран микроорганизмов, претерпевая динамику биофизических свойств (толщина бислоя, плотность упаковки фосфолипидов, текучесть и кривизна мембраны) под влиянием температурных осцилляций, выполняют роль своеобразного термосенсора (Digel, 2011; de Mendoza, 2014; Saita, de Mendoza, 2015). Основной показатель данного термометра — текучесть липидного бислоя, уменьшающаяся/возрастающая при снижении/увеличении температуры — считается мембраносвязанными гистидиновыми киназами посредством аутофосфорилирования. Активированные киназы гистидина трансдуцируют сигнал, фосфорилируя/дефосфорилируя протеины-регуляторы сигнальных каскадов, что находит отражение в модулировании экспрессии целевых генов (Trajtenberg et al., 2014; Fernandez et al., 2020). Гомеостатирование вязкостных свойств бактериальных фосфолипидных мембран сопряжено с изменениями соотношения остатков ненасыщенных и насыщенных, короткоцепочечных и длинноцепочечных жирных кислот в составе мембранных фосфолипидов (Mansilla et al., 2004; Inda et al., 2014). Изменение уровня экспрессии ациллипид-десатураз (Suzuki et al., 2000), ацилсинтез и ацил-трансфераз (Mansilla et al., 2004; Zhang, Rock, 2008; Li et al., 2012) позволяет прокариотам адаптивно модулировать вязкостные свойства мембран (Hazel, 1997; Matsuno et al., 2009; Mykytczuk et al., 2010; Paulucci et al., 2011).

Механизмы температурной адаптации прокариот часто тесно ассоциированы с регуляцией факторов вирулентности (Gophna, Ron, 2003; Schweizer, Choi, 2011; Kimes et al., 2012; Liu et al., 2015). Фактор транскрипции RpoH (сигма 32) *E. coli* и его гомологи (альтернативные сигма-факторы) у

других грамотрицательных бактерий, находясь под многоуровневым контролем, модулируют транскрипционную активность множества генов, обеспечивающих формирование патогенного либо непатогенного фенотипа и температурную адаптацию (Nakahigashi et al., 1995; Delory et al., 2006; Binder et al., 2016; Roncarati, Scarlato, 2017). Сигма-фактор RpoH и альтернативные сигма-факторы, обеспечивая специфичность распознавания промоутеров ДНК-зависимых РНК-полимераз, активируют экспрессию генов вирулентности, обеспечивают формирование максимально патогенного фенотипа прокариот (Parsot, Mekalanos, 1990; Dobrindt, Hacker, 2001; Kazmierczak et al., 2005; Slamti et al., 2007).

Регуляция транскрипционной активности генов вирулентности грамположительных бактерий также зависит от температурного фактора (теплового стресса), и максимально патогенный фенотип данных прокариот также ассоциирован с лихорадочным состоянием организма-хозяина (Chan, Foster, 1998; Bischoff et al., 2001; Chastanet et al., 2003; Elsholz et al., 2010; de Oliveira et al., 2011).

В качестве иллюстрации к вышеизложенному можно привести два примера:

— для тяжелых форм малярии характерно частое обнаружение грамотрицательных бактериальных гемокультур, что может манифестировать в форме тяжелого сепсиса, вследствие чего многие специалисты, помимо антималярийных препаратов, рекомендуют назначать и конвенциональные антибиотики с самого начала лечения таких форм малярии (Nadjm et al., 2010; Nyein et al., 2016; Njim et al., 2018; Phu et al., 2020);

— до 20% представителей человеческой популяции составляют носители менингококка *Neisseria meningitidis* (Stephens et al., 2007; Christensen et al., 2010), который при лихорадочных состояниях начинает экспрессировать патогенный фенотип (Loh et al., 2013, 2016), что может быть приня-

то в качестве объяснения возникновения вспышек менингита на фоне сезонных эпидемий гриппа (Cartwright et al., 1991; Jacobs et al., 2014; Salomon et al., 2020).

С динамикой температурного фактора связана транслокация через барьеры и грибковых патогенов, в частности *Candida albicans* (Delaloye, Calandra, 2014). Экспрессия вирулентного фенотипа у данного грибка стимулируется повышенной температурой при системной воспалительной реакции (Nicholls et al., 2011; Veri et al., 2018; Mba, Nweze, 2020).

Таким образом, можно констатировать, что в процессе эволюции/коэволюции микроорганизмы-комменсалы (прокариоты и эукариоты) выработали однотипные стратегии выживания и механизмы температурной адаптации, позволяющие им экспрессировать максимально патогенный фенотип при лихорадочных состояниях организма-хозяина.

ДОСТУПНОСТЬ ПИЩЕВЫХ РЕСУРСОВ И ВИРУЛЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

Голодание и вирулентность комменсалов ЖКТ. Симбионтная микрофлора кишечника самым непосредственным образом участвует в формировании и поддержании барьерной целостности/состоятельности слизистой оболочки кишечника (Shanahan, 2002; Manning, Gibson, 2004; Backhed et al., 2005; Boleij, Tjalsma, 2012; Bland, 2016; Scott et al., 2020; Paone, Cani, 2020). Представители резидентной микрофлоры ЖКТ функционируют в режиме облигатного мутуалистического метаболизма (Fischbach, Sonnenburg, 2011; Morris et al., 2013; Pande, Kost, 2017; Henriques et al., 2020; Goyal et al., 2021) и обеспечивают антагонистические взаимодействия с нерезидентными микроорганизмами для обеспечения колонизационной резистентности. Они представляют собой естественный барьер против инфекционных патогенов (Stecher, Hardt, 2008; Kelly et al., 2015; Bäuml, Sperando, 2016; Libertucci, Young, 2019). Вместе с тем тесная и облигатная метаболическая и функциональная коллаборация/кооперация представителей индигенного симбионтного микробиома предопределяет высокую чувствительность микробиоты ЖКТ к возмущающим воздействиям (в том числе к переменам в диетических предпочтениях) (David et al., 2014; Dahl et al., 2020) и, особенно, к голоданию (Kamada et al., 2013; Sundberg et al., 2014). Доступность пищевых источников углерода и азота может определять инвазивность и вирулентность грибка *Aspergillus fumigatus* (Ries et al., 2019), *Candida albicans* (Ene et al., 2012). Формирование дисбиотического состояния сопровождается утратой колонизационной резистентности, то есть приводит к становлению патобиома (Kamada et al., 2013; Alverdy, Krezalek, 2017). Поэтому профилак-

ти/купирование микрорекологического дисбаланса при критических состояниях – важнейшее направление в терапии угрожающих жизни состояний, а раннее энтеральное питание – нутритивная терапия первой линии (Heyland et al., 2003; McClave et al., 2016; Nakayama et al., 2020).

Относительно нутритивной поддержки пациентов при угрожающих жизни состояниях среди врачей бытует два диаметрально противоположных мнения: “голод, холод, покой” и “полное восполнение энерготрат” парентеральным или энтеральным путем, что, по-видимому, в какой-то степени отражает историческую ретроспективу и продолжающуюся дискуссию по этой проблеме среди профильных специалистов (Marik, 2014; Elke, Heyland, 2015; Miller et al., 2016; Koontalay et al., 2020). Мы полагаем, что нутритивная поддержка в начальный период угрожающих жизни состояний (первые несколько суток) призвана обеспечить не столько трофический гомеостаз организма пациента (даже в условиях гиперметаболизма), сколько обеспечить трофику симбионтного кишечного микробиома (Чепур и др., 2020).

При таком целеполагании альтернативы энтеральному питанию нет, но существуют противопоказания (Лейдерман, 2005; Пасечник, 2020; Seron-Arbeloa et al., 2013; Bajwa, Gupta, 2013): обширные повреждения кишечника, кишечная непроходимость, продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение, выраженная гемодинамическая нестабильность, тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, фульминантная форма панкреонекроза, непереносимость компонентов питательной смеси.

Раннее энтеральное питание, не оказывая негативных последствий, способствует сохранению барьерной функции слизистой оболочки кишечника (Hernandez et al., 1999; Omura et al., 2000; Schorghuber, Fruhwald, 2018; Fukatsu, 2019), сокращению длительности искусственной вентиляции легких и сроков пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии, увеличению вероятности благоприятного исхода (Marik, Zaloga, 2001; Elke et al., 2013; Srinivasan et al., 2020). Предполагают, что существуют временные рамки (окно) терапевтической эффективности начала энтерального питания продолжительностью от 24 до 72 ч с момента манифестации критического состояния (Doig et al., 2009; Shankar et al., 2015; Miller et al., 2016), и поэтому ранняя энтеральная нутритивная поддержка признана стандартом терапии критических состояний и рассматривается в качестве первичного, а не поддерживающего лечебного мероприятия (Fremont, Rice, 2015; Wilson, Turro, 2016; Singer et al., 2019). Даже частичное (20%), но своевременно проводимое, энтеральное питание на фоне парентеральной нутритивной поддержки

обеспечивает сохранение барьерной функции слизистой оболочки кишечника и кишечной микробиоты (Wan et al., 2015). В качестве значимого пищевого фактора, способствующего сохранению/восстановлению симбионтного микробиома ЖКТ и барьерной функции кишечника в условиях угрожающих жизни состояний, в настоящее время рассматривают β -глюканы (пищевые волокна) (Keshavarzian et al., 2001; Shen et al., 2012; Arena et al., 2015; Raa, 2015; Lee et al., 2016; Wang et al., 2016).

Доступность ионов железа и вирулентность комменсалов. Концентрация ионов железа в кишечном содержимом при критических состояниях возрастает вследствие резкого стимулирования экспрессии гепцидина провоспалительными цитокинами (IL-1 α , IL-6) (Nemeth et al., 2004; Lee et al., 2005; Anderson, Frazer, 2017) и подавления транспортной функции ферропортина (IREG1) цитокином TNF- α (Haftah et al., 2006), что снижает абсорбцию ионов железа из просвета кишечника (Haftah et al., 2006; Mena et al., 2007; Collins et al., 2008). Увеличение уровня ионов железа в кишечном содержимом стимулирует рост патогенной/условно-патогенной микрофлоры кишечного микробиома (Kortman et al., 2012, 2014; Cross et al., 2015; Seyoum et al., 2021).

Исходя из понимания патогенетической роли панкреатических протеиназ в формировании барьерной дисфункции слизистой оболочки кишечника (Caputo et al., 2007; Chang et al., 2012a, 2012b; Kistler et al., 2012; Altshuler et al., 2016) и ассоциированного с уровнем ионов железа возрастанием вирулентности кишечных комменсалов при угрожающих жизни состояниях представляется целесообразным пероральное назначение эмксипина сукцината (мексидола), обладающего способностью ингибировать сериновые протеиназы (Золотов и др., 1989; Васильев и др., 2003; Ходос, 2014) и хелатировать ионы железа с высокой степенью аффинности (Андрусишина и др., 2014). Эти свойства определяют антибактериальные эффекты препарата в отношении патогенной/условно-патогенной микрофлоры кишечника (Колесова, Уханова, 1999; Важничая и др., 2019).

Доступность фосфат-аниона и вирулентность комменсалов. В условиях дефицита неорганического фосфата в среде вегетирования условно-патогенные прокариоты и эукариоты начинают экспрессировать патогенный фенотип (Lamarche et al., 2008; Chekabab et al., 2014; Santos-Beneit, 2015; Ikeh et al., 2017). Поэтому поддержание необходимого уровня неорганического фосфата в кишечном содержимом можно рассматривать в качестве новой стратегии управления фенотипом условно-патогенных микроорганизмов кишечного микробиома (Long et al., 2008; Meng et al., 2020). И одним из направлений реализации данной стратегии может быть энтеральное назначение щелоч-

ной кишечной фосфатазы, экспрессия которой при пищевой депривации и других стресс-ассоциированных состояниях резко подавлена (Goldberg et al., 2008; Namarneh et al., 2014). Поступление в кишечник щелочной фосфатазы в составе рецептур энтерального питания не только восстанавливает уровень неорганического фосфата в кишечном содержимом, но и снижает выраженность воспалительной реакции и эндотоксикоза, стимулирует процессы восстановления/поддержания барьерной функции слизистой оболочки кишечника и эубиоза (Malo et al., 2010, 2014; Rentea et al., 2012; Lallés, 2014; Kuhl et al., 2020; Singh et al., 2020). Следует заметить, что экспрессию щелочной кишечной фосфатазы стимулируют витамины К (К₁ и К₂) (Haraikawa et al., 2011; Noda et al., 2016). Витамин К синтезирует симбионтная микрофлора, и его дефицит замечен, преимущественно, при дисбиотических состояниях (Sogabe et al., 2007).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирулентность — динамичный показатель фенотипической выраженности генетически детерминированного патогенного потенциала конкретного штамма микроорганизма относительно восприимчивого организма вида-хозяина. Экспрессия факторов патогенности обременительна для микроорганизмов в плане расходования энергии и пластических ресурсов (Kitamoto et al., 2016). Издержки поддержания вирулентности помогают понять, почему среди огромного разнообразия микроорганизмов в природе (оценочно — 1×10^{12} видов (Locey, Lennon, 2016)), лишь немногие из них (известно около 1400 (Microbiology..., 2011)) способны вызывать инфекции у человека — патогенам, чтобы максимизировать приспособленность к условиям среды обитания, необходимо надлежащим образом регулировать профиль экспрессии генов.

В 1960-е гг. академик П.К. Анохин сформулировал концепцию опережающего отражения действительности как главной формы адаптивной деятельности головного мозга (Анохин, 1962, 1970). Изначально опережающее отражение действительности рассматривали как характерную черту сложно организованных живых систем, как основную форму их приспособления к закономерно изменяющимся условиям среды обитания. Однако отражение — всеобщее свойство материи — способность объектов при взаимодействии претерпевать характеризующие их изменения. Опережающее отражение действительности — основная форма адаптивных реакций всякой живой материи, в том числе и прокариот. Экстремальные изменения условий среды обитания в микроразмерной экологической нише (динамика температурного фактора, уровня гормонов, факторов иммунного реагирования, доступности нутриентов), по нашему мнению, могут нести условно-патогенной микрофлоре

разных биотопов сигналы крайнего физиологического неблагополучия макроорганизма, знаки его вероятной скорой гибели, то есть информацию о скором разрушении среды обитания. И это — основная причина упреждающего изменения фенотипа условно-патогенных комменсалов. Включая генетические программы, обеспечивающие экспрессию максимально патогенного фенотипа и достигая таким образом увеличение биомассы и максимальной диссеминации по биологическим средам макроорганизма (провоцируя/ускоряя гибель последнего), комменсалы увеличивают вероятность собственной трансмиссии к другому организму-хозяину, то есть увеличивают вероятность своего видового выживания (после гибели организма-хозяина). Это — “бунт” комменсалов (трансформация симбионтного микробиома в патобиом) во имя их видового выживания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андрусишина И.Н., Важничая Е.М., Донченко Е.А. и др. Средство для лечения перегрузки организма железом или гемахроматоза: патент RU2557959C1. Оpub. 27.07.2015. Бюл. № 21.
- Анохин П.К. Опережающее отражение действительности // Вопр. философии. 1962. № 7. С. 97–111.
- Анохин П.К. Теория отражения и современная наука о мозге. М.: Знание, 1970. 44 с.
- Бакулина Л.С., Литвиненко И.В., Накатис А.Я. и др. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле. Монография в 3 ч. Ч. 3. Концепция патогенеза сепсиса и терапевтической стратегии профилактики/лечения септических состояний / Ред. Н.Н. Плужников, С.В. Чепур, О.Г. Хурцилава. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. 272 с.
- Важничая Е.М., Боброва Н.А., Девяткина Т.А. и др. Влияние эмоксипина и мексидола на развитие культур эталонных штаммов микроорганизмов и их чувствительность к антимикробным средствам // Эксперим. и клин. фармакол. 2019. Т. 82 (2). С. 16–20.
- Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Колесова О.Е., Якушин В.И. Клиническая эффективность мексидола при лечении острых хирургических заболеваний. URL: <https://medi.ru/info/3024>. Доступ 19.12.2022.
- Золотов Н.Н., Смирнов Л.Д., Кузьмина В.И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов // Хим.-фарм. журн. 1989. Т. 23 (2). С. 133–135.
- Колесова О.Е., Уханова Т.Ю. Антибактериальное средство: патент RU2157686C1. Оpub. 20.10.2000. Бюл. № 29.
- Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // Интенсив. тер. 2005. Т. 14 (1). С. 44–50.
- Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор) // Общая реаниматол. 2020. Т. 16 (4). С. 40–59.
- Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В. и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2022. Т. 19 (2). С. 142–162.
- Ходос О.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и морфолиний 3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоацетат: влияние на протеолиз в сыворотке крови крыс // Фундам. исслед. 2014. № 5 (Ч. 6). С. 1229–1332.
- Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В. и др. Купирование микрoэкологического дисбаланса и барьерной дисфункции слизистой оболочки кишечника в терапевтической стратегии при угрожающих жизни состояниях // Общ. клин. фармакол. и лекар. терапии. 2020. Т. 16 (3). С. 197–212.
- Aberg K.M., Radek K.A., Choi E.H. et al. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice // J. Clin. Invest. 2007. V. 117 (11). P. 3339–3349.
- Abolbaghaei A., Silke J.R., Xia X. How changes in anti-SD sequences would affect SD sequences in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* // G3. 2017. V. 7 (5). P. 1607–1615.
- Achour L., Nancey S., Moussata D. et al. Faecal bacterial mass and energetic losses in healthy humans and patients with a short bowel syndrome // Eur. J. Clin. Nutr. 2007. V. 61 (2). P. 233–238.
- Agans R., Gordon A., Kramer D.L. et al. Dietary fatty acids sustain the growth of the human gut microbiota // Appl. Environ. Microbiol. 2018. V. 84 (21). Art. e01525-18.
- Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine // Immunology. 2020. V. 159 (1). P. 4–14.
- Ahlman H., Bhargava H.N., Dahlstrom A. et al. On the presence of serotonin in the gut lumen and possible release mechanisms // Acta Physiol. Scand. 1981. V. 112 (3). P. 263–269.
- Almeida A., Mitchell A.L., Boland M. et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota // Nature. 2019. V. 568 (7753). P. 499–504.
- Altshuler A.E., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Autodigestion: proteolytic degradation and multiple organ failure in shock // Shock. 2016. V. 45 (5). P. 483–489.
- Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis // Crit. Care Med. 2017. V. 45 (2). P. 337–347.
- Alverdy J., Holbrook C., Rocha F. et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for *in vivo* virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa* // Ann. Surg. 2000. V. 232 (4). P. 480–489.
- Ambrosini Y.M., Borchering D., Kanthasamy A. et al. The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: a review // Front. Aging Neurosci. 2019. V. 11. Art. 130.

- Amedei A., Morbidelli L. Circulating metabolites originating from gut microbiota control endothelial cell function // *Molecules*. 2019. V. 24 (2). Art. 3992.
- Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. V. 106. Suppl. 6. P. 1559S–1566S.
- Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* 2008. V. 14 (19). P. 1882–1886.
- Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. Art. 70.
- Annane D., Maxime V., Ibrahim F. et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 174 (12). P. 1319–1326.
- Arena M.P., Caggianiello G., Fiocco D. et al. Barley β -glucans-containing food enhances probiotic performances of beneficial bacteria // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15 (2). P. 3025–3039.
- D'Argenio V., Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status // *Clin. Chim. Acta.* 2015. V. 451. Pt A. P. 97–102.
- Armando I., Lemoine A.P., Segura E.T., Barontini M.B. The stress-induced reduction in monoamine oxidase (MAO) A activity is reversed by benzodiazepines: role of peripheral benzodiazepine receptors // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993. V. 13 (6). P. 593–600.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011. V. 473 (7346). P. 174–180.
- Ataka K., Kuge T., Fujino K. et al. Wood creosote prevents CRF-induced motility via 5-HT₃ receptors in proximal and 5-HT₄ receptors in distal colon in rats // *Auton. Neurosci.* 2007. V. 133 (2). P. 136–145.
- Atwal N., Winters L., Vaughan C.W. Endogenous cannabinoid modulation of restrain stress-induced analgesia in thermal nociception // *J. Neurochem.* 2020. V. 152 (1). P. 92–102.
- Babrowski T., Holbrook C., Moss J. et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration // *Ann. Surg.* 2012. V. 255 (2). P. 386–393.
- Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. V. 307 (5717). P. 1915–1920.
- Bajwa S.J., Gupta S. Controversies, principles and essentials of enteral and parenteral nutrition in critically ill patients // *J. Med. Nutr. Nutraceut.* 2013. V. 2 (2). P. 77–83.
- Banerjee S., Sindberg G., Wang F. et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation // *Mucosal. Immunol.* 2016. V. 9 (6). P. 1418–1428.
- Banks W.A., Robinson S.M. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier // *Brain Behav. Immun.* 2009. V. 24 (1). P. 102–109.
- Baquero F., Nombela C. The microbiome as a human organ // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. V. 18. Suppl. 4. P. 2–4.
- Bäumler A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut // *Nature*. 2016. V. 545 (7610). P. 85–93.
- Bearson B.L. Molecular profiling: catecholamine modulation of gene expression in *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica* serovar typhimurium // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 874. P. 167–182.
- Beecher H.K. Generalization from pain of various types and diverse origin // *Science*. 1959. V. 130 (3370). P. 267–268.
- Belay T., Sonnenfeld G. Differential effects of catecholamines on *in vitro* growth of pathogenic bacteria // *Life Sci.* 2002. V. 71 (4). P. 447–456.
- Bellali S., Lagier J.C., Raoult D., Bou Khalil J. Among live and dead bacteria, the optimization of sample collection and processing remains essential in recovering gut microbiota components // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. Art. 1606.
- Berdy B., Spoering A.L., Ling L.I., Epstein S.S. *In situ* cultivation of previously uncultivable microorganisms using the ichip // *Nat. Protoc.* 2017. V. 12 (10). P. 2232–2242.
- Bergers G., Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance // *Neuro-Oncol.* 2005. V. 7 (4). P. 452–464.
- Biagi E., Candela M., Turroni S. et al. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity // *Pharmacol. Res.* 2013. V. 69 (1). P. 11–20.
- Biagi E., Zama D., Nastasi C. et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT // *Bone Marr. Transplant.* 2015. V. 50 (7). P. 992–998.
- Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. The role of intestinal alkaline phosphatase in inflammatory disorders of gastrointestinal tract // *Mediat. Inflamm.* 2017. V. 2017. Art. 9074601.
- Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety – insights from human genetic studies // *Mol. Psych.* 2010. V. 15 (6). P. 574–588.
- Binder S.C., Eckweiler D., Schulz S. et al. Functional modules of sigma factor regulons guarantee adaptability and evolvability // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Art. 22212.
- Bischoff M., Entenza J.M., Giachino P. Influence of a functional sigB operon on the global regulators sar and agr in *Staphylococcus aureus* // *J. Bacteriol.* 2001. V. 183 (17). P. 5171–5179.
- Bland J. The gut mucosal firewall and functional medicine // *Integr. Med.* 2016. V. 15 (4). P. 19–22.
- Bodor A., Bounedjoum N., Vincze G.E. et al. Challenges of unculturable bacteria: environmental perspectives // *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* 2020. V. 19 (1). P. 1–22.
- Boleij A., Tjalsma H. Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2012. V. 87 (3). P. 701–730.
- Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine // *Nat. Immunol.* 2013. V. 14 (7). P. 660–667.
- Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O. et al. Culturing of “unculturable” human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation // *Nature*. 2016. V. 533 (7604). P. 543–546.
- Busnelli M., Mqanzini S., Chiesa G. The gut microbiota affects host pathophysiology as an endocrine organ: a focus on cardiovascular disease // *Nutrients*. 2019. V. 12 (1). Art. 79.
- Butler R.K., Finn D.P. Stress-induced analgesia // *Prog. Neurobiol.* 2009. V. 88 (3). P. 184–202.
- Cambrone M., Nilly F., Mesguida O. et al. Influence of catecholamines (epinephrine/norepinephrine) on biofilm formation and adhesion in pathogenic and probiotic strains of *Enterococcus faecalis* // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. Art. 1501.

- Cao J., Papadopoulou N., Kempuraj D. et al. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor // *J. Immunol.* 2005. V. 174 (12). P. 7665–7675.
- Caputo F.J., Rupani B., Watkins A.C. et al. Pancreatic duct ligation abrogates the trauma hemorrhage-induced gut barrier failure and the subsequent production of biologically active intestinal lymph // *Shock.* 2007. V. 28 (4). P. 441–446.
- Cartwright K.A., Jones D.M., Smith A.J. et al. Influenza A and meningococcal disease // *Lancet.* 1991. V. 338 (8766). P. 554–557.
- Castagliuolo I., Lamont J.T., Qiu B. et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cells // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271 (5). P. G884–G892.
- Cerqueira F.M., Photenhauer A.L., Pollet R.M. et al. Starch digestion by gut bacteria: crowdsourcing for carbs // *Trends Microbiol.* 2020. V. 28 (2). P. 95–108.
- Chan K.G., Priya K., Chang C.Y. et al. Transcriptome analysis of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 grown at both body and elevated temperatures // *Peer J.* 2016. V. 4. Art. e2223.
- Chan P.F., Foster S.J. Role of SarA in virulence determinant production and environmental signal transduction in *Staphylococcus aureus* // *J. Bacteriol.* 1998. V. 180 (23). P. 6232–6241.
- Chang M., Alsaigh T., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine // *PLoS One.* 2012a. V. 7 (6). Art. e40087.
- Chang M., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into intestinal wall // *Shock.* 2012b. V. 37 (3). P. 297–305.
- Chaniotou Z., Giannogonas P., Theoharis S. et al. Corticotropin-releasing factor regulates TLR4 expression in the colon and protects mice from colitis // *Gastroenterology.* 2010. V. 139 (6). P. 2083–2092.
- Chastanet A., Fert J., Msadek T. Comparative genomics reveal novel heat shock regulatory mechanisms in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria // *Mol. Microbiol.* 2003. V. 47 (4). P. 1061–1073.
- Chastanet A., Derre I., Nair S., Msadek T. *clpB*, a novel member of the *Listeria monocytogenes* CtsR regulon, is involved in virulence but not in general stress tolerance // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186 (4). P. 1165–1174.
- Chatoo M., Li Y., Ma Z. et al. Involvement of corticotropin-releasing factor and receptors in immune cells in irritable bowel syndrome // *Front. Endocrinol.* 2018. V. 9. Art. 21.
- Chekabab S.M., Harel J., Dozois C.M. Interplay between genetic regulation of phosphate homeostasis and bacterial virulence // *Virulence.* 2014. V. 5 (8). P. 786–793.
- Cheng S.Y., Serova L.I., Sabban E.L. Immobilization stress elevates intron-containing transcripts for tyrosine hydroxylase in rat superior cervical ganglia indicating transcriptional activation // *Stress.* 2009. V. 12 (6). P. 544–548.
- Christensen H., May M., Bowen L. et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2010. V. 10 (12). P. 853–861.
- Chrousos G.P. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917 (1). P. 38–67.
- Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Mol. Endocrinol.* 2014. V. 28 (8). P. 1221–1238.
- Coats S.R., Hashim A., Paramonov N.A. Cardiolipins act as a selective barrier to Toll-like receptor 4 activation in the intestine // *Appl. Environ. Microbiol.* 2016. V. 82 (14). P. 4264–4278.
- Cogan T.A., Thomas A.O., Rees L.E. et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni* // *Gut.* 2007. V. 56 (8). P. 1060–1065.
- Cole R.I., Sawchenko P.E. Neurotransmitter regulation of cellular activation and neuropeptide gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neurosci.* 2002. V. 22 (3). P. 959–969.
- Collins J.F., Wessling-Resnick M., Knutson M.D. Hecpeidin regulation of iron transport // *J. Nutr.* 2008. V. 138 (11). P. 2284–2288.
- Cooper E.V. Gas-gangrene following injection of adrenaline // *Lancet.* 1946. V. 247 (6396). P. 459–461.
- Costa M., Brookes S.J., Hennig G.W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system // *Gut.* 2000. V. 47 Suppl. IV. P. iv15–iv19.
- Cross J.H., Bradbury R.S., Fulford A.J. et al. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 16670.
- Cryan J.F., O'Mahony S.M. The microbiome–gut–brain axis: from bowel to behavior // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. V. 23 (3). P. 187–192.
- Dahl W.J., Rivero Mendoza D., Lambert J.M. Diet, nutrients and the microbiome // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2020. V. 171. P. 237–263.
- Dame R.T., Wyman C., Goosen N. Structural basis for preferential binding of H-NS to curved DNA // *Biochimie.* 2001. V. 83 (2). P. 231–234.
- Da Silva S., Robbe-Masselot C., Ait-Belgnaoui A. et al. Stress disrupts mucus barrier in rat via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. V. 307 (4). P. G420–G429.
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. V. 505 (7484). P. 559–563.
- Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient // *Virulence.* 2014. V. 5 (1). P. 161–169.
- Delory M., Hallez R., Letesson J.-J., De Bolle X. An RpoH-like heat shock sigma factor is involved in stress response and virulence in *Brucella melitensis* 16M // *J. Bacteriol.* 2006. V. 188 (21). P. 7707–7710.
- DeMorrow S. Role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19 (4). Art. 986.
- Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease // *Nature.* 2007. V. 449 (7164). P. 811–818.
- Deussing J.M., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response // *Physiol. Rev.* 2018. V. 98 (4). P. 2225–2286.
- Dickson R.P. The microbiome and critical illness // *Lancet Respir. Med.* 2016. V. 4 (1). P. 59–72.

- Dieterich K.D., Lehnert H., De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors: an overview // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1997. V. 105 (2). P. 65–82.
- Dieter R. The human superorganism: how the microbiome is revolutionizing the pursuit of a healthy life. N.Y.: Penguin Random House, 2016. 341 p.
- Digel I. Primary thermosensory events in cells // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 704. P. 451–468.
- Dobrindt U., Hacker J. Regulation of tRNA^{Leu}-encoding gene *leuX* that is associated with a pathogenicity island in the uropathogenic *Escherichia coli* strain 536 // *Mol. Genet. Genom.* 2001. V. 265 (5). P. 895–904.
- Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F. et al. Early enteral nutrition, provide within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Intens. Care Med.* 2009. V. 35 (12). P. 2018–2027.
- Dorman C.J., Dorman M.J. DNA supercoiling is a fundamental regulatory principle in the control of bacterial gene expression // *Biophys. Rev.* 2016. V. 8. P. 209–220.
- Dowd S.E. *Escherichia coli* 0157:H7 gene expression in the presence of catecholamine norepinephrine // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. V. 273 (2). P. 214–223.
- Drlica K. Control of bacterial DNA supercoiling // *Mol. Microbiol.* 1992. V. 6 (4). P. 425–433.
- Ducarmon Q.R., Zwitterink R.D., Hornung B.V.H. et al. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019. V. 83 (3). Art. e00007-19.
- Dunn A.J. Cytokine activation of the HPA axis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 17. P. 608–617.
- Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry // *Clin. Neurosci. Res.* 2006. V. 6 (1–2). P. 52–68.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. V. 308 (5728). P. 1635–1638.
- Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al. Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of swine // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 268 (4 (Pt 1)). P. G641–G649.
- Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans // *J. Neurochem.* 1996. V. 66 (4). P. 1565–1573.
- Elke G., Heyland D.K. Enteral nutrition in critically ill septic patients – less or more? // *J. Parenter. Ent. Nutr.* 2015. V. 39 (2). P. 140–142.
- Elke G., Kuhnt E., Ragaller M. et al. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2013. V. 108 (3). P. 223–233.
- Elsholz A.K., Michalik S., Zuhlke D. et al. CtsR, the gram-positive master regulator of protein quality control, feels the heat // *EMBO J.* 2010. V. 29 (21). P. 3621–3629.
- Ene I.V., Adya A.K., Wehmeier S. et al. Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance and virulence in a fungal pathogen // *Cell Microbiol.* 2012. V. 14 (9). P. 1319–1335.
- Eriksson S., Hurme R., Rhen M. Low-temperature sensors in bacteria // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2002. V. 357 (1423). P. 887–893.
- Evans D.G., Miles A.A., Niven J.S. The enhancement of bacterial infections by adrenaline // *Br. J. Exp. Pathol.* 1948. V. 29 (1). P. 20–39.
- Evans J.M., Morris L.S., Marchesi J.R. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host // *J. Endocrinol.* 2013. V. 218 (3). P. R37–R47.
- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease // *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. V. 19 (1). P. 55–71.
- Fantappie L., Metruccio M.M., Seib K.L. et al. The RNA chaperone Hfq is involved in stress response and virulence in *Nisseria meningitidis* and is a pleiotropic regulator of protein expression // *Infect. Immun.* 2009. V. 77 (5). P. 1842–1853.
- Fawley J., Gourlay D. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease // *J. Surg. Res.* 2016. V. 202 (1). P. 225–234.
- Felix K.M., Tahsin S., Wu H.J. Host-microbiota interplay in mediating immune disorders // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018. V. 1417 (1). P. 57–70.
- Fernandez P., Diaz A.R., Re M.F. et al. Identification of novel thermosensors in gram-positive pathogens // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. Art. 592747.
- Fischbach M.A., Sonnenburg J.L. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut // *Cell Host Microbe*. 2011. 10 (4). P. 336–347.
- Fitzgerald S., Kary S.C., Alshabib E.Y. et al. Redefining the H-Ns protein family: a diversity of specialized core and accessory forms exhibit hierarchical transcriptional network integration // *Nucl. Acids Res.* 2020. V. 48 (18). P. 10184–10198.
- Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H. et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut // *Gut Microbes*. 2012. V. 3 (4). P. 289–306.
- Free C.A., Paik V.S. Adrenal steroidogenic actions of cyclic nucleotide derivatives in the rat // *Endocrinology*. 1977. V. 100 (5). P. 1287–1293.
- Freestone P.P.E. Communication between bacteria and their hosts // *Scientifica*. 2013. V. 2013. Art. 361073.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Williams P.H., Lyte M. Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers // *FEMS Microbiol. Lett.* 1999. V. 172 (1). P. 53–60.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Lyte M. Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007a. V. 269 (2). P. 221–228.
- Freestone P.P.E., Walton N.J., Haigh R.D., Lyte M. Influence of dietary catechols on the growth of enteropathogenic bacteria // *Int. J. Food Microbiol.* 2007b. V. 119 (3). P. 159–169.
- Freestone P.P.E., Sandrini S.M., Haigh R.D., Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection // *Trends Microbiol.* 2008. V. 16 (2). P. 55–64.
- Fremont R.D., Rice T.W. Pros and cons of feeding the septic intensive care unit patient // *Nutr. Clin. Pract.* 2015. V. 30 (3). P. 344–350.
- Fukatsu K. Role of nutrition in gastroenterological surgery // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2019. V. 3 (2). P. 160–168.
- Gadgil M., Kapur V., Hu W.-S. Transcriptional response of *Escherichia coli* to temperature shift // *Biotechnol. Prog.* 2005. V. 21 (3). P. 689–699.
- Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // *Sci. Transl. Med.* 2012. V. 4 (132). Art. 132ra52.
- Gal-Mor O., Valdez Y., Finlay B.B. The temperature-sensing protein TlpA is repressed by PhoP and dispensable for

- virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in mice // *Microb. Infect.* 2006. V. 8 (8). P. 2154–2162.
- Gavrilovic L., Spasojevic N., Dronjak S. Psychosocial stress-related changes in gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of adult rats // *Auton. Neurosci.* 2009. V. 150 (1–2). P. 144–146.
- Goldberg R.F., Austen W.G., Zhang X. et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *PNAS USA*. 2008. V. 105 (9). P. 3551–3556.
- Gonzales Plaza J.J. Small RNAs as fundamental players in the transference of information during bacterial infectious diseases // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. Art. 101.
- Gophna U., Ron E.Z. Virulence and the heat shock response // *Int. J. Med. Microbiol.* 2003. V. 292 (7–8). P. 453–461.
- Goyal A., Wang T., Dubinkina V., Maslov S. Ecology-guided prediction of cross-feeding interactions in the humangut microbiome // *Nat. Commun.* 2021. V. 12 (1). Art. 1335.
- Grainger D.C. Structure and function of bacterial H-NS protein // *Biochem. Soc. Trans.* 2016. V. 44 (6). P. 1561–1569.
- Haftiah A.H., Sharma N., Brookes M.J. et al. Tumor necrosis factor alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice // *Biochem. J.* 2006. V. 397 (1). P. 61–67.
- Hamarneh S.R., Mohamed M.M., Economopoulos K.P. et al. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement // *Ann. Surg.* 2014. V. 260 (4). P. 706–714.
- Han S.J., Kim M., D'Agati V.D., Lee H.T. Norepinephrine released by intestinal Paneth cells exacerbates ischemic AKI // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020. V. 318 (1). P. F260–F272.
- Haraikawa M., Sogabe N., Tanabe R. et al. Vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) induces intestinal alkaline phosphatase gene expression // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2011. V. 57 (4). P. 274–279.
- Hatherill M., Tibby S.M., Hilliard T. et al. Adrenal insufficiency in septic shock // *Arch. Dis. Child.* 1999. V. 80 (1). P. 51–55.
- Hauger R.L., Grigoriadis D.E., Dallman M.F. et al. International Union of Pharmacology. XXXVI. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands // *Pharmacol. Rev.* 2003. V. 55 (1). P. 21–26.
- Hazel J.R. Thermal adaptation in biological membranes: is homeoviscous adaptation the explanation // *Annu. Rev. Physiol.* 1995. V. 57. P. 19–42.
- Hegde M., Wood T.K., Jayaraman A. The neuroendocrine hormone norepinephrine increases *Pseudomonas aeruginosa* PA14 virulence through the las quorum-sensing pathway // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2009. V. 84 (4). P. 763–776.
- Henriques S.F., Dhaken D.B., Serra L. et al. Metabolic cross-feeding in imbalanced diets allows gut microbes to improve reproduction and alter host behavior // *Nat. Commun.* 2020. V. 11 (1). Art. 4236.
- Herbst K., Bujara M., Heroven A.K. et al. Intrinsic thermal sensing controls proteolysis of *Yersinia* regulator RovA // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5 (5). Art. e1000435.
- Herman J.P., Tasker J.G. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation // *Front. Endocrinol.* 2016. V. 7. Art. 137.
- Hernandez G., Velasco N., Wainstein C. et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients // *J. Crit. Care.* 1999. V. 14 (2). P. 73–77.
- Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W. et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2003. V. 27 (5). P. 355–373.
- Hirata T., Keto Y., Nakata M. et al. Effects of serotonin 5-HT(3) receptor antagonists on CRF-induced abnormal colonic water transport and defecation in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 587 (1–3). P. 281–284.
- Hoe C.H., Raabe C.A., Rozhdestvensky T.S., Tang T.H. Bacterial sRNAs: regulation in stress // *Int. J. Med. Microbiol.* 2013. V. 303 (5). P. 217–229.
- Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. National Institutes of Health 2012. (URL: <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>. Доступ 14.01.2023)
- Hurme R., Berndt K.D., Normark S.J., Rhen M.A. A proteinaceous gene regulatory thermometer in *Salmonella* // *Cell.* 1997. V. 90 (1). P. 55–64.
- Ikeh M., Ahmed Y., Quinn J. Phosphate acquisition and virulence in human fungal pathogens // *Microorganisms.* 2017. V. 5 (3). Art. 48.
- Inda M., Vandenbranden M., Fernandez A., de Mendoza D. A lipid-mediated conformational switch modulates the thermosensing activity of DesK // *PNAS USA*. 2014. V. 111 (9). P. 3579–3584.
- Ito T., Sekizuka T., Kishi N. et al. Conventional culture methods with commercially available media unveil the presence of novel culturable bacteria // *Gut Microbes.* 2019. V. 10 (1). Art. 77091.
- Itoi K., Helmreich D.I., Lopez-Figueroa M.O., Watson S.J. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene transcription in the hypothalamus by norepinephrine // *J. Neurosci.* 1999. V. 19 (13). P. 5464–5472.
- Jacobs J.H., Viboud C., Tchetgen E.T. et al. The association of meningococcal disease with influenza in the United States, 1989–2009 // *PLoS One*. 2014. V. 9 (9). Art. e107486.
- Jin L., Chen C., Guo R. et al. Role of corticotropin-releasing hormone family peptides in androgen receptor and vitamin D receptor expression and translocation in human breast cancer MCF-7 cells // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. V. 684 (1–3). P. 27–35.
- Jizhong S., Qiaomin W., Chao W., Yanqing L. Corticotropin-releasing factor and Toll-like receptor gene expression is associated with low-grade inflammation in irritable bowel syndrome patients with depression // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. V. 2016. Art. 7394924.
- de Jong M.F.C., Molenaar N., Beishuizen A., Groeneveld A.B.J. Diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotrophic hormone in critical illness: a prospective cohort study // *Crit. Care*. 2015. V. 19 (1). Art. 1.
- Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota // *Nat. Immunol.* 2013. V. 14 (7). P. 685–690.
- Kaminishi T., Wilson D.N., Takemoto C. et al. A snapshot of the 30S ribosomal subunit capturing mRNA via the Shine–Dalgarno interaction // *Structure*. 2007. V. 15 (3). P. 289–297.

- Kamp H.D., Higgins D.E. A protein thermometer controls temperature-dependent transcription of flagellar motility genes in *Listeria monocytogenes* // PLoS Pathog. 2011. V. 7 (8). Art. e1002153.
- Kang Y.M., He R.L., Yang L.M. et al. Brain tumor necrosis factor- α modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure // Cardiovasc. Res. 2009. V. 83 (4). P. 737–746.
- Kapp L.D., Lorsch J.R. The molecular mechanics of eukaryotic translation // Annu. Rev. Biochem. 2004. V. 73. P. 657–704.
- Karagözel G., Cakir E. Adrenal dysfunction in critically ill children // Minerva Endocrinol. 2014. V. 39 (4). P. 235–243.
- Karavolos M.H., Winzer K., Williams P., Khan C.M. Pathogen espionage: multiple bacterial adrenergic sensors eavesdrop on host communication systems // Mol. Microbiol. 2013. V. 87 (3). P. 455–465.
- Kasprzak A., Adamek A. The neuropeptide system and colorectal cancer liver metastases: mechanisms and management // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21 (10). Art. 3494.
- Kazmierczak M.J., Wiedmann M., Boor K.J. Alternative sigma factors and their roles in bacterial virulence // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2005. V. 69 (4). P. 527–543.
- Kelly J.R., Kennedy P.J., Cryan J.F. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders // Front. Cell Neurosci. 2015. V. 9. Art. 392.
- Keshavarzian A., Choudhary S., Holmes E.W. et al. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. V. 299 (2). P. 442–448.
- Kiank C., Tache Y., Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors // Brain Behav. Immun. 2010. V. 24 (1). P. 41–48.
- Kimes N.E., Grim C.J., Johnson W.R. et al. Temperature regulation of virulence factors in the pathogen *Vibrio coralliilyticus* // ISME J. 2012. V. 6 (4). P. 835–846.
- Kis B., Isse T., Snipes J.A. et al. Effects of LPS stimulation on the expression of prostaglandin carriers in the cells of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers // J. Appl. Physiol. 2006. V. 100 (4). P. 1392–1399.
- Kistler E.B., Alsaigh T., Chang M., Schmid-Schönbein G.W. Impaired small-bowel barrier integrity in the presence of luminal pancreatic digestive enzymes leads to circulatory shock // Shock. 2012. V. 38 (3). P. 262–267.
- Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Kuffa P., Kamada N. Regulation of virulence: the rise and fall of gastrointestinal pathogens // J. Gastroenterol. 2016. V. 51 (3). P. 195–205.
- Klinkert B., Narberhaus F. Microbial thermosensors // Cell. Mol. Life Sci. 2009. V. 66 (16). P. 2661–2676.
- Koontalay A., Sangsaikaew A., Khamrassame A. Effect of a clinical nursing practice guideline of enteral nutrition care on the duration of mechanical ventilator for critically ill patients // Asian Nurs. Res. 2020. V. 14 (1). P. 17–23.
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // Cell. 2012. V. 150 (3). P. 470–480.
- Kortmann J., Narberhaus F. Bacterial RNA thermometers: molecular zippers and switches // Nat. Rev. Microbiol. 2012. V. 10 (4). P. 255–265.
- Kortman G.A., Boleij A., Swinkels D.W. Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface // PLoS One. 2012. V. 7 (1). Art. e29968.
- Kortman G.A., Raffatellu M., Swinkels D.W., Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective // FEMS Microbiol. Rev. 2014. V. 38 (6). P. 1202–1234.
- Krezalek M.A., DeFazio J., Zaborina O. et al. The shift of an intestinal “microbiome” to a “pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury // Shock. 2016. V. 45 (5). P. 475–482.
- Kuhl F., Adiliaghdam F., Cavallaro P.M. et al. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging // JCI Insight. 2020. V. 5 (6). Art. e134049.
- Lagier J.-C., Armougom F., Million M. et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study // Clin. Microbiol. Infect. 2012. V. 18 (12). P. 1185–1193.
- Lallés J.-P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects // Nutr. Rev. 2014. V. 72 (2). P. 82–94.
- Lallés J.-P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition // Nutr. Rev. 2019. V. 77 (10). P. 710–724.
- Lamarche M.G., Wanner B.L., Crépin S., Harel J. The phosphate regulon and bacterial virulence: a regulatory network connecting phosphate homeostasis and pathogenesis // FEMS Microbiol. Rev. 2008. V. 32 (3). P. 461–473.
- Larauche M., Kiank C., Tache Y. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications // J. Physiol. Pharmacol. 2009. V. 60. Suppl. 7. P. 33–46.
- Lee H.J., Kwon Y.S., Park C.O. et al. Corticotropin-releasing factor decreases IL-18 in the monocyte-derived dendritic cell // Exp. Dermatol. 2009. V. 18 (3). P. 199–204.
- Lee J.G., Kim Y.S., Lee Y.J. et al. Effect of immune-enhancing enteral nutrition enriched with or without beta-glucan on immunomodulation in critically ill patients // Nutrients. 2016. V. 8 (6). P. 336.
- Lee P., Peng H., Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 // PNAS USA. 2005. V. 102 (6). P. 1906–1910.
- Lesouhaitier O., Veron W., Chapalain A. et al. Gram-negative bacterial sensors for eukaryotic signal molecules // Sensors. 2009. V. 9 (9). P. 6967–6990.
- Lesouhaitier O., Clamens T., Rosay T. et al. Host peptidic hormone affecting bacterial biofilm formation and virulence // J. Inn. Immun. 2019. V. 11 (3). P. 227–241.
- Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes // Science. 2008. V. 320 (5883). P. 1647–1651.
- Li G.W., Oh E., Weissman J.S. The anti-Shine–Dalgarno sequence drives translational pausing and codon choice in bacteria // Nature. 2012. V. 484 (7395). P. 538–541.
- Li J., Ma X., Zhao L. et al. Extended contact lens wear promotes corneal norepinephrine secretion and *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020. V. 61 (4). Art. 17.
- Li L., Mendis N., Trigui H. et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens // Front. Microbiol. 2014. V. 5. Art. 258.
- Li Y., Powell D.A., Shaffer S.A. et al. LPS remodeling is an survival strategy for bacteria // PNAS USA. 2012. V. 109 (22). P. 8716–8721.

- Libertucci J., Young V.B.* The role of the microbiota in infectious diseases // *Nat. Microbiol.* 2019. V. 4 (1). P. 35–45.
- Liu C., Niu Y., Zhou X. et al.* *Streptococcus mutans* copes with heat stress by multiple transcriptional regulons modulating virulence and energy metabolism // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. Art. 12929.
- Liu W., Vierke G., Wenke A.K. et al.* Crystal structure of the archaeal heat shock regulator from *Pyrococcus furiosus*: a molecular chimera representing eukaryal and bacterial features // *J. Mol. Biol.* 2007. V. 369 (2). P. 474–488.
- Locey K.J., Lennon J.T.* Scaling laws predict global microbial diversity // *PNAS USA.* 2016. V. 113 (21). P. 5970–5975.
- Loh E., Kugelberg E., Tracy A. et al.* Temperature triggers immune evasion by *Neisseria meningitidis* // *Nature.* 2013. V. 502 (7470). P. 237–240.
- Loh E., Lavender H., Tan F. et al.* Thermoregulation of meningococcal fHbp, an important virulence factor and vaccine antigen, is mediated by anti-ribosomal binding site sequences in the open reading frame // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12 (8). Art. e1005794.
- Loh E., Righetti F., Eichner H. et al.* RNA thermometers in bacterial pathogens // *Microbiol. Spectr.* 2018. V. 6 (2). Art. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.RWR-0012-2017>
- Long J., Zaborina O., Holbrook C. et al.* Depletion of intestinal phosphate after operative injury activates the virulence of *P. aeruginosa* causing lethal gut-derived sepsis // *Surgery.* 2008. V. 144 (2). P. 189–197.
- Lopez-Garcia P., Forterre P.* DNA topology and the thermal stress response, a tale from mesophiles and hyperthermophiles // *BioEssays.* 2000. V. 22 (8). P. 738–745.
- Lucchini S., Rowley G., Goldberg M.D. et al.* H-NS mediates the silencing of laterally acquired genes in bacteria // *PLoS Pathog.* 2006. V. 2 (8). Art. e81.
- Lyte M.* The role of microbial endocrinology in infectious disease // *J. Endocrinol.* 1993. V. 137 (3). P. 343–345.
- Lyte M.* Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // *Trends Microbiol.* 2004. V. 12 (1). P. 14–20.
- Lyte M., Ernst S.* Catecholamine induced growth of gram negative bacteria // *Life Sci.* 1992. V. 50 (3). P. 203–212.
- Lyte M., Ernst S.* Alpha and beta adrenergic receptor involvement in catecholamine-induced of gram-negative bacteria // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 190 (2). P. 447–452.
- Lyte M., Bailey M.T.* Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma // *J. Surg. Res.* 1997. V. 70 (2). P. 195–201.
- Lyte M., Frank C.D., Green B.T.* Production of an autoinducer of growth by norepinephrine cultured *Escherichia coli* O157:H7 // *FEMS Microbiol. Lett.* 1996. V. 139 (2–3). P. 155–159.
- Ma S., Shen Q., Zhao L.H. et al.* Molecular basis for hormone recognition and activation of corticotropin-releasing factor receptors // *Mol. Cell.* 2020. V. 77 (3). P. 669–680.
- McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016. V. 40 (2). P. 159–211.
- Madrid C., Nieto J.M., Paytubi S. et al.* Temperature- and H-NS-dependent regulation of a plasmid-encoded virulence operon expressing *Escherichia coli* hemolysin // *J. Bacteriol.* 2002. V. 184 (18). P. 5058–5066.
- Majzoub J.A.* Corticotropin-releasing hormone physiology // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 155. Suppl. 1. P. S71–S76.
- Mallott E.K., Borries C., Koenig A. et al.* Reproductive hormones mediate changes in the gut microbiome during pregnancy and lactation in Phayre's leaf monkeys // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. Art. 9961.
- Malo M.S., Alam S.N., Mostafa G. et al.* Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota // *Gut.* 2010. V. 59 (11). P. 1476–1484.
- Malo M.S., Moaven O., Muhammad N. et al.* Intestinal alkaline phosphatase promotes bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. V. 306 (10). P. G826–G838.
- Manning T.S., Gibson G.R.* Microbial-gut interactions in health and disease // *Preb. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. V. 18 (2). P. 287–298.
- Mansilla M.C., Cybulski L.E., Albanesi D., de Mendoza D.* Control of membrane lipid fluidity by molecular thermosensors // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186 (20). P. 6681–6688.
- Marik P.E.* Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions // *Crit. Care Med.* 2014. V. 42 (4). P. 962–969.
- Marik P.E., Zaloga G.P.* Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review // *Crit. Care Med.* 2001. V. 29 (12). P. 2264–2270.
- Marik P.E., Zaloga G.P.* Adrenal insufficiency during septic shock // *Crit. Care Med.* 2003. V. 31 (1). P. 141–145.
- Martis B.S., Forquet R., Reverchon S. et al.* DNA supercoiling: an ancestral regulator of gene expression in pathogenic bacteria? // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019. V. 17. P. 1047–1055.
- Marx C.* The systemic adrenal stress response in severe sepsis and critical illness // *Clin. Inten. Care.* 2005. V. 16 (2). P. 57–64.
- Masson G.S., Nair A.R., Dange R.B. et al.* Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress // *PLoS One.* 2015. V. 10 (3). Art. e0122850.
- Matsuno Y., Sugai A., Higashibata H. et al.* Effect of growth temperature and growth phase on the lipid composition of the archaeal membrane from *Thermococcus kodakaraensis* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. V. 73 (1). P. 104–108.
- Mayer F.L., Wilson D., Hube B.* *Candida albicans* pathogenicity mechanisms // *Virulence.* 2013. V. 4 (2). P. 119–128.
- Mba I.E., Nweze E.I.* Mechanism of *Candida pathogenesis*: revisiting the vital drivers // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. V. 39 (10). P. 1797–1819.
- Mena N.P., Esparza A., Tapia V. et al.* Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. V. 294 (1). P. G192–G198.
- De Mendoza D.* Temperature sensing by membranes // *Annu. Rev. Microbiol.* 2014. V. 68. P. 101–116.
- Meng L., Lu Z., Xiaoteng W. et al.* Corticotropin-releasing factor changes the phenotype and function of dendritic cells in mouse mesenteric lymph nodes // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015a. V. 21 (4). P. 571–580.
- Meng J., Banerjee S., Li D. et al.* Opioid exacerbation of gram-positive sepsis, induced by gut microbial modulation, is rescued by IL-17A neutralization // *Sci. Rep.* 2015b. V. 5. Art. 10918.
- Meng X., Ahator S.D., Zhang L.H.* Molecular mechanisms of phosphate stress activation of *Pseudomonas aeruginosa*

- sa quorum sensing systems* // mSphere. 2020. V. 5 (2). P. e00119–20.
- von Mentzer B., Murata Y., Ahlstedt I. et al. Functional CRF receptors in BON cells stimulate serotonin release // Biochem. Pharmacol. 2007. V. 73 (6). P. 805–813.
- Microbiology by numbers // Nat. Rev. Microbiol. 2011. V. 9 (9). Art. 628.
- Micutkova L., Rychkova N., Sabban E.L. et al. Quantitation of changes in gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat stellate ganglia induced by stress // Neurochem. Int. 2003. V. 43 (3). P. 235–242.
- Miller K.R., Smith J.W., Harbrecht B.G., Bennis M.V. Early nutrition in trauma: is there still any doubt? // Curr. Trauma Rep. 2016. V. 2 (2). P. 73–78.
- Miyata K., Ito H., Fukudo S. Involvement of the 5-HT₃ receptor in CRH-induced defecation in rats // Am. J. Physiol. 1998. V. 274 (5). P. G827–G831.
- Moreira C.G., Russell R., Mishra A.A. et al. Bacterial adrenergic sensors regulate virulence of enteric pathogens in the gut // mBio. 2016. V. 7 (3). Art. e00826–16.
- Morris B.E., Henneberger R., Huber H., Moissl-Eichinger C. Microbial syntrophy: interaction for the common good // FEMS Microbiol. Rev. 2013. V. 37 (3). P. 384–406.
- Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // Digestion. 2017. V. 95 (1). P. 55–60.
- Mykytczuk N.C., Trevors J.T., Twine S.M. et al. Membrane fluidity and fatty acid comparisons in psychrotrophic and mesophilic strains of *Acidithiobacillus ferrooxidans* under cold growth temperatures // Arch. Microbiol. 2010. V. 192 (12). P. 1005–1018.
- Nadim B., Amos B., Mtove G. et al. WHO guidelines for antimicrobial treatment in children admitted to hospital in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: prospective study // BMJ. 2010. V. 340. Art. c1350.
- Nakade Y., Fukuda H., Iwa M. et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT₃ receptors in conscious rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007. V. 292 (4). P. G1037–G1044.
- Nakahigashi K., Yanagi H., Yura T. Isolation and sequence analysis of *rpoH* genes encoding sigma 32 homologs from gram negative bacteria: conserved mRNA and protein segments for heat shock regulation // Nucl. Acids Res. 1995. V. 23 (21). P. 4383–4390.
- Nakayama H., Nishimoto Y., Hotta K., Sato Y. Safety of early enteral nutrition for cardiac medical critically ill patients – a retrospective observational study // Circ. Rep. 2020. V. 2 (10). P. 560–564.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. 2004. V. 113 (9). P. 1271–1276.
- Nichols D., Cahoon N., Trakhtenberg E.M. et al. Use of ichip for high-throughput *in situ* cultivation of “uncultivable” microbial species // Appl. Environ. Microbiol. 2010. V. 76 (8). P. 2445–2450.
- Nicholls S., MacCallum D.M., Kaffarnik F.A. et al. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen *Candida albicans* // Fung. Genet. Biol. 2011. V. 48 (3). P. 297–305.
- Njim T., Dondorp A., Mukaka M., Ohuma E.O. Identifying risk factors for the development of sepsis during adult severe malaria // Malaria J. 2018. V. 17 (1). Art. 278.
- Noda S., Yamada A., Tanabe R. et al. Menaquinone-4 (vitamin K₂) up-regulates expression of human intestinal alkaline phosphatase in Caco-2 cells // Nutr. Res. 2016. V. 36 (11). P. 1269–1276.
- Nyein P.P., Aung N.M., Kyi T.T. et al. High frequency of clinically significant bacteremia in adult hospitalized with *Falciparum malaria* // Open Forum Infect. Dis. 2016. V. 3 (1). Art. ofw028.
- Oami T., Chihade D.B., Coopsmith C.M. The microbiome and nutrition in critical illness // Curr. Opin. Crit. Care. 2019. V. 25 (2). P. 145–149.
- Ogburn K.D., Bottiglieri T., Wang Z., Figueiredo-Pereira M.E. Prostaglandin J₂ reduces catechol-O-methyltransferase activity and enhances dopamine toxicity in neuronal cells // Neurobiol. Dis. 2006. V. 22 (2). P. 294–301.
- O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as forgotten organ // EMBO Rep. 2006. V. 7 (7). P. 688–693.
- Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients // Dig. Dis. Sci. 2016. V. 61 (6). P. 1628–1634.
- Okada S., Yamaguchi N. Possible role of adrenoceptor in the hypothalamic paraventricular nucleus in corticotropin-releasing factor-induced sympatho-adrenomedullary outflow in rats // Auton. Neurosci. 2017. V. 203. P. 74–80.
- De Oliveira N.E.M., Abranches J., Gaca A.O. et al. *clpB*, a class III heat-shock gene regulated by CtsR, is involved in thermotolerance and virulence of *Enterococcus faecalis* // Microbiology. 2011. V. 157 (3). P. 656–665.
- Omura K., Hirano K., Kanehira E. et al. Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decrease in intestinal mucosal integrity // Ann. Surg. 2000. V. 231 (1). P. 112–118.
- Ono S., Goldberg M.D., Olsson T. et al. H-NS is a part of a thermally controlled mechanism for bacterial gene regulation // Biochem. J. 2005. V. 391 (2). P. 203–213.
- Pande S., Kost C. Bacterial unculturability and the formation of intercellular metabolic networks // Trends Microbiol. 2017. V. 25 (3). P. 349–361.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? // Gut. 2020. V. 69 (12). P. 2232–2243.
- Parikh D., Hamid A., Friedman T.C. et al. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration // Eur. J. Pharmacol. 2011. V. 650 (2–3). P. 563–567.
- Parsot C., Mekalanos J.J. Expression of ToxR, the transcriptional activator of the virulence factors in *Vibrio cholerae*, is modulated by the heat shock response // PNAS USA. 1990. V. 87 (24). P. 9898–9902.
- Paulucci N.S., Medeot D.B., Dardanelli M.S., de Lema M.G. Growth temperature and salinity impact fatty acid composition and degree of unsaturation in peanut-nodulating rhizobia // Lipids. 2011. V. 46 (5). P. 435–441.
- Perez-Codas A.E., Gosalbes M.J., Friedrichs A. et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach // Gut. 2013. V. 62 (11). P. 1591–1601.
- Pfeiffer C.J., Qiu B., Lam S.K. Reduction of colonic mucus by repeated short-term stress enhances experimental colitis in rats // J. Physiol. Paris. 2001. V. 95 (1–6). P. 81–87.
- Phu N.H., Day N.P.J., Tuan P.Q. et al. Concomitant bacteremia in adults with severe *Falciparum malaria* // Clin. Infect. Dis. 2020. V. 71 (9). P. e465–e470.

- Pichon C., du Merle L., Lequeutre I., Le Bouguenec C. The AfaR small RNA controls expression of the AfaD-VIII invasion in pathogenic *Escherichia coli* strains // Nucl. Acids Res. 2013. V. 41 (10). P. 5469–5482.
- Picker M.A., Wing H.J. H-NS, its family members and their regulation of virulence genes in *Shigella* species // Genes. 2016. V. 7 (12). Art. 112.
- Pizzuto M., Lonz C., Baroja-Mazo A. et al. Saturation of acyl chains converts cardiolipin from an antagonist to an activator of Toll-like receptor-4 // Cell Mol. Life Sci. 2019. V. 76 (18). P. 3667–3678.
- Polke M., Hube B., Jacobsen I.D. *Candida* survival strategies // Adv. Appl. Microbiol. 2015. V. 91. P. 139–235.
- Prazeres P.H.D.M., Almeida V.M., Lousado L. et al. Macrophages generate pericytes in the developing brain // Cell. Mol. Neurobiol. 2018. V. 38 (4). P. 777–782.
- Prete A., Taylor A.E., Bancos I. et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. V. 105 (7). P. 2262–2274.
- Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A. et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood // Pediatr. Res. 2014. V. 76 (1). P. 2–10.
- Quade N., Mendonca C., Herbst K. et al. Structural basis for intrinsic thermosensing by the master virulence regulator RovA of *Yersinia* // J. Biol. Chem. 2012. V. 287 (43). P. 35796–35803.
- Raa J. Immune modulation by non-digestible and non-absorbable beta-1,3/1,6-glucan // Microbiol. Ecol. Health. Dis. 2015. V. 26. Art. 27824.
- Rae P.A., Gutmann N.S., Tsao J., Schimmer B.P. Mutations in cyclic AMP-dependent protein kinase and corticotropin (ACTH)-sensitive adenylate cyclase affect adrenal steroidogenesis // PNAS USA. 1979. V. 76 (4). P. 1896–1900.
- Rajewska M., Wegrzyn K., Konieczny I. AT-rich region and repeated sequences – the essential elements of replication origins of bacterial replicons // FEMS Microbiol. Rev. 2012. V. 36 (2). P. 408–434.
- Ragonnaud E., Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people // Immun. Ageing. 2021. V. 18 (1). Art. 2.
- Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients // Microb. Genom. 2019. V. 5 (9). Art. e000293.
- Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. Gut microbiota: a perspective for psychiatrists // Neuropsychobiology. 2020. V. 79 (1). P. 50–62.
- Renaud M., Miget A. Role favorisant des perturbations locales causées par l'adrenaline sur le développement des infections microbiennes // C.R. Séances Soc. Biol. Fil. 1930. V. 103. P. 1052–1054.
- Rentea R.M., Liedel J.L., Welak S.R. et al. Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model // J. Pediatr. Surg. 2012. V. 47 (6). P. 1135–1142.
- Rezg S., Abdel-Rahman A.A. Rostral ventrolateral medulla EP3 receptor mediates the sympathoexcitatory and pressor effects of prostaglandin E2 in conscious rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016. V. 359 (2). P. 290–299.
- Ries L.N.A., Steenwyk J.I., de Castro P.A. et al. Nutritional heterogeneity among *Aspergillus fumigatus* strains has consequences for virulence in a strain- and host-dependent manner // Front. Microbiol. 2019. V. 10. Art. 854.
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases // Microorganisms. 2019. V. 7 (1). Art. 14.
- Rittner H.L., Hackel D., Voigt P. et al. Mycobacteria attenuate nociceptive responses by formyl peptide receptor triggered opioid peptide release from neutrophils // PLoS Pathog. 2009. V. 5 (4). Art. e1000362.
- Roberts A., Matthews J.B., Socransky S.S. et al. Stress and the periodontal diseases: growth responses of periodontal bacteria to *Escherichia coli* stress-associated autoinducer and exogenous Fe // Oral Microbiol. Immunol. 2005. V. 20 (3). P. 147–153.
- Rodiño-Janeiro B.K., Alonso-Cotoner C., Pigrau M. et al. Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability // J. Neurogastroenterol. Motil. 2015. V. 21 (1). P. 33–50.
- Roncarati D., Scarlato V. Regulation of heat-shock genes in bacteria: from signal sensing to gene expression output // FEMS Microbiol. Rev. 2017. V. 41 (4). P. 549–574.
- Rorato R., Menezes A.M., Giusti-Paiva A. et al. Prostaglandin mediates endotoxaemia-induced hypophagia by activation of pro-opiomelanocortin and corticotrophin-releasing factor neurons in rats // Exp. Physiol. 2009. V. 94 (3). P. 371–379.
- Rowland I., Gibson G., Heinken A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // Eur. J. Nutr. 2018. V. 57 (1). P. 1–24.
- Ruaud A., Esquivel-Elizondo S., de la Cuesta-Zuluaga J. et al. Syntrophy via interspecies H₂ transfer between *Christensenella* and *Methanobrevibacter* underlies their global cooccurrence in the human gut // mBio. 2020. V. 11 (1). Art. e03235-19.
- Ruggiero C., Lalli E. Impact of ACTH signaling on transcriptional regulation of steroidogenic genes // Front. Endocrinol. 2016. V. 7. Art. 24.
- Saita E.A., de Mendoza D. Thermosensing via transmembrane protein-lipid interactions // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1848 (9). P. 1757–1764.
- Salomon A., Berry I., Tuite A.R. et al. Influenza increases invasive meningococcal disease risk in temperate countries // Clin. Microbiol. Infect. 2020. V. 26 (9). P. 1257.e1–1257.e7.
- Salvo-Romero E., Martinez C., Lobo B. et al. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // Sci. Rep. 2020. V. 10 (1). Art. 20706.
- Salvucci E. The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health // Int. J. Food Sci. Nutr. 2019. V. 70 (7). P. 781–795.
- Sandrini S., Alghofaili F., Freestone P., Yesilkaya H. Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression // BMC Microbiol. 2014. V. 14. Art. 180.
- Sandrini S., Aldriwesh M., Alruways M., Freestone P. Microbial endocrinology: host-bacterial communication within the gut microbiome // J. Endocrinol. 2015. V. 225 (2). P. R21–R34.
- Santos-Beneit F. The Pho regulon: a huge regulatory network in bacteria // Front. Microbiol. 2015. V. 6. Art. 402.

- Saper C.B.* The dance of the perivascular and endothelial cells: mechanisms of brain response to immune signaling // *Neuron*. 2010. V. 65 (1). P. 4–6.
- Sarathi M., Lodha R., Vivekanandhan S., Arora N.K.* Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2007. V. 8 (1). P. 23–28.
- Sasabuchi Y., Matsui H., Lefor A.K. et al.* Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis // *Crit. Care Med*. 2016. V. 44 (7). P. e464–e469.
- Sauer R.S., Hackel D., Morschel L. et al.* Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation // *Mol. Pain*. 2014. V. 10. Art. 10.
- Schiltz J.C., Sawchenko P.E.* Signaling the brain in systemic inflammation: the role of perivascular cells // *Front. Biosci*. 2003. V. 8. P. s1321–s1329.
- Schirbel A., Kessler S., Rieder F. et al.* Pro-angiogenic activity of TLRs and NLRs: a novel link between gut microbiota and intestinal angiogenesis // *Gastroenterology*. 2013. V. 144 (3). P. 613–623.
- Schorghuber M., Fruhwald S.* Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018. V. 3 (4). P. 281–283.
- Schumann W.* Thermosensor systems in eubacteria // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012. V. 739. P. 1–16.
- Schweizer H.P., Choi K.H.* *Pseudomonas aeruginosa* aerobic fatty acid desaturase DesB is important for virulence factor production // *Arch. Microbiol*. 2011. V. 193 (3). P. 227–234.
- Scott S.A., Fu J., Chang P.V.* Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor // *PNAS USA*. 2020. V. 117 (32). P. 19376–19387.
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B.* Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev*. 2010. V. 90 (3). P. 859–904.
- Sender R., Fuchs S., Milo R.* Revised estimates for the number of human and bacterial cells in the body // *PLoS Biol*. 2016. V. 14 (8). Art. e1002533.
- Sengupta P., Garrity P.* Sensing temperature // *Curr. Biol*. 2013. V. 23 (8). P. R304–R307.
- Seron-Arbeloa C., Zamora-Elson M., Labarta-Monzon L., Mallor-Bonet T.* Enteral nutrition in critical care // *J. Clin. Med. Res*. 2013. V. 5 (1). P. 1–11.
- Serova L.I., Gueorguiev V., Cheng S.Y., Sabban E.L.* Adrenocorticotrophic hormone elevates gene expression for catecholamine biosynthesis in rat superior cervical ganglia and locus coeruleus by an adrenal independent mechanism // *Neuroscience*. 2008. V. 153 (4). P. 1380–1389.
- Serrats J., Schiltz J.C., Garcia-Bueno B. et al.* Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling // *Neuron*. 2010. V. 65 (1). P. 94–106.
- Servant P., Grandvalet C., Mazodier P.* The RheA repressor is the thermosensor of the HSP18 heat shock response in *Streptomyces albus* // *PNAS USA*. 2000. V. 97 (7). P. 3538–3543.
- Seyoum Y., Baye K., Humblot C.* Iron homeostasis in host and gut bacteria – a complex interrelationship // *Gut Microbes*. 2021. V. 13 (1). P. 1–19.
- Shahul Hameed U.F., Liao C., Radhakrishnan A.K. et al.* H-NS uses an autoinhibitory conformational switch for environment-controlled gene silencing // *Nucl. Acids Res*. 2019. V. 47 (5). P. 2666–2680.
- Shanahan F.* The host-microbe interface within the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2002. V. 16 (6). P. 915–931.
- Shankar B., Daphnee D.K., Ramakrishnan N., Venkataraman R.* Feasibility, safety, and outcome of very early enteral nutrition in critically ill patients: results of an observational study // *J. Crit. Care*. 2015. V. 30 (3). P. 473–475.
- Shapiro R.S., Cowen L.E.* Thermal control of microbial development and virulence: molecular mechanisms of microbial temperature sensing // *mBio*. 2012. V. 3 (5). Art. e00238-12.
- Sharma U., Olson R.K., Erhart F.N. et al.* Prescription opioids induce gut dysbiosis and exacerbate colitis in a murine model of inflammatory bowel disease // *J. Crohn. Colit*. 2020. V. 14 (6). P. 801–817.
- Shen R.L., Dang X.Y., Dong J.L., Hu X.Z.* Effects of oat β -glucan and barley β -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats // *J. Agric. Food Chem*. 2012. V. 60 (45). P. 11301–11308.
- Shibahara S., Morimoto Y., Furutani Y. et al.* Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene // *EMBO J*. 1983. V. 2 (5). P. 775–779.
- Shimizu K., Ogura H., Goto M. et al.* Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS // *J. Trauma*. 2006. V. 60 (1). P. 126–133.
- Shimizu K., Ogura H., Hamasaki T. et al.* Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome // *Dig. Dis. Sci*. 2011. V. 56 (4). P. 1171–1177.
- Shine J., Dalgarno L.* Determinant of cistron specificity in bacterial ribosomes // *Nature*. 1975. V. 254 (5495). P. 34–38.
- Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B.* The gut microbiome in health and in disease // *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. V. 31 (1). P. 69–75.
- Simpson E.R., Waterman M.R.* Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH // *Annu. Rev. Physiol*. 1988. V. 50. P. 427–440.
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr*. 2019. V. 38 (1). P. 48–79.
- Singh V.K., Leu S.J.* Enhancing effect of corticotropin-releasing neurohormone on the production of interleukin-1 and interleukin-2 // *Neurosci. Lett*. 1990. V. 120 (2). P. 151–154.
- Singh L.K., Boucher W., Pang X. et al.* Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999. V. 288 (3). P. 1349–1356.
- Singh S.B., Carroll-Portillo A., Coffman C. et al.* Intestinal alkaline phosphatase exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide by inducing autophagy // *Sci. Rep*. 2020. V. 10 (1). Art. 3107.
- Slamti L., Livny J., Waldor M.K.* Global gene expression and phenotypic analysis of a *Vibrio cholerae* *rpoH* deletion mutant // *J. Bacteriol*. 2007. V. 189 (2). P. 351–362.
- Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B.* Key role of CRF in the skin stress response system // *Endocr. Rev*. 2013. V. 34 (6). P. 827–884.
- Smith N.W., Shorten P.R., Altermann E. et al.* The classification and evolution of bacterial cross-feeding // *Front. Ecol. Evol*. 2019. V. 7. Art. 153.

- Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialog. Clin. Neurosci.* 2006. V. 8 (4). P. 383–395.
- Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology // *J. Physiol.* 2017. V. 595 (2). P. 451–463.
- Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives // *J. Gastroenterol.* 2014. V. 49 (1). P. 24–45.
- Sogabe N., Maruyama R., Hosori T., Goseki-Sone M. Enhancement effects of vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) on intestinal alkaline phosphatase activity in rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2007. V. 53 (3). P. 219–224.
- Soto-Tinoco E., Guerrero-Vargas N.N., Buijs R.M. Interaction between the hypothalamus and the immune system // *Exp. Physiol.* 2016. V. 101 (12). P. 1463–1471.
- Srinivasan V., Hasbani N.R., Mehta N.M. et al. Early enteral nutrition is associated with improved clinical outcomes in critically ill children: a secondary analysis of nutrition support in the heart and lung failure – pediatric insulin titration trial // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2020. V. 21 (3). P. 213–221.
- Staniszewska M. Virulence factors in *Candida* species // *Curr. Prot. Pept. Sci.* 2020. V. 21 (3). P. 313–323.
- Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease // *Trends Microbiol.* 2008. V. 16 (3). P. 107–114.
- Steinmann R., Dersch P. Thermosensing to adjust bacterial virulence in a fluctuating environment // *Future Microbiol.* 2013. V. 8 (1). P. 85–105.
- Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annu. Rev. Physiol.* 2009. V. 71. P. 219–239.
- Stephen A.M., Cummings J.H. The microbial contribution to human faecal mass // *J. Med. Microbiol.* 1980. V. 13 (1). P. 45–56.
- Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* // *Lancet.* 2007. V. 369 (9580). P. 2196–2210.
- Stewart E.J. Growing unculturable bacteria // *J. Bacteriol.* 2012. V. 194 (16). P. 4151–4160.
- Sundberg L.R., Kunttu H.M., Valtonen E.T. Starvation can diversify the population structure and virulence strategies of an environmentally transmitting fish pathogen // *BMC Microbiol.* 2014. V. 14. Art. 67.
- Suzuki I., Los D.A., Murata N. Perception and transduction of low-temperature signals to induce desaturation of fatty acids // *Biochem. Soc. Trans.* 2000. V. 28 (6). P. 628–630.
- Sy B.M., Tree J.J. Small RNA regulation of virulence in pathogenic *Escherichia coli* // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020. V. 10. Art. 622202.
- Tache Y., Perdue M.H. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function // *Neurogastroenterol. Motil.* 2004. V. 16. Suppl. 1. P. 137–142.
- Tache Y., Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015. V. 21 (1). P. 8–24.
- Teitelbaum A.A., Gareau M.G., Jury J. et al. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. V. 295 (3). P. G452–G459.
- Tendeng C., Bertin P.N. H-NS in gram-negative bacteria: a family of multifaceted proteins // *Trends Microbiol.* 2003. V. 11 (11). P. 511–518.
- Thakur A.K., Shakya A., Husain G.M. et al. Gut-microbiota and mental health: current and future perspectives // *J. Pharmacol. Clin. Toxicol.* 2014. V. 2 (1). Art. 1016.
- Tierney B.T., Yang Z., Luber J.M. et al. The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome // *Cell Host Microbe.* 2019. V. 26 (2). Art. 283–295.
- Trautenberg F., Albanesi D., Ruetalo N. et al. Allosteric activation of bacterial response regulators: the role of the cognate histidine kinase beyond phosphorylation // *mBio.* 2014. V. 5 (6). Art. e02105.
- Tsatsanis C., Androulidaki A., Alissafi T. et al. Corticotropin-releasing factor and the urocortins induce the expression of TLR4 in macrophages via activation of the transcription factors PU.1 and AP-1 // *J. Immunol.* 2006. V. 176 (3). P. 1869–1877.
- Tse-Dinh Y.C., Qi H., Menzel R. DNA supercoiling and bacterial adaptation: thermotolerance and thermoresistance // *Trends Microbiol.* 1997. V. 5 (8). P. 323–326.
- Twittenhoff C., Heroven A.K., Muhlen S. et al. An RNA thermometer dictates production of a secreted bacterial toxin // *PLoS Pathog.* 2020. V. 16 (1). Art. e1008184.
- Valentino R.J., van Bockstaele E. Endogenous opioids: the downside of opposing stress // *Neurobiol. Stress.* 2015. V. 1. P. 23–32.
- Valentino R.J., van Bockstaele E. Endogenous opioids: opposing stress with a cost // *F1000Prime Rep.* 2015. V. 7. Art. 58.
- Vandewalle J., Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be // *Front. Immunol.* 2010. V. 11. Art. 1318.
- Vasilache A.M., Qian H., Blomqvist A. Immune challenge by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide directs gene expression in distinct blood-brain barrier cells towards enhanced prostaglandin E(2) signaling // *Brain Behav. Immun.* 2015. V. 48. P. 31–41.
- Vedantam G., Hecht D.W. Antibiotics and anaerobes of gut origin // *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. V. 6 (5). P. 457–461.
- Veri A.O., Robbins N., Cowen L.E. Regulation of the heat shock transcription factor Hsf1 in fungi: implications for temperature-dependent virulence traits // *FEMS Yeast Res.* 2018. V. 18 (5). Art. foy041.
- Vila-Pérez D., Jordan-García I. Relative adrenal insufficiency in pediatric septic shock // *J. Pediatr. Inten. Care.* 2015. V. 4 (3). P. 129–137.
- Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome // *Front. Microbiol.* 2014. V. 5. Art. 494.
- Walker A.W., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human microbiota // *Trends Microbiol.* 2014. V. 22 (5). P. 267–274.
- Walsh C.J., Guinane C.M., O'Toole P.W., Cotter P.D. Beneficial modulation of the gut microbiota // *FEBS Lett.* 2014. V. 588 (22). P. 4120–4130.
- Wan X., Bi J., Gao X. et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice // *Nutrients.* 2015. V. 7 (8). P. 6294–6312.

- Wang F., Meng J., Zhang L. *et al.* Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model // *Sci. Rep.* 2018. V. 8 (1). Art. 3596.
- Wang F., Meng J., Zhang L., Roy S. Opioid use potentiates the virulence of hospital-acquired infection, increases systemic bacterial dissemination and exacerbates gut dysbiosis in a murine model of *Citrobacter rodentium* infection // *Gut Microbes.* 2020. V. 11 (2). P. 172–190.
- Wang Y., Ames N.P., Tun H.M. *et al.* High molecular weight barley β -glucan alters gut microbiota toward reduced cardiovascular disease risk // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. Art. 129.
- Wilson B., Typpo K. Nutrition: a primary therapy in pediatric acute respiratory distress syndrome // *Front. Pediatr.* 2016. V. 4 (4). Art. 108.
- Wright M.H., Fetzner C., Sieber S.A. Chemical probes unravel an antimicrobial defense response triggered by binding of the human opioid dynorphin to bacterial sensor kinase // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139 (17). P. 6152–6159.
- Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity // *Gut Microbes.* 2012. V. 3 (1). P. 4–14.
- Wu S.V., Yuan P.Q., Lai J. *et al.* Activation of type 1 CRH receptor isoforms induces serotonin release from human carcinoid BON-1N cells: an enterochromaffin cell model // *Endocrinology.* 2011. V. 152 (1). P. 126–137.
- Yang Y., Liu L., Jiang D. *et al.* Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. V. 76 (6). P. 1390–1396.
- Ye F., Brauer T., Niehus E. *et al.* Flagellar and global gene regulation in *Helicobacter pylori* modulated by changes in DNA supercoiling // *Int. J. Med. Microbiol.* 2007. V. 297 (2). P. 65–81.
- Yu Y., Zhang Z.H., Wei S.G. *et al.* Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction // *Hypertension.* 2010. V. 55 (3). P. 652–659.
- Yu Y., Liu Z.Q., Liu X.Y. *et al.* Stress-derived corticotropin releasing factor breaches epithelial endotoxin tolerance // *PLoS One.* 2013. V. 8 (6). Art. e65760.
- Zaborin A., Smith D., Garfield K. *et al.* Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness // *mBio.* 2014. V. 5 (5). Art. e01361-14.
- Zaborina O., Lepine F., Xiao G. *et al.* Dynorphine activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS Pathog.* 2007. V. 3 (3). Art. e35.
- Zhang Y.M., Rock C.O. Membrane lipid homeostasis in bacteria // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. V. 6 (3). P. 222–233.
- Zhang Z.H., Felder R.B. Hypothalamic corticotrophin-releasing factor and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular responses to acute intracarotid injection of tumor necrosis factor- α in the rat // *J. Neuroendocrinol.* 2008. V. 20 (8). P. 978–987.
- Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell Res.* 2020. V. 30 (6). P. 492–506.
- Zhou M., Simms H.H., Wang P. Increased gut-derived norepinephrine release in sepsis: up-regulation of intestinal tyrosine hydroxylase // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1689 (3). P. 212–218.
- Ziegler M.G., Bao X., Kennedy B.P. *et al.* Location, development, control, and function of extraadrenal phenylethanolamine N-methyltransferase // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 971 (1). P. 76–82.

Dynamics of Commensals Virulence: Preventive Phenotypical Mutability

S. V. Chepur^{a, *}, N. N. Pluzhnikov^a, S. A. Saiganov^b, O. V. Chubar^a,
L. S. Bakulina^c, and I. V. Litvinenko^d

^aState Research and Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

^bMechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

^cBurdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia

^dKirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

*e-mail: gniiivm_2@mail.ru

The peculiarities of the influence of cytokines and metabolites of the systemic inflammatory reaction, stress-implementing and nutritional factors contributing to the transformation of the phenotype of the resident intestinal microflora with an increase in its virulence are described. From the perspective of gene expression, protein and phospholipids conformations, the influence of temperature as a signaling factor in increasing the virulence of the intestinal microbiome is considered. Evolutionarily formed mechanisms of expression of the maximum pathogenic phenotype of microorganisms and, thus, achieving an increase in their biomass and maximum dissemination through the microorganism compartments increases the probability of the commensals transmission to another biotope, i.e. increases the probability of their survival after the death of the host organism. To prevent bacterial translocation after the relief of critical conditions, early enteral administration of β -glucans in food mixtures, iron excretion, relief of inorganic phosphate deficiency, including by induction of alkaline phosphatase synthesis.

Keywords: microbiome, virulence, thermosensors, bacterial translocation

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОДЫ К МУЛЬТИСИСТЕМНОМУ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ СИНДРОМУ И АНАЛОГИЧНЫМ СОСТОЯНИЯМ

© 2023 г. А. Эмами¹, С. А. Егане², Х. А. Мохаммади³, Т. Шахбази², *

¹Хамаданский университет медицинских наук, Хамадан, Иран

²Исследовательская группа по нейрохирургии, студенческий исследовательский комитет,
Хамаданский университет медицинских наук, Хамадан, Иран

³Студенческий исследовательский комитет, медицинский факультет
Хамаданского университета медицинских наук, Хамадан, Иран

*e-mail: shahbazi.taha@yahoo.com

Поступила в редакцию 02.01.2023 г.

После доработки 04.01.2023 г.

Принята к публикации 09.02.2023 г.

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children) может возникнуть у детей, страдающих тяжелым острым респираторным заболеванием, вызванным коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2). Клинические характеристики MIS-C проявляются поражением двух или более органов, лихорадкой, тяжестью заболевания, лабораторно подтвержденным воспалением и лабораторно или эпидемиологически подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. MIS-C имеет несколько схожих черт с болезнью Kawasaki, последующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов и синдромом токсического шока. Связь между MIS-C и инфекцией SARS-CoV-2 указывает на причину постинфекционной иммунологической дисрегуляции. Учитывая вероятность быстрого клинического ухудшения, рекомендуется проводить лечение пациентов с MIS-C в педиатрическом отделении интенсивной терапии. В зависимости от клинической картины рекомендуется определенная иммуномодулирующая терапия. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить связь между MIS-C и иммунологической реакцией на вакцины SARS-CoV-2, которые создаются в настоящее время. Были разработаны многочисленные терапевтические методы для лечения MIS, ассоциированного с COVID-19, у детей (MIS-C), полное выяснение его этиологии требует дальнейших исследований. В этом обзоре мы внимательно рассматриваем и обобщаем ранее опубликованные методы лечения.

Ключевые слова: COVID-19, MIS-C, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

DOI: 10.31857/S0042132423030055, **EDN:** QPXEKW

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. пневмония у некоторых пациентов в провинции Ухань, Китай, была связана с новым коронавирусом. Она быстро распространилась по Китаю и превратилась в эпидемию, причем во всем мире регистрируется все больше и больше случаев заболевания. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это заболевание COVID-19, или тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый вирусом SARS-CoV-2. ВОЗ объявила пандемию COVID-19 11 марта 2020 г. (Belot et al., 2020). Клиническими признаками COVID-19 являются: лихорадка, боль в горле, усталость, кашель, затрудненное дыхание и т.д. Клинические проявления COVID-19 у большинства пациентов легкие или умеренные, однако у 5–10% заболевание протекает

тяжело и угрожает жизни. Считается, что уровень смертности составляет около 2% (Terpos et al., 2021).

Как правило, у детей COVID-19 протекает не очень тяжело. Иногда дети могут подвергаться серьезному воздействию, но их симптомы заболевания могут отличаться от симптомов у взрослых. В апреле 2020 г. у детей в Соединенном Королевстве были зафиксированы симптомы, соответствующие синдрому токсического шока или неполной болезни Kawasaki (KD, Kawasaki disease) (Riphagen et al., 2020). С тех пор сообщалось, что дети сталкивались с подобными симптомами во всем мире (Multisystem..., 2020). Это заболевание известно как мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children); его также называют детским мультисистемным воспалительным синдромом, временно ассоцииро-

ванным с SARS-CoV-2 (PIMS-TS, paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)); детским мультисистемным воспалительным синдромом (PMIS, paediatric multisystem inflammatory syndrome); детским гипервоспалительным шоком или детским гипервоспалительным синдромом. Наиболее распространенные клинические симптомы включают желудочно-кишечные проявления, лихорадку продолжительностью более четырех дней, кожно-слизистые признаки, напоминающие KD, и неврологические признаки, такие как раздражительность, головная боль и энцефалопатия (Nakra et al., 2020). Клинические проявления тяжелого острого COVID-19 и MIS-C имеют сходные манифестации. Однако, поражение легочной системы, такое как пневмония или острый респираторный дистресс-синдром, распространено у лиц с тяжелой острой формой COVID-19, в то время как пациенты с MIS-C часто испытывают просто трудности с дыханием. По сравнению с тяжелым острым COVID-19, у пациентов с MIS-C наблюдается лимфопения, более низкое количество тромбоцитов, более высокие уровни ферритина, С-реактивного белка (CRP, C-reactive protein) и D-димера, которые являются маркерами воспалительной системы. Признаки MIS-C в основном наблюдались у здоровых детей, а острый COVID-19 в большей степени происходил у детей с проблемами со здоровьем (Son, Friedman 2021). Чтобы провести различие между MIS-C и тяжелым острым COVID-19, как будет рассмотрено ниже, могут потребоваться вовлечение всех систем органов и закономерности клинических проявлений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ MIS-C

Различные организации здравоохранения, такие как Королевский колледж педиатрии и охраны здоровья детей (RCPCH, Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance), ВОЗ и Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), используют несколько разные критерии для описания MIS-C (Jiang et al., 2020; Guidance..., 2020). Объяснение CDC приведено ниже.

1 — Лицо в возрасте до 21 года.

2 — Клинические проявления:

- явные или неявные признаки лихорадки с температурой более 38.0°C минимум в течение одного дня;
- тяжелое протекание заболевания, требующее госпитализации;
- по крайней мере два пораженных органа (например, респираторные, почечные, сердечные, желудочно-кишечные, гематологические, неврологические, дерматологические).

3 — Признаки инфекции SARS-CoV-2, выявленные при лабораторной или эпидемиологической оценке:

- положительный результат серологической пробы, выявляемой полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction) или тестирование на антиген;
- заражение инфекцией за 4 нед. до первого проявления заболевания.

4 — Признаки воспаления, выявленные в лабораторных тестах:

- минимум одно из следующих: повышены уровни СОЭ (скорости оседания эритроцитов), С-реактивного белка CRP, прокальцитонина, фибриногена, D-димера, лактатдегидрогеназы LDH (lactate dehydrogenase), ферритина или IL-6; снижение уровней лимфоцитов, нейтрофилов и альбумина.

5 — Другого диагноза нет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на то, что мы точно не знаем, как часто случается MIS-C, это очень редкий побочный эффект после COVID-19 у детей; приблизительно 1% положительных случаев инфицирования SARS-CoV-2 проявляются как MIS-C. Исследование показало, что у 322 из 100 000 человек в возрасте до 21 г. в штате Нью-Йорк была лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2, в то время, как только у 2 из 100 000 человек была выявлена инфекция MIS-C (Dufort et al., 2020).

Соединенное Королевство сообщило о появлении MIS-C в апреле 2020 г. (Domico et al., 2020). Различные сообщения о детях, страдающих аналогичным заболеванием, поступали, в частности, из Соединенных Штатов, Канады, Южной Африки и Европы. Азиатские страны, включая Китай, с высокими показателями заболеваемости COVID-19, сообщили о скромном числе случаев MIS-C на ранних стадиях эпидемии (Son, Friedman, 2021).

Хотя некоторые пациенты с MIS-C соответствуют критериям частичной или полной болезни Кавасаки (KD), эпидемиология MIS-C отличается от эпидемиологии классической KD (Dufort et al., 2020). Большинство случаев MIS-C имели место у детей старшего возраста и подростков, которые ранее были здоровы. Считается, что этим заболеванием страдает непропорционально большое число испаноязычных и молодых людей с темным цветом кожи, в то время как у пациентов азиатского региона заболеваемость сравнительно низкая (Feldstein et al., 2020). Однако классическая KD часто поражает младенцев и детей ясельного возраста и более распространена у детей азиатского происхождения и Восточной Азии (Son, Friedman, 2021). В трех сериях крупных эпидемий было выявлено, что

от 25 до 45% случаев включали детей с темным цветом кожи, от 30 до 40% — испаноязычных детей, от 15 до 25% — белокожих детей и от 3 до 28% — детей из азиатского региона (Davies et al., 2020).

ВЗАИМОСВЯЗЬ MIS-C И COVID-19 И ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиология MIS-C исследована недостаточно. Считается, что клинический иммунологический ответ на вирус вызывает заболевание, симптомы которого схожи с синдромом высвобождения цитокинов, синдромом активации макрофагов (MAS, macrophage activation syndrome) и болезнью Кавасаки (KD). Но, по-видимому, MIS-C имеет отличный от KD и MAS иммунофенотип, согласно нашим современным данным (Carter et al., 2020; Lee et al., 2020), SARS-CoV-2 вызывает aberrантный иммунологический ответ, однако неясно, почему. Большинство исследований показывают, что увеличение числа случаев MIS-C и пик заболеваемости COVID-19 в сообществах происходят с интервалом в несколько недель (Son et al., 2021). Это указывает на то, что у некоторых детей MIS-C является не острой инфекцией, а скорее следствием вируса. Большинство обследований инфекции MIS-C свидетельствуют об отрицательных ПЦР-тестах на SARS-CoV-2, однако серологические тесты были положительными. Это демонстрирует, что MIS-C связан с нарушением регуляции иммунной системы, которое продолжается после завершения острого периода заболевания. Однако ПЦР-тестирование показывает, что у некоторых молодых людей есть ВИЧ. В первой серии случаев 783 подростка прошли ПЦР и серологическое тестирование. 60% показали отрицательную ПЦР и положительную серологию, 34% показали положительную серологию и положительную ПЦР, и 5% показали отрицательные результаты для обоих тестов (Son et al., 2021). Исследователи провели сравнение между показателями вируса SARS-CoV-2, выделенными у 11 детей с MIS-C, и вирусными показателями у детей без тяжелой формы COVID-19, при этом никаких изменений обнаружено не было (Pang et al., 2020). Это показывает, что причины инфицирования с малой долей вероятности объясняют, почему у некоторых детей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается воспаление в нескольких системах, а у некоторых — нет. Скорее всего, различия в организмах хозяина ответственны за неправильный воспалительный ответ (Son, Friedman, 2021). Остается невыясненным, как происходит повреждение миокарда при MIS-C. Возможные причины включают острый вирусный миокардит, системное воспаление, гипоксию, стрессовую кардиомиопатию и, в редких случаях, ишемию, вызванную поражением коронарной артерии (CA, coronary artery) (Sperotto et al., 2021).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Появление симптомов

Время между появлением симптомов MIS-C и началом острой инфекции SARS-CoV-2 варьируется. Когда у ребенка в анамнезе подозревается или подтверждается COVID-19, обычно требуется от двух до шести недель, чтобы после острой инфекции проявились симптомы MIS-C. По крайней мере, было всего несколько случаев MIS-C, которые произошли позднее 6 нед. после острого заболевания SARS-CoV-2 (Cirks et al., 2021).

Проявление симптомов

Наиболее распространенными симптомами являются: лихорадка (которая обычно длится от 4 до 6 дней), желудочно-кишечные (такие как боль в животе, диарея и рвота), кардиореспираторные, нейроркогнитивные (такие как головная боль, усталость и спутанность сознания) (Feldstein et al., 2020; Whittaker et al., 2020). Другими проявлениями могут быть сыпь, конъюнктивит, поражение слизистых оболочек (“земляничный” язык, опухшие или красные губы), лимфаденопатия, боль в горле, отек конечностей и миалгия (Davies et al., 2020; Dufort et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Radia et al., 2021).

Клинические результаты

Стандартными клиническими проявлениями заболевания являются: шок, аритмия, дисфункция миокарда (как показано повышенным уровнем тропонина или мозгового натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) и/или эхокардиограммой), кожно-слизистые признаки (“земляничный” язык, красные или опухшие губы), соответствие критериям полной болезни Кавасаки, острое повреждение почек (у большинства пациентов были легкие симптомы), острая дыхательная недостаточность которая нуждается в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, гепатит или гепатомегалия, энцефалопатия, серозит (небольшие плевральные, перикардальные и асцитические выпоты), судороги, менингоэнцефалит или кома (Dolhnikoff et al., 2020; Feldstein et al., 2021).

Лабораторные результаты

Отклонения, выявленные в лаборатории, включают: аномальное количество клеток крови, повышенные маркеры воспаления (которые часто очень высоки), гипотальбуеминию, повышенные сердечные маркеры, умеренное повышение активности печеночных ферментов, гипертриглицеридемию и повышение уровня лактатдегидрогеназы (Son et al., 2021).

MIS-C ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Люди с MIS-C и люди с другими хорошо изученными синдромами, такими как KDSS (Kawasaki disease shock syndrome), KD (Kawasaki disease), SHLH/MAS (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) и TSS (toxic shock syndrome), имеют схожие признаки. Это позволяет сформировать новые представления об этиологии заболевания, которые могут помочь в лечении (Choi et al., 2020).

Наш подход

Этот подход является результатом объединения методов лечения MIS-C и аналогичных заболеваний, основанных на достоверных фактических данных, для создания гипотетического комплексного подхода к MIS-C и подобным заболеваниям (Hanson et al., 2020).

Критерии экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний

Авторы использовали метод экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний (EDMD, Emergency Differentiation of MIS-like Diseases) в качестве предполагаемого эксперимента. Важно отличать MIS-C от таких состояний, как TSS и KD, которые во многом похожи. У каждого из перечисленных ниже показателей есть свой балл, и подход оценивается на основе общего балла (Newburger et al., 2004; McCrindle et al., 2017).

- Нормальный PT/PTT (prothrombin time/partial thromboplastin time) (анализ крови на показатель свертываемости)
- Обычный D-димер
- Отсутствие боли в эпигастриальной области и/или (рвоты и диареи)
- Отсутствие гипотензии
- Отсутствие миалгии
- Отсутствие проблем с дыханием
- Нормальный уровень креатинина
- Отсутствие энцефалопатии или изменения психического состояния
- Повышенный уровень тромбоцитов

Если показатель EDMD превышает 6 и лихорадка продолжается более 5 дней, следует проверить наличие KD. Если EDMD меньше 6, следует проверить наличие MIS-C и аналогичных состояний (Shulman, 2020).

Оценка гемодинамики

Оценка гемодинамики должна быть первым шагом в диагностике пациента, у которого может быть MIS-C. Критерии EDMD следует использовать для пациентов с нормальным гемодинамиче-

ским статусом. При септическом шоке необходимо дополнительное обследование, если имеются нарушения гемодинамики, подозрение на инфекцию и/или высокая температура. Пациентам, у которых нарушена только гемодинамика, нет подозрений на инфекцию и нормальная температура, следует пройти стандартную процедуру сортировки больных. Если с сортировкой все прошло хорошо, следует использовать метод экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний EDMD (Burns, Franco, 2015).

Оценка MIS-C

Пациентам с MIS-C следует сдать лабораторные анализы на наличие признаков воспаления и проверить работу сердца, почек и печени. Для тестирования на SARS-CoV-2 также следует использовать ПЦР (полимеразную цепную реакцию) и серологический анализ крови. Также все пациенты должны быть проверены на наличие других инфекционных и неинфекционных заболеваний, проявляющихся подобными симптомами (Kanegaye et al., 2009).

Лабораторные испытания

Детям с симптомами от умеренных до тяжелых, у которых есть подозрение на MIS-C, рекомендуется пройти лабораторные тесты на основании проявляемых у них признаков. Сделать общий анализ крови с дифференцировкой, проверить скорость оседания электролитов сыворотки крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, ферритин, прокальцитонин (необязательно), провести функциональные тесты печени и почек, исследовать уровень лактатдегидрогеназы, сделать анализ мочи, исследовать кровь на свертываемость (соотношение протромбиновое время/общепринятый нормализованный уровень, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время). Более тщательное обследование следует проводить тем, у кого температура держалась до трех дней, но выглядят они здоровыми (то есть имеют нормальные жизненно важные показатели и хорошую физическую форму), хотя имеют небольшие симптомы, указывающие на MIS-C. Этим пациентам необходимо сдать анализы на функционирование почек, С-реактивный белок, электролиты сыворотки крови и общий анализ крови с дифференцировкой. Если результаты нестандартны, проводится дополнительное тестирование. Кроме того, специалисту следует искать более типичные причины лихорадки. Поиск другой причины лихорадки снижает ее вероятность, даже если не всегда исключена ошибка, особенно у ребенка, который в остальном здоров. Всех пациентов, у которых диагностирован MIS-C, следует проверять на вирус SARS-CoV-2 с использованием мазка из носо-

глотки и ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction) (Gat-terre et al., 2012).

Тестирование различных патогенов

Для выявления других вирусных и бактериальных инфекций необходимо протестировать аспират из носоглотки или мазок из горла, посев мочи, крови, кала на микрофлору, сдать серологические анализы крови на цитомегаловирус и на вирус Эпштейна–Барр и анализы методом ПЦР, в том числе на аденовирусную и энтеровирусную инфекции. Этот тест может быть полезен детям с легкой и тяжелой формой MIS-C. Дети, которые кажутся здоровыми и проявляют лишь незначительные симптомы, не нуждаются в тщательном обследовании на предмет инфекционных заболеваний. Микробиологические тесты у отдельных людей зависят от возраста и симптомов; например, анализ на респираторный вирус следует сделать, если есть симптомы простуды или гриппа, или сдать мазок из горла (посев из зева на микрофлору — это тест на наличие бактериальной или грибковой инфекции в горле), если у ребенка болит горло. Также нельзя исключать вероятность присутствия коронавирусной инфекции COVID-19, даже если в образцах из носоглотки обнаружены другие признаки респираторных заболеваний, такие как респираторно-синцитиальный вирус, грипп или риновирусы. Могут потребоваться дополнительные тесты на различные заболевания в зависимости от воздействия на человека окружающей среды (например, серологические анализы на лептоспироз (острое природно-очаговое заболевание, поражающее капилляры, почки, печень, мышцы) и мышиную лихорадку (острое природно-очаговое заболевание, по проявлениям напоминающее простудные заболевания с повышенной температурой, ломотой и ознобом)) (Gamez-Gonzalez et al., 2018).

Кардиологические тесты

ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография, уровень тропонина и показатели BNP/NT-pro-BNP — все это части кардиологического теста для пациента, у которого может быть MIS-C (Dolhnikoff et al., 2020). Эхокардиография должна быть выполнена детям с подтвержденным SARS-CoV-2, у которых не диагностирован MIS-C, но имеют место шок или симптомы, напоминающие неполную или полную болезнь Кавасаки. Маловероятно, что у детей или подростков с умеренным COVID-19 и без симптомов системного воспаления разовьется миокардит или произойдут изменения в коронарных артериях. Этим детям не всегда требуется эхокардиография, хотя она может быть рассмотрена при наличии определенных клинических проявлений (Dolhnikoff et al., 2020).

КОНТРОЛЬ

Лечение MIS-C направлено на уменьшение воспаления во всем теле и восстановление работы органов. Это снижает риск смерти и долгосрочных проблем, таких как хроническая сердечная дисфункция или аневризма коронарной артерии. Будет лучше выбирать терапию, основанную на фенотипе, до тех пор, пока новые исследования не дадут четких указаний. Основанный на ранее опубликованной статье алгоритм содержит предложения по контролю за течением заболевания (Molloy et al., 2022).

БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

Дети младшего возраста, возможно, чаще болеют KD, которая представляет собой острый васкулит средних сосудов, поражающий коронарные артерии. В промышленно развитых странах это распространенная причина приобретенных заболеваний сердца у детей (Eleftheriou et al., 2014). Некоторыми из наиболее распространенных симптомов KD являются: сыпь, увеличение лимфатических узлов на шее и изменения слизистых оболочек глаз или ротовой полости. Заболевание также может поражать печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, суставы и центральную нервную систему. Повышение уровня С-реактивного белка CRP и других маркеров воспаления в крови аналогично тому, что показывает MIS-C (Burns et al., 2000). Пациентов с KD лечат иммуномодулирующими препаратами, включая аспирин, внутривенно по мере необходимости. Согласно некоторым исследованиям, иммуномодулирующее действие внутривенных иммуноглобулинов IVIg (intravenous immunoglobulin) на Т-регуляторные клетки может играть определенную роль. В результате лечения риск развития аневризмы коронарных артерий CAAs (coronary artery aneurysms) у детей с KD снизился с 25% до 4%. Менее 5% пациентов с KD, которые выглядят так, как будто у них бактериальный сепсис, испытывают шок и низкое кровяное давление. У пациентов с синдромом шока при болезни Кавасаки (KDSS), с более низкими уровнями гемоглобина, более низким количеством тромбоцитов и более высокими уровнями CRP количество нейтрофилов (палочек) было выше, по сравнению с другими пациентами с KD (Burns et al., 2000). У таких пациентов больше шансов получить дисфункцию желудочков сердца и расширение коронарных артерий. Пациенты с KD и KDSS нуждаются в одном и том же плане лечения, но неудача терапии первой линии (индукционная, первичная или фронтальная терапия) более вероятна у людей с KDSS. Есть много общего между этой группой пациентов с KD и недавно обнаруженным MIS-C. Симптомы MIS-C и KD очень похожи. Сорок—пятьдесят процентов детей с MIS-C соответствовали критериям KD. MIS-C

также похож на классический синдром KD-шока (KDSS), который поражает сердце и кровеносные сосуды и встречается примерно у 5% пациентов с KD (Burns et al., 1991).

Некоторые из наиболее существенных различий между MIS-C и KD (Lee et al., 2020) заключаются в следующем:

- MIS-C с большей вероятностью поражает детей старшего возраста и подростков, в то время как классическая KD с большей вероятностью поражает младенцев и детей младшего возраста.

- По-видимому, испаноязычные дети и с темным цветом кожи страдают от этой болезни больше, чем дети из азиатских регионов. С другой стороны, классическая KD чаще встречается в Восточной Азии и среди детей азиатского происхождения.

- При MIS-C довольно распространены желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в брюшной полости. При классической KD они встречаются реже.

- Несмотря на то, что дисфункция миокарда и шок типичны для KDSS, они случаются чаще при MIS-C, чем при классической KD.

- При сравнении MIS-C с классической KD и KDSS уровни маркеров воспаления, особенно CRP, D-димера и ферритина, кажутся более высокими. Абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов ниже при MIS-C, чем при KD.

- Точно неизвестно, является ли риск вовлечения СА в MIS-C таким же, как риск при традиционной KD, но это вполне возможно. Пациенты с KDSS имеют больше аномалий СА и резистентности к внутривенному введению, чем пациенты, которые не находятся в состоянии шока. Таким образом, пока трудно сказать, что общего у MIS-C и KDSS.

Оценка KD

Критерии Томисаку Кавасаки 1967 г. могут быть использованы для диагностики KD, если в течение пяти дней сохраняется лихорадка и существуют по крайней мере 4 из 5 приведенных ниже физических симптомов, которые не могут быть объяснены ничем другим (Singh et al., 2018):

- Двусторонняя бульбарная инъекция в конъюнктиву;
- Шейная лимфаденопатия (по крайней мере, один лимфатический узел более 1.5 см в диаметре);
- Полиморфная сыпь;
- Изменения периферических конечностей, такие как эритема ладоней или подошв, отек кистей или стоп (острая фаза) или околоногтевое шелушение (фаза выздоровления);

- Изменения слизистой оболочки полости рта, такие как опухшие или треснувшие губы, опухшая глотка или “земляничный” язык.

Если у ребенка диагностирована KD, но она не соответствует диагностическим критериям (например, держится температура до пяти дней и менее четырех признаков воспаления слизистой оболочки), у него могут быть только частичные или атипичные симптомы заболевания. Тогда болезнь лучше назвать “неполная KD”, потому что симптомы схожи с классической KD, за исключением того, что они недостаточно соответствуют критериям определения эпидемиологического случая (Espitia et al., 1989; Parthasarathy et al., 2015).

Синдром токсического шока

Синдром токсического шока TSS происходит, когда “суперантигены” (Т-клетки, возбуждающие белки) заставляют иммунную систему работать бесконтрольно. Некоторые бактерии могут продуцировать экзотоксины, такие как *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*, которые способны действовать как суперантигены. Эта особенность также была замечена у вирусов. Исследования показали, что вирус SARS-CoV-1 проявляет суперантигеноподобные паттерны. Синдром токсического шока характеризуется проблемами в нескольких системах органов (печечной, почечной, дыхательной, мышечной, гематопатологической и неврологической), слизистых оболочках, широкой красной сыпью и низким кровяным давлением (Hajjeh et al., 1999). TSS обычно лечат с помощью жидкостной реанимации, антимикробных препаратов для борьбы с инфекцией, которая ее вызвала, и внутривенной инъекции иммуноглобулинов (intravenous immunoglobulin, IVIg) для людей с низким кровяным давлением, которое не проходит (Burnham, Collef, 2015). Существует мнение, что иммуноглобулины для внутривенного введения помогают пациентам с TSS, нейтрализуя бактериальные суперантигены и замедляя сверхактивный иммунный ответ. Хотя TSS похож на KDSS, люди, у которых диагностирован TSS, старше, чем люди с KDSS (94.6 года vs. 3 ± 3.4 лет). У человека с TSS больше шансов, чем у человека с KDSS, иметь нормальный гемоглобин, более низкий уровень тромбоцитов и более высокий уровень креатинина. По данным эхокардиографии, наличие аномалий коронарных артерий, снижение функции желудочков сердца и вальвулит более вероятны у пациентов с KDSS.

Оценка TSS

Синдром токсического шока, вызванный стрептококковыми и стафилококковыми бактериями, во многих отношениях похож на MIS-C.

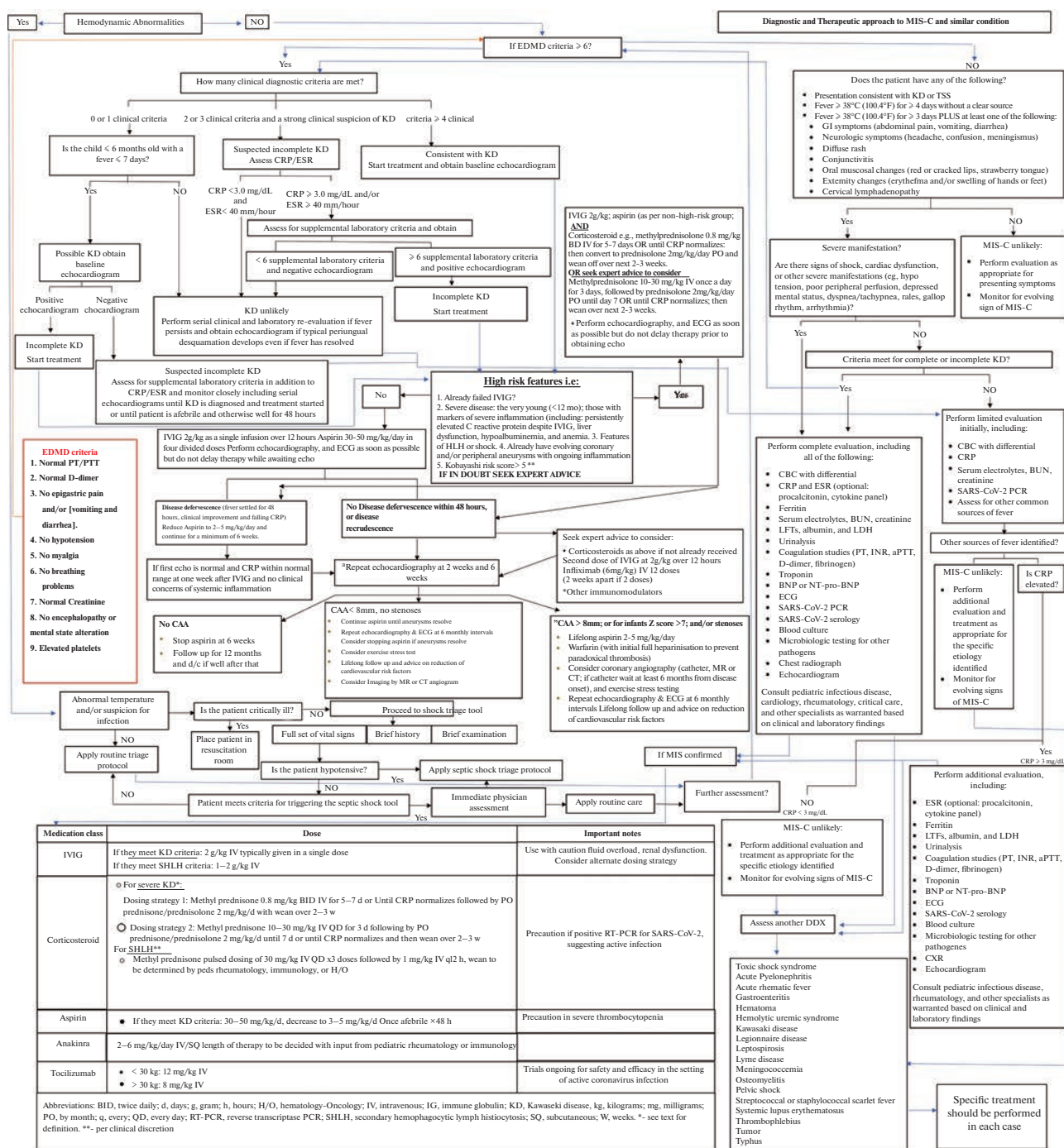


Рис. 1. Дополнительные различные диагнозы для характеристики MIS-C.

Чтобы определить разницу, нужен бактериальный посев, тестирование на SARS-CoV-2 и другие микробиологические тесты (Nasrabadi et al., 2016).

1) Нестрептококковый TSS

Клинические критерии: заболевание, сопровождающееся не менее чем тремя признаками из следующих симптомов: сыпь (диффузная макулярная эритедермия), артериальная гипотензия

(систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст. у взрослых или ниже возрастного пятого процентиля у детей младше 16 лет), лихорадка (температура $\geq 38.9^\circ\text{C}$), шелушение через одну-две недели после появления сыпи, мультисистемное поражение, включающее по крайней мере три симптома из описанных ниже:

1. Гематологические изменения, означающие количество тромбоцитов менее $100000/\text{мм}^3$;

2. Мышечные изменения, которые проявляются в виде тяжелой миалгии или уровня креатинфосфокиназы, по крайней мере в два раза превышающего верхний предел нормы;

3. Желудочно-кишечные проблемы, включая диарею или рвоту в начале заболевания;

4. Почечные показатели: уровни креатинина и азота мочевины крови составляют минимум $\times 2$ верхней границы нормы, или осадок мочи с пиурией (≥ 5 лейкоцитов в поле зрения микроскопа) при отсутствии инфекции мочевыводящих путей;

5. Гиперемия слизистых оболочек в конъюнктиве, ротоглотке и влажных;

6. Центральная нервная система: имеется измененный или дезориентированный уровень сознания при отсутствии очаговых неврологических дефектов, симптомов гипотензии и лихорадки;

7. Изменения параметров печени, включая аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу или уровни общего билирубина ≥ 2 верхней границы нормы для лаборатории (Nasrabadi et al., 2016).

Критерии для лабораторных диагностических тестов

Посев крови или ликвора будет отрицательным, хотя посев крови на золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* может быть положительным. Серологические исследования на лептоспироз, корь или пятнистую лихорадку Скалистых гор (Rocky Mountain spotted fever, RMSF) будут отрицательными (Wu, Noska 2016).

Классификация случаев

Вероятно: лабораторные критерии отрицательные, и наблюдаются четыре из пяти клинических критериев.

Подтверждено: лабораторные критерии отрицательные, и наблюдаются все пять клинических критериев, включая шелушение, за исключением того, что пациент умирает до появления шелушения.

*2) Стрептококковый TSS (*Streptococcus pyogenes*)*

Клинические критерии: клинические проявления, включая гипотензию (систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст. у взрослых или ниже возрастного пятого процентиля у детей в возрасте до 16 лет) и мультиорганное поражение, включающее по меньшей мере два из следующих:

1. Тест на дефект почек показывает уровень креатинина, превышающий или равный 2 мг/дл (≥ 177 мкмоль/л) у взрослых. Это ≥ 2 верхний предел нормального диапазона. При наличии основного заболевания почек повышение будет $> \times 2$ по сравнению с исходным уровнем.

2. Коагулопатия: количество тромбоцитов менее или равно $100\,000/\text{мм}^3$ ($\leq 100 \times 10^6/\text{л}$) или диссеминированное внутрисосудистое свертывание

крови (ДВС-синдром), при котором время свертывания увеличивается, уровень фибриногена снижается и присутствуют продукты распада фибрина.

3. Дефекты печени: уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или общего билирубина, превышающие или равные $\times 2$ верхней границе нормы для возраста пациента. При наличии основного заболевания почек наблюдается повышение более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

4. Острый респираторный дистресс-синдром, при котором гипоксемия начинается остро и у пациентов без сердечной недостаточности регистрируются диффузные легочные инфильтраты или признаки диффузной утечки капилляров, проявляющиеся острым началом генерализованного отека, перитонеальными или плевральными выпотами с гипоальбуминемией.

5. Возможное шелушение распространенной эритематозной макулярной сыпи.

6. Мягкие ткани некротизируются, включая миозит, гангрену или некротизирующий фасциит.

Клиническая картина не обязательно должна быть распознана в течение первых 48 ч с момента проявления заболевания или госпитализации, как это было описано в определении 1996 г. 48-часовое ограничение определяло, следует ли считать случай внутрибольничным или нет (Talkington et al., 1993).

Лабораторные критерии для постановки диагноза

Выделение стрептококка группы А.

Классификация случаев

Вероятно: определение клинического случая соответствует, и никакая другая причина заболевания при выделении стрептококка группы А из нестерильного места не выявлена.

Подтверждено: определение клинического случая соответствует, и стрептококк группы А выделен из естественно стерильного участка, такого как кровь или ликвор, или, реже, из плевральной, перикардальной или суставной жидкости.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ/СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ

И синдром активации макрофагов (MAS, macrophage activation syndrome), и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis) являются агрессивными, опасными для жизни заболеваниями, которые имеют общие черты с MIS-C. Потенциально смертельное заболевание, известное как “синдром активации макрофагов” (MAS), является подгруппой гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH). Синдромы избыточного иммунного ответа (HLH/MAS)

могут поражать детей с сопутствующими ревматологическими заболеваниями и ранее здоровых детей (часто из-за инфекции). Примечательно, что большинство детей, у которых диагностирован HLH/MAS, находятся в критическом состоянии, с цитопенией и поражением нескольких органов. Неврологические симптомы более распространены, а поражение желудочно-кишечного тракта и сердца встречается реже. Наличие HLH/MAS должно определяться с помощью иммунологического тестирования (Rosenberg et al., 2017).

Критерии диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Если удовлетворяются по крайней мере пять из восьми диагностических критериев, основанных на протоколе HLH-2004, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз может быть идентифицирован как результат мутации в гене, которая, как известно, является первопричиной.

1. Лихорадка (пиковая температура более 38.5°C в течение более 7 дней);
2. Спленомегалия (пальпация селезенки >3 см ниже края реберной дуги);
3. Цитопения с участием более двух клеточных линий (тромбоциты $100000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), абсолютное количество нейтрофилов $100/\text{мкл}$ ($0.1 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 9 г/дл (90 г/л));
4. Гипертриглицеридемия (триглицериды натощак $>177 \text{ мг/дл}$ (2.0 ммоль/л) или >3 стандартных отклонения (SD) выше нормального возрастного значения) или гипофибриногенемия (фибриноген 150 мг/дл (1.5 г/л) или >3 SD ниже нормального возрастного значения);
5. Гемофагоцитоз (в образцах биопсии костного мозга, селезенки или лимфатических узлов);
6. Низкая или отсутствующая активность естественных клеток-киллеров;
7. Уровень циркулирующего (сывороточного) ферритина $>500 \text{ нг/мл}$ ($>1123.5 \text{ пмоль/л}$, нг/мл);
8. Повышенный уровень растворимого интерлейкина-2 (CD25) ($>2400 \text{ Ед/мл}$ или очень высокий для определенного возраста) (Henter et al., 2007).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей отражает отложенный гипериммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2. Неизвестно, как часто MIS-C развивается после бессимптомной или малосимптомной инфекции SARS-CoV-2. Чтобы должным образом предотвратить и лечить это расстройство, необходимы дополнительные исследования факторов риска и этиологии MIS-C. Из-за этого тяжелого воспалительного заболевания дети могут страдать от резкой

сердечной или другой системной недостаточности органов. Поскольку может произойти быстрое клиническое ухудшение, дети с тяжелыми симптомами MIS-C нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных. Фенотипы пациентов должны быть основой для терапевтических методов лечения MIS-C. В ситуациях MIS-C с тяжелыми симптомами может быть полезен плазмаферез в качестве стандартного лечения для уменьшения гиперцитокинемии. Чтобы выявить какие-либо побочные эффекты MIS-C, люди с сердечной недостаточностью должны находиться под пристальным наблюдением в течение длительного периода времени.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Отсутствует.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы хотели бы поблагодарить Университет медицинских наук за поддержку.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

У авторов нет конфликта интересов, о котором можно было бы заявить.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит никаких исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Belot A., Antona D., Renolleau S. et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May // *Eurosurveillance*. 2020. V. 25. Art. 2001010.
- Burnham J.P., Kollef M.H. Understanding toxic shock syndrome // *Inten. Care Med*. 2015. V. 41. P. 1707–1710.
- Burns J.C., Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease // *Exp. Rev. Clin. Immunol*. 2015. V. 11. P. 819–825.
- Burns J.C., Kushner H.I., Bastian J.F. et al. Kawasaki disease: a brief history // *Pediatrics*. 2000. V. 106 (2). P. E27.
- Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P. et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease // *J. Pediatrics*. 1991. V. 118. P. 680–686.
- Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection // *Nature medicine*. 2020. V. 26. P. 1701–1707.
- Choi N.H., Fremed M., Starc T. et al. MIS-C and cardiac conduction abnormalities // *Pediatrics*. 2020. V. 146 (6). Art. e2020009738.

- Cirks B.T., Rowe S.J., Jiang S.Y. et al. Sixteen weeks later: expanding the risk period for multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2021. V. 10. P. 686–690.
- Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K. et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // *The Lancet Child Adolescent Health.* 2020. V. 4. P. 669–677.
- Dolhnikoff M., Ferranti J.F., de Almeida Monteiro R.A. et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome // *Lancet Child Adol. Health.* 2020. V. 4 (10). P. 790–794.
- Domico M., McCanta A.C., Hunt J.L. et al. High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic // *HeartRhythm Case Rep.* 2020. V. 6. P. 811–814.
- Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State // *New England J. Med.* 2020. V. 383. P. 347–358.
- Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D. et al. Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Childhood.* 2014. V. 99. P. 74–83.
- Espitia C., Cervera I., González R., Mancilla R. A 38-kD *Mycobacterium tuberculosis* antigen associated with infection. Its isolation and serologic evaluation // *Clin. Exp. Immunol.* 1989. V. 77. P. 373–377.
- Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents // *New England J. Med.* 2020. V. 383. P. 334–346.
- Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19 // *Jama.* 2021. V. 325. P. 1074–1087.
- Gamez-Gonzalez L.B., Moribe-Quintero I., Cisneros-Castolo M. et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease // *Pediatr. Internat.* 2018. V. 60. P. 781–790.
- Gatterre P., Oualha M., Dupic L. et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome // *Inten. Care Med.* 2012. V. 38. P. 872–878.
- Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J. et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020 // *Morb. Mortal. Wkly Rep. (MMWR).* 2020. V. 69 (32). P. 1074–1080.
- Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 // *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).* 2020. 6 p.
- Hajjeh R.A., Reingold A., Weil A. et al. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979–1996 // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. V. 5 (6). P. 807–810.
- Hanson K.E., Caliendo A.M., Arias C.A. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Art. ciae760.
- Henter J.-I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer.* 2007. V. 48. P. 124–131.
- Jiang L., Tang K., Levin M. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents // *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20. P. e276–e288.
- Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome // *Pediatrics.* 2009. V. 123 (5). P. e783–e789.
- Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. P. 5942–5950.
- McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association // *Circulation.* 2017. V. 135 (17). P. e927–e999.
- Molloy E.J., Nakra N., Gale C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management // *Pediatr. Res.* 2022. P. 1–10.
- Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Centers for Disease Control and Prevention.* 2020.
- Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management // *Children.* 2020. V. 7. P. 69.
- Nasrabadi T., Ruegner H., Sirdari Z.Z. et al. Using total suspended solids (TSS) and turbidity as proxies for evaluation of metal transport in river water // *Appl. Geochem.* 2016. V. 68. P. 1–9.
- Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Circulation.* 2004. V. 110. P. 2747–2771.
- Pang J., Boshier F.A., Alders N. et al. SARS-CoV-2 polymorphisms and multisystem inflammatory syndrome in children // *Pediatrics.* 2020. Art. 146.
- Parthasarathy P., Agarwal A., Chawla K. et al. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: a review // *Clin. Biochem.* 2015. V. 48. P. 1188–1194.
- Radia T., Williams N., Agrawal P. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children, adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation // *Paediatr. Resp. Rev.* 2021. V. 38. P. 51–57.
- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *The Lancet.* 2020. V. 395. P. 1607–1608.
- Rosenberg J., Gokaldas R., Gualberto G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)/macrophage activated syndrome (MAS) with CNS *Aspergillus* // *Neurology.* 2017. V. 88. Art. P2. 372.
- Shulman S.T. Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem inflammatory syndrome. US: Oxford University Press, 2020. P. 285–286.

- Singh S., Jindal A.K., Pilania R.K.* Diagnosis of Kawasaki disease // *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. V. 21. P. 36–44.
- Son M.B.F., Friedman K.* COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis // *upToDate*. Waltham. (Accessed on August 19, 2021). 2021.
- Son M.B.F., Friedman K., Kaplan S.L. et al.* COVID-19: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome // *upToDate*. 2021.
- Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. et al.* Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach // *Eur. J. Pediatrics*. 2021. V. 180. P. 307–322.
- Talkington D.F., Schwartz B., Black C.M. et al.* Association of phenotypic and genotypic characteristics of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates with clinical components of streptococcal toxic shock syndrome // *Infect. Immun.* 1993. V. 61. P. 3369–3374.
- Terpos E., Gavriatopoulou M., Ntanasis-Stathopoulos I. et al.* The neutralizing antibody response post COVID-19 vaccination in patients with myeloma is highly dependent on the type of anti-myeloma treatment // *Blood Cancer J.* 2021. V. 11. P. 1–9.
- Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // *Jama*. 2020. V. 324. P. 259–269.
- Wu C.M.Y., Noska A.* Intrauterine device infection causing concomitant streptococcal toxic shock syndrome and pelvic abscess with *Actinomyces odontolyticus* bacteremia // *BMJ Case Rep.* 2016. Art. bcr2015213236.

Diagnostic and Therapeutic Approach to Multisystem Inflammatory Syndrome and Similar Condition

A. Emami^a, S. A. Yeganeh^b, H. A. Mohammadi^c, and T. Shahbazi^{b, *}

^a*Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

^b*Neurosurgery Research Group (NRG), Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

^c*Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, School of Medicine, Hamadan, Iran*

^{*}*e-mail: shahbazi.taha@yahoo.com*

Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) can occur in kids, who have severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). Clinically, characteristics of MIS-C are manifested by two or more involved organ systems, fever, severe illness, laboratory-evidenced inflammation, and laboratory or epidemiologically evidenced infection with SARS-CoV-2. MIS-C has several traits with Kawasaki illness, subsequent hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, and toxic shock syndrome. The association between MIS-C and infection with SARS-CoV-2 shows the cause of post-infectious immunological dysregulation. Given the likelihood of rapid clinical deterioration, it is recommended to handle MIS-C patients in a pediatric critical care unit. Depending on the clinical presentation, a certain immunomodulatory therapy is advised. More research is needed to determine the connection between MIS-C and the immunological reaction to SARS-CoV-2 vaccines that are currently being developed. Numerous therapeutic methods have been developed for the treatment of COVID-19-associated MIS in children (MIS-C), the full elucidation of its etiology requires further studies. Here, we carefully review and summarize the previously released management guidance.

Keywords: COVID-19, MIS-C, hemophagocytic lymphohistiocytosis

УДК 612

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМНЫХ ДИСРЕГУЛЯЦИЙ

© 2023 г. О. А. Гомазков*

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

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

Поступила в редакцию 09.01.2023 г.

После доработки 10.01.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2023 г.

Анализируются основные процессы постковидного синдрома как версии продленной патологии острого респираторного заболевания COVID-19. Учитывая разнообразие проявлений постковидной патологии, выделяются основные блоки системных, клеточных и молекулярных дисрегуляций. В качестве основных причин рассматриваются последствия органичных поражений в острой фазе COVID-19, персистентная активность “затаенных” патогенов и измененный статус иммунных систем больного. Постковидная патология, как мультисистемный синдром, отражает нарушения основных систем регуляции: стохастическую дезорганизацию иммунных ответов, дисфункцию сосудистого эндотелия, клеточное воспаление, дисбаланс систем свертывания и антитромбоза, девиацию аутоиммунных процессов и др. Эти выводы ориентируют на новые клеточные и биохимические мишени своевременной терапии. Разнообразный характер патогенеза предполагает избирательное использование средств терапии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, дисфункция эндотелия, иммунотромбоз, аутоиммунные процессы, персистенция патогенов, васкулярная патология

DOI: 10.31857/S0042132423030067, **EDN:** QQAOKZ

ВВЕДЕНИЕ

Большой массив клинических наблюдений свидетельствует, что у части пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развиваются симптомы новой формы патогенеза. Термин “Long COVID-19” (“продленный ковид”) используется для обозначения постковидного синдрома (ПКС) и может носить персистивный, рецидивирующий характер.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10, постковидный синдром соответствует следующим критериям: возникает у лиц с подтвержденным вирусом SARS-CoV-2, у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обнаруживается обычно через 3 мес. после острого периода COVID-19. Заболевание сопровождается симптомами, которые манифестируются в течение продолжительного периода без определенного диагноза (Методические..., 2021).

Новой формой анализа публикаций по этой проблеме служит использование информационных баз с наборами полнотекстовых статей, иллюстраций и аналоговых подсказок (Кокрановская библиотека, база данных JBI EBP, Medline, Embase, PsycInfo, CINAHL, база данных медсестер Ovid, Journals@Ovid, SciLit, EuropePMC и CoronaCentral и др.). В этом изобилии присут-

ствуют клинические публикации, гипотезы о патофизиологии и экспериментальной патофизиологии ПКС, ориентирующие ремарки, редакционные сентенции, концептуальные обобщения (Castanares-Zapatero et al., 2022)

Большой объем и многообразие материалов, связанных с новой формой патологии, представляют затруднения в клиническом анализе ситуации. Следует признать, что в настоящее время нет единого мнения о классификации ПКС. Патогенез этого заболевания характеризуется как многофакторный синдром. Клиническая картина демонстрирует последствия поражений в период острого COVID-19, зависящие от типологических, фенотипических и возрастных характеристик пациента. Сложности представляют отличия постковидного синдрома с его “размытой” симптоматикой от повторных, рецидивирующих заболеваний острым COVID-19 (Khoshkam et al., 2021; Mantovani et al., 2022). Отмечается поспешность ряда публикаций, которые включают разнообразные материалы об особенностях проявления симптомов без уточненных данных тяжести и временных рамок заболевания.

В статье будут рассмотрены основные процессы, характеризующие ПКС как сложную версию

продленной патологии COVID-19. С точки зрения патофизиологии и биохимии COVID-19 есть диссонанс большого числа компонентов, которые при вирусной агрессии работают как последовательная система уничтожения. Явления биохимических и клеточных дезорганизаций, вызываемых коронавирусом SARS-CoV-2, отражают ключевые моменты патогенеза, которые могут служить ориентирами для выбора стратегии терапии. В целом, основные линии патогенеза ПКС можно классифицировать по следующим направлениям: персистенция SARS-CoV-2; реактивация других вирусов; цитовоспаление и дисфункция эндотелия; измененная активность врожденных и адаптивных компонентов иммунной системы; сосудистые расстройства с нарушениями микрогемодинамики. В последующем изложении рассматриваются процессы, связанные с дисфункцией сосудистого эндотелия, инверсией компонентов иммунной защиты, нарушениями системы гемодинамики (сосудистый комплекс, гемостаз, микроциркуляция).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Исследования больных COVID-19 средней и тяжелой степени демонстрируют разнообразные доказательства нарушений легких, сердца, головного мозга, желудочно-кишечного тракта и других органов, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев после выписки из больницы. Для патогенеза ПКС характерны разнообразные по длительности и зонам поражения манифестации. В качестве общей исходной позиции следует зафиксировать: 1) Постковидный синдром — полисистемное заболевание, которое может развиваться независимо от сроков, тяжести и формы предшествующей истории COVID-19; 2) В качестве основных причин рассматриваются последствия острой фазы COVID-19 в виде системных заболеваний и органических поражений, персистентная активность “затаенных” патогенов, измененный статус защитных иммунных систем. Предшествующие истории коморбидных состояний пациента, а также особенности формирования аутоиммунных антител могут иметь значение в развитии форм, сроков, тяжести ПКС.

Классификация определяет следующие сроки патогенеза постковидного синдрома: латентная фаза (до 4–5 нед.); острые постковидные проявления (5–12 нед.); длительные и стойкие манифестации (до 24 нед. и более). В качестве наиболее распространенных симптомов отмечаются: общий сниженный тонус, боли в груди и суставах, одышка, кашель, учащенное сердцебиение, нарушения обоняния и вкуса, миалгия, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, когнитивные и психические нарушения. В связи с разнообраз-

ным характером симптоматики Йонг и Лью (Yong, Liu, 2021) предлагают выделение клинических подтипов ПКС, первостепенно диагностируемых клиницистами. А именно: нетяжелые полиорганные последствия COVID-19, синдром хронической усталости, постуральная ортостатическая тахикардия, синдром постинтенсивной терапии. На основании рентгенологических исследований документируются нарушения легких, сердца, головного мозга, печени и почек, которые сохраняются в течение как минимум 2–3 мес. после выписки из больницы (Raman et al., 2021). Для ПКС установлены факты респираторных, диабетических и сердечно-сосудистых расстройств и в последующие 140 дней после острой фазы инфекционного процесса (Ayoubkhani et al., 2021).

В общей интерпретации диагностика ПКС представляет два периода продленного патогенеза COVID-19: структурные и органические нарушения на фоне клеточного гипертрофического воспаления, которое возникает как остаточная репликация вируса SARS-CoV-2, и масштабные полиорганные расстройства, включающие сосудистые нарушения и иммунодеструктивные процессы. Второй период постковидной патологии может включать состояния, отличные от поражений во время острого периода COVID-19 (Datta et al., 2020).

Важным компонентом развития ПКС служит персистенция (возобновляемая активность) вируса SARS-CoV-2, выраженность которой зависит от тяжести патологии COVID-19 и иммунокомпromетированного статуса пациента (Болиева и др., 2022). Сохранение в тканях пациента вируса SARS-CoV-2 и других патогенов служит перманентным фактором постковидной патологии. Реактивация патогенов и потенциация аутоиммунитета вследствие молекулярной мимикрии патоген–белки хозяина оказываются дополнительным скрытым оружием патогенеза. Постковидные проявления могут также формироваться как следствие аутоиммунных процессов в качестве вторичных клинических симптомов на фоне первоначальной реабилитации (Amenta et al., 2020).

В целом, следует резюмировать:

1. ПКС отражает основные черты острой фазы COVID-19. Сформулированный ранее образ “Дьявол кроется в деталях”, как полифония системного патогенеза, вызванного SARS-CoV-2 (Гомазков, 2021; DiSabato et al., 2016), находит свое продолжение и новые формы.

2. Диагностика ПКС представляется достаточно сложной, поскольку выраженность клинических проявлений носит “мозаичный”, неоднозначный характер.

3. Проявления ПКС в значительной степени повторяют общий принцип зависимости от клинического фенотипа острых проявлений COVID-19: возрастного статуса пациента, наличия в анамне-

зе коморбидных прецедентов, активации скрытых патогенов на фоне иммунных и аутоиммунных проявлений.

В постковидный период симптоматика ПКС выглядит менее драматической, чем при остром или тяжелом COVID-19. Тем не менее, спектр поражений, сочетание различных форм патологии, а также их непредсказуемая продолжительность во времени представляют затруднения в диагностике и подборе средств терапии.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ

В начальной стадии вирусной инфекции COVID-19 легочный эндотелий представляет основную мишень поражения. Взаимодействие структурных сайтов SARS-CoV-2 и ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) оказывается наиболее эффективным при внедрении в клетки хозяина в сравнении с другими штаммами коронавируса (Siddiqi et al., 2021). Избирательное связывание коронавируса с АПФ2 провоцирует дисбаланс множества систем. Активированные эндотелиальные клетки подвержены тканевому воспалению с гиперактивацией иммунных компонентов, привлекаемых к инфицированным тканям. Дисфункция сосудистого эндотелия ассоциируется с пролиферацией, нарушениями вазодилатации, развитием системного тромбоза и полиорганной недостаточности.

Особенностью острой фазы COVID-19 оказывается комплекс поражения, обозначаемый как ШТОРМ-2 (Гомазков, 2021; Gomazkov, 2021). Генерализованный диссонанс регулирующих систем включает индукцию цитовоспаления, потерю сосудистого контроля, иммунотромбоз, повреждения уязвимых органов и систем пациента, перерастающие в системную патологию.

Дисфункция сосудистого эндотелия. Явные и скрытые формы постковидной патологии

Картина острого респираторного дистресс-синдрома COVID-19 оставляет последствия в периоды условного выздоровления — разные по остроте и длительности фазы ПКС. Отмечались перманентные нарушения микрососудистой сферы: насыщенности капиллярного русла, структурных ветвлений в сочетании с высоким уровнем микроангиопатии (Jud et al., 2021; Ambrosino et al., 2022).

У пациентов с симптомами ПКС выявлены изменения индекса реактивной гиперемии и профилей биомаркеров, отвечающих клиническим параметрам эндотелиальной дисфункции. Тестирование вазоактивных биомаркеров — эндотелина-1, ангиопозитина-2, эндосана-1, интерлейкина-8 — указывало на включение новых звеньев па-

тогенеза в подгруппах пациентов с ПКС (Haffke et al., 2022). Просматривается причинная связь между уровнем эндотелина-1 и обострением гипертензивного состояния: увеличенная ригидность артерий, ремоделирование сосудов и пониженное артериальное давление (Kostov, 2021).

В отличие от острого COVID-19, для патогенеза ПКС характерна микроваскулярная эндотелиопатия, обусловленная скрытыми вирусными агентами, фрагментами РНК, влияющими на реактивацию латентных патогенов и экспрессию провоспалительных цитокинов. Персистирующее инфицирование структур, связанных с микроциркуляторным руслом, служит одним из механизмов повреждения микрососудов в этот период. Следует отметить, что возобновленная эндотелиопатия служит стимулом образования тромбина и, соответственно, включения механизма нарушения гемостаза. Очевидно, эти результаты следует учитывать при выборе реабилитационных мероприятий ПКС (Ahamed, Laurence, 2022). Понимание постковидного синдрома включает клинические состояния, которые демонстрируют эндотелиопатию и микротромбоз независимо от уровня системного воспаления. И хотя на фоне реабилитации клинически оцениваемая функция эндотелия улучшается, активность факторов свертывающей системы крови (ось фактор Виллебранда—ADAMTS-13, см. ниже) может оставаться повышенной (Babkina et al., 2022; Fogarty et al., 2022).

Клинические данные ПКС свидетельствуют, что у значительной части пациентов выявляются признаки непривычной усталости и хронической боли. Эти проявления оказываются схожими с симптомами миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, которые сопряжены с проявлениями эндотелиальной дисфункции (Wirth et al., 2021). Клинические наблюдения подтверждают наличие этого синдрома у пациентов с ПКС в течение длительного времени, когда выявляется повторное развитие эндотелиальной дисфункции, соответствующее обострению заболевания (Scherbakov et al., 2020).

Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркеры и реконструкторы дисфункции

Циркулирующие эндотелиальные клетки — поврежденные структуры эндотелия, попадающие в кровотоки, служат диагностическими биомаркерами дисфункции (Liew et al., 2006). По классическому представлению, являясь редкой популяцией в периферической крови, циркулирующие клетки эндотелия отражают сосудистые заболевания: инфаркт миокарда, острый ишемический инсульт, атеросклероз, васкулит (Chang et al., 2010; Sen et al., 2011). С другой стороны, у пациентов с характеристиками ПКС повышенный уровень циркулиру-

ющих эндотелиальных клеток служит компенсаторному восстановлению системы после острой фазы патогенеза COVID-19 (Chioh et al., 2019). В качестве механизма мобилизации компенсаторного эндотелиогенеза у выздоравливающих пациентов отмечается стимулирующая роль факторов роста (EGF, LIF, PDGF-BB, PIGF-1), имеющих отношение к регенерации и ремоделированию клеток в условиях повреждения, вызванного вирусной инвазией и перегрузкой цитокинов.

По мнению ряда авторов, феномен рилизинга прогениторных эндотелиальных клеток, которые формируются из предшественников гемопоэтических структур, свидетельствует о вероятной роли в репарации поврежденных зон эндотелия (Koutroumpi et al., 2012; Fujisawa et al., 2019). Повышенный уровень циркулирующих прогениторных клеток у пациентов с ПКС коррелировал с Т- и В-клетками группы интерлейкинов, MIP-1 α и RANTES, что указывает на высокий иммунный ответ при эндотелиальной дисфункции (Koutroumpi et al., 2012).

В целом, отмечаемый в клинических работах аномально повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток может также рассматриваться как последствие вирусной и цитокиновой персистенции постковидного патогенеза. Опыт наблюдений больных с острой и постковидной формами патогенеза COVID-19 позволяет констатировать, что уязвимость системы эндотелия оказывается ключевым механизмом сосудистых осложнений. Профилирование циркулирующих эндотелиальных структур может быть использовано в мониторинге, дополняющем гематологическую оценку эндотелиальных поражений у лиц с высоким риском заболевания.

Дилемма: тканевая органотропность коронавируса и вариабельность иммунных ответов

Весьма распространенным принято толкование иницирующей роли вируса SARS-CoV-2 в отношении клеток эндотелия и эпителия респираторной системы организма. Серия иммуносопряженных процессов (цитокиновый шторм, клеточное воспаление и дисфункция эндотелия, дисрегуляция контроля свертывающей системы крови, иммунотромбоз) рассматривается как ведущая линия патогенеза, которая затрагивает и другие органы. Клинико-аналитические исследования описывают внелегочные повреждения, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 (Puelles et al., 2020; Sarkesh et al., 2020; Priya et al., 2022). Взаимосвязь между присутствием вируса, признаками повреждения органов и особенностями иммунного ответа также свидетельствует о механизме вирусного органотропизма во внелегочных регионах COVID-19 (Gupta et al., 2020). В исследовании Дорварда с соавт. предпринята попытка определить органотро-

пизм SARS-CoV-2 и индуцируемые воспалительные реакции. При картировании с помощью мультиплексной иммунофлуоресценции выявлялись aberrантные иммунные реакции, топологически не связанные с вирусом, но затрагивающие легкие и ретикулоэндотелиальную систему (Dorward et al., 2021).

Исследования с применением иммунохимического картирования показали, что распределение РНК SARS-CoV-2 в респираторной области больных COVID-19 не обязательно соответствует воспалительной реакции в легких. Высказано предположение, что клеточное воспаление, вызываемое патогенами пораженных тканей, развивается как следствие вирусной цитотоксичности, усугубленной измененными реакциями иммунной системы. В этом контексте существенно замечание, почему противовирусная терапия оказывается недостаточно эффективной в продленной фазе COVID-19, хотя противовоспалительная терапия представляется в этот период более действенной (Welte, 2021).

Концепция вирусного нейротропизма, как механизма поражающего действия в патогенезе COVID-19, была обоснована группой клинических и экспериментальных исследований. Анализ на уровне субклеточных органоидов нейронов показал высокую селективность поражающей активности SARS-CoV-2. Клинические исследования также свидетельствуют, что астроциты и микроглия оказываются особыми мишенями корона-вирусов. Нейродеструктивные процессы при COVID-19 могут быть связаны с проявлениями сосудистого воспаления, иммунотромбоза и стать причиной неврологических и психических расстройств как в острую фазу COVID-19, так и в постковидный период (Гомазков, 2022).

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ КАК ПРИЧИНА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Патогенные инициаторы вирусной инфекции SARS-CoV-2 способны сохраняться длительное время в постковидный период заболевания. Вирус или его фрагменты могут скрываться в тканевых резервуарах, являясь причиной возобновления или обострения патологии. Клинический анализ показывает, что пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, подчас не удается избавиться от последствий активации патогена в течение нескольких недель и месяцев заболевания (Liotti et al., 2020; Sun et al., 2020).

Механизмы персистенции: “затаенность” патогенов в тканевых нишах

Персистенция вируса SARS-CoV-2 в форме “затаенности” (stealth) и за счет инверсии иммун-

ной защиты сохраняется в различных тканевых нишах. Помимо дыхательных путей, вирусные патогены обнаружены в сердце и почках, желудочно-кишечном тракте, мышцах, головном мозге, лимфатических узлах (Stein et al., 2021; Mehandru, Merad, 2022). Реактивация патогенов сопровождается изменениями иммунного контроля. При остром и тяжелом COVID-19 дезорганизация иммунной защиты — ингибирование макрофагов, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток, иммунных рецепторов — оказывается ведущей причиной продленной вирусной патологии, такой как ПКС.

Появление новых патогенов приводит к экспрессии провоспалительных интерлейкинов, нейтрофилов и миелоидных клеток, гиперактивность которых ведет к реактивации ранее приобретенных пациентом патогенов (Kemp et al., 2021; Proal, VanElzakker, 2021; Tehrani et al., 2021). Активность персистентных возбудителей, сохраненных у больного, может предопределять новые клеточные и органые поражения, вызывая хронические симптомы ПКС. Иммуноферментное исследование больных через 12–24 нед. выявило различия уровней врожденных (NK-клетки, нейтрофилы LD, моноциты CXCR3+) и адаптивных иммунных популяций (Т-хелперы) по сравнению со здоровым контролем (Ryan et al., 2022). Согласно гипотезе (Jacobs, 2021), на персистентную инфекцию указывает сохранение патогенов вирусной РНК, которая запускает механизмы, связанные с инверсией иммунных реакций. Суперантиген вируса может активно стимулировать антивирусный иммунный ответ и парадоксальным образом способствует сохранению вируса в ткани.

Противоречивый механизм аутоиммунных процессов

Согласно клиническому анализу, у пациентов с ПКС диагностируется увеличенная продукция аутоантител, участвующих в широком спектре процессов. Отмечаются ответы на интерфероны, цитокины острой фазы, трафик лейкоцитов и активация лимфоцитов. “Профильные” аутоантитела определенных типов сосудистых клеток (эндотелиальный фактор адгезии, регулятор ангиогенеза RSPO3, метаботропный рецептор глутамата и другие) демонстрировали специфичность, соответствующую клиническим параметрам ПКС. Дотан с соавт. образно формулируют: совокупная сумма стохастически образующихся аутоантител может объяснить множество клинических вариаций у пациентов с продленным ковидом (Dotan et al., 2021). В рамках обобщенной концепции Вуджами с соавт. дифференцируют механизмы вирусной внешней агрессии и внутренней защиты организма, подчеркивая значение аутоиммунных процессов. Лабораторные исследования показывают, что ауто-

иммунитет, индуцированный вирусом, может быть сопряжен с различными клеточно-биохимическими механизмами, включая распространение эпителиев, молекулярную мимикрию и персистенцию патогенов (Fujinami et al., 2006). Применительно к мозаичной картине продленного ковида была установлена особая изменчивость иммунологических ответов; имеет значение тяжесть и длительность предшествующей фазы COVID-19. Ранее перенесенные заболевания могут оказывать влияние на выраженность адаптивных иммунных реакций, соответствуя выявлению маркеров аутоиммунитета (García-Abellán et al., 2022).

Рассматриваются особенности иммунных и клеточных ответов в процессе выздоровления после тяжелой или средней формы COVID-19 (Khoshkam et al., 2021). Речь идет о вероятности повторного заражения после COVID-19 и готовности иммунной системы к этим событиям. Положения этой концепции могут быть полезны в определении клинических позиций ПКС: деление пациентов на группы в соответствии с диагностируемым уровнем гуморального и клеточного иммунитета, а также инфицированных лиц без какого-либо значимого иммунитета, позволяет маневрировать в терапевтической стратегии предотвращения повторного заражения. В целом следует вывод, что разнообразный характер симптомов ПКС предполагает избирательное применение терапевтических подходов в соответствии с выявляемым диагнозом.

Следует принять во внимание, что у многих пациентов с ПКС была в свое время проведена вакцинация против COVID-19. Тема образования стимулированных вакцинацией антител имеет особый аспект (Chen et al., 2022) и не рассматривается здесь в рамках иммунокомпетентных механизмов патогенеза ПКС.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Общая схема нарушения гемососудистой регуляции, развития системной васкулопатии и иммунотромбоза определяется как ведущая причина органических поражений при остром COVID-19. Клеточные и молекулярные механизмы сосудистой системы, включающие функции эндотелия, тонуса сосудистой стенки, системы тромбо- и иммуногенеза рассматриваются как основа нормального гомеостаза. В условиях постковидной дезорганизации эти сопряженные системы становятся причиной реновации патогенеза. Первостепенная значимость гемососудистой системы оказывается одним из основных объектов диссеминированного патогенеза ПКС.

Реактивации патогенов и диссонанс защитных комплексов иммунной системы определяют нарушения в системе гомеостаза, тромбоцитов, фиб-

ринолиза, приводя к расстройствам в новой форме заболевания. Как отдельный синдром, описан мультисистемный воспалительный процесс, который служит следствием эндотелиальной и клеточной дисфункции сосудистой системы (Maltezou et al., 2021).

*Тромботическая микроангиопатия —
механизм сосудистой дисфункции*

В условиях острого COVID-19 поражение легочного эндотелия включает сосудистое воспаление, коагулопатию и фибринозный микротромбоз в альвеолярных капиллярах (Zhang et al., 2020). Тромботическая микроангиопатия, внутрисосудистое свертывание крови и поражение крупных сосудов оказываются основными причинами неблагоприятного прогноза этого заболевания (Ackermann et al., 2020; Iba et al., 2020).

В условиях постковидного синдрома изменения перфузии микрососудов также рассматриваются в качестве ведущей причины разнообразных манифестаций заболевания. С помощью количественного исследования МРТ были выявлены нарушения микроваскулярного русла у пациентов с персистирующими нарушениями сердечно-сосудистой системы. Ограничение коронарной перфузии миокарда может быть связано с нарушенной функцией эндотелия и, следовательно, послужить причиной симптомов, выявляемых через несколько месяцев после острого периода COVID-19 (Doebelin et al., 2022). Нарушения трансфузии в капиллярах вследствие эндотелиита или скопления лейкоцитов сокращают время кровотока и ведут к снижению кислородного обмена в ткани (Ostergaard, 2021).

В качестве новой концепции обсуждается триада коронавирус—эндотелий—тромбоцит как патогенетический механизм тромботической диссеминации в условиях ПКС. Предложена позиция, согласно которой SARS-CoV-2 играет первичную роль в развитии хронической патологии за счет тромбовоспалительных последствий (Bogdanov, Khirmanov, 2022). Связка коронавирус—эндотелий—тромбоцит рассматривается как концепция, объединяющая различные механизмы дисрегуляции гемоваскулярного гомеостаза в постковидной фазе заболевания. Состояние гиперкоагуляции, ассоциированное с эндотелием и микротромбами в капиллярном русле, вызывая снижение кислородного обеспечения, ведет к недостаточному, анаэробному, метаболизму ткани.

В патогенез COVID-19 вовлечена целостная биохимическая система гемоваскулярного контроля. По классическому представлению, активация фактора Виллебранда, одного из ключевых белков регуляции свертывания крови, ассоциируется с повышенной адгезивностью тромбоцитов в отношении структур эндотелия. Активация

этого фактора была установлена как в острой фазе COVID-19, так в постковидном периоде заболевания (Ladikou et al., 2020). При тяжелом течении COVID-19 повреждение клеток эндотелия сопровождается активацией фактора Виллебранда (VWF) при участии металлопротеиназы ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13). Эта биохимическая связка регуляторных молекул, точнее их диаметрально отношения, отражают уровень коагулопатии и рассматриваются как маркер патогенеза COVID-19 (Prasannan et al., 2022). У пациентов с ПКС анализ этих параметров показал отличное от нормы соотношение, свидетельствуя о сохранении опасности гиперкоагуляции (Макацария и др., 2021).

*Микросгустки и микрочастицы эндотелия
как факторы сосудистого патогенеза*

На фоне гиперактивации тромбоцитов у пациентов с ПКС формируются устойчивые к фибринолізу микросгустки в форме амилоидных отложений. Отмечается значительное увеличение $\alpha(2)$ -антиплазмина, цепей фибриногена, а также сывороточного амилоида А на фоне ослабленного фибринолиза (Kell et al., 2022; Kruger et al., 2022). Создаются, таким образом, вероятные прецеденты для обострения амилоидной патологии, спровоцированной условиями ПКС.

В качестве еще одного механизма микрососудистого патогенеза ПКС рассматривается роль высвобождаемых из эндотелия везикулярных микрочастиц, высвобождаемых из поврежденных клеток (Che Mohd Nassir et al., 2021). С помощью фосфатидилсерина, экспонированного на поверхности микрочастиц, образуется платформа для каскада факторов коагуляции, которая способствует формированию тромба. В итоге формирование этой молекулярной конструкции микрогранул из поврежденного эндотелия вызывает приток лейкоцитов и закупорку капилляров (Lowenstein, Solomon, 2020).

Таким образом, сосудистые осложнения, которые служат ведущей причиной множества симптомов признаков ПКС, включают: 1) явления гиперкоагуляции из-за увеличенного уровня воспалительных молекул и активированных тромбоцитов; 2) затруднения микрогемодинамики как следствие циркулирующих в крови микросгустков и везикулярных частиц эндотелия; 3) нарушения динамического равновесия систем свертывания крови и регуляторов тонуса сосудов — факторов Хагема-на/Виллебранда и ферментов, участвующих в образовании кининов и ангиотензинов; 4) активации компонентов иммунотромбоза — лимфоидных Т- и В-клеток, нейтрофилов, сетевых нейтрофильных ловушек и др. Эти выводы ориентируют на новые клеточные и биохимические мишени своевременной антикоагулянтной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой объем и многообразие материалов, связанных с постковидным синдромом (ПКС), вызывают затруднения в клиническом анализе. У части пациентов развиваются стойкие симптомы патологии, спровоцированной коронавирусом SARS-CoV-2 или его фрагментами, которые не исчезают из тканей в течение длительного времени. Анализ публикаций, посвященных этой проблеме, позволяет определить ведущие направления патогенеза. Комплекс иммунной дисрегуляции, скрытая вирусная персистенция, эндотелиальная дисфункция, расстройство компонентов гемоваскулярного гомеостаза следует считать основными факторами мозаичной картины поражений. ПКС представляет в этом отношении более усложненную версию COVID-19, поскольку разнообразие симптомов, активация скрытых патогенов, измененный иммунный статус, коморбидность клинических историй пациента создают значительные сложности врачебного подхода. Инфицирующая избыточность молекулярных патогенов влияет на развитие симптомов, которые захватывают новые зоны дисрегуляции с включением объектов клеточного и молекулярного диссонанса. Имеющиеся данные свидетельствуют, что персистенция патогенов, унаследованных от предыдущих заболеваний, реактивация других вирусов, неконтролируемое клеточное воспаление, дисрегуляция иммунитета являются основными детерминантами ПКС.

С точки зрения патофизиологии, постковидная патология, как мультисистемный синдром, отражает нарушения клеточно-молекулярных систем регуляции: стохастическую дезорганизацию иммунных ответов, дисфункции сосудистого эндотелия, дисбаланс систем свертывания и анти-тромбоза, девиации аутоиммунных процессов и др. Представленный анализ иллюстрирует основные процессы, которые позволяют фиксировать мишени поражения и терапии. Речь идет о процессах, связанных с дисбалансом иммунной системы, формированием антител, с явлениями хронического цитовоспаления, расстройств биохимических комплексов гемостаза, нарушений микрогемодинамики и, как обобщенные последствия, — с системными органными дисфункциями. В данном случае терапевтическая стратегия представляется “ситуационной”, приспособляемой к специфичности таргетной терапии и учета предшествующей клинической истории пациента.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит профессора, чл.-корр. РАН В.В. Поройкова за долговременное сотрудничество и помощь в работе над этой статьей.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Болиева Л.З., Малявин А.Г., Вялкова А.Б. Длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в организме как возможный механизм патогенеза долгого COVID-19 // Терапия. 2022. Т. 8 (10). С. 90–97.
- Гомазков О.А. Covid-19. Патогенез сосудистых поражений, или дьявол кроется в деталях. 2021. М.: ИКАР, 72 с.
- Гомазков О.А. Нейротропизм как механизм поражающего действия коронавируса // Успехи соврем. биол. 2022. Т. 142 (4). С. 404–416.
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекол. репрод. 2021. 15 (5). С. 499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>
- Методические рекомендации “Особенности течения Long-COVID-19 инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия” / Ред. А.И. Мартынов (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). 217 с.
- Ackermann M, Verleden S.E., Kuehnle M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 383 (2). P. 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahamed J., Laurence J.J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches // Clin. Invest. 2022. V. 132 (15). P. e161167.
- Ambrosino P., Bachetti T., D’Anna S.E. et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension // J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022. V. 9 (5). P. 136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
- Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C. et al. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification // Open Forum Infect. Dis. 2020. V. 7 (12). P. ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // BMJ. 2021. V. 372. P. n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>

- Babkina A.S., Ostrova I.V., Yadgarov M.Y. et al.* The role of von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19 // *Viruses*. 2022. V. 14 (2). P. 211.
<https://doi.org/10.3390/v14020211>
- Bogdanov V.Y., Khirmanov V.N.* SARS-CoV-2, platelets, and endothelium: coexistence in space and time, or a pernicious ménage à trois? // *Vasc. Biol.* 2022. V. 4 (1). P. R35–R43.
<https://doi.org/10.1530/VB-22-0004>
- Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al.* Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review // *Ann. Med.* 2022. V. 54 (1). P. 1473–1487.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
- Chang H.W., Leu S., Sunet C.K. et al.* Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty: *in vivo* and *in vitro* studies // *Transl. Res.* 2010. V. 156 (4). P. 251–263.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2010.07.010>
- Che Mohd Nassir C.M.N., Hashim S., Wong K.K. et al.* COVID-19 infection and circulating microparticles – reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58 (8). P. 4188–4215.
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02457-z>
- Chen Y., Xu Z., Wang P. et al.* New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination // *Immunology*. 2022. V. 165 (4). P. 386–401.
<https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E.* Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife*. 2021. V. 10. P. e64909.
<https://doi.org/10.7554/eLife.64909>
- Datta S.D., Talwar A., Lee J.T.* A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications // *JAMA*. 2020. V. 324 (22). P. 2251–2252.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>
- DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P.* Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. Sup. 2. P. 136–153.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Doebelin P., Steinbeis F., Scannell C.M. et al.* Brief research report: quantitative analysis of potential coronary microvascular disease in suspected long-COVID syndrome // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. P. 877416.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877416>
- Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H. et al.* Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 203 (2). P. 192–201.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3265OC>
- Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al.* The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2021. V. 20 (4). P. 102792.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Fogarty H., Ward S.E., Townsend L. et al.* Sustained VWF-ADAMTS-13 axis imbalance and endotheliopathy in long COVID syndrome is related to immune dysfunction // *J. Thromb. Haemost.* 2022. V. 20 (10). P. 2429–2438.
<https://doi.org/10.1111/jth.15830>
- Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L.* Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. V. 19. P. 80–94.
<https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.80-94.2006>
- Fujisawa T., Tura-Ceide O., Hunter A. et al.* Endothelial progenitor cells do not originate from the bone marrow // *Circulation*. 2019. V. 140. P. 1524–1526.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042351>
- García-Abellán J., Fernández M., Padilla S. et al.* Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 920627.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920627>
- Gomazkov O.A.* Damage of the vascular endothelium as a leading mechanism of COVID-19 systemic pathology // *Biol. Bull. Rev.* 2021. V. 11 (6). P. 559–566.
<https://doi.org/10.1134/S2079086421060049>
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. V. 26. P. 1017–1032.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Haffke M., Freitag H., Rudolf G. et al.* Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. P. 138.
<https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
- Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J.* Coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18 (9). P. 2103–2109.
<https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- Jacobs J.J.L.* Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19 // *Med. Hypotheses*. 2021. V. 149.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110538>
- Jud P., Gressenberger P., Muster V. et al.* Evaluation of endothelial dysfunction and inflammatory vasculopathy after SARS-CoV-2 infection – a cross-sectional study // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 750887.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750887>
- Kell D.B., Laubscher G.J., Pretorius E.* A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications // *Biochem. J.* 2022. V. 479 (4). P. 537–559.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20220016>
- Kemp S.A., Collier D.A., Datir R.P. et al.* SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature*. 2021. V. 592 (7853). P. 277–282.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>
- Khoshkam Z., Aftabi Y., Stenvinkel P. et al.* Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: a new strategy to predict the potential of reinfection // *J. Adv. Res.* 2021. V. 31. P. 49–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.12.013>
- Kostov K.* The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation // *Life (Basel)*. 2021. V. 11 (9). P. 986.
<https://doi.org/10.3390/life11090986>
- Koutroumpi M., Dimopoulos S., Psarra K. et al.* Circulating endothelial and progenitor cells: evidence from acute

- and long-term exercise effects // *World J. Cardiol.* 2012. V. 4 (12). P. 312–326.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i12.312>
- Kruger A., Vlok M., Turner S. et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system // *Cardiovasc. Diabetol.* 2022. V. 21 (1). P. 190.
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01623-4>
- Ladikou E.E., Sivaloganathan H., Milne K.M. et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? // *Clin. Med.* 2020. V. 20 (5). P. e178–e182.
<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0346>
- Liew A., Barry F., O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations // *Bioessays.* 2006. V. 28 (3). P. 261–270.
<https://doi.org/10.1002/bies.20372>
- Liotti F.M., Menchinelli G., Marchetti S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results // *JAMA Int. Med.* 2020. V. 181. P. 702–704.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7570>
- Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease // *Circulation.* 2020. V. 142 (17). P. 1609–1611.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
- Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis // *Vaccines (Basel).* 2021. V. 9 (5). P. 497.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- Mantovani A., Morrone M.C., Patronoet P. et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. Covid-19 Commission of the Accademia Nazionale dei Lincei // *Cell Death Differ.* 2022. V. 29 (10). P. 1891–1900.
<https://doi.org/10.1038/s41418-022-01052-6>
- Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul Covid // *Nat. Immunol.* 2022. V. 23. P. 194–202.
<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
- Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation // *Physiol. Rep.* 2021. V. 9 (3). P. e14726.
<https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
- Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front Microbiol.* 2021. V. 12. P. 698169.
- Prasannan N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis // *Blood Adv.* 2022. V. 6 (13). P. 4041–4048.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006944>
- Priya S.P., Sunil P.V., Varmaet S. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in the human body: an overview // *Virusdisease.* 2022. V. 33 (4). P. 429–444.
<https://doi.org/10.1007/s13337-022-00793-9>
- Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *New Engl. J. Med.* 2020. V. 383. P. 590–592.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // *EClinicalMedicine.* 2021. V. 31. Art.100683.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
- Ryan F.J., Hope C.M., Masavuli M.G. et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system after SARS-CoV-2 infection // *BMC Med.* 2022. V. 20 (1). P. 26.
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02228-6>
- Sarkesh A., Sorkhabi A.D., Sheykhsaran E. et al. Extrapulmonary clinical manifestations in COVID-19 patients // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. V. 103 (5). P. 1783–1796.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986>
- Scherbakov N., Szklarski M., Hartwiget J. et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *ESC Heart Fail.* 2020. V. 7 (3). P. 1064–1071.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12633>
- Sen S., McDonald S.P., Coates P.T.H., Bonder C.S. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease // *Clin. Sci. (Lond.).* 2011. V. 120. P. 263–283.
<https://doi.org/10.1042/CS20100429>
- Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 – a vascular disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2021. V. 31 (1). P. 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
- Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioliet A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain // *Nature.* 2022. V. 612 (7941). P. 758–763.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>
- Sun J., Xiao J., Sunet R. et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26. P. 1834–1838.
<https://doi.org/10.3201/eid2608.201097>
- Tehrani H.A., Darnahal M., Nadji S.A., Haghighil S. COVID-19 re-infection or persistent infection in patient with acute myeloid leukaemia M3: a mini review // *New Microb. New Infect.* 2021. V. 39. P. 100830.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100830>
- Welte T. SARS-CoV-2-triggered immune reaction: for COVID-19, nothing is as old as yesterday's knowledge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 203 (2). P. 156.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4194ED>
- Wirth K.J., Scheibenbogen C., Friedemann P. An attempt to explain the neurological symptoms of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J. Transl. Med.* 2021. V. 19 (1). P. 471.
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-03143-3>
- Yong S.J., Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies // *Rev. Med. Virol.* 2021. V. 32 (4). P. e2315.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2315>
- Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020. V. 21 (3). P. 315–319.
<https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.12>

Post-Covid Syndrome: Pathophysiology of Systemic Disregulations

O. A. Gomazkov*

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

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

The main processes that characterize the post-COVID syndrome are analyzed as a version of the “prolonged” pathology of acute COVID-19. Considering the variety of manifestations of post-covid pathology, the main blocks of systemic, cellular and molecular dysregulations are distinguished. As the main reasons, the following are considered: the consequences of systemic and organ damage in the acute phase of COVID-19, the persistent activity of “hidden” pathogens and the altered status of the patient’s protective immune systems. Long-term pathology, as a multisystem syndrome, reflects disturbances in the main cellular and molecular regulatory systems: stochastic disorganization of immune responses, vascular endothelial dysfunction, cellular inflammation, imbalance of coagulation and antithrombosis systems, deviations in autoimmune processes, etc. These findings orient new cellular and biochemical targets for timely therapy. The varied nature of the symptoms suggests a selective use of therapeutic approaches.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, endothelial dysfunction, immunothrombosis, autoimmune processes, persistence of pathogens, vascular pathology

УДК 636.2:591.2:579.62

ЭНДОЛИЗИН БАКТЕРИОФАГОВ: АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МАСТИТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

© 2023 г. Р. Канвар¹, *, М. А. Аслам¹, Х. Зулькурнайн¹,
А. Кадир¹, С. Али¹, С. Наяб¹, С. Мустафа²

¹Институт микробиологии, Университет сельского хозяйства, Фейсалабад, Пакистан

²Факультет зоологии, дикой природы и рыболовства,
Университет сельского хозяйства, Фейсалабад, Пакистан

*e-mail: Rabiakanwar98@gmail.com

Поступила в редакцию 04.09.2022 г.

После доработки 12.01.2023 г.

Принята к публикации 23.01.2023 г.

Мастит является одним из наиболее распространенных заболеваний крупного рогатого скота, которое приводит к существенным экономическим потерям в молочной промышленности. Несмотря на значительный прогресс в контроле и лечении мастита, он по-прежнему встречается достаточно часто. К тому же, употребление молока маститных коров становится источником токсикоинфекций для человека, а появление устойчивых к антибиотикам бактериальных штаммов делает мастит практически неизлечимым. Поэтому существует необходимость в альтернативных подходах к лечению мастита. Один из них — использование эндолизина бактериофагов — рассматривается в предлагаемой статье.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, мастит, множественная лекарственная устойчивость, бактериофаг, эндолизин

DOI: 10.31857/S0042132423030080, **EDN:** QQEBKI

ВВЕДЕНИЕ

Мастит — это воспаление вымени, которое может быть обусловлено физической травмой, раздражающим действием химикатов или инфекцией, вызванной патогеном (Ashraf et al., 2020). Из-за снижения качества молока мастит не только наносит экономический ущерб молочной промышленности, но и приводит к затратам на профилактику и лечение заболевания, а в некоторых случаях — и к выбраковке животных (Bachaya et al., 2011; Jingar et al., 2017; Yadav, 2018). Мастит — многофакторное заболевание, а наличие многочисленных инфекций лишь усложняет его лечение (Abebe et al., 2016).

В зависимости от продолжительности заболевания оно может быть классифицировано как острое или хроническое, а по проявлению симптомов — как клиническое или субклиническое. Обычно клинический мастит проявляется типичными симптомами воспаления в молочных железах, в то время как субклинический мастит практически не проявляется симптоматически и требует более тщательного осмотра вымени и тестирования молока. Из-за неконтролируемого прогрессирования заболевания субклинический мастит мо-

жет привести к более серьезным экономическим потерям, чем клинический (Ijaz et al., 2014), к тому же молоко от таких коров может представлять опасность для здоровья населения (Awandkar et al., 2022).

Из биологических факторов мастит могут вызывать бактерии, микоплазмы, микроскопические водоросли, дрожжевые грибки, вирусы (Sztachañska et al., 2016). Всего обнаружено около 200 различных видов микроорганизмов, вызывающих мастит крупного рогатого скота (Sharun et al., 2021), их воздействие на иммунную систему приводит к воспалению ткани вымени и отрицательно влияет на репродуктивную систему животных (Miles, Huson, 2021). При лекарственной терапии мастита одной из важнейших проблем является устойчивость патогенов к противомикробным препаратам (антибиотикам), которые используются для их лечения (Balemi et al., 2021). В связи с чем эндолизины бактериофагов могут рассматриваться в качестве потенциальной альтернативы антибиотикам (Zduńczyk, Janowski, 2020).

ВОЗБУДИТЕЛИ МАСТИТА

Патогенез таких заболеваний, как мастит, до конца не изучен, поскольку постоянно сообщает-

ся о выявлении новых источников инфекции. Но основной причиной мастита являются бактерии. Бактериальный мастит на сегодняшний день является наиболее частым и опасным видом мастита, как с физиологической, так и с экономической точки зрения (Abdi et al., 2021). Обнаружено, что более 150 видов бактерий вызывают мастит (Sarma, Hussain, 2021), возбудители проникают в ткани молочной железы и при взаимодействии с защитным механизмом организма вызывают субклиническую или клиническую воспалительную реакцию. В большинстве случаев заболевание маститом ассоциировано с *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и дрожжевыми грибами (Holko et al., 2019; El-Sayed, Kamal, 2021; Turk et al., 2021; Kaczorowski et al., 2022), причем *S. aureus* и *E. coli* могут передаваться человеку (Saidani et al., 2018).

Escherichia coli

Кишечная палочка (*E. coli*) становится причиной т. н. экологического мастита. Болезнь поражает молочную железу в начале лактации и при отсутствии лечения может привести к летальному исходу (Burvenich et al., 2003). Прогнозировать мастит, вызванный *E. coli*, можно по стадии лактации, энергетическому балансу животного, дефициту витаминов и отсутствию вакцинации (Zadoks et al., 2011). Когда инфицирование кишечной палочкой находится на низком уровне, у коров проявляются только локальные симптомы в вымени или молоке, которые длятся всего несколько дней. В большинстве случаев бактерии не проникают в альвеолы или ткани молочной железы, а остаются в сосковом канале. В связи с этим существует мнение, что во время воспалительного процесса частое доение можно рассматривать как способ лечения. Напротив, другие авторы отмечают, что инфекция быстро распространяется и перемещается в железистую ткань вымени (Goldstone et al., 2013; Sharifi et al., 2019).

При бактериальном мастите фагоцитоз нейтрофильными клетками является основной клеточной защитой молочной железы. При этом активность нейтрофилов оказывает существенное влияние на число бактерий в вымени, и как следствие, на интенсивность заболевания. Именно поэтому в отличие от других патогенов вакцина против мастита, вызванного *E. coli*, наиболее эффективна (Sebron et al., 2020). Способность утилизировать лактозу и существовать в факультативно-анаэробных условиях является двумя наиболее значимыми факторами, которые ограничивают выживаемость *E. coli* в области вымени. Эндотоксин, вырабатываемый внешней клеточной стенкой этой бактерии играет решающую роль в патогенезе, хотя, как и у большинства грамотрицательных бактерий, эндотоксин как основной вирулентный

фактор косвенно стимулирует активность лейкоцитов (Nagasawa et al., 2019). Рост *E. coli* в сухих молочных железах коровы ограничивается при использовании препаратов железа. В период сухостоя 50% случаев клинического мастита было вызвано *E. coli*. Также хорошее содержание коров в сухостойный период следует рассматривать как важнейший компонент борьбы с маститом (Tančin et al., 2018; Nagasawa et al., 2018; Pillai et al., 2020; Zaatout, 2022).

Klebsiella pneumoniae

Несмотря на то, что *K. pneumoniae* обычно считается патогеном, встречающимся повсеместно в окружающей среде, эта бактерия редко передается от больной коровы к здоровой (Schukken et al., 2011). Подстилка является наиболее распространенным источником инфекции, особенно опилки и торф, которые служат основными резервуарами для этого заболевания, сюда же следует отнести почву и воду (Klaas, Zadoks, 2018; Duse et al., 2021). *K. pneumoniae* гораздо быстрее, чем *E. coli*, избегает ингибирования лактоферрином лейкоцитов и проникает в молочную железу. Инфекция *K. pneumoniae* чаще всего развивается сначала как субклинический мастит в конце сухостойного периода и затем до клинической стадии в начале лактации (Bradley, Green, 2000). Патогенез внутримолочного воспаления, вызванного *K. pneumoniae* не так хорошо исследован, как при мастите, вызванном *E. coli* (Cheng et al., 2020; Song et al., 2022). Анализ вскрытия коровы, которая была убита из-за серьезного клинического мастита, вызванного *K. pneumoniae*, показал, что ее можно культивировать как из тканей молочной железы, так и из легких. Причем изолят, полученный из легких, обладает тем же антибиотическим профилем, что и штамм из молока. Это наводит на мысль, что эта бактерия при определенных условиях может проникать и в другие органы. Остается добавить, что потери молока так же значительны в результате мастита, вызванного *K. pneumoniae* (Cheng et al., 2020).

Streptococcus uberis

Эта бактерия распространяется через окружающую среду, однако первичный путь ее передачи — от одного животного к другому. *S. uberis* классифицируют как потенциальный этиологический агент окружающей среды. *S. uberis*, как и *K. pneumoniae*, обычно обнаруживается в подстилке, включая торф и солому (Duse et al., 2021). *S. uberis* находят на поверхности кожи животных, например, на внешней стороне вымени или на морде, то есть совместная дойка здоровых и инфицированных коров может быть одним из путей передачи этого возбудителя от одной коровы к другой (Wente et al., 2019). Поскольку заражение обычно происходит

во время доения, дезинфекция, уборка, обновление подстилочного материала и удаление навоза помогают в лечении экологического мастита, вызванного *S. uberis*. Пастбище само по себе является основным естественным источником *S. uberis* (Sherwin et al., 2021).

Интенсивность воспаления в молочной железе может определяться иммунным статусом хозяйки, природой патогена и типом штамма (Keane, 2019). Большинство заражений *S. uberis* происходит во время сухостоя коров и часто протекает бессимптомно (Vailati-Riboni et al., 2021). После эффективного лечения молочной железы, вызванного инфекцией *S. uberis*, был обнаружен повышенный риск повторного заражения, особенно в персистирующих случаях (Fessia, Odierno, 2021).

Streptococcus agalactiae

Несколько косвенных доказательств показали, что работники доильного цеха могут быть источниками и переносчиками *S. agalactiae* в молочное стадо. В ходе исследования было установлено, что изоляты *S. agalactiae*, полученные при мастите вымени крупного рогатого скота и инфекциях человека генетически схожи на 58%, в то время как группировка изолятов показала генетическое сходство на 70% (Martinez et al., 2000). При этом маститы, вызванные “человеческими вариантами инфекции”, гораздо чаще приводят к спонтанному выздоровлению коров (Botelho et al., 2018). Считается также, что у молодых коров во время начальной фазы лактации наблюдалась высокая устойчивость к *S. agalactiae*.

Распространенность *S. agalactiae* указывает на то, что этот патоген является основным источником возникновения мастита, особенно в плохо управляемых и на недостаточно чистых фермах (Mohammad et al., 2012; Kassa et al., 2014). В таких странах, как Эфиопия (Motaung et al., 2017) и Пакистан (Ashfaq et al., 2015; Khan et al., 2015) появление инфекционного мастита связывают с негигиеничными методами доения (Lakew et al., 2019). Бактерия может выживать в течение длительного периода и оставаться необнаруженной. Именно такие животные чаще всего выступают в качестве переносчиков инфекции (Rossi et al., 2018). *S. agalactiae* устойчива к антибиотикам, но может быть удалена с молочных ферм путем тщательного промывания сосков после доения и обработки вымени в период сухостоя (Ruegg, 2019).

Блиц-метод является одним из наиболее часто используемых для искоренения мастита *S. agalactiae*. Такой подход предполагает одновременное лечение всех коров в стаде, независимо от статуса заболевания. Однако этот подход достаточно дорогостоящий и может привести к развитию устойчивости к антибиотикам. Поскольку использование

антибиотиков для профилактики мастита запрещено в некоторых странах, метод корректируется таким образом, чтобы только те животные, у которых проявляются симптомы заболевания, получили лечение (Edmondson, 2011).

Staphylococcus aureus

У молочных коров инфекции, вызванные *S. aureus*, остаются доминирующей причиной мастита, поскольку во время лактации уровень лечения антибиотиками относительно низок, то зачастую инфекция переходит в хроническую форму, что требует изъятия больных животных. С маститом, вызываемым этой бактерией, можно справиться, только избегая новых инфекций и выбраковывая больных коров (Zaatout et al., 2020). Инфекция передается от животного к животному, через доильное оборудование, мочалки, руки доильного персонала (Carugo et al., 2010; Keefe, 2012).

Несмотря на то, что *in vitro* штаммы *S. aureus* чувствительны к широкому спектру антибиотиков, фермеры часто сообщают, что показатели излечения *in vivo* в действительности ниже. Этот результат может быть подтвержден данными о том, что *S. aureus*, по-видимому, обладает способностью выживать в присутствии нейтрофилов (Vrieling et al., 2016) и вызывать фиброз вымени и инвазию эпителиальных клеток молочной железы (Wu et al., 2018). Наиболее важной причиной низкого уровня излечения является способность инфекции образовывать микроабсцессы, которые препятствуют доступу антибиотиков к бактериям (Smith et al., 2015). Согласно результатам исследования, мастит, вызванный *S. aureus*, вызывает долговременные потери продуктивности у животных. Инфекция вызывает необратимое повреждение секреторной ткани вымени, которая затем заменяется несекреторной, снижая способность коровы вырабатывать молоко (Zhao, Lasse, 2008). У коров первой лактации *S. aureus* был обнаружен в 12–15% случаев, но большинство больных животных остаются не выявленными в течение всего периода лактации, выступая в качестве переносчиков болезни в стаде (Rossi et al., 2019). Патоген обладает пониженной чувствительностью к терапии *in vivo* и обычно остается в вымени (Zaatout et al., 2020). Степень устойчивости *S. aureus* к пенициллину варьируется в зависимости от периода исследования и страны (El-Ashker et al., 2020).

Streptococcus dysgalactiae

S. dysgalactiae — патоген, вызывающий мастит, хотя трудно сказать, какой именно, инфекционный или экологический (Kabelitz et al., 2021). *S. dysgalactiae* можно обнаружить в молочной железе, кишечнике, фекалиях, подстилке, в хлеву. Эта

бактерия была идентифицирована в вымени, на морде, в миндалинах и влагалище (Skarbye et al., 2021). Мастит, вызванный *S. dysgalactiae*, может появиться в стаде во время сухостойного периода, даже если ранее заболевание не было замечено (Abdelrahman et al., 2020). Эта бактерия редко исследуется независимо, т.к. большинство исследователей не отличают *S. dysgalactiae* от *Streptococcus* spp. (Kabelitz et al., 2021). Распространенность маститов, вызванных *S. dysgalactiae* часто эквивалентна или превышает заболеваемость от *S. uberis* (Bennett et al., 2021). Воспаление от *S. dysgalactiae* часто протекает тяжело (An et al., 2021). *S. dysgalactiae* присутствует в окружающей среде, в редких случаях, в летний сезон, может распространяться насекомыми-переносчиками, такими как мухи или осы (Wente, Krömker, 2020). Инфекция способна нейтрализовать неспецифический иммунитет животного путем секреции ферментов и ядов, которые могут преодолеть эту реакцию (Abril et al., 2020).

ИММУННЫЙ ОТВЕТ И СНИЖЕНИЕ ВОСПРОИЗВОДСТВА

Бактериальное заражение молочных желез приводит к активации иммунной системы и воспалению, за которым следует секреция липосахаридов (ЛПС) и других микробных соединений. После заражения состав и концентрация молекул крови резко меняются. Репродуктивные и нерепродуктивные ткани подвергаются воздействию цитокинов и других медиаторов воспаления, которые изменяют состояние и активность клеток, включая апоптоз и выработку различных гормонов. Из-за этих изменений в созревании яйцеклеток, овуляции и развитии раннего эмбриона у коров может наблюдаться снижение репродуктивных показателей (Edelhoff et al., 2020).

Вызванные болезнью иммунные реакции могут быть причиной некоторых пагубных последствий для фертильности. Когда бактерии атакуют молочные железы, это приводит к высвобождению цитокинов, которые воздействуют на репродуктивные органы. У коров с маститом повышен уровень воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6) в эпителиальных клетках молочных желез. Кроме того, в молоке повышаются концентрации оксида азота и простагландина F2a (Piotrowska-Tomala et al., 2015). TNF- α ухудшает высвобождение гормонов гранулезными и тека-клетками яичников, изменяет функцию ароматазы гранулезных клеток и высвобождение эстрадиола, что, в свою очередь, влияет на функцию яйцеклеток. Снижение синтеза стероидов может изменить состав жидкости яйцеклеток в фолликулах, нарушая оплодотворение и развитие эмбриона. В плазме крови под действием цитокинов,

таких как интерферон альфа (INF- α), происходит ингибирование выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижение концентрации прогестерона. Рост опидуктальных эпителиальных клеток также может подавляться INF- α , рост фолликулов и синтез эстрогена, индуцированный FSH (follicle-stimulating hormone), ингибируются IL-6 (Samir et al., 2017). PGF2a может быть медиатором ингибирующих эффектов TNF- α и IL-1 β на развитие ооцитов и эмбрионов. Выработка простагландинов в эндометрии стимулируется TNF- α и IL-1 β , которые, в свою очередь, усиливают лютеолиз и изменяют пролиферацию эндометрия через PGF2. Матка коров с маститом очень чувствительна к высвобождению PGF2. Повышенные уровни PGF2 вызывают разрушение желтого тела, затруднение эмбрионального роста и индуцирование сокращений матки, что приводит к прерыванию беременности (Jackson et al., 2012). Под действием провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α , образуется окись азота (NO), что оказывает влияние на развитие яйцеклетки и выживание эмбриона (De, Mukherjee, 2014). Повышенная экспрессия проапоптотического гена *Bax* под действием NO приводит к уменьшению количества ооцитов и фолликулов яичников, а также к увеличению гибели эмбриональных клеток. Повышение уровня NO не только препятствует росту бластоцист, но также может привести к неправильной имплантации эмбриона, увеличивая шансы на прерывание беременности (Santos et al., 2018).

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ – ПРОБЛЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАСТИТА

У коров антибиотики широко используются (примерно до 70%) в течение сухостойного периода для лечения и профилактики мастита и уменьшения инфекций вымени (Kuipers et al., 2016; Tijs et al., 2022). Однако основной проблемой в лечении мастита является способность патогенных микроорганизмов приобретать устойчивость к противомикробным препаратам, что приводит к низким показателям излечения в случаях мастита. Это еще больше усугубляется плохим выбором антибиотиков, отсутствием протокола лечения и плохой реакцией животного на лечение из-за стресса (Tvazková et al., 2019). В связи с чем, использование антибиотиков для лечения мастита становится менее эффективным, а остатки антибиотиков в молоке могут представлять опасность для здоровья человека. Повышенный уровень множественной лекарственной устойчивости бактерий представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения, и использование антибиотиков в молочном животноводстве должно быть тщательно скорректировано (Pokharel et al., 2020). ВОЗ рекомендует ограничить использование антибиотиков при лечении заболеваний у живот-

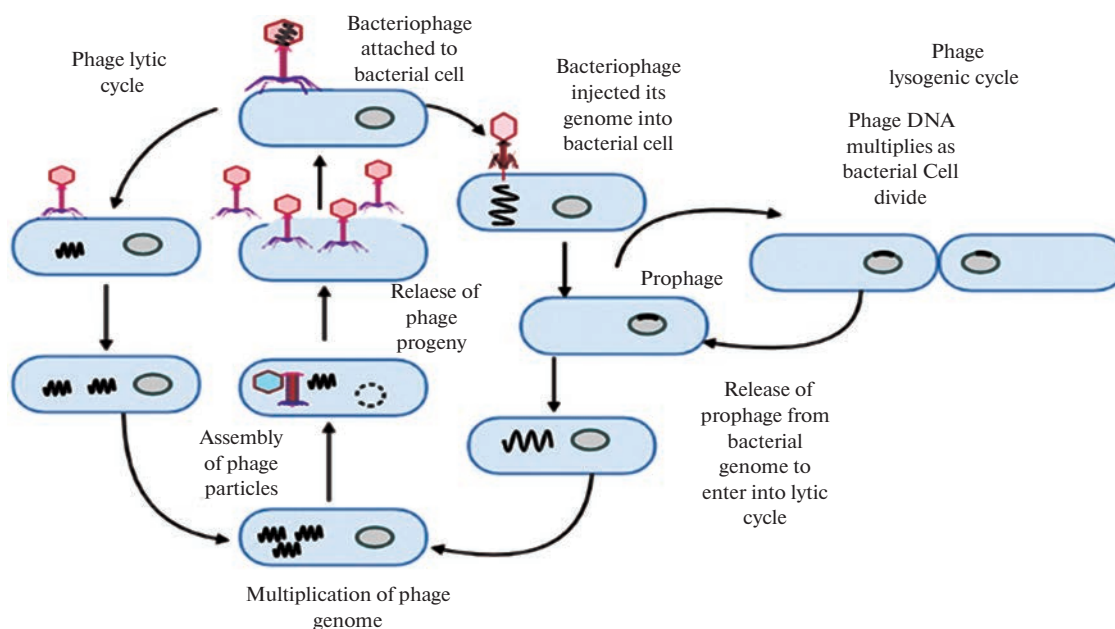


Рис. 1. Литический и лизогенный жизненные циклы бактериофага.

ных, чья продукция или они сами используются в пищу человеком (O'Neill, 2016). Несмотря на высокую скорость восстановления, у этого метода лечения есть несколько недостатков, в том числе длительное время выдержки молока и мяса (Garcia et al., 2019). Антибиотики используются для лечения и профилактики мастита, но их эффективность быстро снижается по мере того, как бактерии становятся более устойчивыми к ним (Boireau et al., 2018; Ismail, Abutarbush, 2020). Неправильное использование антибиотиков в терапии животных является причиной таких проблем, как развитие бактериальных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (Ruegg, 2021). В настоящее время изучаются способы минимизации количества антибиотиков, используемых для профилактики и лечения мастита, а также предотвращения развития устойчивых к этим антибиотикам штаммов (Gomes, Henriques, 2016).

БАКТЕРИОФАГИ

Бактериофаги — это вирусы, которые могут заражать и размножаться в бактериальной клетке. В природе их существует очень много и они чрезвычайно разнообразны по своей морфологии, размеру и генетической структуре (Simmonds, Aiewsakun, 2018). Когда бактериофаг заражает бактерии, он внедряет свой геном в цитоплазму бактериальной клетки, разрушая бактериальную клеточную стенку путем выработки литического фермента. После заражения бактериальной клетки фаги могут инициировать лизогенный и литический циклы (рис. 1). В лизогенном цикле геном фага инте-

грируется в бактериальный геном и реплицируется вместе с бактерией. На этой стадии фаг известен как профаг. В литическом цикле фаг разрушает бактериальную клеточную стенку и высвобождает вирионы (Wittebole et al., 2014). При этом эндолизины бактериофагов могут быть использованы для лечения мастита, вызванного бактериальной инфекцией (Zduńczyk, Janowski, 2020), они не только вызывают разрушение клеточных стенок бактерий, но и нарушают образование биопленок бактериями, вызывающими мастит: *S. aureus*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *S. agalactiae* и другими (Łusiak-Szelachowska et al., 2020).

Использование бактериофага в качестве противомикробного средства против бактерий, вызывающих мастит

В последние несколько лет фаготерапия вызывает интерес при лечении мастита. Различные результаты фаготерапии показали свою эффективность против различных бактериальных инфекций, вызывающих мастит. В основном исследователи сосредоточились на лечении мастита, ассоциированного с *S. aureus*, потому что эту бактерию чаще всего выделяли при мастите и именно она вызывала серьезное воспаление (Qolbainiet al., 2021). О'Флаэрти с соавт., (O'Flaherty et al., 2005a) выделили два новых фага против *S. aureus* из навозной жижи на ферме. Названные как DW2 и CS1, оба фага проявляли высокую литическую активность против *S. aureus*. Эффективность этих фагов сравнивалась с ранее выделенным фагом К, который может убивать множество различных видов ста-

филококков. DW2 и CS1 вводили в вымя коров совместно, при этом у животных исчезали признаки мастита. Количество соматических клеток в молоке не изменилось, а это означает, что фаги можно использовать в профилактических целях, поскольку они не вызывали никакого раздражения тканей молочной железы. Гилл с соавт. (Gill et al., 2006) также работали над бактериофагом К. Бактериофаг К давали молочным коровам в течение пяти дней, чтобы помочь им бороться с маститом, ассоциированным с *S. aureus*. Исследователи сообщили, что после фаготерапии 16.7% коров были эффективно излечены. Так как бактериофаг К нокаутировался иммунными клетками коров, можно говорить о существовании ограничений на его использование. Другие исследователи (Kwiatek et al., 2012) выделили поливалентный фаг (MSA6) от коров, пораженных маститом, который оказался эффективен против устойчивых к метициллину *S. aureus*. Этот фаг также был очень эффективен против штаммов MRSA, выделенных из человеческой популяции. Хан с соавт. (Han et al., 2013) получили бактериофаг SAH-1 против *S. aureus* из сточных вод молочных ферм, где были зарегистрированы случаи мастита. Аналогичным способом Хамза с соавт. (Hamza et al., 2016) выделили бактериофаги, которые проявляли высокую литическую активность против *S. aureus* и уменьшали инфицирование молочных желез. Ганае с соавт. (Ganaie et al., 2018) обнаружили два фага, SAJK-IND и MSP, против *S. aureus*, ассоциированного с маститом. SAJK-IND принадлежит к семейству Myoviridae, а MSP — к Podoviridae. SAJK-IND показал 100%-ную литическую активность, в то время как MSP только 40%.

Гуо с соавт. (Guo et al., 2021) использовали смесь из трех бактериофагов — SYGD1, SYGE1 и SYGMH1, против *E. coli* для лечения мастита. Эти фаги значительно уменьшили количество бактерий, соматических клеток и иммунный ответ, а также облегчили симптомы мастита. Иными словами, фаговый коктейль может стать потенциальной альтернативой лечению мастита, вызванного устойчивой к антибиотикам кишечной палочкой *E. coli*.

Исследования *in vitro* показали возможность использования бактериофагов на коровах для профилактики мастита, ассоциированного с *E. coli*. Более половины изолятов *E. coli* были ингибированы комбинацией четырех различных бактериофагов. Адгезия *E. coli* и целостность клеток были снижены при предварительной обработке смесью бактериофагов. Комбинация фагового коктейля и герметика для сосков на основе висмута существенно подавляла рост *E. coli* в клинических исследованиях на маститных коровах (Porter et al., 2016).

Чжао с соавт. (Zhao et al., 2021) выделили бактериофаг CM8-1 против *K. pneumoniae*. Введение этого бактериофага в ткань молочной железы мышей,

инфицированных *K. pneumoniae*, привело к уменьшению количества бактерий в молочной железе, улучшению морфологических характеристик тканей и снижению воспалительного процесса.

Таким образом, фаготерапия рассматривается как возможное лечебное и профилактическое средство при терапии мастита.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАГОВОГО ЭНДОЛИЗИНА

Бактериофаги используют эндолизины для разрушения бактериальной клеточной стенки, чтобы они могли высвобождать вирионы. Эндолизин мог бы стать многообещающей альтернативой антибиотикам. Исследования показали, что эндолизины могут также разрушать клеточную стенку бактерий, если они применяются экзогенно (Love et al., 2018).

В основном эксперименты по применению эндолизина проводились при лечении мастита, связанного с грамположительными бактериями, поскольку грамотрицательные бактерии имеют внешнюю мембрану и эндолизины не могут попасть в пептидогликановый слой (Rojas et al., 2018). О'Флаэрти с соавт. (O'Flaherty et al., 2005b) создали генетически модифицированные молочнокислые бактерии, экспрессирующие фаговый эндолизин гена *LysK*. Было показано, рекомбинантный фаговый лизин ингибировал патогенез стафилококков широкого спектра, включая патогенный *S. aureus*, связанный с маститом. Донован с соавт. (Donovan et al., 2006) определили, что рекомбинантный эндолизин бактериофага ph11, был очень эффективен в снижении патогенеза *S. aureus*, выделенных от коров, зараженных маститом. Этот же эндолизин также был очень эффективен против коагулазонегативных стафилококков. В коровьем молоке эндолизин наиболее активен при pH 6.7 и концентрации кальция 3 ммоль/л. Другие исследователи (Fan et al., 2016) использовали эндолизин TrxSA1 бактериофага IMESA, чтобы увидеть, насколько хорошо он действует против *S. aureus*. Этот эндолизин проявил высокую бактериолитическую активность в отношении 43% штаммов *S. aureus*, выделенных от коров с маститом. Чжоу с соавт. (Zhou et al., 2017) создали эндолизин лизинамидазу (*LysK*Δamidase), которая проявляет широкую литическую активность в отношении метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA) и не-MRSA-штаммов, полученных от молочных коров, страдающих маститом.

Эндолизины SA2 и B30 стрептококковых фагов были исследованы *in vitro* на мышцах с индуцированным маститом (Schmelcher et al., 2015). Обработка этими ферментами снижала уровень стрептококков внутри молочных желез у мышей с маститом. Авторы (Scholte et al., 2018) сообщили, что поли-

морфноядерные нейтрофилы крупного рогатого скота (PMN) были инокулированы рекомбинантным эндолизином PlyC стрептококкового фага C1. У крупного рогатого скота эндолизин PlyC не проявлял цитотоксической активности и не нарушал окислительный ответ PMN.

Вандер Эльст с соавт. (Vander Elst et al., 2020) показали, что два эндолизина — PlySs2 и PlySs9, полученные из профагов *S. suis* серотипа 2 и серотипа 9 обладают литической активностью против *S. uberis* в условиях *in vitro*. Используя точечные тесты на пластинке и анализы снижения мутности, оба эндолизина образовали явные зоны лизиса и снизили оптическую плотность. PlySs2 и PlySs9 были определены как потенциальная альтернатива существующим антибиотикам против *S. uberis*.

ОГРАНИЧЕНИЕ ФАГОВОЙ ТЕРАПИИ

Существуют различные причины, по которым бактериофаги неэффективны при лечении мастита у коров. Проблема с фаговой обработкой заключается в ее специфичности. Фаги есть повсюду, однако выбор терапевтических бактериофагов имеет решающее значение для лечения мастита на коммерческих молочных фермах. Фаги, полученные из одного клинического бактериального штамма, могут оказаться неспособными убивать другие полевые бактериальные штаммы. Они обычно нацелены на подтипы внутри вида, серовара или серогруппы. Специфичность к диапазону хозяев может быть повышена с помощью смеси фагов или путем выделения патогена и исследования его на чувствительность к фагам (Nilsson et al., 2014). Популяции патогенных бактерий обычно сокращаются, но не уничтожаются фагами (Porter et al., 2016). Иммунный ответ также является фактором, влияющим на активность фагов. Так, поликлональный бычий IgG способствовал агрегации *S. aureus* (SA003) из образцов сырого молока, инфицированного маститом, что приводило к замедлению лизиса бактериофага SA012 (Tanji et al., 2015). Многочисленные проблемы также были связаны с использованием фаговых продуктов. Использование бактериофагов на коммерческих производственных объектах вызывает опасения по поводу появления устойчивых к фагам видов бактерий. После фаговой обработки наблюдались бактериальные вариации, устойчивые к фагам (Azam, Tanji, 2019), также может повыситься устойчивость к антибиотикам, опосредованная плазмидой. После бактериального лизиса плазмиды, содержащие гены устойчивости к противомикробным препаратам, могут передаваться между бактериями и ограничивать фаговую обработку против бактерий (Colavecchio et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные исследования *in vitro* и на лабораторных животных с индуцированным маститом показали, что эндолизины бактериофагов перспективны для борьбы с маститом у коров. Однако немногие клинические исследования показали, что хотя бактериофаги эффективны в профилактике или лечении мастита, их использование пока ограничено. Высокая специфичность фагов к хозяину снижает эффективность фагового лечения. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выявить максимальный потенциал бактериофагов и их эндолизинных для профилактики и лечения мастита у коров.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит никаких исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdelrahman M.A., Khadr A.M., Mahmoud A.A. et al. Occurrence of clinical and subclinical mastitis and associated risk factors in lactating goats with special reference to dry period infection and teat skin microflora // Alex. J. Vet. Sci. 2020. V. 64 (2). P. 95–101.
- Abdi R.D., Gillespie B.E., Ivey S. et al. Antimicrobial resistance of major bacterial pathogens from dairy cows with high somatic cell count and clinical mastitis // Animals. 2021. V. 11 (1). P. 131.
- Abebe R., Hatiya H., Abera M. et al. Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia // BMC Vet. Res. 2016. V. 12 (1). P. 1–11.
- Abril A.G., Carrera M., Böhme K. et al. Proteomic characterization of antibiotic resistance in listeria and production of antimicrobial and virulence factors // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22 (15). P. 8141.
- An R., Gao M., Meng Y. et al. Infective mastitis due to bovine-associated *Streptococcus dysgalactiae* contributes to clinical persistent presentation in a murine mastitis model // Vet. Med. Sci. 2021. V. 7 (5). P. 1600–1610.
- Ashfaq M., Razzaq A., Muhammad G. Economic analysis of dairy animal diseases in Punjab: a case study of Faisalabad district // J. Anim. Plant. Sci. 2015. V. 25 (5). P. 1482–1495.
- Ashraf A., Imran M. Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis // Anim. Health. Res. Rev. 2020. V. 21 (1). P. 36–49.
- Awandkar S.P., Kulkarni M.B., Rhode N.V. Bacteria from bovine clinical mastitis showed multiple drug resistance // Vet. Res. Commun. 2022. V. 46 (1). P. 147–158.
- Azam A.H., Tanji Y. Bacteriophage-host arm race: an update on the mechanism of phage resistance in bacteria and

- revenge of the phage with the perspective for phage therapy // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 103 (5). P. 2121–2131.
- Bachaya H.A., Raza M.A., Murtaza S., Akbar I.U.R. Sub-clinical bovine mastitis in Muzaffar Garh district of Punjab (Pakistan) // *J. Anim. Plant Sci.* 2011. V. 21 (1). P. 16–19.
- Balemi A., Gumi B., Amenu K. et al. Prevalence of mastitis and antibiotic resistance of bacterial isolates from CMT positive milk samples obtained from dairy cows, camels, and goats in two pastoral districts in Southern Ethiopia // *Animals*. 2021. V. 11 (6). P. 1530.
- Bennett S., Ben Said L., Lacasse P. et al. Susceptibility to nisin, bactofencin, pediocin and reuterin of multidrug resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* and *Streptococcus uberis* causing bovine mastitis // *Antibiotics*. 2021. V. 10 (11). P. 1418.
- Boireau C., Cazeau G., Jarrige N. et al. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from mastitis in dairy cattle in France, 2006–2016 // *J. Dairy Sci.* 2018. V. 101 (10). P. 9451–9462.
- Botelho A.C., Ferreira A.F., Fracalanza S.E. et al. A perspective on the potential zoonotic role of *Streptococcus agalactiae*: searching for a missing link in alternative transmission routes // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 608.
- Bradley A.J., Green M.J. A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period // *J. Dairy Sci.* 2000. V. 83 (9). P. 1957–1965.
- Burvenich C., Van Merris V., Mehrzad J. et al. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors // *Vet. Res.* 2003. V. 34 (5). P. 521–564.
- Capurro A., Aspán A., Unnerstad H.E. et al. Identification of potential sources of *Staphylococcus aureus* in herds with mastitis problems // *J. Dairy Sci.* 2010. V. 93 (1). P. 180–191.
- Cebon N., Maman S., Walachowski S. et al. Th17-related mammary immunity, but not a high systemic Th1 immune response is associated with protection against *E. coli* mastitis // *NPJ Vaccines*. 2020. V. 5 (1). P. 1–13.
- Cheng J., Zhang J., Han B. et al. *Klebsiella pneumoniae* isolated from bovine mastitis is cytopathogenic for bovine mammary epithelial cells // *J. Dairy Sci.* 2020. V. 103 (4). P. 3493–3504.
- Colavecchio A., Cadieux B., Lo A., Goodridge L.D. Bacteriophages contribute to the spread of antibiotic resistance genes among foodborne pathogens of the Enterobacteriaceae family – a review // *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. P. 1108.
- De U.K., Mukherjee R. Activity of cyclooxygenase-2 and nitric oxide in milk leucocytes following intramammary inoculation of a bio-response modifier during bovine *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis // *Vet. Res. Commun.* 2014. V. 38 (3). P. 201–207.
- Duse A., Persson-Waller K., Pedersen K. Microbial aetiology, antibiotic susceptibility and pathogen-specific risk factors for udder pathogens from clinical mastitis in dairy cows // *Animals*. 2021. V. 11 (7). P. 2113.
- Edelhoff I.N.F., Pereira M.H.C., Bromfield J.J. et al. Inflammatory diseases in dairy cows: risk factors and associations with pregnancy after embryo transfer // *J. Dairy Sci.* 2020. V. 103 (12). P. 11970–11987.
- Edmondson P. Blitz therapy for the eradication of *Streptococcus agalactiae* infections in dairy cattle // In *Practice*. 2011. V. 33 (1). P. 33–37.
- El-Ashker M., Gwida M., Monecke S. et al. Antimicrobial resistance pattern and virulence profile of *S. aureus* isolated from household cattle and buffalo with mastitis in Egypt // *Vet. Microbiol.* 2020. V. 240. P. 108535.
- El-Sayed A., Kamel M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era // *Trop. Anim. Health Prod.* 2021. V. 53 (2). P. 236.
- Fessia A.S., Odierno L.M. Potential factors involved in the early pathogenesis of *Streptococcus uberis* mastitis: a review // *Folia Microbiol.* 2021. V. 66 (4). P. 509–523.
- Ganaie M.Y., Qureshi S., Kashoo Z. et al. Isolation and characterization of two lytic bacteriophages against *Staphylococcus aureus* from India: newer therapeutic agents against bovine mastitis // *Vet. Res. Commun.* V. 42 (4). 2018. P. 289–295.
- Garcia S.N., Osburn B.I., Cullor J.S. A one health perspective on dairy production and dairy food safety // *One Health*. 2019. V. 7. P. 100086.
- Gill J.J., Pacan J.C., Carson M.E. et al. Efficacy and pharmacokinetics of bacteriophage therapy in treatment of subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis in lactating dairy cattle // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. V. 50 (9). P. 2912–2918.
- Goldstone R.J., Harris S., Smith D.G. Genomic content typifying a prevalent clade of bovine mastitis-associated *Escherichia coli* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6 (1). P. 1–15.
- Gomes F., Henriques M. Control of bovine mastitis: old and recent therapeutic approaches // *Curr. Microbiol.* 2016. V. 72 (4). P. 377–382.
- Guo M., Gao Y., Xue Y. et al. Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant *Escherichia coli* infection // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. V. 11. P. 690377.
- Hamza A., Perveen S., Abbas Z., Rehman S.U. The lytic SA phage demonstrate bactericidal activity against mastitis causing *Staphylococcus aureus* // *Open Life Sci.* 2016. V. 11 (1). P. 39–45.
- Han J.E., Kim J.H., Hwang S.Y. et al. Isolation and characterization of a Myoviridae bacteriophage against *Staphylococcus aureus* isolated from dairy cows with mastitis // *Res. Vet. Sci.* 2013. V. 95 (2). P. 758–763.
- Holko I., Tančin V., Vršković M., Tvarožková K. Prevalence and antimicrobial susceptibility of udder pathogens isolated from dairy cows in Slovakia // *J. Dairy Res.* 2019. V. 6 (4). P. 436–439.
- Ijaz M., Mehmood K., Durrani A.Z. et al. Treatment of chronic mastitis in a dairy cow: a case report // *Glob. Vet.* 2014. V. 13 (1). P. 01–04.
- Ismail Z.B., Abutarbush S.M. Molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence genes of *Escherichia coli* isolates from bovine mastitis // *Vet. World*. 2020. V. 13 (8). P. 1588.
- Jackson L.R., Farin C.E., Whisnant S. Tumor necrosis factor alpha inhibits *in vitro* bovine embryo development through a prostaglandin mediated mechanism // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2012. V. 3 (1). P. 1–4.
- Jingar S.C., Mahendra S., Roy A.K. Economic losses due to clinical mastitis in cross-bred cows // *J. Dairy Vet. Sci.* 2017. V. 3 (2). P. 555606.

- Kabelitz T., Aubry E., van Vorst K. et al. The role of *Streptococcus* spp. in bovine mastitis // Microorganisms. 2021. V. 9 (7). P. 1497.
- Kaczorowski L., Powierska-Czarny J., Wolko L. et al. The influence of bacteria causing subclinical mastitis on the structure of the cow's milk microbiome // Molecules. 2022. V. 27 (6). P. 1829.
- Kassa F., Ayano A.A., Abera M., Kiros A. Longitudinal study of bovine mastitis in Hawassa and Wendo Genet small holder dairy farms // Glob. J. Sci. Front. Res. 2014. V. 14. P. 34–41.
- Keane O.M. Symposium review: intramammary infections – major pathogens and strain-associated complexity // J. Dairy Sci. 2019. V. 102 (5). P. 4713–4726.
- Keefe G. Update on control of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* for management of mastitis // Vet. Clin. N. Am. Food. Anim. Pract. 2012. V. 28 (2). P. 203–216.
- Khan A., Mushtaq M.H., Din Ahmad M.U. et al. Prevalence of clinical mastitis in bovines in different climatic conditions in KPK, (Pakistan) // Sci. Int. 2015. V. 27 (3). P. 2289–2293.
- Klaas I.C., Zadoks R.N. An update on environmental mastitis: challenging perceptions // Transbound. Emerg. Dis. 2018. V. 65. P. 166–185.
- Kuipers A., Koops W.J., Wemmenhove H. Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012 // J. Dairy Sci. 2016. V. 99 (2). P. 1632–1648.
- Lakew B.T., Fayera T., Ali Y.M. Risk factors for bovine mastitis with the isolation and identification of *Streptococcus agalactiae* from farms in and around Haramaya district, eastern Ethiopia // Trop. Anim. Health. Prod. 2019. V. 51 (6). P. 1507–1513.
- Love M.J., Bhandari D., Dobson R.C., Billington C. Potential for bacteriophage endolysins to supplement or replace antibiotics in food production and clinical care // Antibiotics. 2018. V. 7 (1). P. 17.
- Lusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Bacteriophages and lysins in biofilm control // Virol. Sin. 2020. V. 35 (2). P. 125–133.
- Martinez G., Harel J., Higgins R. et al. Characterization of *Streptococcus agalactiae* isolates of bovine and human origin by randomly amplified polymorphic DNA analysis // J. Clin. Microbiol. 2000. V. 38 (1). P. 71–78.
- Miles A.M., Huson H.J. Graduate student literature review: understanding the genetic mechanisms underlying mastitis // J. Dairy Sci. 2021. V. 104 (1). P. 1183–1191.
- Mohammad G., Hamid E., Mehrdad G. et al. Prevalence assessment of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* by multiplex polymerase chain reaction (M-PCR) in bovine sub-clinical mastitis and their effect on somatic cell count (SCC) in Iranian dairy cows // Afr. J. Microbiol. Res. 2012. V. 6 (12). P. 3005–3010.
- Motaung T.E., Petrovski K.R., Petzer I.M. et al. Importance of bovine mastitis in Africa // Anim. Health. Res. Rev. 2017. V. 18 (1). P. 58–69.
- Nagasawa Y., Kiku Y., Sugawara K. et al. The bacterial load in milk is associated with clinical severity in cases of bovine coliform mastitis // J. Vet. Med. Sci. 2019. V. 81 (1). P. 107–112.
- Nilsson A.S. Phage therapy – constraints and possibilities // Ups. J. Med. Sci. 2014. V. 119 (2). P. 192–198.
- O'Flaherty S., Coffey A., Meaney W. et al. The recombinant phage lysin LysK has a broad spectrum of lytic activity against clinically relevant staphylococci, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol. 2005a. V. 187 (20). P. 7161–7164.
- O'Flaherty S., Ross R.P., Flynn J. et al. Isolation and characterization of two anti-staphylococcal bacteriophages specific for pathogenic *Staphylococcus aureus* associated with bovine infections // Lett. Appl. Microbiol. 2005b. V. 41 (6). P. 482–486.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Pillai A.M., Sankar V., Rahdar A. et al. Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles with antibacterial and antifungal activity // J. Mol. Struct. 2020. V. 1211. P. 128107.
- Piotrowska-Tomala K.K., Bah M.M., Jankowska K. et al. Lipopolysaccharides, cytokines, and nitric oxide affect secretion of prostaglandins and leukotrienes by bovine mammary gland during experimentally induced mastitis *in vivo* and *in vitro* // Domest. Anim. Endocrinol. 2015. V. 52. P. 90–99.
- Pokharel S., Shrestha P., Adhikari B. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement “One Health” approach // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020. V. 9 (1). P. 1–5.
- Porter J., Anderson J., Carter L. et al. *In vitro* evaluation of a novel bacteriophage cocktail as a preventative for bovine coliform mastitis // J. Dairy Sci. 2016. V. 99 (3). P. 2053–2062.
- Qolbaini E.N., Khoeri M.M., Salsabila K. et al. Identification and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated subclinical mastitis isolated from dairy cows in Bogor, Indonesia // Vet. World. 2021. V. 14 (5). P. 1180–1184.
- Rojas E.R., Billings G., Odermatt P.D. et al. The outer membrane is an essential load-bearing element in gram-negative bacteria // Nature. 2018. V. 559 (7715). P. 617–621.
- Rossi B.F., Bonsaglia E.C.R., Castilho I.G. et al. Genotyping of long term persistent *Staphylococcus aureus* in bovine sub-clinical mastitis // Microb. Pathog. 2019. V. 132. P. 45–50.
- Rossi R.S., Amarante A.F., Correia L.B.N. et al. Diagnostic accuracy of Somaticell, California Mastitis Test, and microbiological examination of composite milk to detect *Streptococcus agalactiae* intramammary infections // J. Dairy Sci. 2018. V. 101 (11). P. 10220–10229.
- Ruegg P.L. A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention // J. Dairy Sci. 2017. V. 100 (12). P. 10381–10397.
- Ruegg P.L. What is success? A narrative review of research evaluating outcomes of antibiotics used for treatment of clinical mastitis // Front. Vet. Sci. 2021. V. 8. P. 639641.
- Saidani M., Messadi L., Soudani A. et al. Epidemiology, antimicrobial resistance, and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in clinical bovine mastitis in Tunisia // Microb. Drug Resist. 2018. V. 24 (8). P. 1242–1248.
- Samir M.S., Glister C., Mattar D. et al. Follicular expression of pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor- α (TNF α), interleukin 6 (IL6) and their receptors in cattle: TNF α , IL6 and macrophages suppress thecal androgen production *in vitro* // Reproduction. 2017. V. 154 (1). P. 35–49.

- Santos G., Bottino M.P., Santos A.P.C. et al. Subclinical mastitis interferes with ovulation, oocyte and granulosa cell quality in dairy cows // *Theriogenology*. 2018. V. 119. P. 214–219.
- Sarma O., Hussain J. Bovine mastitis: an overview // *Vigyan Varta*. 2021. V. 2. P. 54–59.
- Schmelcher M., Powell A.M., Camp M.J. et al. Synergistic streptococcal phage λ SA2 and B30 endolysins kill streptococci in cow milk and in a mouse model of mastitis // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015. V. 99 (20). P. 8475–8486.
- Scholtz C.M., Nelson D.C., Garcia M. et al. Recombinant bacteriophage endolysin PlyC is nontoxic and does not alter blood neutrophil oxidative response in lactating dairy cows // *J. Dairy Sci.* 2018. V. 101 (7). P. 6419–6423.
- Schukken Y.H., Bennett G.J., Zurawski M.J. et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a 5-day ceftiofur hydrochloride intramammary treatment on nonsevere gram-negative clinical mastitis // *J. Dairy Sci.* 2011. V. 94 (12). P. 6203–6215.
- Sharifi S., Pakdel A., Ebrahimie E., Aryan Y. et al. Prediction of key regulators and downstream targets of *E. coli* induced mastitis // *J. Appl. Genet.* 2019. V. 60 (3). P. 367–373.
- Sharun K., Dhama K., Tiwari R. et al. Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review // *Vet. Q.* 2021. V. 41 (1). P. 107–136.
- Sherwin V.E., Egan S.A., Green M.J., Leigh J.A. Survival of *Streptococcus uberis* on bedding substrates // *Vet. J.* 2021. V. 276. P. 105731.
- Skarbye A.P., Krogh M.A., Denwood M. et al. Effect of enhanced hygiene on transmission of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus dysgalactiae* in dairy herds with automatic milking systems // *J. Dairy Sci.* 2021. V. 104 (6). P. 7195–7209.
- Smith E.M., Willis Z.N., Blakeley M. et al. Bacterial species and their associations with acute and chronic mastitis in suckler ewes // *J. Dairy Sci.* 2015. V. 98 (10). P. 7025–7033.
- Song S., He W., Yang D. et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* from clinical bovine mastitis in Northern area of China, 2018–2019 // *Engineering*. 2022. V. 10. P. 146–154.
- Sztachañska M., Barański W., Janowski T. et al. Prevalence and etiological agents of subclinical mastitis at the end of lactation in nine dairy herds in North-East Poland // *Pol. J. Vet. Sci.* 2016. V. 19 (1). P. 119–124.
- Tančin V., Mikláš Š., Mačuhová L. Possible physiological and environmental factors affecting milk production and udder health of dairy cows: a review // *Slovak J. Anim. Sci.* 2018. V. 51 (1). P. 32–40.
- Tanji Y., Tanaka A., Tani K. et al. IgG-dependent aggregation of *Staphylococcus aureus* inhibits bacteriophage attack // *Biochem. Eng. J.* 2015. V. 97. P. 17–24.
- Tijs S.H.W., Holstege M.M.C., Scherpenzeel C.G.M. et al. Effect of selective dry cow treatment on udder health and antimicrobial usage on Dutch dairy farms // *J. Dairy Sci.* 2022. V. 105 (6). P. 5381–5392.
- Turk R., Rošić N., Kuleš J. et al. Milk and serum proteomes in subclinical and clinical mastitis in Simmental cows // *J. Proteom.* 2021. V. 244. P. 104277.
- Tvarožková K., Tančin V., Holko I. et al. Mastitis in ewes: somatic cell counts, pathogens and antibiotic resistance // *J. Microbiol. Biotechnol. Food. Sci.* 2019. V. 9 (3). P. 661–670.
- Vailati-Riboni M., Coleman D.N., Lopreiato V. et al. Feeding a *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product improves udder health and immune response to a *Streptococcus uberis* mastitis challenge in mid-lactation dairy cows // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2021. V. 12 (1). P. 1–19.
- Vander Elst N., Linden S.B., Lavigne R. et al. Characterization of the bacteriophage-derived endolysins plyss2 and plyss9 with *in vitro* lytic activity against bovine mastitis *Streptococcus uberis* // *Antibiotics*. 2020. V. 9 (9). P. 621.
- Vrieling M., Boerhout E.M., van Wigcheren G.F. et al. LukMF' is the major secreted leukocidin of bovine *Staphylococcus aureus* and is produced *in vivo* during bovine mastitis // *Sci. Rep.* 2016. V. 6 (1). P. 1–12.
- Wente N., Klocke D., Paduch J.H. et al. Associations between *Streptococcus uberis* strains from the animal environment and clinical bovine mastitis cases // *J. Dairy Sci.* 2019. V. 102 (10). P. 9360–9369.
- Wente N., Krömker V. *Streptococcus dysgalactiae* – contagious or environmental? // *Animals*. 2020. V. 10 (11). P. 2185.
- Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens // *Virulence*. 2014. V. 5 (1). P. 226–235.
- Wu J., Ding Y., Wang J., Wang F. *Staphylococcus aureus* induces TGF- β 1 and bFGF expression through the activation of AP-1 and NF- κ B transcription factors in bovine mammary epithelial cells // *Microb. Pathog.* 2018. V. 117. P. 276–284.
- Yadav M.M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in lactating cows with subclinical mastitis and their antibiogram in organized dairy farm, Maharashtra, India // *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 2018. V. 7 (3). P. 3674–3680.
- Zaatout N. An overview on mastitis-associated *Escherichia coli*: pathogenicity, host immunity and the use of alternative therapies // *Microbiol. Res.* 2022. V. 256. P. 126960.
- Zaatout N., Ayachi A., Kecha M. *Staphylococcus aureus* persistence properties associated with bovine mastitis and alternative therapeutic modalities // *J. Appl. Microbiol.* 2020. V. 129 (5). P. 1102–1119.
- Zadoks R.N., Middleton J.R., McDougall S. et al. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. Part 1 – literature review // *J. Mamm. Gland. Biol. Neoplasia*. 2011. V. 16. P. 357–372.
- Zduńczyk S., Janowski T. Bacteriophages and associated endolysins in therapy and prevention of mastitis and metritis in cows: current knowledge // *Anim. Reprod. Sci.* 2020. V. 218. P. 106504.
- Zhao W., Shi Y., Liu G. et al. Bacteriophage has beneficial effects in a murine model of *Klebsiella pneumoniae* mastitis // *J. Dairy Sci.* 2021. V. 104 (3). P. 3474–3484.
- Zhao X., Lacasse P. Mammary tissue damage during bovine mastitis: causes and control // *J. Anim. Sci.* 2008. V. 86 (13). P. 57–65.
- Zhou Y., Zhang H., Bao H. et al. The lytic activity of recombinant phage lysin LysK Δ amidase against staphylococcal strains associated with bovine and human infections in the Jiangsu province of China // *Res. Vet. Sci.* 2017. V. 111. P. 113–119.
- Zigo F., Elecko J., Vasil M. et al. The occurrence of mastitis and its effect on the milk malondialdehyde concentrations and blood enzymatic antioxidants in dairy cows // *Vet. Med.* 2019. V. 64 (10). P. 423–432.

Bacteriophages and their Endolysin: An Alternative Therapeutic Approach for Bovine Mastitis

R. Kanwar^{a, *}, M. A. Aslam^a, H. Zulqurnain^a, A. Qadeer^a, S. Ali^a, S. Nayab^a, and S. Mustafa^b

^aInstitute of Microbiology, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

^bDepartment of Zoology, Wildlife and Fisheries, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan

**e-mail: Rabiakanwar98@gmail.com*

Mastitis is one of the most prevalent and serious disease in bovines and led to high economic loss in the dairy industry. Mastitis dramatically reduces the reproduction abilities of cows. Despite significant progress in controlling and treating this disease, it is still frequent. Mastitis risks public health if milk from treated animals is taken by humans. Multiple factors are responsible for this disease, but bacterial mastitis is the most prevalent and threatening. The emergence of drug-resistant bacterial strains makes mastitis untreatable. Misuse of antibiotics in animal therapy is responsible for this issue, which resulted in the creation of strains that are multidrug resistant. This antibiotic resistance among bacteria is alarming. There is a need for an alternative treatment to cure mastitis. Bacteriophages are viruses, which kill bacteria. The effectiveness of bacteriophages and their endolysin against different bacterial infections causing mastitis has been approved from the results of various studies. Phage therapy is used as both a treatment and preventive measure.

Keywords: bacteriophage, endolysin, mastitis, multidrug resistance, bovine

УДК 591.478

ЧИСЛЕННОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ – НОСИТЕЛЕЙ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА В КАРЕЛЬСКОМ СЕВЕРО-ВОСТОЧНОМ ПРИЛАДОЖЬЕ

© 2023 г. Э. В. Ивантер^{1, 2, *}

¹Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, Россия

²Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

*e-mail: Ivanter@petrsu.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 30.01.2023 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Подводятся итоги продолжавшихся более полувека (1966–2018 гг.) исследований популяционной экологии и динамики численности мелких млекопитающих, участвующих в формировании и функционировании распространенных в Северо-Восточном Приладожье природных очагов трансмиссивных болезней человека, таких как энцефалит и туляремия, интенсивно функционирующих здесь в условиях интенсивной антропогенной трансформации таежных экосистем. Местные ландшафты, относящиеся к подзоне среднетаежных лесов и представляющие для большинства изучаемых видов мелких зверьков северную периферию ареала, постоянно испытывают мощнейший антропогенный пресс, приводящий к снижению численности и общему обеднению видового состава представителей исконной таежной фауны мелких млекопитающих. Из 22 зарегистрированных здесь их видов абсолютно доминируют обыкновенная бурозубка и рыжая полевка. Далее по степени преобладания в учетах следуют темная полевка, малая и средняя бурозубки. Остальные виды относительно редки и малочисленны. При этом основную роль в прокормлении клещей и, соответственно, в циркуляции инфекций, дифференцированном вкладе отдельных внутривидовых групп в поддержании численности переносчиков и активности возбудителей играют лесные рыжие полевки, землеройки же значительно уступают им в этом отношении и более характерны для личиночных стадий клеща. Общий суммарный показатель учетов численности мелких зверьков ловушко-линиями по всей исследованной территории колеблется по годам от 0.34 до 18.5 экз. на 100 ловушко-суток и составляет в среднем 7.8, а ловчими канавками от 2.7 до 25.4, в среднем 14.0 экз. на 10 канавко-суток. Это позволяет отнести изучаемую территорию к областям со сравнительно невысокой численностью мелких млекопитающих, существенно уступающей среднему ее уровню, характерному для других, расположенных южнее, регионов Европы. Тем не менее она определяет здесь достаточно напряженную эпидемическую обстановку, стойко поддерживаемую с их участием в массовом прокормлении переносчиков природно-очаговых инфекций.

Ключевые слова: закономерности и факторы динамики численности, воспроизводство, прокормление клещей, эпидемическая обстановка

DOI: 10.31857/S0042132423030079, **EDN:** QQCWVB

ВВЕДЕНИЕ

Природно-очаговые заболевания человека, и прежде всего энцефалит и туляремия, носителями которых служат мелкие млекопитающие (в основном землеройки и лесные полевки) и сегодня остаются самой серьезной эпидемиологической проблемой как в России, так и во всем мире (Ивантер, 1975; Коренберг, 2001, 2022; Коренберг и др., 2002, 2013; Злобин, 2005; Алексеев, 2007; Львов, Злобин, 2007; Онищенко и др., 2007; Локтев и др., 2009; Anderson et al., 2003; Guthrie et al., 2003; Korzenberg, Likhacheva, 2006 и мн. др.). При этом мелкие млекопитающие и их эктопаразиты как привле-

кали, так и продолжают привлекать самое пристальное внимание в связи с их решающей ролью в поддержании природных очагов инфекций (Шилова, 1958; Карасева, 1971; Балашов, 1992; Окулова, 1986; Балашов и др., 2003; Кучерук, 2006; Иванова, 2009). Особенно беспокоит обострившаяся в последние годы проблема, связанная с участием мелких млекопитающих в формировании и функционировании городских очагов инфекций (Антыкова и др., 1998; Львов, Злобин, 2007; Москвитина и др., 1988; Иванова, 2009).

Это лишний раз убедительно подчеркивает необходимость налаживания эффективного монито-

ринга численности и состояния популяций доминирующих видов мелких млекопитающих, от которых в конечном итоге зависит и общая эпидемическая обстановка, и ее последовательное и долговременное оздоровление на территории природного очага.

Изучение биоценотических группировок мелких млекопитающих Приладожья, их структуры и динамики во времени и пространстве позволяет объективно оценить своеобразную и неоднозначную роль различных биотопов, в частности коренных и трансформированных человеком ландшафтов в жизни популяций и всего смешанного населения землероек и грызунов. Так, если коренные местообитания (травяно-зеленомошные сосняки и особенно ельники) служат для большинства видов основными стациями круглый год, то производные, и прежде всего зарастающие вырубki и перелески вблизи городов и поселков, представляют для них временные, хотя и весьма важные местообитания, значение которых увеличивается лишь в годы и сезоны подъемов численности видов. А это в свою очередь приводит к образованию на пригородных участках местности достаточно стойких, синантропных по своему происхождению территорий со своеобразными эпидемиологическими особенностями.

Тем не менее многое в состоянии популяций и характере взаимоотношений мелких зверьков оказалось за пределами изучения, в частности недостаточно исследованными остаются и вопросы, связанные с оценкой роли отдельных видов мелких млекопитающих в циркуляции тех или иных инфекций, географические особенности этих процессов, а также дифференцированный вклад отдельных внутривидовых групп мелких зверьков в поддержании численности переносчиков и активных возбудителей.

В настоящем сообщении предпринята попытка восполнить образовавшийся пробел путем представления результатов многолетних (1966–2018 гг.) исследований структурно-функциональных особенностей и многолетней динамики населения мелких млекопитающих, участвующих в формировании природных очагов инфекционных болезней человека, в условиях антропогенной трансформации таежных экосистем Северо-Восточного Приладожья, и хотя они являются частью общих учетов, осуществлявшихся нами по всей обширной территории Восточной Фенноскандии и вошедших в изданную в 2018 нашу монографию (Ивантер, 2018), в представленном виде, а главное в отношении природной очаговости Северо-Восточного Приладожья, они публикуются впервые.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве территории исследований не случайно выбрано Северо-Восточное Приладожье. Его ландшафты, относящиеся к подзоне среднетаежных лесов и представляющие для большинства изу-

ченных видов мелких млекопитающих северную периферию ареала, постоянно испытывают мощнейший антропогенный пресс, причем не только со стороны лесозаготовки, но и других форм интенсивных техногенных воздействий. Это делает данную территорию весьма показательной и удобной экологической моделью для оценки численности зверьков, оцениваемой двумя стандартными методами — ловушко-линиями и ловчими канавками. Соответственно, за показатель численности принимали число зверьков, попавших за сутки работы 100 ловушек (на 100 ловушко-суток) и отловленных в конусы за 10 суток отлова одной канавки (на 10 канавко-суток), а за индекс доминирования — относительное количество представителей данного вида, выраженное в процентах ко всем отловленным данным способом зверькам.

Помимо этого, для оценки степени предпочтения, оказываемого видом тому или иному местообитанию (и его преферентного статуса в сообществе), вычислялся особый показатель — это коэффициент (или индекс) верности биотопу, предложенный сибирскими зоологами (Глотов и др., 1978). Кроме того, для оценки видовой разнообразия населения мелких зверьков каждого биотопа вычислялись показатели разнообразия (H) и выравненности (e) (Одум, 1975).

Всего за 52 года исследований в Северо-Восточном Приладожье отработано 360270 ловушко-суток и 9180 канавко-суток. Общее число добытых зверьков — 26670 экз. Из них на долю насекомоядных приходится 62.7%, грызунов — 37.3% (табл. 1). Еще заметнее эта диспропорция в уловах канавками, где землеройки составляют 79%, тогда как в добыче ловушками — только 50%.

Цифровой материал обрабатывался статистически в соответствии с рекомендациями О.А. Жигальского (Карасева и др., 2008). Достоверность различий между выборками и их показателями оценивали с помощью параметрических и непараметрических критериев Стьюдента, Фишера, и Фридмана (Ивантер, 1979; Ивантер, Коросов, 1992, 2014). Для обработки данных использовали также методы многомерной статистики: корреляционный, дисперсионный, дискриминантный и спектральный анализы. Выводы относительной значимости долей в совокупностях и сравнении долей, принадлежащих к разным совокупностям, проводили по методу выборочных долей. Различия считались достоверными на уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям, группа мелких млекопитающих насчитывает в пределах рассматриваемой территории 22 вида, которые по степени доминирования в суммарных уловах располагаются следующим образом: обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus* L.), рыжая полевка (*Myodes (Clethrionomys) glareolus* Schreb.), темная по-

Таблица 1. Сводные данные о численности и соотношении видов мелких млекопитающих в Приладожье (1966–2018 гг.)

Вид	Отлов ловушками “Геро” (309272 ловушко-суток)			Отлов канавками (9177 канавко-суток)		
	абс. число	на 100 ловушко-суток	%	абс. число	на 10 канавко-суток	%
Обыкновенная бурозубка	5645	1.83	46.8	4708	5.13	47.06
Средняя бурозубка	217	0.07	1.79	1210	1.32	12.1
Малая бурозубка	324	0.10	2.56	1890	2.06	18.9
Равнозубая бурозубка	74	0.02	0.51	87	0.09	0.8
Крошечная бурозубка	4	0.001	0.03	60	0.07	0.63
Водяная кутора	60	0.02	0.51	115	0.13	1.12
Лесная мышовка	110	0.004	0.10	657	0.72	6.6
Полевая мышь	18	0.0006	0.02	3	0.003	0.03
Мышь-малютка	5	0.0002	0.005	19	0.02	0.17
Лесной лемминг	6	0.0002	0.005	176	0.19	1.74
Рыжая полевка	4992	1.61	41.2	939	1.02	9.34
Красная полевка	220	0.07	1.79	17	0.02	0.18
Обыкновенная полевка	3	0.001	0.03	43	0.05	0.45
Темная полевка	502	0.16	4.1	327	0.036	0.33
Полевка-экономка	53	0.02	0.51	45	0.05	0.46
Всего	12233	3.907	100	10296	10.909	100

левка (*Microtus agrestis* L.), малая бурозубка (*Sorex minutus* L.), средняя бурозубка (*Sorex caecutiens* Laxm.), лесная мышовка (*Sicista betulina* Pall.), водяная полевка (*Arvicola terrestris* L.), красная полевка (*Myodes (Clethrionomys) rutilus* Pall.), лесной лемминг (*Myopus schisticolor* Pall.), водяная кутора (*Neomys fodiens* Penn.), равнозубая бурозубка (*Sorex isodon* Turov), полевка-экономка (*M. oeconomus* Pall.), мышь-малютка (*Micromys minutus* Pall.), крошечная бурозубка (*S. minutissimus* Zimm.), полевая мышь (*Apodemus agrarius* Pall.), 2 вида-двойника обыкновенной полевки (*Microtus arvalis* Pall. и *M. rossiaemeridionalis* Ognev), красно-серая полевка (*Myodes (Clethrionomys) rufocanus* Sund.), серая крыса (*Rattus norvegicus* Berk.), домовая мышь (*Mus musculus* L.), лесная и желтогорлая мыши (*Apodemus sylvaticus* L. и *A. flavicolus* Melch). При этом наиболее многочисленными видами, как в целом по региону, так и в большинстве обследованных биотопов, оказались обыкновенная бурозубка и рыжая полевка, составившие в наших сборах мелких млекопитающих соответственно 45.3 и 26.3%, то есть в сумме почти 72%. Далее по убыванию численности следуют три вида — содоминанта — малая и средняя бурозубки и темная полевка (9.5, 6.2 и 5.7%) и три второстепенных вида — лесная мышовка, лесной лемминг и красная полевка (3.2, 0.8 и 0.8%). На остальные виды приходится всего 2.2%, и их следует отнести к группе крайне малочисленных.

Такое соотношение видов в общих чертах сохраняется в различные годы, но, как уже указывалось, зависит и от способа отлова (табл. 1). В сборах канавками значительно выше как общая доля насекомоядных, так и численность доминирую-

щих и второстепенных видов землероек и грызунов. Например, по сравнению с добычей ловушками удельный вес таких их представителей, как средняя и малая бурозубки и лесная мышовка, увеличивается в уловах канавками в 5–6 раз, а такие редкие виды, как крошечная бурозубка, кутора и лесной лемминг, и вовсе попадают только в канавки. Напротив, в сборах давилками преобладают немногие виды мышевидных грызунов и занимающая второе место обыкновенная бурозубка, а целый ряд второстепенных и редких видов вообще не представлен (табл. 1).

Общий показатель учета давилками по региону в целом колеблется по годам от 0.34 до 18.5 на 100 ловушко-суток и составляет в среднем 7.8, канавками — от 2.7 до 25.4, в среднем 14.0 на 10 канавко-суток. Сопоставление этих данных с результатами отлова в других регионах Европейского Севера позволяет оценить общую численность мелких млекопитающих в Восточной Фенноскандии как среднюю. В то же время по сравнению с более южными областями она выглядит невысокой (особенно низка численность мышевидных грызунов), что объясняется не только крайней неустойчивостью среды и однообразием кормовой базы, характерными вообще для всего таежного Севера (Шварц, 1963), но и ландшафтными особенностями охваченной учетами территории, в частности господством бедных в экологическом отношении частоствольных ельников, чистых лишайниковых сосняков, моховых болот и хвойно-лиственных молодняков жерднякового типа.

Невысокий средний многолетний показатель учета мелких млекопитающих обусловлен также особым характером многолетней динамики чис-

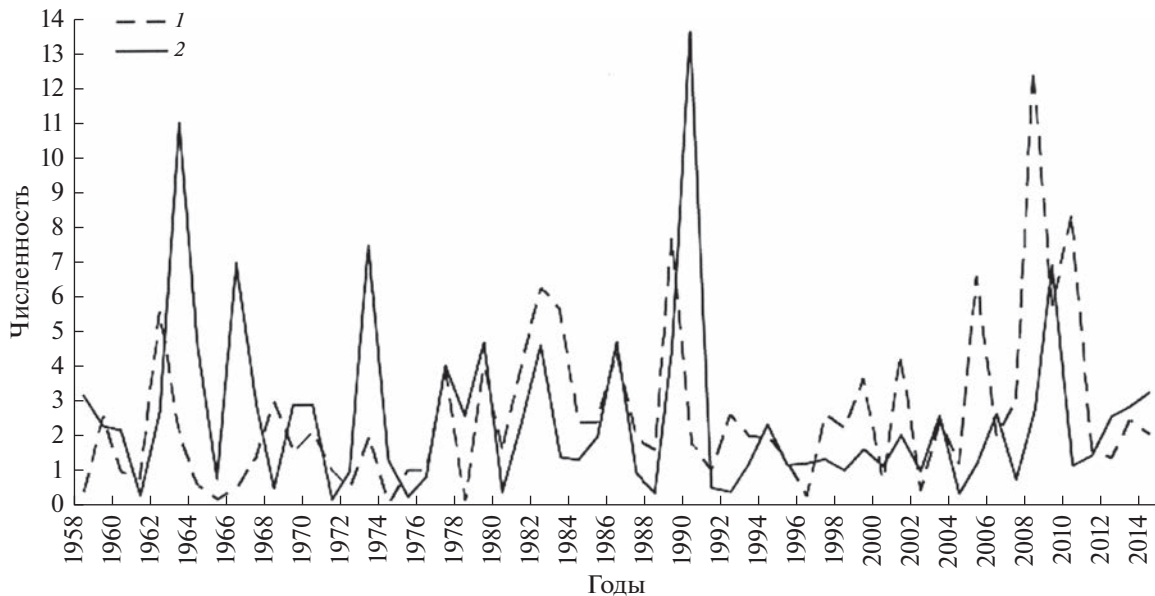


Рис. 1. Суммарная численность грызунов (1) и землероек (2) в Северо-Восточном Приладожье. По оси абсцисс — годы, по оси ординат — численность (экз. на 100 ловушко-суток).

ленности как отдельных видов, так и всего населения землероек и грызунов рассматриваемого региона. Как показывают данные специальных учетов, для всех изученных популяций мелких зверьков типичны значительные по размаху, но небольшой частоты и обычно неправильного “рваного” ритма флуктуации, отличительной чертой которых являются длительность и глубина депрессий, редкость и кратковременность подъемов, и общая растянутость цикла. Вместе с тем отсутствие четкой синхронности в колебаниях численности различных видов и групп мелких млекопитающих приводит к тому, что в отдельные годы в уловах преобладают то землеройки (1969, 1971, 1975–1977, 1980–1982, 1984–1986, 1989, 1991–1993, 1998–1999, 2002, 2006, 2009, 2011 гг.), то мышевидные грызуны (1964, 1966–1968, 1970, 1973–1974, 1978–1979, 1983, 1990, 1994, 2003, 2007, 2010, 2014 гг.), и аспект фауны меняется в зависимости от особенностей года с землеройко-полевкового на полевко-землеройковый (рис. 1).

Не всегда согласованно колеблется и численность отдельных представителей каждой из этих групп (табл. 2). Однако последнее обстоятельство почти не сказывается на масштабах и характере изменений общей численности зверьков, поскольку население их образовано в основном популяциями лишь двух видов — обыкновенной бурозубки и рыжей полевки. Эти доминантные виды определяют уровень и многолетние колебания численности как всего населения мелких млекопитающих в целом, так и их группировок в отдельных местообитаниях, за исключением лиственных молодняков, сельскохозяйственных угодий и других элементов культурного ландшафта,

где кроме обыкновенной бурозубки и рыжей полевки господствует темная полевка, составляющая до 30% и более всего улова. Таким образом, в отношении видовой структуры население мелких млекопитающих нашего региона представляет довольно стабильную “двухдоминантную” систему (группировку) видовых популяций. Такая структура, как и асинхронность колебаний численности двух господствующих видов, вполне отвечает характерной для этой территории ограниченной емкости и однообразию угодий. Она придает населению зверьков необходимую стойкость к воздействию неблагоприятных условий и может рассматриваться как одна из форм адаптаций этих животных на популяционно-биоценотическом уровне.

Применительно к мелким млекопитающим это наиболее четко проявляется в приуроченности их населений к определенным биотопам и формировании соответствующих биоценотических группировок (табл. 3).

Подводя итоги проведенных исследований, необходимо остановиться и на некоторых общих закономерностях биотопического и пространственного распределения популяционных группировок и всего населения мелких млекопитающих Приладожья в связи с изменениями, вызванными антропогенным фактором. С этой целью нами проведен кластерный анализ многовидовых биоценотических группировок мелких млекопитающих этого региона (Ивантер, Коросов, 1992), выделивший группы биотопов, наиболее близкие по условиям обитания и видовому составу зверьков (рис. 2). Наиболее богаты видами еловые и смешанные леса. Обедненными териокомплексами, представленными в основном политопами

Таблица 2. Корреляционный анализ сопряженности многолетних изменений численности у различных видов мелких млекопитающих

Пары видов	Учеты ловушко-линиями			Учеты канавками		
	коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r_s	критерий достоверности, t_r	доверительная вероятность, P	коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r_s	критерий достоверности, t_r	доверительная вероятность, P
Обыкновенная бурозубка—средняя бурозубка	0.45	1.8	0.90	0.37	1.5	0.84
Обыкновенная бурозубка—малая бурозубка	0.11	0.4	0.30	0.65	3.1	0.99
Средняя бурозубка—малая бурозубка	0.54	2.3	0.96	0.35	1.3	0.78
Обыкновенная бурозубка—рыжая полевка	0.58	2.6	0.98	0.44	1.8	0.90
Рыжая полевка—темная полевка	0.52	2.2	0.95	0.56	2.4	0.97
Рыжая полевка—красная полевка	0.07	0.3	0.17	0.43	1.7	0.88
Рыжая полевка—лесная мышовка	0.09	0.3	0.23	0.45	1.8	0.90
Лесная мышовка—обыкновенная бурозубка	0.02	0.1	0.06	0.14	0.5	0.37

Таблица 3. Численность и видовое разнообразие мелких млекопитающих в основных типах биотопов

Биотоп	Учеты ловушками				Учеты канавками			
	экз. на 100 ловушко-суток	число видов	индекс разнообразия	индекс выровненности	экз. на 10 канавко-суток	число видов	индекс разнообразия	индекс выровненности
Сосняки лишайниковые	0.51	4	0.47	0.98	Учеты не проводились			
Сосняки-зеленомошники	2.68	7	0.57	0.94	11.10	13	0.73	0.73
Ельники-зеленомошники	3.51	15	0.55	0.57	21.0	12	0.66	0.66
Смешанные и лиственные леса	4.00	12	0.56	0.62	Учеты не проводились			
Лиственное мелколесье	4.89	10	0.57	0.81	11.54	13	0.67	0.70
Зарастающая вырубка	6.30	9	0.37	0.78	Учеты не проводились			
Луга и другие с/х угодья	4.61	9	0.53	0.76	Учеты не проводились			

видами, характеризуются сосняки-зеленомошники, вырубки и лиственное мелколесье. Выявляется близость населения зверьков из двух типов сосняков, но в лишайниковых борах видов еще меньше. Наконец, особое положение занимает биотопический комплекс экотона — границы между лугом и лесом, включающий представителей смежных биотопов. При этом выявленный характер отношений между биоценотическими комплексами млекопитающих сохраняется вне зависимости от метода количественных учетов: и по видовому составу, и по численности (показатель учета) насе-

ление зверьков сосняков-зеленомошников все же ближе к мелколесью, чем к зеленомошным ельникам. Как показали учеты, наиболее плотно населены мелкими млекопитающими спелые лиственные леса с умеренной хвойной примесью, зарастающие вырубки 3–10-летнего возраста, участки культурного ландшафта, а также травяно-зеленомошные ельники с участием лиственных пород, хорошим подлеском и развитым травостоем. Эти же биотопы отличаются и наиболее богатым видовым спектром мелких зверьков. В лишайниковых борах и монотонных таежных ельниках без

лиственной примеси и подлеска численность землероек и грызунов минимальная. Остальные биотопы занимают в этом отношении промежуточное положение. Таким образом, в целом коренные типы лесных угодий существенно уступают производным лесам, элементам культурного ландшафта, вырубкам и другим типам трансформированных человеком площадей как по разнообразию видовой структуры соответствующих биоценологических группировок животных, так и по их численности. Это говорит о том, что антропогенный фактор оказывает на распределение и численность мелких млекопитающих в общем положительное влияние.

Изучение биоценологических группировок мелких млекопитающих Приладожья, их структуры и динамики во времени и пространстве позволяет констатировать своеобразную и неоднозначную роль различных биотопов (рис. 3), в частности коренных и антропогенных ландшафтов, в жизни популяций и всего смешанного населения землероек и грызунов. Так, если зеленомошные и травяные леса (сосняки и особенно ельники) служат для большинства видов основными местообитаниями круглый год и населены стабильными по составу, хотя и немногочисленными, группировками мелких млекопитающих, то производные биотопы, и прежде всего зарастающие вырубки и участки мелколесья, представляют для них временные, хотя и весьма важные местообитания, значение которых повышается лишь в годы подъемов численности. С этим связан выявленный нами специфический характер движения численности видов в коренных и антропогенных биотопах: при общей синхронности многолетних колебаний в антропогенном ландшафте они гораздо более резкие, чем в коренных лесах, где численность популяций более стабильна, хотя и держится на менее высоком уровне. Та же закономерность прослеживается и при анализе сезонных изменений численности зверьков. В коренных древостоях нарастание численности от весны к осени идет обычно более умеренными темпами и равномернее, чем в антропогенном ландшафте, куда при интенсивном размножении популяции в массе выселяются зверьки из соседних лесных биотопов. В результате численность землероек и грызунов возрастает здесь быстрее и резче, причем в тем большей мере, чем активнее протекает репродукция популяции в целом. Напротив, в годы низкого уровня размножения численность зверьков в элементах антропогенного ландшафта увеличивается в основном за счет местного, обычно немногочисленного поголовья, и нарастание ее к концу сезона нередко даже менее выражено, чем в коренных биотопах. Таким образом, в коренных местообитаниях численность мелких млекопитающих более устойчива, и колебания ее менее резкие, сглаженные, а в трансформированных — наоборот, население землероек и грызунов крайне динамич-

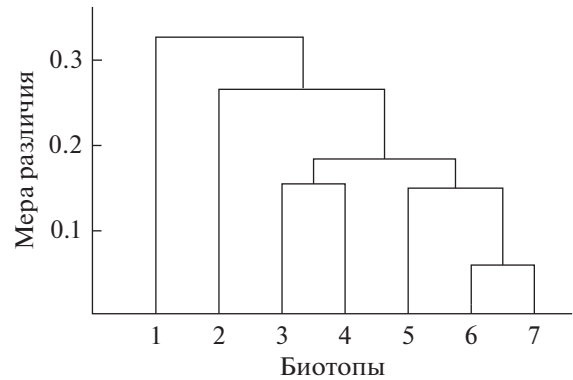


Рис. 2. Дендрограмма сходства биотопов по видовому составу мелких млекопитающих. По оси абсцисс — биотопы: 1 — лишайниковые сосняки, 2 — сосняки зеленомошные, 3 — ельники, 4 — спелые смешанные и лиственные леса, 5 — лиственное мелколесье, 6 — молодые зарастающие вырубки, 7 — граница сеяного луга с ольшаником. По оси ординат — мера различия между биотопами (коэффициент сходства Сьерсенсена).

но, нестабильно и испытывает резкие флуктуации численности по годам и особенно сезонам.

Сезонные изменения численности землероек-бурозубок несколько различаются по срокам и темпам в разные годы и в разных местообитаниях в зависимости от численности и состава населения, состояния, интенсивности размножения и уровня смертности популяции. Вместе с тем общая схема процесса сохраняется: численность зверьков резко нарастает от мая к июлю, достигает максимума в августе—сентябре, резко снижается к ноябрю—декабрю, стабилизируется зимой и вновь сокращается в апреле—мае (годовой минимум).

Уровень видового разнообразия мелких млекопитающих зависит и от плотности их населения (табл. 3 и 4). В годы высокой численности группировки более выровненные, а в периоды депрессий отличаются неоднородностью.

В пределах одного и того же биотопа размещение землероек и грызунов носит мозаичный характер и сильно зависит от особенностей рельефа, состава и сомкнутости древостоя, развития подлеска и травянистой растительности, степени захламленности, количества и качества корма. В сомкнутых древостоях они тяготеют к рединам и опушкам, а в редкостойных лесах и на окраинах населенных пунктов — к тенистым захламленным участкам с богатым подлеском и группами кустарника. Увеличение стенотопности и выход в стадии, затронутые деятельностью человека (вырубки, элементы культурного ландшафта и др.) — черты, характерные для всех видов мелких млекопитающих, живущих в тайге у северных границ распространения (лесная мышовка, темная и обыкновенная полевки, малая бурозубка и др.).

В известной мере такая же тенденция проявляется у рыжей полевки и обыкновенной бурозуб-

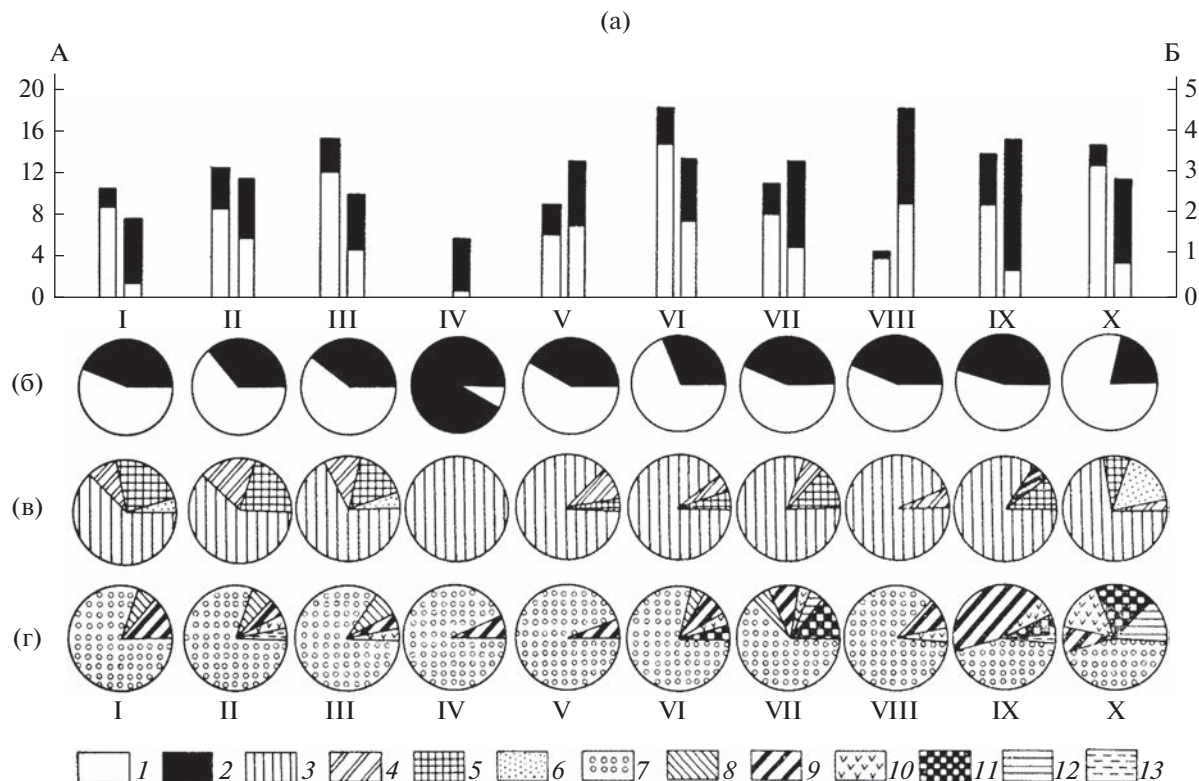


Рис. 3. Биоэкологические группировки мелких млекопитающих Карельского Приладожья. I – сосняки лишайниковые; II – сосняки-зеленомошники; III – ельники-зеленомошники; IV – ельники заболоченные; V – смешанные хвойно-лиственные леса; VI – спелые лиственные леса; VII – лиственное мелколесье; VIII – вырубки в разной степени зарастания; IX – луга и другие сельскохозяйственные угодья, X – окраины болот. (а) – средняя численность землероек (I) и грызунов (II) по данным учетов канавками (левый столбик) и ловушками (правый столбик). По оси абсцисс – биотопы, по оси ординат А – число зверьков на 10 канавко-суток, по оси ординат Б – число зверьков на 100 ловушко-суток; (б) – доля землероек – (I) и полевков (2) в сборах мелких млекопитающих, % от общего числа отловленных зверьков; (в) – соотношение видов в отлове землероек, % от общего числа отловленных зверьков данной группы: 3 – обыкновенная бурозубка, 4 – средняя бурозубка, 5 – малая бурозубка, 6 – водяная кутора; (г) – соотношение видов в отлове мышевидных грызунов, % от общего числа отловленных зверьков данной группы: 7 – рыжая полевка, 8 – красная полевка, 9 – темная полевка, 10 – лесная мышовка, 11 – полевка-экономка, 12 – мышь-малютка, 13 – лесной лемминг.

ки, что позволяет рассматривать ее в качестве имеющей приспособительный смысл географической особенности стациального размещения всего населения мелких млекопитающих изучаемого региона. Об увеличении стенопотности и синантропизма южных видов зверьков при расселении их к северу сообщают Н.П. Наумов (1948), А.Н. Формозов (1948), Н.Н. Воронцов (1961), Н.В. Башенина (1962), Н.Г. Соломонов (1971), В.В. Кучерук (2006), Таст (Tast, 1968) и многие другие авторы.

Территориальное распределение отдельных видов и всего населения мелких млекопитающих в целом отличается значительной динамичностью и закономерно трансформируется по сезонам и годам в связи с изменением численности популяций. Весной и в начале лета плотность населения зверьков минимальная, и они концентрируются в оптимальных местообитаниях, чаще всего – в богатых травяно-зеленомошных ельниках, в смешанных насаждениях по берегам ручьев и рек, на травяных опушках и в пределах культурного ландшафта (захламлинные и поросшие кустарником камен-

ные гряды среди полей, обочины дорог, межи и прочие “неудобные земли” на полях и сенокосах). Летом по мере размножения и расселения молодняка отдельные “поселения” постепенно сливаются, и зверьки более или менее равномерно заселяют все подходящие биотопы. Осенью эта дисперсия особенно хорошо выражена, но к зиме животные вновь концентрируются в немногих “поселениях”, и распределение их приобретает очаговый характер.

Еще отчетливее прослеживаются годовые изменения в характере биотопического размещения. В годы подъема численности население землероек и грызунов широко растекается по всей территории, и они встречаются в самых разнообразных биотопах. В большей степени это характерно для молодых расселяющихся животных, тогда как зимовавшие – более консервативны и придерживаются лишь наиболее благоприятных мест обитания. Совершенно иная картина наблюдается при депрессии численности зверьков. В этом случае популяция состоит из отдельных поселений

Таблица 4. Численность (экз. на 100 ловушко-суток), индекс доминирования (доля в уловах), разнообразие и выровненность в годы с разным уровнем численности мелких млекопитающих по данным учетов ловушками

Вид	Высокая численность		Средняя численность		Низкая численность	
	экз. на 100 ловушко-суток	индекс доминирования	экз. на 100 ловушко-суток	индекс доминирования	экз. на 100 ловушко-суток	индекс доминирования
Обыкновенная бурозубка	3.76	0.395	1.00	0.338	0.10	0.453
Средняя бурозубка	0.06	0.006	0.08	0.026	0.00	0.016
Малая бурозубка	0.02	0.002	0.07	0.022	0.01	0.031
Равнозубая бурозубка	—	—	0.02	0.005	0.00	0.016
Водяная кутора	0.03	0.003	0.00	0.001	0.00	0.00
Лесная мышовка	0.02	0.002	0.05	0.016	0.01	0.025
Полевая мышь	0.02	0.002	—	—	0.00	0.008
Мышь-малютка	0.01	0.001	0.00	—	—	—
Рыжая полевка	4.72	0.496	1.33	0.448	0.09	0.409
Красная полевка	0.20	0.021	0.16	0.052	0.01	0.031
Темная полевка	0.67	0.070	0.24	0.080	0.04	0.181
Полевка-экономка	0.01	0.001	0.03	0.010	0.00	0.008
Всего	9.51	1.00	2.96	1.00	0.22	1.00
Число видов	11		11		10	
Разнообразие (H)	0.47		0.61		0.67	
Выровненность (e)	0.451		0.588		0.672	

(парцеллярных группировок), приуроченных к немногим лучшим участкам местности, и размещается неравномерно, мозаично. Такие оптимальные участки, получившие название “станции переживания”, или “резерваты” вида (Наумов (1948), обеспечивают возможность нормального существования немногочисленного сохранившегося поголовья даже в условиях пессимума и служат очагами восстановления численности при наступлении благоприятных условий. В монотонных ландшафтах таежной зоны их очень немного, поэтому перепады численности по годам достигают значительной величины, и прежде всего — за счет длительных и глубоких депрессий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная в процессе исследований антропогенная по своим истокам структурно-экологическая трансформация как популяций отдельных видов, так и всего населения мелких млекопитающих Северо-Восточного Приладожья, неизбежно приводит к серьезному обострению эпидемической обстановки региона. Динамическая смена аспектов пространственного распределения с диффузного, равномерного при высокой численности

зверьков, на мозаичный, лоскутный, в периоды депрессий имеет важное приспособительное значение и способствует процветанию и устойчивости видов. Этим путем достигается необходимый для репродукции контакт особей, удовлетворение их кормовых и защитных потребностей в условиях резкого ухудшения экологической обстановки, равномерное, без перенаселения и конкуренции, освоение среды обитания и заселение видами новых территорий при увеличении интенсивности размножения. Таким образом, территориальность является эффективным средством регулирования плотности населения и механизмом гомеостаза популяции.

Высокая лабильность пространственной структуры популяции мелких млекопитающих Приладожья и закономерная годовая и сезонная смена типов поселения в связи с динамикой численности в равной мере свойственны и всему населению изучаемого региона, и каждому из рассматриваемых видов. А это в свою очередь, неизбежно приводя к учащению их контактов с клещами и, как следствие, более успешному их прокормлению, способствует формированию и успешному функционированию природных очагов характерных для данной территории энцефалита, туляремии и ряда других трансмиссивных болезней человека.

Таблица 5. Численность (экз. на 10 канавко-суток), индекс доминирования (доля в уловах), разнообразие и выровненность в годы с разным уровнем численности мелких млекопитающих по данным учетов канавками

Вид	Высокая численность		Средняя численность		Низкая численность	
	экз. на 10 канавко-суток	индекс доминирования	экз. на 10 канавко-суток	индекс доминирования	экз. на 10 канавко-суток	индекс доминирования
Обыкновенная бурозубка	6.68	0.542	3.63	0.370	3.65	0.453
Средняя бурозубка	1.00	0.081	1.18	0.120	1.88	0.016
Малая бурозубка	1.80	0.146	1.28	0.130	1.60	0.031
Равнозубая бурозубка	0.03	0.003	0.05	0.005	0.03	0.016
Крошечная бурозубка	0.14	0.011	0.01	0.001	0.03	0.00
Водяная кутора	0.12	0.010	0.19	0.020	0.04	0.025
Лесная мышовка	0.48	0.039	0.55	0.056	0.87	0.008
Мышь-малютка	—	—	0.05	0.005	—	—
Лесной лемминг	0.11	0.009	0.42	0.043	—	0.409
Рыжая полевка	1.40	0.114	1.90	0.004	0.01	0.031
Темная полевка	0.54	0.044	0.38	0.038	0.40	0.181
Полевка-экономка	—	—	0.14	0.015	—	0.008
Всего	12.33	1.00	9.80	1.00	10.51	1.00
Число видов	12		14		11	
Разнообразие (<i>H</i>)	0.65		0.80		0.72	
Выровненность (<i>e</i>)	0.60		0.70		0.69	

Вместе с тем конкретный тип пространственной структуры популяции и процесс ее трансформации во времени имеют у различных видов свои особенности. Например, для популяций куторы, лесной мышовки, полевки-экономки, водяной полевки, полевой мыши, мыши-малютки и домово́й мыши более характерен инсультарный тип пространственной структуры (по классификации В.Е. Флинта, 1970, 1972), отличающийся стабильно мозаичным распределением поселений, для красной полевки — калейдоскопический (термин Ю.В. Ковалевского и Э.И. Коренберга, 1974), главная особенность которого заключается в регулярном перемещении участков повышенного обилия зверьков, а для темной и рыжей полевок и всех видов бурозубок — пульсирующий. При годовой и сезонной перестройке типа поселения с мозаичного на диффузный и обратно сохраняется сеть постоянных элементарных поселений в стациях переживания. Все это отражает смешанный характер фауны, разнообразие ландшафтов и динамичность природных условий Карелии. Но поскольку пульсирующий тип пространственной структуры популяции присущ большинству таежных видов мелких млекопитающих, можно, следовательно, говорить о специфичности его для всего населения землероек и грызунов лесной зоны.

В отношении роли отдельных видов мелких млекопитающих в паразитировании на них иксодовых клещей удалось установить, что основной вклад в прокормление всех стадий их развития и поддержание природных инфекций в условиях исследованного региона вносят рыжие лесные и несколько меньше темные (серые) полевки. Участие же в прокормлении клещей землеройками-бурозубками в целом незначительно. При этом на окраинах и в черте расположенного здесь города Питкяранта, где складывается наиболее специфичный комплекс резервуарных хозяев инфекций, кроме них, возрастает роль полевки-экономки, лесной мышовки, водяной полевки, полевой мыши и мыши-малютки. Это обеспечивает возможность формирования здесь достаточно действенных очагов природных инфекций с достаточно высокой потенциальной опасностью. Что же касается дифференцированного участия в прокормлении клещей представителями различных внутривидовых возрастно-половых групп одного вида, что обнаружено, в частности, по наблюдениям в окрестностях г. Томск Н.В. Ивановой (2009), то нашими исследованиями оно не выявлено.

Прогрессирующее антропогенное воздействие на таежные природные комплексы Северо-Восточного Приладожья привело к характерным из-

менениям в составе животного населения этого своеобразного региона, в том числе и такого важного компонента биоценоза, как мелкие млекопитающие. Наряду с приобретением фауной более южного облика в результате появления новых западноевропейских видов (полевая мышь, мышь-малютка, обыкновенная полевка и др.) и увеличения численности и расширения ареалов южных форм, заселивших Карелию в прошлом (рыжая полевка, малая бурозубка, лесная мышовка), сокращаются местообитания, пригодные для существования типичных северотаежных видов. При современных темпах хозяйственного освоения региона многие из этих животных не успевают приспосабливаться к меняющейся экологической обстановке, что влечет за собой сокращение численности и области распространения, а в итоге — постепенное исчезновение ряда представителей сибирского таежного комплекса: лесного лемминга, красной и красно-серой полевок, средней бурозубки и др. Все это приводит к перестройке видовой структуры современной фауны мелких млекопитающих региона и к становлению нового фаунистического комплекса, характеризующегося более южным колоритом (в частности, преобладанием в его составе фаунистических элементов широколиственных лесов), качественной бедностью (за счет выпадения ряда северотаежных видов) и несущего отчетливые черты разнообразных и весьма существенных антропогенных воздействий (табл. 5).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа проводилась в плане выполнения Государственного задания Федерального исследовательского центра “Карельский научный центр Российской академии наук”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев А.Н. Современное состояние знаний о переносчиках клещевой энцефалиты // *Вопр. вирусол.* 2007. № 5. С. 22–26.
- Антыкова Н.П., Баг Д.А., Баг Е.А. и др. Иксодовые клещи (Acarina, Ixodidae), клещевой энцефалит, боррелиоз Лайма на территории города Санкт-Петербурга // *Пробл. энтомол. в России*. 1998. № 1. С. 22.
- Балашов Ю.С. Особенности паразитарной системы иксодовый клещ—позвоночные животные // *Паразитология*. 1992. Т. 26 (3). С. 185–195.
- Балашов Ю.С., Бочков А.В., Ващенко В.С., Третьяков К.А. Структура и сезонная динамика сообщества эктопаразитов обыкновенной бурозубки (*Sorex araneus*) в Ильмень-Волховской низине // *Паразитология*. 2003. Т. 37. С. 441–454.
- Башенина Н.В. Экология обыкновенной полевки и некоторые черты ее географической изменчивости. М.: МГУ, 1962. 307 с.
- Болотин Е.И. Особенности очагов клещевого энцефалита на юге Дальнего Востока. Владивосток. 1991. 95 с.
- Воронцов Н.Н. Экологические и некоторые морфологические особенности рыжих полевок (*Clethrionomys tilestus*) европейского Северо-Востока // *Тр. Зоол. ин-та АН СССР*. Л., 1961. Т. 29. С. 101–136.
- Глотов И.Н., Ердаков Л.Н., Кузякин В.А. и др. Сообщества мелких млекопитающих Барабы. Новосибирск: Наука, 1978. 231 с.
- Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // *Вопр. вирусол.* 2005. № 3. С. 26–32.
- Иванова Н.В. Роль мелких млекопитающих в очагах природных инфекций на антропогенно-трансформированной территории юго-востока Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск: ТомГУ, 2009. 25 с.
- Ивантер Э.В. Популяционная экология мелких млекопитающих таежного Северо-Запада СССР. Л.: Наука ЛО, 1975. 244 с.
- Ивантер Э.В. Основы практической биометрии. Петрозаводск: Карелия, 1979. 97 с.
- Ивантер Э.В. Очерки популяционной экологии мелких млекопитающих на северной периферии ареала. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2018. 770 с.
- Ивантер Э.В., Коросов А.В. Основы биометрии. Введение в статистический анализ биологических явлений и процессов. Учебное пособие. Петрозаводск: ПетрГУ, 1992. 164 с.
- Ивантер Э.В., Коросов А.В. Введение в количественную биологию: учебное пособие / 3-е изд., испр. и доп. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014. 298 с.
- Карасева Е.В. Экологические особенности млекопитающих — носителей лептоспиры *grippytyphosa* и их роль в природных очагах лептоспироза // *Фауна и экология грызунов*. М.: Изд-во МГУ, 1971. Вып. 10. С. 30–144.
- Карасева Е.В., Телицына А.Ю., Жигальский О.А. Методы изучения грызунов в полевых условиях. М.: Изд-во ЛКИ, 2008. 416 с.
- Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И. Пространственная структура популяций лесных мышевидных грызунов в природных очагах болезней человека // *Природно-очаговые инфекции и инвазии*. 1974. С. 112–115.
- Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами // *Вестник РАМН*. 2001. № 11. С. 41–45.
- Коренберг Э.И. Боррелиозы (инфекции группы Лайм-барриллиоза) // *Частн. эпидемиол.* 2022. Т. 2. С. 20–24.
- Коренберг Э.И., Горелова Н.В., Ковалевский Ю.В. Основные черты природной очаговости иксодовых клещей боррелиозов России // *Паразитология*. 2002. Т. 36. (3). С. 177–191.

- Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука, 2013. 463 с.
- Кучерук В.В. Избранные труды. М.: Т-во науч. изд. КМК, 2006. 523 с.
- Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопр. вирусол. 2007. № 5. С. 26–30.
- Москвитина Н.С., Николаева О.Г., Кравченко Л.Г. и др. Некоторые особенности формирования и развития сообщества грызунов в условиях города // Грызуны. Свердловск. 1988. Т. 3. С. 31–32.
- Наумов Н.П. Очерки сравнительной экологии мышевидных грызунов. Л.: Изд-во АН СССР, 1948. 204 с.
- Одум Ю. Основы экологии. М.: Мир, 1975. 740 с.
- Окулова Н.М. Биологические взаимосвязи в лесных экосистемах на примере природных очагов клещевого энцефалита. М.: Наука, 1986. 246 с.
- Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // Вопр. вирусол. 2007. № 5. С. 8–10.
- Соломонов Н.Г. Опыт изучения популяционной экологии грызунов и зайца-беляка в Центральной Якутии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Томск: ТомГУ, 1971. 49 с.
- Флинт В.Е. Типы пространственной структуры популяций у мелких млекопитающих // Популяционная структура вида у млекопитающих. М.: Изд-во МГУ, 1970. С. 161–163.
- Флинт В.Е. Пространственная структура популяций мелких млекопитающих. М.: Наука, 1977. 182 с.
- Формозов А.Н. Мелкие грызуны и насекомоядные Шарьинского района Костромской области в период, 1930–1940 гг. // Мат. по грызунам. М.: Изд-во МОИП, 1948. Вып. 3. С. 3–110.
- Шварц С.С. Пути приспособлений наземных позвоночных животных к условиям существования в Субарктике. Т.1. Млекопитающие // Тр. Ин-та биол. Уральск. фил. АН СССР. Свердловск, 1963. Вып. 33. 132 с.
- Шилова С.А., Троицкий Б.Б., Мальков Б.С., Белькович Б.М. Значение подвижности лесных мышевидных грызунов в распределении клещей *Ixodes persulcatus* F. Sch. в очагах весенне-летнего энцефалита // Зоол. журн. 1958. Т. 37 (6). С. 931–938.
- Anderson J.F., Main A.J., Andreadis T.G. et al. Transstadial transfer of West Nile virus by three species of ixodid ticks (Acari: Ixodidae) // J. Med. Entomol. 2003. V. 40 (4). P. 528–533.
- Guthrie A.J., Howell P.G., Gardner L.A. et al. West Nile virus infection of Thoroughbred horses in South Africa (2000–2001) // Equine Vet. J. 2003. V. 35 (5). P. 601–605.
- Korenberg E., Likhacheva T. Analysis of the long-term dynamics of tick-borne encephalitis (TBE) and ixodid tick-borne borrelioses (ITBB) morbidity in Russia // Int. J. Med. Microbiol. 2006. V. 296. Suppl. 40. P. 54–58.
- Tast J. Influence in the root vole, *Microtus oeconomus* Palas) upon the habitat selection of the field vole (*Microtus agrestis* L.) in Northern Finland // Suomalais tiedekat. 1968. V. A4 (136). P. 1–23.

Abundance and Condition of Populations of Small Mammals as Carriers of Natural Focal Human Diseases in the Karelia North-East Ladoga

E. V. Ivanter^{a, b, *}

^aKarelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

^bPetrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

*e-mail: Ivanter@petrsu.ru

Summing up the results of the long-term studies of population ecology and dynamics of small mammals for more than half a century (1966–2018). Small mammals are involved in the formation and functioning of natural-focal of human vector-borne diseases common in the North-Eastern Ladoga region. Encephalitis and tularemia circulate intensively in the Ladoga region under conditions of intensive anthropogenic transformation of taiga ecosystems. Local landscapes belong to the subzone of the middle taiga forests. Most of the studied species of small mammals are located in the northern periphery of this area. Here representatives of the native taiga fauna of Micromammalia constantly experience powerful anthropogenic pressure, which leads to a decrease in their abundance and correlation of the species. Of the total amount of 22 species of small mammals collected here, *Sorex araneus* and *Myodes glareolus* dominate. Next, the species prevalent (according to the degree of predominant species) in the counts are *Microtus agrestis*, *Sorex minutus* and *Sorex caecutiens*. Other species are relatively rare and appear in smaller numbers. *Myodes glareolus* has main role in the feeding of ticks and, accordingly, in the circulation of infections in nature, the differentiated contribution of individual intrapopulation groups in maintaining the number of vectors and the activity of pathogens. Shrews are important for the development of the larval stages of the tick. In the research area, were recorded total index of trap catch of abundance of small animals with trap lines from 0.34 to 18.5 individuals per 100 snap traps-nights (average of 7.8 ind.) and with pitfall traps recorded from 2.7 to 25.4 individuals per 10 ditch-nights (average of 14 ind.). This indicates that the studied area has smaller amount of mammals compared to other regions in Southern Europe. Nevertheless, the studies determine a rather tense epidemic situation in the studied area. Population of small mammals of boreal ecosystem steadily affect the mass feeding of carriers of natural focal infections.

Keywords: patterns and factors of population dynamics, reproductive parameters, ticks feeding, epidemiological situation

УДК 575.17:597.58

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ РЕЧНОГО ОКУНЯ (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758) ИЗ НЕКОТОРЫХ РЕК РОССИИ

© 2023 г. Л. Т. Бачевская¹, В. В. Переверзева¹, *, Г. А. Агапова¹, А. А. Примак¹

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

*e-mail: vyperverzova@mail.ru

Поступила в редакцию 23.11.2022 г.

После доработки 08.12.2022 г.

Принята к публикации 17.01.2023 г.

Получены данные об изменчивости нуклеотидной последовательности гена цитохрома *b* мтДНК речного окуня (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758) из рек Волжского и Колымского бассейнов. Проведена оценка генетического разнообразия речного окуня из исследованных популяций. Между выборками окуня из рек разных регионов отмечен высокий уровень дивергенции. В то же время показано, что по генетическим параметрам выборки речного окуня из рек одного водного бассейна статистически значимо различаются между собой. Филогенетический анализ, проведенный на основании обнаруженных гаплотипов гена цитохрома *b* мтДНК, позволил сделать вывод, что колымский окунь не может претендовать на статус подвида *P. fluviatilis*.

Ключевые слова: полиморфизм гена цитохрома *b* мтДНК (*cytb*), генетическое разнообразие речного окуня (*Perca fluviatilis*), внутривидовая дивергенция

DOI: 10.31857/S0042132423030031, **EDN:** QPUAQW

ВВЕДЕНИЕ

Род окуня (*Perca* Linnaeus, 1758) включает 3 вида, обитающих в пресных водах Евразии и Северной Америки. Одним из них является речной окунь (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758). Его ареал обширен — от Франции на западе до р. Колыма (включительно) на востоке (Берг, 1949; Решетников и др., 2002; Романов, 2010). По побережью Тихого океана он известен только в реках Охотского моря, отсутствует на Сахалине, Курильских о-вах и в Амурском бассейне (Новиков, 1966; Кириллов, 1972, 2002; Черешнев, 1998; Черешнев и др., 2001; Шедько, 2002). К настоящему времени достаточно хорошо изучена морфология речного окуня. Исследованию экологии этого вида также уделяется много внимания, что способствует выявлению адаптивных возможностей окуня к условиям обитания в водоемах разных ландшафтно-географических зон. Не менее важными являются генетические исследования *P. fluviatilis*, позволяющие существенно дополнить информацию о внутривидовой структуре, систематике и истории его расселения. На первых этапах они были направлены на определение аллозимной изменчивости и генетического разнообразия вида. Это позволило некоторым зарубежным ученым отметить низкий уровень полиморфизма ферментов у речного окуня и зафиксировать практически полное отсутствие внутривидовой изменчивости по исследованным

биохимическим маркерам (Gyllensten et al., 1985; Heldstab, Katoh, 1995). Согласованность картины, полученной в процессе изучения полиморфизма ферментов у окуня из разных географических регионов, позволила в дальнейшем предположить, что низкий уровень вариабельности использованных биохимических маркеров является характерной чертой вида (Жигилева и др., 2017, 2019). Было показано, что у речного окуня из озер, принадлежащих трем речным бассейнам Центральной Европы, незначительный полиморфизм сопровождался низким уровнем дифференциации исследованных популяций (Heldstab, Katoh, 1995), в то время как у окуня из водоемов Обь-Иртышского бассейна при низком уровне аллозимной изменчивости была обнаружена выраженная межпопуляционная генетическая дивергенция (Zhigileva, Egorova, 2022). Для решения ряда проблем внутривидовой дифференциации, систематики и биогеографии требовался дальнейший поиск более информативных индикаторов. Ими оказались молекулярно-генетические маркеры. Проводимые исследования позволили отметить значительный полиморфизм микросателлитов у речного окуня из водоемов Прикаспийского региона и Китая (Gharibkhani, 2009; Yang et al., 2009), IRAP (inter-retrotransposon amplified polymorphism) и мтДНК маркеров у этого вида из Прибалтийского региона (Sruoga et al., 2007; Fokina et al., 2015). Исследования

ДНК-маркера (ISSR, inter simple sequence repeat) речного окуня из Обь-Иртышского бассейна также показали высокий уровень полиморфизма (Жигилева и др., 2019). Принято считать, что географическое расстояние между популяциями вида является основным фактором, влияющим на уровень генетической дифференциации, которая наиболее ярко проявляется в условиях больших пространственных масштабов. Однако исследования *P. fluviatilis* по RAPD (random amplification of polymorphic DNA), ISSR-маркерам, мтДНК и микросателлитным локусам позволили отметить дифференциацию его популяций, обитающих как в водоемах разных географических районов, так и между локальностями в пределах одного и того же речного бассейна (Жигилева и др., 2019; Nesbo et al., 1998, 1999; Gerlach et al., 2001; Bergek et al., 2010; Fokina et al., 2015).

В настоящее время большое внимание уделяется изучению филогеографических связей популяций вида и их генетической дивергенции. Например, с использованием секвенирования нуклеотидной последовательности D-петли мтДНК было показано, что генетическая дивергенция и филогеографические связи между европейскими популяциями речного окуня определяются последниковой колонизацией из множества рефугиумов. Возможно, таким же образом была сформирована генетическая структура северных европейских популяций (Stepien et al., 2015). В то же время филогенетический анализ показал, что южноевропейская линия мтДНК, по-видимому, самая древняя и, вероятно, является основателем выделенных филогрупп речного окуня из водоемов исследованного региона (Nesbo et al., 1999).

Широко распространенный в водоемах Евразии *P. fluviatilis* на Северо-Востоке России и в Чукотском Автономном Округе (ЧАО) представлен краевыми популяциями на восточном пределе его ареала (Черешнев, 2008). Однако находки его останков в четвертичных отложениях показывают, что его ареал простирался много дальше на восток от современного крайнего предела (Лебедев, 1960). Морфология и экология речного окуня из водоемов ЧАО более изучена, по сравнению с его генетикой. Исследования выборок окуня, проводимые с использованием метода гибридизации ДНК-ДНК, показали значительный уровень дивергенции некоторых популяций вида из исследованных водоемов Восточной Европы и Азии. Было высказано мнение о необходимости выделения речного окуня из р. Колыма в подвид *P. fluviatilis intermedius* (Мамилов и др., 1998), что не противоречило опубликованным ранее данным (Световидов, Дорофеева, 1963). В то же время Л.С. Берг (1949) отмечал, что окуни в водоемах Северо-Востока Сибири занимают промежуточное положение между *P. fluviatilis* и *P. flavescens* Mitchell, 1814, а по мнению Ф.Н. Кирил-

лова (1972), в Евразии существует *P. fluviatilis fluviatilis*, а в Северной Америке — *P. fluviatilis flavescens*.

В настоящее время для расширения представлений о внутривидовом генетическом разнообразии все чаще применяются молекулярно-генетические методы, изучающие структуру мтДНК с помощью секвенирования нуклеотидных последовательностей. Надо отметить, что подобные исследования актуальны для решения ряда проблем систематики, биогеографии и практических задач, таких как сохранение генетического разнообразия исторически сложившегося в процессе расширения ареала вида. В связи с этим поставлена цель: провести оценку генетического разнообразия речного окуня (*P. fluviatilis*) из некоторых водоемов Волжского и Колымского бассейнов и рассмотреть его филогенетические связи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2020 г. собраны пробы мышечной ткани речного окуня: из р. Ветлуга 42 образца, из рек Кюель-Сиен и Буюнда — 32 и 48 шт. соответственно. Первая является левым притоком р. Волга, а последние — левым и правым притоками р. Колыма. На карте-схеме обозначены места сбора материала (рис. 1). Выделение, очистку тотальной ДНК осуществляли ранее описанными методами (Бачевская и др., 2019). Амплификацию полной нуклеотидной последовательности гена *cytb* мтДНК речного окуня проводили с использованием праймеров FPerccb: 5'-GGT CAT AAT TCC TGC CAG GAT TTT AAC CAG G-3' и RPerccb: 5'-GTT TAG AAT CCT AGC TTT GGG AGT TAG GGG-3', разработанных нами по стандартной методике (Козырева и др., 2021) и синтезированных ЗАО "Синтол". Условия полимеразной цепной реакции соответствуют предложенным Миллером с соавт. (Miller et al., 1998). Амплифицированный участок мтДНК очищали и подготавливали к секвенированию по стандартной методике с использованием реагентов Diatom™ DNA Clean-Up "Лаборатория Изоген". Строение нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК определяли по стандартной методике с применением наборов для циклического секвенирования ДНК Big Dye Terminator (Applied Biosystems, v. 3.1) и генетического анализатора ABI-Prism 3500xL (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка и анализ данных секвенирования

Анализ генетических данных проводили с помощью пакетов программ MEGA 10.0.2.74 (Tamura et al., 2013) и ARLEQUIN ver. 3.5 (Excoffier et al., 2005). Соответствие гипотезе нейтральности (для исследованного маркера) определяли с помощью тестов *D* Таджимы и *F_s* Фу (Tajima, 1989; Fu, Li,



Рис. 1. Карта-схема района сбора материала. 1 — р. Кюэль-Сиен, 2 — р. Буюнда (Колымский бассейн), 3 — р. Ветлуга (Волжский бассейн).

1993; Fu, 1997). Анализ филогенетических связей гаплотипов гена *cytb* проводили с использованием пакета программ MEGA. Дендрограмма филогенетических отношений построена на основании бипараметрической модели дистанций Кимуры, учитывающей разную вероятность транзиций и трансверсий с использованием метода ближайшего связывания (NJ). Оценка узлов ветвления осуществлялась бутстреп-методом (1000 итераций) (Tamura et al., 2013). Для филогенетического анализа были привлечены из GenBank нуклеотидные последовательности гена *cytb* мтДНК трех видов окуней: речного или обыкновенного (*P. fluviatilis*), желтого или американского (*P. flavescens*) и балхашского (*P. schrenkii* Kessler, 1874) из водоемов Европы, Северной Америки и Китая (Heldstab, Katoh, 1995; Sloss et al., 2004; Yang et al., 2016). В качестве внешней группы использовали последовательность нуклеотидов гена *cytb* судака *Sander lucioperca* Linnaeus, 1758, GenBank № JX025365 (Kohlmann et al., 2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика гаплотипического состава и оценка значимости различий популяций по нуклеотидным заменам гена *cytb* мтДНК

Изученный ген *cytb* мтДНК речного окуня содержит 1140 пар нуклеотидов (пн). Его расположение в исследованном ранее полном геноме образца *P. fluviatilis* (GenBank, NC026313) соответ-

ствует 14382–15522 пн мтДНК (Yang et al., 2016). Обнаруженные нуклеотидные последовательности гена *cytb* мтДНК речного окуня из рек Ветлуга, Буюнда и Кюэль-Сиен депонированы в GenBank (MZ043884–MZ043887, MZ043889–MZ043894). В исследованных популяциях было обнаружено 10 гаплотипов речного окуня (рис. 2). При этом следует отметить, что их распределение в изученных локальностях вида было весьма своеобразным. На долю выборок, характеризующих популяции *P. fluviatilis* из водоемов Колымского бассейна, приходится всего 4 варианта нуклеотидной последовательности гена *cytb* мтДНК (Pfcbl–Pfcb4), из которых лишь 1 является для них общим (Pfcb2). Интересно, что в выборке из р. Кюэль-Сиен последний встречается с высокой частотой, в то время как у окуня из р. Буюнда он распространен относительно редко (табл. 1). Остальные 6 вариантов нуклеотидной последовательности гена *cytb* мтДНК обнаружены только у речного окуня из р. Ветлуга (Волжский бассейн). Таким образом, по числу обнаруженных гаплотипов окуня из этого водоема оказался более разнообразным. В то же время отмечено, что каждая исследованная популяция характеризуется уникальным набором гаплотипов, частота которых приведена в табл. 1.

Важным фактором, влияющим на степень генетической дивергенции внутривидовых структурных единиц, является уровень потока генов. Принято считать, что он зависит от географического расстояния между популяциями. Несмотря

			1
		1113367889	90
		2794624771	17
		6128318032	59
Pfcb1	MZ043884	TAAACTCGCC	CT
Pfcb2	MZ043885	T...	.C
Pfcb3	MZ043886	T...	TC
Pfcb4	MZ043887	T.G.	.C
Pfcb5	MZ043889	C..GTC....	..
Pfcb6	MZ043890	C..GTC..G.	..
Pfcb7	MZ043891	C..GT.T...	.C
Pfcb8	MZ043892	C..GTCTA.T	..
Pfcb9	MZ043893	C.CGTC....	..
Pfcb10	MZ043894	CC.GTC....	..

Рис. 2. Нуклеотидные последовательности гена цитохрома *b* мтДНК речного окуня из рек Колымского и Волжского бассейнов, депонированные в GenBank. Сайты замен показаны от начала гена *cytb* мтДНК.

на географическую близость рек Буюнда и Кюель-Сиен (Колымский бассейн), выборки речного окуня, характеризующие популяции из этих водоемов, различались по гаплотипическому составу. В дальнейшем была проведена оценка значимости различий по нуклеотидным заменам (Excoffier et al., 2005) в сравниваемых парах исследованных популяций речного окуня. Результат ана-

лиза матрицы нуклеотидной дивергенции мтДНК окуня показал, что различие ($p < 0.05$) наблюдается не только между популяциями из рек Колымского и Волжского бассейнов, расположенных в разных регионах, но и между популяциями рек Буюнда и Кюель-Сиен, относящихся к Колымскому бассейну (табл. 2).

Ранее было показано, что этот вид может иметь репродуктивно изолированные субпопуляции, обитающие в общем водоеме (Жигилева и др., 2019; Gerlach et al., 2001; Faulks et al., 2015) и на незначительном расстоянии между местами их непосредственной локализации (Bergek et al., 2010). При этом подчеркивалось, что они могут быть генетически изолированными даже в условиях экологически однородной среды обитания (Bergek, Björklund, 2007, 2009; Behrmann-Godel, Gerlach, 2008). Механизмы обнаруженной генетической неоднородности неизвестны (Жигилева и др., 2019) и, безусловно, требуют дальнейшего изучения.

Выше было отмечено, что каждая из колымских популяций речного окуня характеризуется уникальным набором гаплотипов, который, по-видимому, обусловлен их историей становления. Известно, что в процессе геологических и климатических трансформаций происходили существенные перестройки речных систем, в том числе р. Колыма (Баранова, Бискэ, 1964). В результате, подобные трансформации могли оказать существенное

Таблица 1. Частота распределения гаплотипов гена *cytb* мтДНК в исследованных выборках речного окуня

Локальность (река)	Буюнда	Кюэль-Сиен	Ветлуга
Объем выборки (шт.)	48	32	42
Гаплотип	Частота гаплотипов		
Pfcb1	0.938	0	0
Pfcb2	0.021	0.826	0
Pfcb3	0	0.174	0
Pfcb4	0.042	0	0
Pfcb5	0	0	0.656
Pfcb6	0	0	0.219
Pfcb7	0	0	0.031
Pfcb8	0	0	0.031
Pfcb9	0	0	0.031
Pfcb10	0	0	0.031

Таблица 2. Генетические различия между парами исследованных популяций окуня

№/река	1	2	3
1. Буюнда	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
2. Кюель-Сиен	0.8499	—	0.00 ± 0.00
3. Ветлуга	0.8818	0.9035	—

Примечание: под диагональю — значения различий по нуклеотидным заменам при попарном сравнении популяций окуня, над диагональю — уровни значимости различий между популяциями. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия между парами популяций ($p < 0.05$).

влияние в целом на состав ихтиофауны, обитающей в водоемах рассматриваемого региона (Черешнев, 1986). Виды, которые выживали в условиях климатической и геологической перестройки, претерпевали значительные изменения популяционно-генетической структуры. Возможно, в этот период, в результате дрейфа генов часть генетического разнообразия была утрачена. В дальнейшем, в условиях благоприятного периода для существования, оставшаяся часть носителей сохранившегося генофонда претерпела быстрый рост численности. При этом увеличилась доля особей с гаплотипами, которые стали преобладать в популяциях. Вероятно, наблюдаемый современный генофонд каждой популяции речного окуня из рек Колымского бассейна является результатом указанного демографического сценария. Нельзя также исключить, что отмеченные особенности были обусловлены рядом других процессов, поскольку климатические перестройки могли оказать существенное влияние на мутационные процессы.

Оценка и анализ генетических показателей, характеризующих исследованные популяции речного окуня

Для анализа популяционных различий и истории становления изученных локальностей необходимы данные, характеризующие их генетическую изменчивость. Были рассчитаны значения

показателей нуклеотидного и гаплотипического разнообразия речного окуня из исследованных популяций (табл. 3). Показатели генетического разнообразия этого вида из р. Ветлуга значительно превосходят рассчитанные для колымских выборок. По-видимому, уровень генетического разнообразия речного окуня из р. Ветлуга обусловлен относительной стабильностью исследованной популяции (при достаточно высокой численности) на протяжении длительного периода ее существования (Avice, 1994). Как было отмечено выше, популяции из рек Колымского бассейна обладают более низкими показателями генетической изменчивости, по сравнению с полученными для образцов из р. Ветлуга (табл. 3). Возможно, это определяется возрастом исследованных популяций окуня. Известно, что более молодые (в историческом смысле) популяции характеризуются низкими показателями генетического разнообразия (Avice, 1994). Полученные нами результаты исследования речного окуня не противоречат современным представлениям о происхождении и расселении рассматриваемого вида. В то же время обращает на себя внимание значение показателя гаплотипического разнообразия, характеризующего окуня из рек Колымского бассейна. Оно сопоставимо с отмеченным у *P. fluviatilis* из р. Ветлуга (табл. 3). Проведенный тест на нейтральность (Tajima, 1989; Fu, 1997) дал статистически достоверно отрицательные значения F_s -параметра Фута и D -параметра Таджимы для выборки речного окуня из р. Ветлуга (табл. 3). Статистика F_s -параметра Фута очень чувствительна к территориальному, географическому расширению зоны обитания популяций. Считается, что экспансия обычно приводит к большим отрицательным значениям D - и F_s -параметров (Tajima, 1989; Fu, 1997). Нельзя исключить, что отрицательные значения показателей этих параметров, отмеченных для окуня р. Ветлуга, обусловлены именно популяционной экспансией, при этом необходимо помнить и о разной скорости мутирования отдельных сайтов (Tajima, 1989; Fu, 1997).

Таблица 3. Показатели разнообразия гена *cytb* мтДНК в выборках речного окуня из рек Колымского и Волжского бассейнов

Река	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>V</i>	$P_i \pm sd$	$\pi \pm sd$	$h \pm sd$	$F_s \pm sd$	$D \pm sd$
Буюнда	48	3	3	0.32092 ± 0.3315	0.00028 ± 0.00032	0.1215 ± 0.0632	−0.5215 ± 0.255	−1.09559 ± 0.168
Кюель-Сиен	32	2	1	0.30040 ± 0.3248	0.00026 ± 0.00032	0.3004 ± 0.1047	0.6125 ± 0.440	0.18585 ± 0.769
Колымский бассейн	80	4	4	1.10503 ± 0.7319	0.00097 ± 0.00071	0.5223 ± 0.0493	1.4830 ± 0.785	0.70745 ± 0.797
Ветлуга	42	6	8	0.84879 ± 0.6177	0.00075 ± 0.00060	0.5343 ± 0.0884	−2.0653 ± 0.045 $p < 0.05$	−1.71423 ± 0.025 $p < 0.05$

Примечание: *N* — количество особей в выборке; *n* — количество гаплотипов в выборке; *V* — число вариабельных сайтов в исследуемом участке *cytb* мтДНК; P_i — среднее число попарных различий между гаплотипами; π — нуклеотидное разнообразие; h — гаплотипическое разнообразие; *sd* — стандартное отклонение, *D* — коэффициент теста Tajima, F_s — коэффициент теста Fu, *p* — статистическая значимость различий.

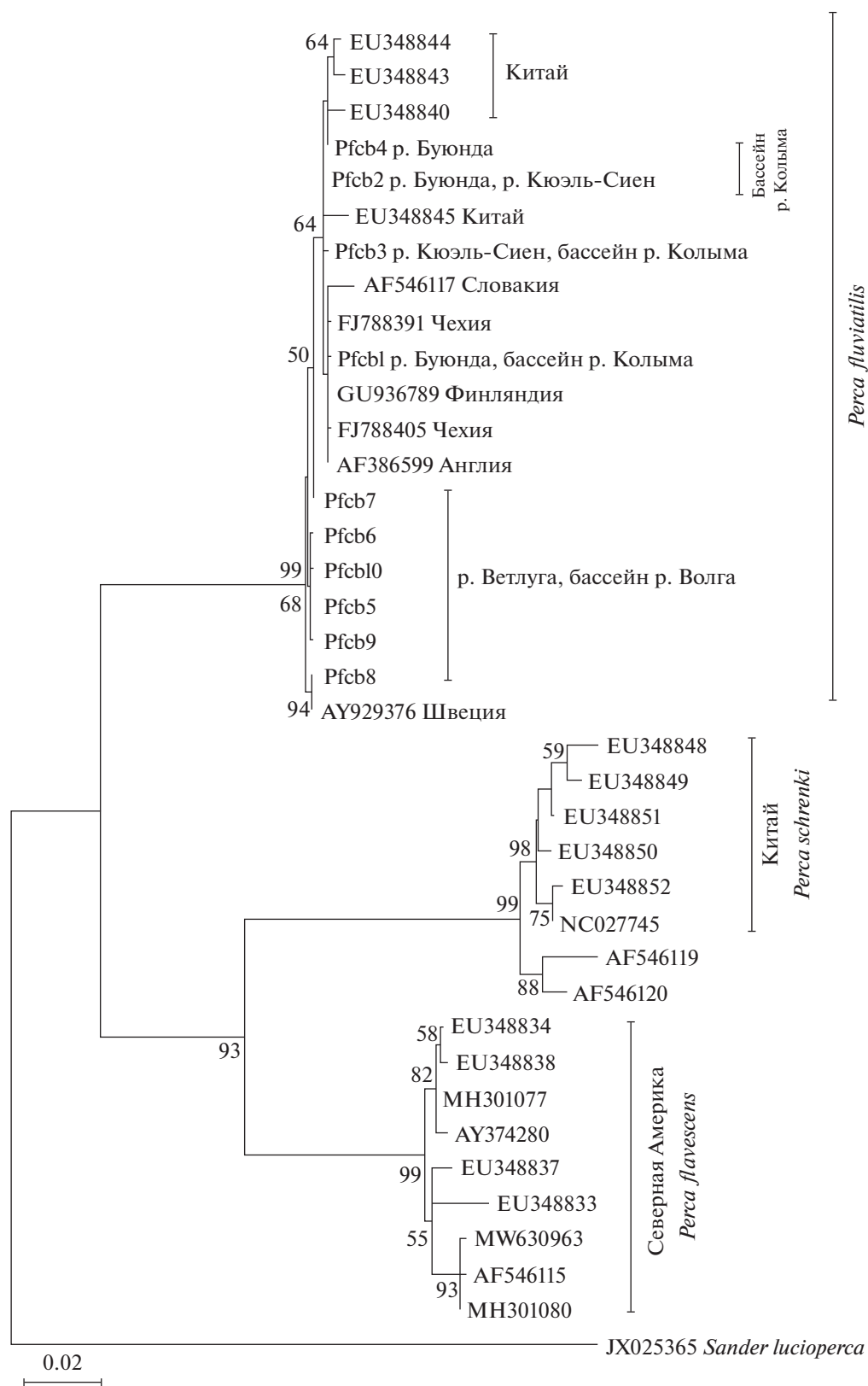


Рис. 3. NJ¹ — филогенетическое дерево нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК речного (*P. fluviatilis*), балхашского (*P. schrenki*) и желтого окуня (*P. flavescens*) из водоемов России, Европы, Северной Америки и Китая. На ветвях приведены бутстреп-индексы в %.

¹ NJ, neighbor joining — метод ближайших соседей — алгоритм иерархической кластеризации, разработанный Наруя Сайтоу и Масатоси Нэи в 1987 г.

Оценка внутри- и межпопуляционной
дифференциации окуня

Обнаружить достоверность различий между иерархическими структурами и определить их вклад на разных уровнях групповой вариабельности позволил анализ нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК *P. fluviatilis*. Обнаруженные нуклеотидные последовательности исследованного гена в процессе анализа были сгруппированы. В первую группу вошли гаплотипы речного окуня из водоемов Колымского бассейна, во вторую — варианты, характеризующие окуня из Волжского бассейна. В результате показано, что межгрупповая компонента достигла 55.31%. Это свидетельствует о существенном уровне дивергенции речного окуня из рек разных регионов. Обращает на себя внимание относительно высокая доля межпопуляционной изменчивости (35.18%) при низком уровне внутривидовой составляющей (9.52%). Возможно, что увеличение числа исследованных популяций речного окуня на восточном пределе ареала позволит расширить представление о внутривидовой дифференциации, истории происхождения и расселения этого вида.

Филогенетические связи гаплотипов гена
цитохрома *b* трех видов окуней

Филогенетический анализ проведен с использованием обнаруженных нами и привлеченных из GenBank нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК трех видов окуней: речного или обыкновенного (*P. fluviatilis*), желтого или американского (*P. flavescens*) и балхашского (*P. schrenkii*) из водоемов Европы, Северной Америки и Китая (Heldstab, Katoh, 1995; Sloss et al., 2004; Yang et al., 2016). Филогенетические отношения между гаплотипами отражены в дендрограмме (рис. 3). Все анализируемые варианты исследованного гена сгруппировались в три кластера. Выделенные кластеры имеют бутстреп-поддержку более 90%. В первый объединились гаплотипы *P. fluviatilis* из популяций Северо-Востока России, Европы, Китая. Второй кластер состоит исключительно из вариантов гена *cytb* мтДНК балхашского окуня, а третий — объединяет гаплотипы желтого окуня из Америки (рис. 3). Исходя из генетической дивергенции рассматриваемых нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК, можно не сомневаться, что они характеризуют три разных вида окуней: *P. fluviatilis*, *P. schrenkii* и *P. flavescens*. В то же время надо отметить, что все кластеры имеют сложную структуру, а в некоторых случаях субкластеры обнаруживают высокий паттерн родственных отношений (рис. 3), указывающий на достоверный уровень дивергенции гаплотипов исследованного гена. Необходимо обратить внимание на то, что варианты нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК, характеризующие

колымские образцы речного окуня, не образуют отдельного субкластера и входят в состав первого кластера, что позволяет подвергнуть сомнению сделанный ранее (Световидов, Дорофеева, 1963; Мамилев и др., 1998) вывод о подвидовом статусе речного окуня из Колымского бассейна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований получены данные об изменчивости нуклеотидной последовательности гена цитохрома *b* мтДНК речного окуня (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758) из рек Волжского и Колымского бассейнов. Отмечено, что каждая изученная популяция характеризуется уникальным набором гаплотипов, который, по-видимому, обусловлен их историей становления. Проведена оценка генетического разнообразия речного окуня из исследованных популяций. Обнаружено, что речной окунь из рек Колымского бассейна обладает более низкими показателями генетической изменчивости, по сравнению с рассчитанными для образцов из р. Ветлуга (Волжский бассейн). Возможно, это обусловлено процессами геологических и климатических трансформаций, приведших к существенной перестройке речных систем Северо-Востока России, в том числе р. Колыма и оказавших влияние на внутривидовое разнообразие и состав ихтиофауны в целом. Между выборками окуня из рек разных регионов отмечен высокий уровень дивергенции. В то же время показано, что по генетическим параметрам речные окуни из рек одного водного бассейна так же статистически значимо различаются между собой. Анализ полученных данных с помощью тестов Фу и Таджимы (Tajima, 1989; Fu, 1997) показал отрицательные значения параметров F_s и D для окуня р. Ветлуга, что, вероятнее всего, обусловлено популяционной экспансией.

Филогенетический анализ проведен с использованием выявленных нами в процессе исследований и привлеченных из GenBank нуклеотидных последовательностей гена *cytb* мтДНК окуней: обыкновенного (*P. fluviatilis*), желтого (*P. flavescens*) и балхашского (*P. schrenkii*) из водоемов Европы, Северной Америки и Китая. Все три вида четко обособлены и имеют выраженную внутривидовую структурированность, что соответствует современным представлениям о филогенетических взаимоотношениях пресноводных окуней рода *Perca*. Филогенетический анализ показал, что колымский окунь не может претендовать на статус подвида *P. fluviatilis*. Возможно, с расширением числа исследованных популяций речного окуня на восточном пределе его ареала, появятся новые сведения о генетическом разнообразии и внутривидовой дифференциации, что позволит внести дополнения в представление об истории происхождения и расселения этого вида.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования проведены в ходе выполнения государственного задания по теме “Фауна, систематика и экология морских и пресноводных гидробионтов Северо-Востока России”, № гос. регистрации: АААА-А17-117012710032-3 (Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баранова Ю.П., Бискэ С.Ф. Северо-Восток СССР. М.: Наука, 1964. 350 с.
- Бачевская Л.Т., Переверзева В.В., Примак А.А., Агапова Г.А. Нуклеотидная изменчивость гена цитохрома *b* мтДНК сибирского чукучана *Catostomus catostomus rostratus* из рек Колымо-Индиго-Иртышской низменности // Вестн. СВНЦ ДВО РАН. 2019. № 3. С. 109–116.
- Берг Л.С. Рыбы пресных вод СССР и сопредельных стран. Ч. 3. М., Л.: Изд-во АН СССР, 1949. С. 929–1372.
- Жигилева О.Н., Егорова А.Г., Хохлов Д.А. Особенности генетики популяций некоторых видов хищных рыб Обь-Иртышского бассейна // Пробл. популяционной биологии / Мат. XII всерос. популяционного семинара. 2017. С. 91–93.
- Жигилева О.Н., Егорова А.Г., Сарьянова А.В. Морфология и генетическая изменчивость речного окуня *Perca fluviatilis* (Percidae) речных и озерных экосистем Западной Сибири // Вестн. рыбохоз. науки. 2019. Т. 6. № 3 (23). С. 4–16.
- Кириллов Ф.Н. Рыбы Якутии. М.: Наука, 1972. 359 с.
- Кириллов А.Ф. Промысловые рыбы Якутии. М.: Научный мир, 2002. 194 с.
- Козырева А.А., Злотина А.М., Головкин А.С. и др. Конструирование праймеров для ПЦР в программе Primer-BLAST // Трансляц. медицина. 2021. Т. 8 (3). С. 37–52.
- Лебедев В.Д. Остатки окуня *Perca fluviatilis* L. в четвертичных отложениях северо-востока Сибири // Вопр. ихтиол. 1960. Вып. 14. С. 63–65.
- Мамилов Н.Ш., Митрофанов И.В., Кириллов А.Ф. Морфологическая и генетическая дивергенция обыкновенного окуня *Perca fluviatilis* L. (Perciformes; Perciformes) из реки Колымы // Вестн. КазГУ. Сер. биол. 1998. № 5. С. 57–64.
- Новиков А.С. Рыбы реки Колымы. М.: Наука, 1966. 135 с.
- Решетников Ю.С., Попова О.А., Соколов Л.И. и др. Атлас пресноводных рыб России. М.: Наука, 2002. Т. 2. 253 с.
- Романов В.И. Рыбы России в системе мировой ихтиофауны. Томск: Дельтаплан, 2010. 276 с.
- Световидов А.Н., Дорофеева Е.А. Систематические отношения, происхождение и история расселения европейско-азиатских и североамериканских окуней и судаков (роды *Perca*, *Lucioperca* и *Stizostedion*) // Вопр. ихтиол. 1963. Вып. 4. С. 625–651.
- Черешнев И.А. Происхождение пресноводной ихтиофауны районов Берингии // Биогеография Берингийского сектора Субарктики. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1986. С. 122–145.
- Черешнев И.А. Биогеография пресноводных рыб Дальнего Востока России. Владивосток: Дальнаука, 1998. 130 с.
- Черешнев И.А. Пресноводные рыбы Чукотки. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2008. 324 с.
- Черешнев И.А., Шестаков А.В., Скопец М.Б. Определитель пресноводных рыб Северо-Востока России. Владивосток: Дальнаука, 2001. 197 с.
- Шедько С.В. Обзор пресноводной ихтиофауны // Растительный и животный мир Курильских островов. Владивосток: Дальнаука, 2002. С. 118–134.
- Avise J.C. Molecular markers, natural history and evolution. N. Y.; L.: Chapman and Hall, 1994. 511 p.
- Behrmann-Godel J., Gerlach G. First evidence for postzygotic reproductive isolation between two populations of Eurasian perch (*Perca fluviatilis* L.) within Lake Constance // Front. Zool. 2008. V. 5 (3). P. 1–7.
- Bergek S., Björklund M. Cryptic barriers to dispersal within a lake allow genetic differentiation of Eurasian perch // Evolution. 2007. V. 61 (8). P. 2035–2041.
- Bergek S., Björklund M. Genetic and morphological divergence reveals local subdivision of perch (*Perca fluviatilis* L.) // Biol. J. Linn. Soc. Lond. 2009. V. 96. P. 746–758.
- Bergek S., Sundblad G., Björklund M. Population differentiation in perch *Perca fluviatilis*: environmental effects on gene flow // Fish Biol. 2010. V. 76. P. 1159–1172.
- Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinform. Online. 2005. V. 1. P. 47–50.
- Faulks L., Svanbäck R., Eklöv P., Östman Ö. Genetic and morphological divergence along the littoral-pelagic axis in two common and sympatric fishes: perch, *Perca fluviatilis* (Percidae) and roach, *Rutilus rutilus* (Cyprinidae) // Biol. J. Linn. Soc. Lond. 2015. V. 114 (4). P. 929–940.
- Fokina O., Grauda D., Rashal I. Genetic diversity of two perch *Perca fluviatilis* populations of the Latgale region // Environ. Technol. Res. 2015. V. 11. P. 96–98.
- Fu Y.X. Statistical tests of neutrality of mutations against population growth, hitchhiking and background selection // Genetics. 1997. V. 147. P. 915–925.
- Fu Y., Li W. Statistic test of neutrality of mutations // Genetics. 1993. V. 133. P. 693–709.
- Gerlach G., Scharadt U., Eckmann R., Meyer A. Kin-structured subpopulations in Eurasian perch (*Perca fluviatilis* L.) // Heredity. 2001. V. 86 (2). P. 213–221.

- Gharibkhani M. The genetic structure and phylogenetics of pikeperch (*Sander lucioperca*) Anzali and Amirkolaye wetlands and perch (*Perca fluviatilis*) populations in Aras Dam and south-west of the Caspian Sea: PhD Thesis. Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran. 2009. 195 p.
- Gyllensten U., Ryman N., Stahl G. Monomorphism of allozymes in perch (*Perca fluviatilis* L.) // *Hereditas*. 1985. V. 102. P. 57–61.
- Heldstab H., Katoh M. Low genetic variation in perch (*Perca fluviatilis* L.) from three major European drainage systems in Switzerland // *Aqua. Sci.* 1995. V. 57 (1). P. 14–19.
- Kohlmann K., Louati M., Kersten P. et al. Detection of two major cytochrome *b* lineages in pike-perch, *Sander lucioperca*, and first data on their distribution in European populations // *Environ. Biotechnol.* 2013. № 9. P. 1–5.
- Miller S., Underwood T., Spearman W.J. Genetic assessment of inconnu (*Stenodus leucichthys*) from the Selawik and Kobuk rivers, Alaska, using PCR and RFLP analyses // *Alaska Fish. Techn. Rep.* 1998. № 48. P. 1–13.
- Nesbo C., Fossheim T., Vollestad L., Jakobsen K. Genetic divergence and phylogeographic relationships among European perch (*Perca fluviatilis*) populations reflect glacial refugia and postglacial colonization // *Mol. Ecol.* 1999. V. 8. P. 1387–1404.
- Nesbo C., Mohammed O., Jakobsen K. Genetic differentiation among stationary and anadromous perch (*Perca fluviatilis*) in the Baltic Sea // *Hereditas*. 1998. V. 129. P. 241–249.
- Sloss B.L., Billington N., Burr B.M. A molecular phylogeny of the Percidae (Teleostei, Perciformes) based on mitochondrial DNA sequence // *J. Mol. Phylogen. Evol.* 2004. V. 32 (2). P. 545–562.
- Sruoga A., Rashal I., Butkauskas D., Ložys L. Variety of mtDNA haplotypes in the populations of the European perch (*Perca fluviatilis*) of the Curonian Lagoon, the coastal zone of the Baltic Sea and the Gulf of Rīga // *Proc. Latvian Acad. Sci.* 2007. V. 61 (3–4). P. 20–30.
- Stepien C.A., Behrmann-Godel J., Bernatchez L. Population genetics, and ecological and genomic adaptations of perch (*Perca*) // *Biology of Perch* / Eds P. Couture, G. Pyle. Boca Raton: CRC Press, 2015. P. 7–46.
- Tajima F. Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism // *Gen. Soc. Am.* 1989. V. 123. P. 585–595.
- Tamura K., Stecher G., Peterson D. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0 // *Mol. Bio. Evol.* 2013. V. 30 (12). P. 2725–2729.
- Zhigileva O.N., Egorova A.G. The genetic variability and phenotypic diversity in populations of the Eurasian perch, *Perca fluviatilis* (Actinopterygii, Percidae) // *Acta Biol. Sibirica*. 2022. V. 8. P. 237–252.
- Yang X.X., Wang C.H., Wang J. et al. Isolation and characterization of 12 polymorphic microsatellite loci in Eurasian perch (*Perca fluviatilis* L.) // *Conser. Gen. Res.* 2009. V. 1. P. 229–231.
- Yang R., Ma Z., Beliczky G., Havasi M., Bercsenyi M. The complete mitochondrial genome of perch *Perca fluviatilis* (Perciformes: Percidae) // *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq. Anal.* 2016. V. 27 (3). P. 1953–1954.

Genetic Diversity of the European Perch (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758) from Some Rivers of Russia

L. T. Bachevskaya^a, V. V. Pereverzeva^a, *, G. A. Agapova^a, and A. A. Primak^a

^aInstitute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

*e-mail: vvpereverzeva@mail.ru

Data on the nucleotide sequence variability of the mtDNA cytochrome *b* gene of the European perch (*Perca fluviatilis* Linnaeus, 1758) from the rivers of the Volga and the Kolyma basins were obtained. An assessment of the genetic diversity of the European perch from the studied populations was carried out. A high level of divergence was noted between the perch samples from the rivers of different regions. At the same time, it was shown that, according to the genetic parameters, the samples of the European perch from the rivers of the same water basin had statistically significant differences. Phylogenetic analysis based on the found haplotypes of the mtDNA cytochrome *b* gene led to the conclusion that the Kolyma perch cannot claim the status of a subspecies of *P. fluviatilis*.

Keywords: mtDNA cytochrome *b* gene polymorphism (*cytb*), genetic diversity of European perch (*Perca fluviatilis*), intraspecific divergence

УДК 597.552.1;146.33:577.15

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИЗОЦИМА В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ САМОК ЩУКИ *Esox lucius* (Esocidae) ПРИ СОЗРЕВАНИИ ГОНАД

© 2023 г. М. Ф. Субботкин¹, *, Т. А. Субботкина¹

¹Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина (ИБВВ) РАН,
пос. Борок, Некоузский р-н, Ярославская обл., Россия

*e-mail: smif@ibiw.ru

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 23.01.2023 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Изучали влияние развития гонад самок щуки *Esox lucius* с сентября по апрель на количественные показатели лизоцима — компонента неспецифической резистентности и размеры некоторых органов иммунной системы. Установлено, что в период созревания самок и развития гонад происходит существенное снижение концентрации лизоцима в сыворотке и селезенке. В это время размеры печени увеличиваются, а селезенки уменьшаются, индекс почек остается неизменным. Концентрация лизоцима в печени и сыворотке находится в обратной корреляции с увеличением гонад, но зависимость от размеров гонад слабая. Рост гонад и значительное увеличение размеров печени не влияет на лизоцимный индекс печени, отражающий общее количество фермента в этом органе. Обнаружено, что снижение концентрации фермента в печени пропорционально увеличению размеров органа. Концентрация лизоцима в сыворотке показала прямую связь с температурой воды водоема, но в органах такая зависимость не проявлялась. Количественные показатели фермента в селезенке и относительные размеры органа в исследуемый период оказались более связанными с температурой воды, чем с гонадосоматическим индексом. Процесс созревания гонад у самок, в сочетании с внешним воздействием температуры, оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на количество лизоцима в тканях. Концентрация тканевого лизоцима как показателя с фиксированной размерностью может быть обусловлена не только состоянием иммунитета, но и изменениями размеров органов.

Ключевые слова: концентрация, лизоцимный индекс, соматический индекс, печень, почки, селезенка, сыворотка, температура

DOI: 10.31857/S0042132423030109, **EDN:** QQJJOY

ВВЕДЕНИЕ

Фермент лизоцим является одним из важных компонентов врожденного или неспецифического иммунитета рыб. Несмотря на большое внимание к изучению иммунного ответа рыб, о зависимости показателей, в том числе лизоцима, от физиологического состояния и соответствующего изменения размеров органов известно мало (Куровская и др., 2015). Большинство исследований проводится на объектах аквакультуры, тогда как рыбы из естественной среды обитания изучаются значительно реже. Поэтому особый интерес вызывает влияние нормальных жизненных процессов на количественные показатели иммунитета у диких рыб. Значительные колебания активности лизоцима в годовом цикле рыб обычно рассматриваются в сезонном или температурном аспекте (Bowden, 2008; Morgan et al., 2008; Abolfathi et al., 2020). При анализе активности или количества лизоцима конечный результат выражается в фиксированной размерности: г ткани органа, г белка

жидкости, мл, л и т.п. (Субботкин, Субботкина, 2018). Фиксированная размерность не учитывает морфофизиологические параметры органов в качестве целых структур, их размеры, массу у рыб разных размеров или внутри особи, а также изменение физиологического состояния.

Рост рыб и развитие половых продуктов в период подготовки к размножению сопровождаются существенными изменениями размеров внутренних органов (Куровская и др., 2015; Силкин и др., 2019; Сергеева, 2020; Бурлаков и др., 2021). В процессе созревания гонад количественные показатели лизоцима значительно варьируют (Heidari, Farzadfar, 2017), но как это может быть связано с изменениями размеров органов, в том числе выполняющими иммунные функции, ранее не изучалось и остается неясным.

В связи с этим цель работы — определение зависимости количественных показателей лизоцима в тканях и органах самок щуки от зрелости гонад.

Таблица 1. Морфофизиологические показатели самок щуки ($M \pm m$)

Время лова	Температура воды, °С*	Число рыб	Стадия зрелости гонад	Длина (L), см	Масса рыб, г		Масса органов, г	
					общая	печень	почки	селезенка
09.2017	13	4	II, II–III	47.9 ± 5.8	1020.0 ± 332.9	17.6 ± 6.7	7.3 ± 2.0	1.5 ± 0.6
10.2017	6	9	II, II–III	49.8 ± 3.7	1160.6 ± 221.6	22.2 ± 4.7	8.4 ± 1.7	1.4 ± 0.3
12.2017	0	7	II–III, III	60.7 ± 1.3	2170.0 ± 167.1	59.5 ± 6.2	14.5 ± 1.1	2.35 ± 0.3
01.2018	0	8	III–IV	61.0 ± 1.7	2258.7 ± 170.1	60.2 ± 5.9	15.1 ± 1.3	1.8 ± 0.2
04.2018	0	5	IV, IV–V	49.2 ± 2.4	1263.0 ± 235.3	25.5 ± 5.7	8.0 ± 1.6	1.1 ± 0.2

Примечание: * – по: Буторин и др., 1982.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были самки щуки *Esox lucius* Рыбинского водохранилища, отловленные в районе п. Борок в период с сентября по апрель, до начала таяния льда. По открытой воде рыб отлавливали закидным неводом. Подо льдом отлов проводился ставными сетями и рыб отбирали через сутки после перебора сетей. Рыб обездвигивали резким ударом по голове, затем отбирали кровь из хвостовых сосудов, а также органы: печень, почки и селезенку – для анализа лизоцима. Стадии зрелости гонад определяли визуально (Сакун, Буцкая, 1963). Образцы тканей печени, почек, селезенки и сыворотки хранили в замороженном состоянии при -18°C в течение 3–10 дней до анализа. Концентрацию лизоцима в образцах определяли методом диффузии в агар, наиболее оптимальным для работы с окрашенными и мутными гомогенатами тканей. Методика основана на просветлении слоя агара вокруг лунки с образцом за счет лизиса клеток *Micrococcus lysodeikticus* под действием диффундирующего фермента из гомогената ткани органа или сыворотки. Диаметр зоны просветления пропорционален логарифму количества лизоцима в пробе. Концентрацию лизоцима в образцах рассчитывали на основе калибровочной кривой, построенной с использованием стандартного куриного лизоцима, и выражали в мкг/г ткани органа или мкг/мл сыворотки. Более подробно метод и подготовка образцов для анализа описаны в нашем сообщении (Субботкина, Субботкин, 2003).

В практике физиологических исследований для нивелирования размерно-массовых различий органов оценивают их морфофизиологические или соматические индексы. Для этого печень, почки, селезенку, гонады и тело рыб взвешивали, а индексы органов, в том числе гонадосоматический индекс (ГСИ), рассчитывали по формуле: отношение массы органа к массе тела без внутренностей $\times 100$. Общее количество фермента в органе ранее не определялось, и для его оценки нами предложен новый показатель – лизоцимный индекс органа, который позволяет нивелировать морфофизиологические различия органов, и с этих позиций

может быть другим объективным количественным критерием. Лизоцимный индекс рассчитывали по формуле: концентрация лизоцима в мкг/г ткани органа $\times$ соматический индекс органа. Оценивали общий размер органов иммунной системы как сумму их соматических индексов (СИО) и общее количество лизоцима в них (СЛИО). Всего были обследованы 33 самки щуки разного размера на разных стадиях зрелости гонад (СЗГ) (табл. 1).

Для статистического анализа небольшого количества объектов исследований использовали непараметрические критерии: Манна–Уитни (U) для сравнения выборок, коэффициент корреляции Спирмена (r_s), однофакторный анализ Краскела–Уоллиса (H). Все приведенные значения коэффициента корреляции r_s были достоверно значимые при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдений наиболее значимые изменения произошли в гонадах, соматический индекс которых увеличился в 7 раз. В зимние месяцы и апреле индекс печени также был значительно увеличен. Размер селезенки варьировал в меньшей степени, а у почек оставался неизменным. В совокупности направленность изменений относительной массы трех органов иммунной системы (СИО) повторяла изменения печени, как наиболее крупного органа ($r_s = 0.98$) (рис. 1).

Концентрация лизоцима в органах, кроме печени, не была стабильной в разные месяцы. В почках, несмотря на двукратную разницу между максимальными и минимальными значениями в зимний и весенний периоды, различия были не достоверные, что вероятно связано с чувствительностью критерия U для малочисленных выборок. В апреле, при наиболее высоких ГСИ, концентрация лизоцима в почках, селезенке и сыворотке была минимальная. В сезонном аспекте, с осени до весны, при значительном увеличении ГСИ в сыворотке выявлено максимальное 6-кратное снижение концентрации фермента (рис. 2).

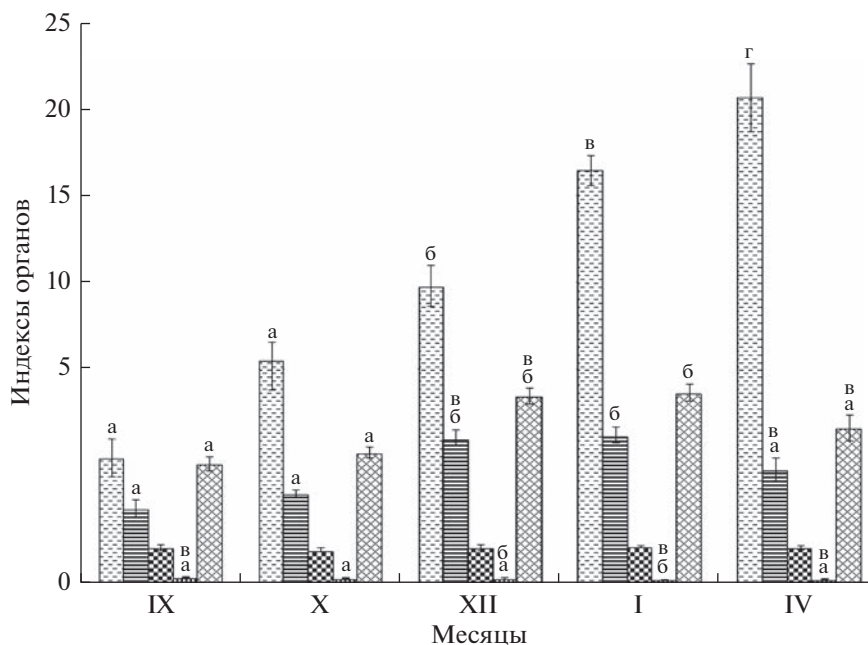


Рис. 1. Сезонные изменения соматических индексов органов шуки: — гонадосоматический индекс (ГСИ); — индекс печени; — индекс почек; — индекс селезенки; — сумма индексов органов иммунной системы (СИО). Разные буквы над столбцами обозначают достоверные различия для одного показателя.

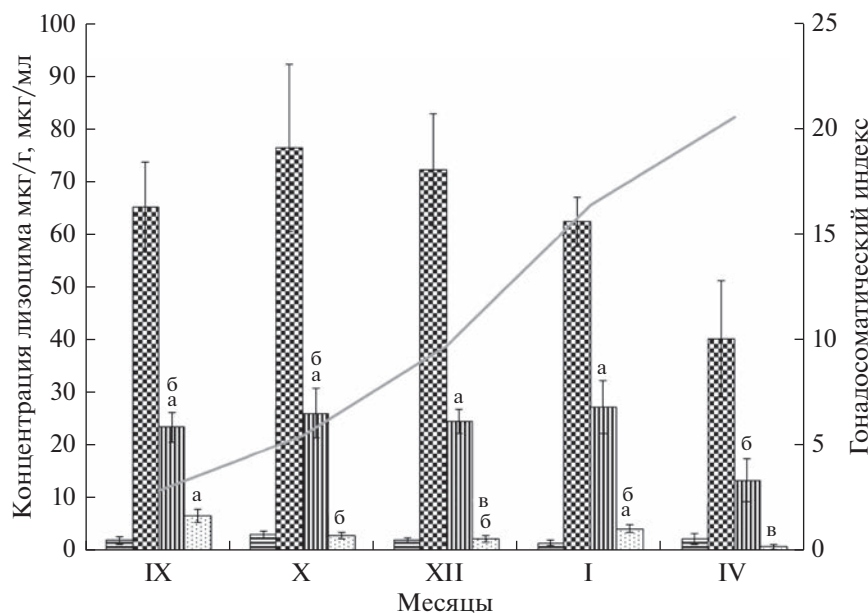


Рис. 2. Сезонная вариабельность концентрации лизоцима в тканях шуки: — печень, — почки, — селезенка, — сыворотка, / — ГСИ. Разные буквы над столбцами обозначают достоверные различия для одного показателя.

Увеличение СЗГ сопровождалось повышением соматического индекса печени и, напротив, снижением индекса селезенки при неизменном индексе почек (табл. 2). На этом фоне происходило снижение концентрации лизоцима в селезенке

и сыворотке. Обнаружено, что, несмотря на изменение относительной массы печени, лизоцимный индекс, то есть общее количество фермента в органе, оставался постоянным. При неизменном соматическом индексе почек наблюдалась отчет-

Таблица 2. Концентрация и индексные показатели лизоцима и органов самок щуки на разных стадиях зрелости гонад (СЗГ) ($M \pm m$)

СЗГ	Число рыб	Концентрация лизоцима мкг/г, мкг/мл				Соматические индексы органов		
		печень	почки	селезенка	сыворотка	печень	почки	селезенка
II, II–III	15	3.0 ± 0.5	75.1 ± 9.7	25.5 ± 3.0 а	4.0 ± 0.7 а	2.2 ± 0.2 а	0.8 ± 0.04	0.2 ± 0.01 а
III, III–IV	13	2.0 ± 0.3	64.3 ± 5.7	26.5 ± 3.1 а	4.0 ± 0.6 а	3.4 ± 0.1 б	0.8 ± 0.03	0.1 ± 0.01 б
IV, IV–V	5	2.5 ± 1.0	40.5 ± 11.0	13.7 ± 4.1 б	1.02 ± 0.6 б	2.7 ± 0.3 а	0.8 ± 0.04	0.1 ± 0.02 б

СИО	Лизоцимные индексы органов			СЛИО	ГСИ
	печень	почки	селезенка		
3.2 ± 0.2	6.3 ± 1.1	65.2 ± 9.0	4.0 ± 0.5 а	75.6 ± 10.1	5.0 ± 0.7 а
4.3 ± 0.1	6.7 ± 1.1	54.0 ± 5.4	2.9 ± 0.4 а.б	63.6 ± 5.9	14.3 ± 1.0 б
3.6 ± 0.3	6.5 ± 2.6	34.7 ± 9.2	1.6 ± 0.4 б	42.7 ± 8.9	20.7 ± 2.0 в

Примечание: разные буквы в столбцах обозначают достоверные различия для одного показателя при $p < 0.05$.

Таблица 3. Концентрация и индексные показатели лизоцима и органов самок щуки с разными гонадосоматическими индексами ($M \pm m$)

ГСИ	Число рыб	Концентрация лизоцима мкг/г, мкг/мл			
		печень	почки	селезенка	сыворотка
< 4	7	3.4 ± 0.8	72.0 ± 18.2	24.5 ± 3.2	6.1 ± 0.9 а
4–6*	3	3.6 ± 1.4	76.0 ± 13.3	26.3 ± 6.9	2.5 ± 0.4 б
6–11*	8	2.0 ± 0.4	66.1 ± 11.2	26.8 ± 4.6	2.8 ± 0.5 б
11–16*	7	2.2 ± 0.7	67.4 ± 11.4	21.4 ± 3.3	2.9 ± 1.0 а.б
16–28	8	2.1 ± 0.6	54.1 ± 6.9	22.6 ± 5.7	2.9 ± 0.9 б

Соматические индексы органов			СИО	Лизоцимные индексы органов			СЛИО
печень	почки	селезенка		печень	почки	селезенка	
1.9 ± 0.2 а	0.8 ± 0.05	0.2 ± 0.01 а	2.9 ± 0.2	6.3 ± 1.7	60.8 ± 15.0	4.2 ± 0.8	71.3 ± 17.1
2.3 ± 0.3 а.б	0.9 ± 0.1	0.2 ± 0.04 а.б	3.4 ± 0.5	8.6 ± 3.4	71.9 ± 22.8	4.3 ± 1.0	84.8 ± 25.8
2.8 ± 0.3 б	0.8 ± 0.04	0.1 ± 0.01 а.б	3.8 ± 0.3	5.5 ± 1.0	54.1 ± 10.7	3.3 ± 0.6	62.9 ± 11.5
3.1 ± 0.3 б	0.8 ± 0.03	0.1 ± 0.01 а.б	4.1 ± 0.3	6.3 ± 1.2	57.4 ± 10.4	2.5 ± 0.4	66.2 ± 10.7
3.2 ± 0.2 б	0.9 ± 0.02	0.1 ± 0.01 б	4.2 ± 0.2	7.1 ± 2.0	47.3 ± 5.4	2.5 ± 0.7	56.9 ± 6.4

Примечание: * – среднее значение ГСИ больше предыдущего в 2 раза. Разные буквы в столбцах обозначают достоверные различия для одного показателя при $p < 0.05$.

ливая тенденция снижения количественных показателей лизоцима при увеличении зрелости гонад. В селезенке все анализируемые параметры также понизились при увеличении СЗГ. Общее количество лизоцима в трех органах (СЛИО) показало тенденцию снижения на фоне увеличения СЗГ и определялось доминирующим количеством фермента в почках.

Анализ рыб с разными ГСИ выявил направленность изменений соматических индексов органов, подобную с СЗГ, где обнаружены значимые различия в печени и селезенке и стабильность индекса почек. Концентрация лизоцима в сыворотке была наиболее высокой при самых низ-

ких значениях ГСИ, затем с увеличением ГСИ она снизилась и поддерживалась на одинаковом уровне. С ростом ГСИ анализируемые параметры демонстрировали разнонаправленные изменения, однако не все они имели достоверное подтверждение (табл. 3).

Однофакторный анализ и корреляция выявили, что показатели печени самок щуки в большей степени, чем у других органов, связаны со зрелостью гонад. Соматический индекс печени проявлял высокую корреляцию с абсолютной массой гонад ($r_s = 0.78$), но меньше с СЗГ и ГСИ ($r_s = 0.53$ и $r_s = 0.56$ соответственно) и был связан с этими показателями, что также подтверждается критерием H

($p < 0.02$). Соматический индекс селезенки показал обратную корреляцию со всеми параметрами, отражающими зрелость гонад ($r_s = -0.46 \dots -0.53$), однако связь этих показателей по критерию H была не существенная. Соматический индекс почек не зависел от размеров гонад.

Концентрация лизоцима в печени и сыворотке имела обратную корреляцию с разными параметрами гонад ($r_s = -0.35 \dots -0.44$), но наибольшую зависимость от их абсолютной массы проявляла только концентрация лизоцима в печени ($H = 16.7$ при $p = 0.05$). В остальных случаях критерий H показал слабую зависимость фермента от размеров гонад. Наличие такой корреляции может указывать на опосредованное влияние созревания рыб на концентрацию лизоцима. В отличие от концентрации, общее количество лизоцима в печени оставалось постоянным и, соответственно, связи с гонадами не было. Вместе с тем концентрация лизоцима в печени показала высокую зависимость от его общего количества в органе ($r_s = 0.89$; $H = 26.6$ при $p = 0.002$). Данные в табл. 3 показывают, что с увеличением ГСИ концентрация фермента в печени снизилась в 1.67 раз, а соматический индекс органа возрос в 1.68 раз. Следовательно, изменение концентрации лизоцима в печени, как компонента неспецифического иммунитета, является результатом пропорционального увеличения размера органа, который, в свою очередь, тесно связан с размером гонад.

Концентрация лизоцима в селезенке не зависела от морфофизиологических параметров гонад. Лизоцимный индекс селезенки как показатель общего количества фермента имел обратную корреляцию с СЗГ и ГСИ ($r_s = -0.40$ и $r_s = -0.43$ соответственно), но его связь с гонадами по критерию H не выявлена. Вместе с тем концентрация фермента в селезенке в высокой степени зависела от его общего количества в органе ($r_s = 0.83$; $H = 23.9$ при $p = 0.004$).

Количество лизоцима в почках не зависело от размера гонад, однако оказалось связанным с селезенкой. Концентрация лизоцима в почках прямо коррелировала с индексом селезенки ($r_s = 0.56$). Общее количество фермента в почках также имело корреляцию с соматическим индексом селезенки ($r_s = 0.58$) и показало наличие слабой связи этих показателей по критерию Краскела–Уоллеса ($H = 14.0$ при $p = 0.05$). Лизоцим в почках показал еще большую связь с лизоцимным индексом селезенки, а именно, концентрация прямо коррелировала с общим количеством лизоцима в селезенке ($r_s = 0.62$), а лизоцимный индекс почек оказался в зависимости от количества фермента в селезенке ($r_s = 0.60$; $H = 17.0$ при $p < 0.05$). Концентрация фермента в почках оказалась в наивысшей зависимости от его общего количества в органе ($r_s = 0.96$; $H = 29.4$ при $p = 0.001$).

Развитие гонад щуки происходит в условиях меняющегося температурного фона окружающей среды. По данным (Буторин и др., 1982), температура воды в водоеме в течение рассматриваемого периода понижается в среднем на 13 градусов — до 0°C в зимне-весенний период. Все показатели зрелости гонад самок щуки, а также соматический индекс печени, имели обратную зависимость от температуры воды ($r_s = -0.75 \dots -0.80$; $H = 17.9\text{--}21.3$ при $p < 0.001$). Индекс селезенки, напротив, имел прямую связь с этим фактором внешней среды ($r_s = 0.47$; $H = 7.15$ при $p < 0.05$). Концентрация лизоцима в сыворотке также показала прямую связь с температурой воды ($H = 6.81$ при $p < 0.05$), но корреляция была незначительная. С целью определить, какой из факторов — зрелость гонад или температура воды, оказывал влияние на лизоцим щуки, рыбы были поделены на группы с условно “низкими” (1.76–9.20) и “высокими” (13.11–27.50) ГСИ. В одном случае дифференцировка была выполнена независимо от температуры воды, во втором — с учетом температуры. Статистический анализ показал, что лизоцимный индекс селезенки, а также соматические индексы селезенки и печени, связаны с ГСИ щуки у селезенки в обратной зависимости, а у печени — в прямой. В случае дифференцировки рыб с учетом температурного фактора все значения коэффициента корреляции и критерия H были выше ($H = 6.25\text{--}13.86$, при $p < 0.01$), чем без такового ($H = 4.48\text{--}7.66$, при $p < 0.05$). В этом случае отрицательную корреляцию показала и концентрация лизоцима в селезенке ($r_s = -0.41$), но связь по критерию H была незначительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Щука обычно созревает в возрасте 3+ (Никольский, 1971). По данным (Иванова, Свирская, 2005), впервые нерестящиеся мелкие экземпляры достигают длины 36 см и массы 300 г. В проведенных исследованиях все рыбы относились к взрослым особям и, вероятно, имели потенциал для участия в размножении в следующем нерестовом сезоне.

Известно, что абсолютные и относительные размеры органов рыб непостоянны. Они могут зависеть от размеров тела, внутренних физиологических процессов в разные сезоны года (Medford, Mackay, 1978; Hansson et al., 2006; Bennett, Janz, 2007; Rohlenova et al., 2011), могут быть связаны с полом (Kortet et al., 2003). Однако о влиянии изменений размеров органов на показатели иммунитета, в зависимости от физиологического состояния рыб, известно мало (Куrowsкая и др., 2015).

Проведенные исследования показали, что за период наблюдений ГСИ самок щуки увеличился более чем в 7 раз. В органах иммунной системы произошло увеличение размеров печени и уменьшение размеров селезенки при стабильном соматическом

индексе почек. В совокупности относительная масса иммунных органов увеличилась более чем в 1.4 раза за счет доминирующего размера печени.

Анализ концентрации лизоцима показал наиболее значительное снижение уровня фермента в сыворотке крови. Увеличение размеров печени сопровождалось пропорциональным снижением концентрации лизоцима, но общее количество фермента в органе сохранялось на сопоставимом уровне при низких и высоких показателях зрелости гонад. В селезенке, наряду с уменьшением размера органа, у рыб с наиболее зрелыми гонадами наблюдалось не только снижение концентрации лизоцима, но и лизоцимного индекса, отражающего общее количество фермента. В почках, при неизменных размерах органа в процессе развития гонад наблюдалась тенденция снижения концентрации и общего количества лизоцима. При этом была выявлена прямая связь количественных показателей лизоцима в почках с общим количеством фермента и размером селезенки. Корреляция количественных показателей лизоцима в органах иммунной системы с размерами гонад, при отсутствии статистически значимой зависимости, может указывать на опосредованное влияние развития гонад на этот компонент неспецифической резистентности. На это также указывает зависимость количества лизоцима в почках от его количества в селезенке, поскольку общее количество фермента в селезенке и размер органа были более связанными с развитием гонад, чем в почках. В итоге, к концу периода созревания гонад самок щуки, общее количество фермента в трех органах в совокупности уменьшилось в 1.8 раз, главным образом за счет почек. Это показывает компромиссное сокращение энергетических затрат организма на иммунитет в пользу воспроизводства потомства (Viney et al., 2005).

Концентрация лизоцима в ткани органа, выражаемая в фиксированной размерности, показала очень сильную зависимость от общего количества фермента в органе и размеров самого органа. Это обнаружено на примере пропорционального изменения концентрации фермента и соматического индекса печени. Печень — один из крупных органов, ее соматический индекс примерно в 20 раз больше индекса селезенки, но концентрация лизоцима в селезенке, напротив, существенно выше таковой в печени. Как результат — лизоцимные индексы этих органов, отражающие общее количество фермента в них, оказываются показателями близкого сопоставимого уровня. Таким образом, концентрация лизоцима в органе является показателем, также зависящим от размера органа.

Развитие гонад самок щуки и подготовка к нересту проходит на фоне изменяющейся температуры водоема. Температура воды как абиотический фактор окружающей среды играет важную

роль в жизни пойкилотермных животных, таких как рыбы. Известно, что температурная зависимость лизоцима у рыб неоднозначна и может быть связана с экологией, видом и полом (Субботкин, Субботкина, 2016; Makrinos, Bowden, 2016; Paprezikova et al., 2016). В наших исследованиях только концентрация лизоцима в сыворотке крови показала прямую связь с температурой воды. При оценке доминирующего влияния зрелости гонад или температуры воды, лизоцим селезенки, а также размеры этого органа и печени, показывали большую связь с температурой воды в водоеме, чем с размерами гонад. Большее влияние на лизоцим температуры внешней среды, чем репродуктивная активность, включая созревание гонад, отмечено у самок и самцов каспийского кутума *Rutilus frisii kutum* с октября по май в период нерестовой миграции и нереста (Ghafoori et al., 2014; Heidari, Farzadfar, 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования выявили следующее. Во-первых, показано, что развитие гонад созревающих самок щуки в период, предшествующий нересту, оказывало влияние на лизоцим — компонент врожденного иммунитета. С увеличением размеров гонад концентрация лизоцима во всех органах и сыворотке снижалась, что статистически подтверждено в селезенке и сыворотке и отрицательной корреляцией в печени. Количественные показатели фермента в почках, также имели тенденцию снижения при стабильном размере органа. Во-вторых, выявлено влияние размеров органов иммунной системы — источников лизоцима для анализа. Обнаружено, что при пропорциональном изменении соматического индекса печени и концентрации фермента в органе, общее количество лизоцима в нем поддерживалось на одном уровне. Таким образом, впервые показано, что вариабельность концентрации лизоцима может быть обусловлена изменением размеров органа, связанным с нормальным физиологическим процессом, а не только с воздействием факторов, вызывающим иммунный ответ. В связи с этим, возникает важная роль общего количества лизоцима в органах для более объективной оценки состояния неспецифического иммунитета, поскольку при определении концентрации не учитываются индивидуальные размеры органов. Общее количество лизоцима в печени и селезенке, в сравнении с почками, невелико, и оно не оказывает существенного влияния на общее количество фермента в трех исследованных органах. Динамика СЛИО определяется количеством лизоцима в почках, как органе, наиболее богатом этим ферментом, и в целом отражает тенденцию снижения его количества с ростом гонад. Обнаружена связь количественных показателей

лизосома в сыворотке и селезенке с температурой воды водоема.

Созревание половых продуктов самок щуки в сочетании с внешним фактором среды обитания, сопровождающееся морфофизиологическими изменениями органов, оказывает комплексное, как прямое, так и опосредованное влияние на параметры врожденного иммунитета рыб.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института биологии внутренних вод РАН (тема: 121051100104-6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При манипуляциях с рыбами международные, национальные и институциональные принципы использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бурлаков И.А., Крючков В.Н., Волкова И.В. Реакция почечек густеры (*Blicca bjoerkna*) дельты Волги на условия обитания // Вестн. АГТУ. Сер. Рыбное хоз-во. 2021. № 3. С. 142–149.
https://doi.org/10.24143/2073-5529-2021-3-142-149
- Буторин Н.В., Курдина Т.Н., Бакастов С.С. Температура воды и грунтов Рыбинского водохранилища. Л.: Наука, 1982. 224 с.
- Иванова М.Н., Свирская А.Н. Рост мелких и крупных сеголеток щуки *Esox lucius* в последующие годы жизни в мелководных прудах // Вопр. ихтиол. 2005. Т. 45 (3). С. 380–388.
- Куровская Л.Я., Лысенко В.Н., Неборачек С.И. Морфофизиологические показатели некоторых видов осетровых рыб (Acipenseridae, Acipenseriformes) разного возраста, выращиваемые в аквакультуре // Рибогосподарська наука України. 2015. № 1. С. 108–119.
- Никольский Г.В. Частная ихтиология. М.: Высшая школа, 1971. 471 с.
- Сакун О.Ф., Буцкая Н.А. Определение стадий зрелости и изучение половых циклов рыб. М.: Рыбное хозяйство, 1963. 36 с.
- Сергеева Н.П. Динамика массы индексов печени тресковых рыб восточной Камчатки в связи с созреванием гонад // Исследования водных биологических ресурсов Камчатки и северо-западной части Тихого океана. 2020. № 59. С. 5–26.
https://doi.org/10.15853/2072-8212.2020.59.5-26
- Силкин Ю.А., Василец В.Е., Силкина Е.Н. и др. Морфофизиологические характеристики черноморского саргана (*Belone belone euxini* Günter, 1866) в нерестовом периоде у берегов Юго-Восточного Крыма // Экосистемы. 2019. № 17. С. 77–86.
- Субботкин М.Ф., Субботкина Т.А. Изменчивость содержания лизосома у леща Рыбинского водохранилища в разные сезоны годового цикла // Изв. РАН. Сер. биол. 2016. № 3. С. 309–314.
https://doi.org/10.7868/S0002332916020090
- Субботкин М.Ф., Субботкина Т.А. Влияние кормления и кормовых добавок на лизосим карповых рыб (Сем. Cyprinidae) // Успехи соврем. биол. 2018. Т. 138 (4). С. 409–424.
https://doi.org/10.7868/S0042132418040075
- Субботкина Т.А., Субботкин М.Ф. Содержание лизосома в органах и сыворотке крови у различных видов рыб р. Волги // Журн. эволюц. биохим. фиол. 2003. Т. 39 (5). С. 430–437.
- Abolfathi M., Akbarzadeh A., Hajimoradloo A., Joshaghani H.R. Seasonal changes of hydrolytic enzyme activities in the skin mucus of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* at different body sizes // Dev. Comp. Immunol. 2020. V. 103. P. 103499.
https://doi.org/10.1016/j.dci.2019.103499
- Bennett P.M., Janz D.M. Seasonal changes in morphometric and biochemical endpoints in northern pike (*Esox lucius*), burbot (*Lota lota*) and slimy sculpin (*Cottus cognatus*) // Freshwat. Biol. 2007. V. 52. P. 2056–2072.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2427.2007.01819.x
- Bowden T.J. Modulation of the immune system of fish by their environment // Fish Shellfish Immunol. 2008. V. 25 (4). P. 373–383.
https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.03.017
- Hansson T., Lindesjö E., Forlin L. et al. Long-term monitoring of the health status of female perch (*Perca fluviatilis*) in the Baltic sea shows decreased gonad weight and increased hepatic EROD activity // Aquat. Toxicol. 2006. V. 79. P. 341–355.
https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.07.001
- Heidari B., Farzadfar F. Effects of temperature and gonadal growth on the lysozyme level of immune tissues in the male and female Caspian kutum (*Rutilus frisii kutum*) // Aquacult. Res. 2017. V. 48 (2). P. 377–385.
https://doi.org/10.1111/are.12886
- Ghafoori Z., Heidari B., Farzadfar F., Aghamaali M. Variations of serum and mucus lysozyme activity and total protein content in the male and female Caspian kutum (*Rutilus frisii kutum*, Kamensky 1901) during reproductive period // Fish Shellfish Immunol. 2014. V. 37 (1). P. 139–146.
https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.01.016
- Kortet T.R., Taskinen J., Sinisalo T., Jkinen I. Breeding-related seasonal changes in immunocompetence, health state and condition of the cyprinid fish, *Rutilus rutilus* L. // Biol. J. Linn. Soc. 2003. V. 78. P. 117–127.
https://doi.org/10.1046/j.1095-8312.2003.00136.x
- Makrinos D.L., Bowden T.J. Natural environmental impacts on teleost immune function // Fish Shellfish Immunol. 2016. V. 53. P. 50–57.
https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.03.008
- Medford B.A., Mackay W.C. Protein and lipid content of gonads, liver, and muscle of northern pike (*Esox lucius*) in relation to gonad growth // J. Fish. Res. Board Can. 1978. V. 35. P. 101–107.

1978. V. 35. P. 213–219.
<https://doi.org/10.1139/f78-035>
- Morgan A.L., Thompson K.D., Auchinachie N.A., Migaud H. The effect of seasonality on normal haematological and innate immune parameters of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* L. // Fish Shellfish Immunol. 2008. V. 25 (6). P. 791–799.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.05.011>
- Papežikova I., Mares J., Vojtek L. et al. Seasonal changes in immune parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), brook trout (*Salvelinus fontinalis*) and brook trout × Arctic charr hybrids (*Salvelinus fontinalis* × *Salvelinus alpinus* alpinus) // Fish Shellfish Immunol. 2016. V. 57. P. 400–405.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.08.048>
- Rohlenova K., Morand S., Hyršl P. et al. Are fish immune systems really affected by parasites? An immunoeological study of common carp (*Cyprinus carpio*) // Parasit. Vectors. 2011. V. 4. P. 120.
<https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-120>
- Viney M.E., Riley E.M., Buchanan K.L. Optimal immune responses: immunocompetence revisited // Trends Ecol. Evol. 2005. V. 20 (12). P. 665–669.
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.10.003>

The Effect of Gonads Maturation on Lysozyme of Pike Females *Esox lucius* (Esocidae)

M. F. Subbotkin^a * and T. A. Subbotkina^a

^aPapanin Institute of Inland Water Biology, Russian Academy of Sciences, Borok, Nekouzskii district, Yaroslavl oblast, Russia

*e-mail: smif@ibiw.ru

The effect of the gonad development in the pike *Esox lucius* females on the quantitative parameters of the lysozyme, a component of nonspecific resistance, and the size of some the immune system organs was studied from September to April. The variability of the lysozyme concentration as an indicator of the amount of enzyme in a fixed dimension, as well as the total amount of lysozyme in the whole organ was evaluated. It is established that during the period of female maturation and gonad development the concentration of lysozyme in the serum and spleen significantly decreases. At this time, the size of the liver increases, and the spleen decreases, the kidney index remains unchanged. The concentration of lysozyme in the liver and serum is inversely correlated with the increase of the gonads, but the dependence on the gonads size is weak. The growth of the gonads and a significant increase in the size of the liver do not affect the lysozyme index of the liver, which reflects the total amount of the enzyme in this organ. It was found that the decrease in the enzyme concentration in the liver is proportional to the increase in the size of the organ. A direct relationship was found between the quantitative parameters of the lysozyme in the kidney and the total amount of the enzyme and the size of the spleen, therefore, a decrease in the concentration and total amount of lysozyme in the kidney may be a manifestation of the indirect effect of gonad maturation. The concentration of lysozyme in the serum showed a direct relationship with the water temperature of the water body, but such a relationship was not manifested in the organs. In the studied period, the quantitative parameters of the enzyme in the spleen and the relative size of the organ turned out to be more related to the water temperature than to the gonadosomatic index. The maturation of the gonads in females, combined with the external influence of temperature, has both a direct and indirect effect on the concentration of lysozyme in tissues. The concentration of tissue lysozyme as an indicator with a fixed dimension can be determined not only by the state of immunity, but also by changes in the size of organs. Determination of the total amount of lysozyme in the immune system organs increases the objectivity of assessing the influence of the physiological state of the organism on the nonspecific immunity of fish.

Keywords: concentration, lysozyme index, somatic index, liver, kidneys, spleen, serum, temperature

УДК 635.21/.24:577.27:551.524

НАНОМАТЕРИАЛЫ В ЗАЩИТЕ РАСТЕНИЙ ОТ ПАРАЗИТИЧЕСКИХ НЕМАТОД

© 2023 г. С. В. Зиновьева¹, *, Ж. В. Удалова¹, О. С. Хасанова¹

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

*e-mail: zinovievas@mail.ru

Поступила в редакцию 27.01.2023 г.

После доработки 13.02.2023 г.

Принята к публикации 14.02.2023 г.

Проведен обзор современных данных о влиянии наночастиц (НЧ) на фитопаразитических нематод при исследовании *in vitro*, *in planta* и об их воздействии на инвазированные нематодами растения. Имеющиеся данные показали, что многие НЧ металлов, неметаллов, их оксидов и некоторых других сложных соединений обладают эффективным нематодицидным потенциалом. Согласно имеющимся данным, НЧ могут оказывать прямое токсическое действие на нематод, снижать зараженность растений при предварительной обработке семян или при опрыскивании, приводить к ингибированию размножения и развития паразита в корнях, а эффективность их действия может превосходить известные коммерческие нематодициды. Некоторые НЧ оказывают иммуностимулирующий эффект на растения. Приведены данные о механизмах действия НЧ на нематод. Важным механизмом токсичности НЧ может быть генерация активных форм кислорода (окислительный стресс). Воздействие НЧ увеличивает у нематод экспрессию целевых генов, участвующих в окислительном стрессе и в восстановлении повреждений ДНК. Небольшое число работ касается нанонематодицидов, нанокapsулы которых весьма эффективны для борьбы с эндопаразитическими нематодами.

Ключевые слова: фитопаразитические нематоды, галловые нематоды, наноматериалы, наночастицы, нанонематодициды, токсичность, окислительный стресс

DOI: 10.31857/S0042132423030110, **EDN:** OCXIUB

ВВЕДЕНИЕ

Активная антропогенная деятельность, изменение климата и не всегда эффективные методы ведения сельского хозяйства приводят к снижению продуктивности продовольственных культур во всем мире (Wing et al., 2021). Одна из основных причин снижения урожайности растений — действие факторов абиотического и биотического стресса (Oshunsanya et al., 2019). Глобальные потери урожая основных с/х культур из-за патогенов и вредителей могут достигать 30%, а предполагаемые затраты для мировой экономики из-за потерь производства продуктов питания исчисляются сотнями миллиардов долларов (Savary et al., 2019; IPCC Secretariat et al., 2021). Как правило, для борьбы с фитопатогенами широко используются химические пестициды, которые, несмотря на многие преимущества, дороги, оказывают пагубное воздействие на нецелевые организмы, стимулируют появление новых вредителей и развитие устойчивых патотипов (Elmer, White, 2018; Worrall et al., 2018). Более того, лишь десятая часть внесенных пестицидов достигает цели, остальное теряется, загрязняя почву и воду (Worrall et al.,

2018). Для решения этих проблем потребовались разработка и внедрение инновационных технологий. Свой вклад в преобразование современных методов ведения сельского хозяйства внесли нанотехнологии, гарантирующие продовольственную безопасность (Mittal et al., 2020; Hamid, Saleem, 2022; Wang L. et al., 2022). Разработаны наночастицы (НЧ) с желаемыми характеристиками: формой, размером пор и свойствами поверхности, чтобы их можно было использовать в качестве удобрений, защитных средств, а также в качестве носителей существующих пестицидов или других активных веществ для точной и целевой доставки.

В этом обзоре из огромного спектра задач в области защиты растений от фитопатогенов мы акцентировали внимание лишь на одной — применение НЧ с целью снижения вреда от фитопаразитических нематод. Ежегодный ущерб, причиняемый растительными нематодами, прогнозируемый по потерям урожая, оценивается (Singh et al., 2015) во всем мире в размере 12.3% (157 млрд долл.). Дополнительный ущерб может быть связан с потерей качества продукции, получаемой с инвазированных нематодами растений (Palomares-Rius et al., 2017).

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФИТОПАРАЗИТИЧЕСКИХ НЕМАТОД

Известно более 4000 видов паразитических нематод, ассоциированных с растениями, которые значительно отличаются друг от друга как по морфологии и экологии, так и по уровню адаптации к паразитизму. Симптоматика болезней растений, вызванных этими паразитами, включает задержку роста, хлороз листьев, увядание. Действие паразитов на растения складывается из механического повреждения, химического воздействия и использования клеточного содержимого в качестве пищевых ресурсов. Все паразитические нематоды обладают специальным стилетом (копьем), который позволяет проникать в ткани растения и осуществлять процесс питания. Основные факторы воздействия нематод, изменяющие клеточную структуру и функции хозяина, — секреторные выделения пищеводных желез, поверхности кутикулы и амфид, среди которых присутствуют белки и другие биологически активные молекулы — эффекторы (Зиновьева, 2012). Исследования функциональной роли эффекторов выявили их значение во множестве процессов, происходящих в растениях при инвазии нематодами: в миграции по тканям растений, в создании и поддержании питающих структур, в защитном ответе (Naegeman et al., 2012; Rosso et al., 2012; Mitchum et al., 2013; Gheysen, Mitchum, 2019). К наиболее патогенным фитопаразитическим нематодам относят седентарных цистообразующих нематод (*Heterodera* spp. и *Globodera* spp.), галловых нематод (*Meloidogyne* spp.), а также ряд других. По критериям научной и экономической значимости среди 10 основных представителей этих паразитов галловым нематодам рода *Meloidogyne* отводят первое место (Jones et al., 2013). В процессе эволюции эти нематоды выработали узкоспециализированный и уникальный способ существования в корнях растений-хозяев. Личинки этих нематод внедряются в корни, мигрируют к проводящей системе и индуцируют образование специализированных областей питания, называемых гигантскими клетками, которые обеспечивают нематод питанием, необходимым для завершения жизненного цикла. Эти нематоды индуцируют образование галлов на корнях растений, влияют на рост и физиологические параметры хозяина, что приводит к снижению продуктивности растений, потерям урожая (до 60%), а иногда и к гибели растений. Огромные ежегодные экономические потери (до 80 млрд долл.) и широкий круг растений-хозяев, в числе которых практически все важнейшие с/х культуры (более 3000 видов растений различных семейств), обуславливает основное количество публикаций, посвященных борьбе с этими паразитами (Chitwood, 2003).

Борьба с ними осложняется высоким уровнем приспособленности к паразитированию в корнях растений, модифицированные клетки которых обеспечивают их питание и защиту от влияния внешних факторов, хищников и микроорганизмов в пределах корневого галла. Для снижения экономических потерь от этих паразитов используют комплекс мероприятий, включающий различные факторы воздействия: профилактические (севооборот), биологические (устойчивые сорта, хищные грибы, паразитические бактерии), химические (нематотоксины), физические (пропаривание, соларизация, УФ-облучение почвы), которые направлены на управление популяцией нематод, уменьшая их количество до хозяйственно неощутимого уровня (Khan F. et al., 2021). НЧ с их огромным потенциалом целевого воздействия на растение и на поражающие его патогенные организмы могут считаться перспективной стратегией борьбы с нематодными болезнями с/х культур.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НАНОМАТЕРИАЛАХ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ ОТ ФИТОПАТОГЕНОВ

НЧ — это материалы размером от 1 до 100 нм, которые обладают уникальными химическими, физическими и биологическими свойствами, радикально отличающимися от свойств их молекулярных и объемных аналогов (Yang et al., 2008). Небольшой размер НЧ позволяет им проходить через биологические мембраны, накапливаться во внутренней среде, возможно, встраиваться в ДНК или белки и тем самым изменять их функции. Большая удельная поверхность НЧ повышает химический потенциал на межфазных границах и приводит к аномальному увеличению растворимости и реакционной способности. Во всем мире широко распространены разработка и применение нанотехнологий, у которых имеется множество неоспоримых преимуществ, но которые могут также создавать вероятные риски для здоровья человека и окружающей среды и социальные проблемы (Викторов, 2017). С учетом имеющихся на сегодня доказательств токсичности НЧ при работе с данными веществами рекомендовано соблюдать меры предосторожности, необходимые при работе с опасными материалами. Однако в настоящее время правила гигиены и охраны труда, определяющие безопасность работ, не включают нанотехнологический аспект (Глушкова и др., 2022).

Способы получения НЧ разнообразны и базируются на химических, биохимических и физических процессах (Jeevanandam et al., 2018). В последнее десятилетие в качестве альтернативы физико-химическим методам для биосинтеза НЧ используются экологически чистые технологии (Ingale, Chaudhari, 2013). В настоящее время реализован так называемый зеленый синтез НЧ раз-

личной морфологии из солей соответствующих металлов с использованием в качестве восстанавливающих агентов ряда биологических организмов: бактерий, водорослей, грибов, а также тканей и экстрактов высших растений, принадлежащих к различным таксономическим группам (Капранова, 2022). Этот способ получения НЧ перспективен для разработки препаратов с противомикробными и антиоксидантными свойствами, поскольку при зеленом синтезе создается соединение, в состав которого могут входить также вторичные метаболиты (гормоны, индолы, цитокинины, гиббереллины, брассиностероиды и другие биологически активные соединения), содержащиеся в используемом для синтеза НЧ организме (Chopra et al., 2022). Такие препараты широко востребованы в медицинских целях и в защите растений.

Данные о влиянии НЧ на растения неоднозначны, в ряде случаев противоречивы. Отмечается как положительный эффект от воздействия НЧ (стимуляция интенсивности дыхания, энергии прорастания и всхожести семян, увеличение ростовых характеристик, изменение биохимических показателей — уровней хлорофилла, углеводов и белков, содержания антиоксидантных ферментов), так и ингибирующее влияние на вышеперечисленные параметры (Tariq et al., 2021). В последние годы опубликовано несколько подробных обзоров, в которых проанализированы сведения о поглощении, перемещении и трансформации НЧ и различные аспекты взаимодействия их с растениями (Landa, 2021; Buriak et al., 2022; Rahman et al., 2022; Rani S. et al., 2022).

В настоящее время наноматериалы на основе НЧ активно используются для снижения стрессового влияния на растения, вызванного абиогенными и биогенными факторами (Tariq et al., 2021; Wang L. et al., 2022). Уникальные свойства наноматериалов оказались чрезвычайно востребованы во многих областях защиты растений от паразитических организмов (Elmer, White, 2018; Khan F. et al., 2021). Использование НЧ для защиты растений может происходить по двум различным механизмам: 1) НЧ сами обеспечивают защиту растений; 2) НЧ могут выступать в качестве носителей для существующих пестицидов или других активных веществ, а также в качестве носителей генетического материала для создания устойчивых к болезням культур (Викторов, 2017; Hamid, Saleem, 2022). НЧ как носители могут увеличивать срок хранения, растворимость пестицидов, снижать их токсичность, повышать активность и стабильность при действии неблагоприятных факторов окружающей среды (Hayles et al., 2017). Одним из наиболее перспективных направлений применения НЧ в области защиты с/х культур является наноинкапсулирование пестицидов в матрицах с контролируемым высвобождением (Hamid, Saleem,

2022). Кроме прямого воздействия на фитопатогены, механизм влияния НЧ может быть связан с активацией иммунного потенциала растительного организма (Kong et al., 2022).

Сложные и разнообразные механизмы действия НЧ затрудняют приспособляемость фитопатогенов к растению-хозяину и, следовательно, уменьшаются шансы на развитие резистентных штаммов возбудителя (Adisa et al., 2019). Имеется большое количество литературных данных об ингибирующем влиянии многих НЧ на основе металлов, неметаллов и их оксидов на фитопатогены и об эффектах, повышающих устойчивость с/х культур к болезням, вызванным бактериями, грибами, вирусами и нематодами (Elmer, White, 2018; Khan F. et al., 2021; Hamid, Saleem, 2022).

НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ ОТ ФИТОПАРАЗИТИЧЕСКИХ НЕМАТОД

10 лет назад появились первые работы о влиянии НЧ на фитопаразитических нематод. В лабораторных условиях было протестировано влияние НЧ серебра (НЧ Ag, 20 нм), оксида титана (НЧ TiO₂, 20 нм) и оксида кремния (НЧ SiO₂, 11–14 нм) (Ardakani, 2013). Последующие исследования действия НЧ на фитопаразитических нематод показали многообещающие результаты, указывающие на потенциальную возможность применения их в качестве альтернативы химическим нематотицидам. В табл. 1 представлен список НЧ, проявивших нематотицидные свойства при исследовании их действия *in vitro* и *in planta*. В работах, посвященных влиянию наноматериалов на нематод, использованы НЧ, полученные в результате физических, химических и биологических процессов. Основные данные собраны при изучении воздействия НЧ на галловых нематод рода *Meloidogyne*, паразитирующих на различных растениях.

Наночастицы серебра (Ag)

Наиболее обширная информация о нематотицидных свойствах НЧ касается НЧ Ag, биологическая активность которых обусловлена уникальными физиологическими и химическими свойствами (Abasi et al., 2022; Tariq et al., 2022).

В работе, проведенной группой исследователей (Cromwell et al., 2014), испытывалось действие НЧ Ag, полученных химическим методом, в качестве потенциального нематотицида против галловых нематод рода *Meloidogyne* на газонных травах. Обнаружено, что препарат НЧ Ag в концентрации от 30 до 150 мг/мл оказывает прямое воздействие на личинок J2 *M. incognita* в воде, 99% нематод теряют активность в течение 6 ч. Внесение этого препарата в почву, зараженную *Meloidogyne*

Таблица 1. Наночастицы с нематодицидными свойствами

Наночастицы (размер, нм)	Тестируемые нематоды	Тестируемые растения	Действие	Источник
Ag (20); TiO ₂ (20); SiO ₂ (11–14)	<i>M. incognita</i>	Томат	Потеря подвижности и повышение смертности личинок J2	Ardakani, 2013
Ag, химический синтез	<i>M. incognita</i>	Бермудская трава	Повышение продуктивности газонных трав, снижение зараженности	Cromwell et al., 2014
Ag, химический синтез	<i>M. incognita</i>	Томат	Инактивация J2. уменьшение количества J2, галлов на корнях	Taha, 2016
Ag, микроволновый метод (4–18)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества галлов на корнях, яиц в оотеке, ингибирование развития, уменьшение численности личинок нематод в почве	Hassan et al., 2016
Ag, зеленый синтез (<i>Urtica urens</i>) (38–60)	<i>M. incognita</i>	Баклажан	Ингибирование вылупления личинок J2 из яиц, потеря подвижности	Nassar, 2016
Ag, зеленый синтез (водоросли <i>Ulva lactuca</i> и <i>Turbinaria turbinata</i>) (8–19)	<i>M. javanica</i>	Баклажан	Снижение численности популяции нематод (J2) в почве; улучшенные характеристики роста растений	Abdellatif et al., 2016
Ag, зеленый синтез (<i>Conyza dioscoridis</i> , <i>Melia azedarach</i> , <i>Moringa oleifera</i>) (30–100)	<i>M. incognita</i>	Баклажан	Ингибирование вылупления личинок из яиц и подвижности J2 <i>in vitro</i>	Abbassy et al., 2017
Ag, зеленый синтез (<i>Artemisia judaica</i>) (50–150)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение вылупления личинок J2 из яиц, ингибирование развития нематод	Soliman et al., 2017
Ag (40–72); SiO ₂ (51–71); ZnO (62–83)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение вылупления личинок из яиц, гибель J2; повышение активности ПО и ПФО в корнях инвазированных растений, увеличение количества общих фенолов	Khalil et al., 2018
Ag, зеленый синтез (корневище <i>Zingiber officinale</i>) (5–50)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества галлов на корнях и яиц в оотеках нематод; увеличение показателей роста и развития растений	El-Deen, El-Deeb, 2018
Ag, зеленый синтез (экстракт коры <i>Ficus mucosa</i>) (2)	<i>M. incognita</i>	Арахис	Ингибирование популяции нематод; усиление вегетативного роста и увеличение массы плодов	Fabiyi, Olatunji, 2018
Ag, зеленый синтез (шлянобактерии <i>Nostoc</i> sp. PCC7524) (6.4–16)	<i>M. javanica</i>	Фасоль	Ингибирование подвижности и гибель личинок <i>in vitro</i> ; снижение зараженности растений, улучшение показателей роста и развития растений	Hamed et al., 2019

Таблица 1. Продолжение

Наночастицы (размер, нм)	Тестируемые нематоды	Тестируемые растения	Действие	Источник
Ag, зеленый синтез (экстракт латекса <i>Euphorbia tirucalli</i>) (20–30)	<i>M. incognita</i>	Томат	Потеря подвижности J2, ингибирование вылупления личинок из яиц; снижение зараженности при обработке корней	Kalaiselvi et al., 2019
Ag, зеленый синтез (хитозан) (2)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Потеря подвижности и повышение смертности J2	Bernard et al., 2019
AgB, зеленый синтез (29.55)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества личинок J2, яиц в оотеке; повышение устойчивости растения-хозяина	El-Batal et al., 2019
Ag	<i>H. schachtii</i>	Сахарная свекла	Ингибирование эмбриогенеза, повышенная смертность J2 <i>in vitro</i> ; снижение зараженности растений	Fadaei Tehrani, Fathi, 2020
Ag (микрокристаллическая целлюлоза) (15)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование вылупления J2, подвижности личинок	Fouda et al., 2020
Ag, зеленый синтез (отходы от переработки риса, кукурузы) (100)	<i>Heterodera sacchari</i>	Рис	Снижение популяции нематод в корнях и почве; улучшение вегетативного развития растений	Fabiyyi et al., 2020
Ag, зеленый синтез (экстракт <i>Cladophora glomerata</i>) (7.42, 13.9, 17.5)	<i>M. javanica</i>	Томат	Сокращение популяции нематод; усиление роста растений, повышение их устойчивости к заражению нематодами	Ghareeb et al., 2020a
Ag, зеленый синтез (водоросли <i>Cladophora glomerata</i> и <i>U. fasciata</i>) (13.09, 10.51)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование вылупления личинок, уменьшение количества J2 в почве; улучшение параметров роста и развития растений, возрастание экспрессии гена хитиназы в растении	Ghareeb et al., 2020b
Ag, химический метод (20)	<i>M. graminicola</i>	Рис	Снижение числа корневых галлов	Baronia et al., 2020
Ag, зеленый синтез (<i>Malva sylvestris</i>) (47–55)	<i>M. javanica</i>	Баклажан	Ингибирование вылупления личинок из яиц, увеличение смертности J2 <i>in vitro</i> , снижение количества галлов, уменьшение плодовитости самок	Shekoochi et al., 2021
Ag, зеленый синтез	<i>M. javanica</i>	<i>In vitro</i>	Снижение процента вылупления личинок J2 из яиц, ингибирование личиночных стадий нематод	Fabiyyi et al., 2021
Ag, зеленый синтез (экстракт листьев <i>Cucurbita comosa</i> (15), <i>Cycas circinalis</i> (35), <i>Crotalaria juncea</i> (30))	<i>M. incognita</i> <i>Pratylenchus penetrans</i> <i>Tylenchulus semipenetrans</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование вылупления личинок, подвижности J2, морфологические изменения яиц и личинок J2, повреждение ДНК у личинок	Shoaib et al., 2022

Таблица 1. Продолжение

Наночастицы (размер, нм)	Тестируемые нематоды	Тестируемые растения	Действие	Источник
Ag, биологический синтез (коллоидный хитозан) (50)	<i>P. penetrans</i> <i>T. semipenetrans</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование подвижности J2	Shoaib et al., 2022
Ag, зеленый синтез (<i>Colpomenia sinuosa</i> и <i>Corallina mediterranea</i>) (≤40)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества галлов на корнях, яиц в оотеках; улучшение параметров роста и развития растений, повышение их иммунитета	Ghareeb et al., 2022
Ag, зеленый синтез (экстракт корня <i>Glycyrrhiza glabra</i>) (20)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Прекращение эмбриогенеза, гибель личинок, повышение экспрессии генов окислительного стресса и восстановление поврежденных ДНК	Rani K. et al., 2022
Ag, зеленый синтез (плоды <i>Solanum nigrum</i>) (30)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	100%-ная смертность J2 при концентрации 2.5 мкг/мл	Thiruvenkataswamy et al., 2022
Ag, зеленый синтез (экстракт листьев <i>Cassia fistula</i>) (16)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование вылупления яиц, увеличение смертности J2 и их деформация; повышение иммунного статуса растений	Danish et al., 2022
Cu, коммерческий продукт Bordóil Neo SC (AgroTerm, Hungary)	<i>Xiphinema index</i>	Виноград	Снижение численности, ингибирование развития нематод, высокая смертность	Daragó, 2014
Cu, химический метод (100)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование подвижности и гибель личинок; снижение зараженности растений при внесении препарата в почву	Mohamed et al., 2019
Cu (40) CuFe (40) CuFeO ₂ (36)	<i>Meloidogone</i> spp.	Томат	Снижение зараженности растений, увеличение показателей роста и развития растений	Gkanatsiou et al., 2019
Cu, зеленый синтез (<i>Orobanchae aegyptiaca</i>) (≤50)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование вылупления личинок J2, повышенная смертность личинок	Akhter et al., 2020
CuO, биологический синтез	<i>M. incognita</i>	Вигна	Ингибирование вылупления и деформация J2 <i>in vitro</i> ; снижение зараженности, увеличение показателей роста и развития растений, улучшение физиологических характеристик	Tauseef et al., 2021a
CuO, зеленый синтез (<i>Jatropha curcas</i>) (5–15)	<i>M. incognita</i>	Нут (<i>Cicer arietinum</i>)	Ингибирование эмбриогенеза, повышенная смертность личинок, уменьшение числа личинок в почве; снижение зараженности растений, повышение показателей их роста и развития, увеличение количества хлорофилла и каротиноидов	Khan A. et al., 2022

Таблица 1. Продолжение

Наночастицы (размер, нм)	Тестируемые нематоды	Тестируемые растения	Действие	Источник
Cu@PEG (12) Cu-легированные ZnO@DEG (21)	<i>M. javanica</i>	Салат <i>Lactuca sativa</i>	Сокращение популяции нематод; повышение уровня фотосинтеза, антиоксидантной активности и содержания фенольных соединений в растениях	Tryfon et al., 2022
ZnO (коммерческий препарат) (62–83)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование вылупления, смертность личинок J2 <i>in vitro</i> ; снижение зараженности растений	Khalil et al., 2018
ZnO (коммерческий препарат) (≤40)	<i>M. incognita</i>	Чечевица Свекла Морковь	Ингибирование вылупления, высокая смертность J2 <i>in vitro</i> , снижение репродуктивного потенциала нематод; снижение зараженности и улучшение роста растений	Siddiqui et al., 2018; Khan, Siddiqui, 2020, 2021b; Ahmad, Siddiqui, 2021
ZnO, зеленый синтез (экстракт <i>Ulva fasciata</i>)	<i>M. incognita</i>	Банан	Смертность J2 <i>in vitro</i> , ингибирование развития, снижение репродуктивного потенциала	El-Ansary et al., 2022
ZnO, биологический синтез (актинобактерии <i>Streptomyces plicatus</i>) (21.72)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Смертность личинок J2, деформация кутикулы	Kalaba et al., 2021
Au, биологический синтез (<i>Bacillus licheniformis</i>) (20–45)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование J2; усиление роста растений	Thakur et al., 2018
MgO, химический синтез (≤100)	<i>M. incognita</i>	Вигна	Снижение плодовитости нематод, уменьшение количества и размера галлов; усиленный рост растений, усиление фотосинтеза, повышение уровня белка в семенах, азота – в тканях растений	Tauseef et al., 2021b
MgO, биологический синтез (семена клубники) (100)	<i>M. incognita</i>	<i>In vitro</i>	Ингибирование вылупления, увеличение смертности J2, деформация кутикулы	Khan A.U. et al., 2022
Si, коммерческий продукт (Sigma-Aldrich, Deutschland) (5–15)	<i>M. incognita</i>	Свекла Баклажан	Ингибирование вылупления, гибель J2; стимулирование роста, усиление фотосинтеза, активация ферментов, связанных с защитой	Khan, Siddiqui, 2020; Khan M. et al., 2022
Si, коммерческий продукт (Sigma-Aldrich, Deutschland) (5–15)	<i>M. incognita</i>	Морковь	Ингибирование вылупления J2, снижение численности и плодовитости нематод в корнях	Ahmad, Siddiqui, 2021
Si, биологический синтез (<i>Fusarium oxysporum</i>) (45)	<i>M. incognita</i>	Баклажан	Ингибирование вылупления личинок, увеличение смертности J2	El-Ashry et al., 2022

Таблица 1. Окончание

Наночастицы (размер, нм)	Тестируемые нематоды	Тестируемые растения	Действие	Источник
Si, лазерная абляция (65.3)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение размеров, плодовитости нематод; снижение зараженности растений, возрастание уровня фотосинтетических пигментов, биогенных элементов, антиоксидантных ферментов	Udalova et al., 2020; Udalova, Zinovieva, 2022
TiO ₂ , коммерческий продукт (Sigma-Aldrich, Deutschland) (≤150)	<i>M. incognita</i>	Свекла Баклажан Морковь	Ингибирование вылупления, гибель J2; стимулирование роста, усиление фотосинтеза, активация ферментов, связанных с защитой	Ahamad, Siddiqui, 2021; Khan, Siddiqui, 2021a; Khan M. et al., 2022
Se, лазерная абляция (70)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование развития и плодовитости нематод; снижение зараженности, стимулирование роста и развития растений, повышение активности ингибиторов протеиназ — маркеров системной устойчивости растений	Udalova et al., 2018
Se, лазерная абляция (70)	<i>M. arenaria</i>	Томат	При обработке семян: увеличение сроков развития нематод в корнях, снижение количества галлов на корнях и размера самок; увеличение веса вегетативных органов растений, веса плодов	Baycheva et al., 2018
Se, зеленый синтез (50)	<i>Bursaphelenchus xylophilus</i>	Сосна	50%-ная смертность при концентрации 15.627 мг/л	Shang et al., 2022
Ni, лазерная абляция (≤100)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества галлов, снижение размеров и плодовитости нематод; увеличение показателей роста, вегетативной массы, повышение уровня хлоропластных пигментов, по сравнению с контролем	Удалова, Зиновьева, 2021
Гидроксипатит кальция Ca ₁₀ (PO) ₆ (OH) ₂ , химический метод (35.7)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование вылупления, гибель личинок J2 <i>in vitro</i> , падение плодовитости нематод; снижение зараженности растений, увеличение содержания азота, фосфора и кальция в корнях и листьях инвазированных растений	Alamri et al., 2022
Нанохитозан, химический метод (25–55)	<i>M. incognita</i>	Томат	Ингибирование вылупления, гибель личинок J2, падение плодовитости нематод; снижение зараженности растений	Alfy et al., 2020
Нанохитозан, химический метод (19.11–22.79)	<i>M. incognita</i>	Томат	Снижение количества инвазионных личинок J2 и снижение плодовитости нематод в корнях растений; увеличение показателей роста и вегетативной массы, возрастание активности ПО и ПФО	Khalil et al., 2022

Примечание: J2 — инвазионные личинки; ПО — пероксидаза; ПФО — полифенолоксидаза.

graminis, значительно снижает количество нематод, по сравнению с необработанными образцами (82% и 92% на 2-ой и 4-ый день после внесения препарата). Полевые испытания по оценке НЧ Ag, проведенные на бермудской траве Bermuda grass (*Cynodon dactylon* × *Cynodon transvaalensis*), зараженной *M. graminis*, выявили положительное влияние препарата в дозе 90.4 мг/м² на качество газона, а также снижение галлов на корнях, обследованных через два года после обработки трав НЧ Ag.

Химически синтезированные НЧ Ag также проявляют нематодцидные свойства в отношении *M. incognita* на томатах, не оказывая при этом неблагоприятного воздействия на параметры роста и развития самих растений. Концентрации НЧ Ag 200–1500 ppm снижают число личинок J2 и образование галлов на корнях, ингибируют численность популяции нематод (Taha, 2016).

О нематодцидных свойствах НЧ Ag в отношении *Meloidogyne graminicola*, паразитирующей на рисе, сообщает группа индийских ученых (Baronia et al., 2020) по результатам серии лабораторных и полевых экспериментов. В исследованиях также использованы НЧ Ag, полученные химическим методом. Проведенные исследования показали, что 100%-ная смертность личинок J2 наступает в воде через 12 ч при концентрации 0.1 мкг/мл, а в песке 100%-ная гибель — при концентрации в 200 раз большей — 2 мкг/мл при 24 ч инкубации, что объясняется адсорбцией НЧ Ag частицами песка, снижающей количество контактирующих с нематодами частиц. При выращивании риса в беспочвенной системе внесение НЧ Ag в концентрации 1 мкг/мл непосредственно в вазоны вызывает достоверное снижение числа галлов, по сравнению с контролем. Эффективная доза для уничтожения нематод в почве — на уровне 3 мкг/мл. При этом во всех экспериментах отмечено благоприятное влияние НЧ Ag на прорастание семян или рост растений (Baronia et al., 2020).

Химически синтезированные НЧ Ag проявляют также нематодцидную активность, протестированную на цистообразующей нематоде *Heterodera schachtii*. Результаты лабораторных испытаний показывают ингибирование эмбриогенеза и повышенную смертность личинок в опытах *in vitro*. Внесение в почву НЧ Ag в концентрации 100 мг/л снижает зараженность сахарной свеклы нематодами (Fadaei Tehrani, Fathi, 2020).

Большое количество работ о нематодцидных свойствах НЧ Ag выполнено на НЧ, полученных зеленым синтезом с помощью разнообразных биологических объектов.

При исследовании *in vitro* воздействия НЧ Ag, полученных из экстрактов крапивы *Urtica urens* (применялись полярные и неполярные растворители), на нематодцидную активность в отношении *M. incognita* (Nassar, 2016) показано, что частицы

наносеребра, полученные с помощью экстракта крапивы в петролейном эфире, показали более высокую активность в отношении нематоды (ЛД₅₀ для яиц и личинок J2 — 40.92 мг/л), по сравнению с коммерческим нематодцидом Rugby.

Аналогичные результаты, подтверждающие высокую нематодцидную активность, получены при тестировании НЧ Ag, синтезированных экстрактами из листьев *Artemisia judaica* (Soliman et al., 2017) и *Acalypha wilkesiana* (Heflish et al., 2021), плодов *Solanum nigrum* (Thiruvengkataswamy et al., 2022). Очень сильными нематодцидными свойствами обладают НЧ, синтезированные водным экстрактом корня *Glycyrrhiza glabra*: 100%-ная смертность личинок J2 наблюдается после 12 ч обработки при концентрации 6 ppm (Rani K. et al., 2022). Эксперименты с флуоресцентными красителями позволяют обнаружить локализацию НЧ при прямом воздействии в основном в области кишечника нематоды.

Проведенный сравнительный анализ нематодцидной активности биосинтезированных НЧ Ag с коммерческим нематодцидом и с химически синтезированными НЧ Ag выявил преимущество “зеленых” НЧ, поскольку они демонстрируют более низкий ЛД₅₀, более высокую смертность и нанотоксический эффект в отношении *M. incognita* (Rani K. et al., 2022).

Многочисленные данные свидетельствуют, что обработка растений НЧ Ag существенно сокращает популяцию нематод и при этом улучшает параметры роста растений. Так, например, показано, что обработка 15-дневных растений томатов препаратом НЧ Ag (зеленый синтез корневищем имбиря) в качестве потенциального нематодцида, влияющего на *M. incognita*, улучшает рост растений и снижает инвазию растений нематодами, по сравнению с нитратом серебра AgNO₃ и контролем (вода). Наибольшая эффективность (прирост вегетативной массы, снижение количества галлов на корнях и яиц в оотеках самок) наблюдается при обработке растений 1 мМ раствором препарата НЧ Ag (El-Deen, El-Deeb, 2018).

Аналогичные данные получены на растениях томата при тестировании НЧ Ag, синтезированных соком *Euphorbia tirucalli* (Kalaiselvi et al., 2019).

НЧ Ag, синтезированные водными экстрактами коры *Ficus mucoso* в качестве восстановителя, при тестировании на нематодцидную активность в отношении *M. incognita* на арахисе показали, что прикорневая обработка растений увеличивает вегетативный рост и массу плодов и снижает зараженность растений нематодами (Fabiya, Olatunji, 2018).

Недавно опубликованы данные комплексного исследования нематодцидных свойств НЧ Ag, синтезированных экстрактом *Cassia fistula*, в отношении галловой нематоды *M. incognita* (Danish et al., 2022). В этом исследовании, кроме данных о не-

матицидном эффекте НЧ Ag *in vitro* (низкий процент вылупления личинок J2, их смертность при эффективной концентрации 400 мг/мл), приводятся данные о физиологическом состоянии инвазированных растений (длина корней и побегов, свежая и сухая биомасса, содержание хлорофилла, содержание ликопина и антиоксидантных ферментов) при обработке их НЧ. Это позволяет оценить потенциальную возможность применения НЧ Ag для борьбы с галловой нематодой при внесении в почву (100 мг/кг) без ущерба для растения.

Вызывают определенный интерес работы о нематических свойствах НЧ Ag, полученных зеленым синтезом с помощью водорослей, в отношении галловых нематод. В доступной нам литературе оказалось 4 работы, в которых обсуждается нематический эффект НЧ Ag, синтезированных с их помощью (Abdellatif et al., 2016; Ghareeb et al., 2020a, 2020b, 2022). Во всех работах отмечается, что обработка растений НЧ Ag, синтезированных водорослями, существенно сокращает популяцию нематод, улучшает параметры роста растений и повышает их устойчивость к заражению нематодами, а нематический эффект сравним с действием коммерческих нематодов. В частности, на баклажанах показано (Abdellatif et al., 2016), что НЧ Ag, синтезированные водорослями *Ulva lactuca* и *Turbinaria turbinata*, обладают эффективным действием на *Meloidogyne javanica*. Обработка растений снижает численность личинок J2 *M. javanica* в почве на 69.44%, количество самок в корнях — на 84.51%, что сопоставимо с обработкой нематодом Видат, и в то же время не токсична для растений баклажана (Abdellatif et al., 2016).

Исследования нематической активности НЧ Ag, синтезированных пресноводной водорослью *Cladophora glomerata* и морской водорослью *Ulva fasciata*, проведенные на *M. incognita*, показали, что их ингибирующее действие на вылупление яиц и увеличение смертности личинок J2 (до 100% в зависимости от концентрации) превосходит химический нематод Nemaflow 40% (Ghareeb et al., 2020a). Кроме этого, при исследовании реакции растений на обработку НЧ Ag обнаружена повышенная активность экспрессии защитного гена, амплифицированного из инфицированных растений томатов, по сравнению и с контрольными, и с растениями, обработанными Nemaflow 40%.

Исследования нематической активности синтезированных *C. glomerata* НЧ Ag в отношении галловой нематоды *M. javanica* на томатах (Ghareeb et al., 2020b) также выявили нематическую активность, превосходящую коммерческий нематод Rugby, что проявляется в более низком проценте вылупления из яиц и в высокой смертности личинок J2, в значительном снижении количества галлов, самок и личинок нематод в корнях растений. Вес вегетативной массы и длина

корней томатов при обработке биосинтезированными НЧ Ag имеют достоверное увеличение, по сравнению и с контролем, и с обработкой нематодом Rugby 60. При этом рост уровня экспрессии фенилаланин-аммиакализы (ФАЛ), полифенолоксидазы (ПФО) и пероксидазы (ПО), свидетельствует о повышении защитного потенциала инвазированных растений, в сравнении с контрольными необработанными растениями. Эти данные доказывают, что синтезированные с помощью *C. glomerata* НЧ Ag могут быть использованы в качестве мощных нематодов против *M. javanica*, которые стимулируют иммунную систему растений при нематодной инвазии.

Такое же сильное нематическое действие (снижение количества галлов на корнях, яйцевых мешков на корень и яиц в оотеках), наряду с улучшением параметров роста и развития растений, выявлено на томатах, инвазированных *M. incognita*, у НЧ Ag, синтезированных экстрактами двух морских водорослей *Colpomenia sinuosa* и *Corallina mediterranea* (Ghareeb et al., 2022). Нематическая активность выявлена у обоих видов НЧ, однако НЧ, синтезированные бурой водорослью *C. sinuosa*, обладают большей активностью, превосходящей по эффективности нематод Nemaflow 400 ЕС. Здесь следует отметить следующее: при обсуждении эффективности НЧ Ag авторы акцентируют внимание на биологически активных соединениях, которые содержатся в организмах, используемых для зеленого синтеза (Ghareeb et al., 2020b). В случае сравнения нематической активности НЧ Ag, синтезированных экстрактами двух морских водорослей *C. sinuosa* и *C. mediterranea*, большая активность НЧ Ag, синтезированных *C. sinuosa*, по видимому, связана с высокой нематической активностью самого экстракта *C. sinuosa*. При его анализе обнаружено наличие биологически активных компонентов, среди которых имеются соединения с бактерицидной и нематической активностью, что, возможно, и определяет повышенную нематическую активность НЧ Ag, синтезированных с экстрактом этой водоросли (Ghareeb et al., 2022).

Неодинаковая степень нематической активности НЧ Ag, синтезированных экстрактами различных растений, показана при исследовании действия НЧ Ag, полученных экстрактами листьев растений *Conyza dioscoridis*, *Melia azedarach* и *Moringa oleifera* на *M. incognita*, выделенную из корней баклажана (Abbassy et al., 2017). Выявлено, что НЧ Ag, полученные с помощью *C. dioscoridis*, обладают наибольшей нематической активностью по отношению к личинкам J2 и яйцам *M. incognita*, сходной с эталонным нематодом Rugby. При этом установлено, что нематическая активность НЧ связана с присутствием вторичных метаболитов в экстрактах листьев, используемых при их синтезе, состав которых зависит от вида экстрагента. Нематические концентрации экстрактов,

использованных (Abbassy et al., 2017) для синтеза НЧ Ag, приводившие к 50%-ной гибели нематод, варьируют от 186 мкг/мл (экстракт эфирных масел из *C. dioscoridis*) до 408.7 мкг/мл (водный экстракт *M. oleifera*).

НЧ Ag могут иметь неодинаковую степень нематотоксичности по отношению к паразитическим нематодам разных таксономических групп. Это продемонстрировано (Shoaib et al., 2022) при испытании НЧ Ag, синтезированных экстрактами листьев растений *Curcuma comosa*, *Cycas circinalis* и *Crotalaria juncea* на трех видах нематод *M. incognita*, *Pratylenchus penetrans*, *Tylenchulus semipenetrans*. Тестирование нематотоксической активности *in vitro* по показателям смертности личинок J2, вылупления личинок из яиц, по морфологическим изменениям и нарушениям в ДНК показывает, что *M. incognita* более уязвима к действию всех НЧ Ag независимо от вида растения, участвующего в синтезе НЧ. Наиболее сильными нематотоксическими свойствами обладают НЧ, синтезированные экстрактом *C. comosa*, за ним следуют *C. juncea* и *C. circinalis*. Эти эффекты усиливаются пропорционально концентрации и времени воздействия. Обработанные личинки J2 и яйца имеют некоторые визуальные изменения. Незначительные нарушения ДНК у личинок нематод обнаружены при воздействии всех НЧ, при этом степень воздействия на ДНК личинок соответствует степени нематотоксической активности протестированных НЧ Ag.

В ряде работ сообщается о нематотоксической активности биосинтезированных НЧ Ag, где в качестве восстановителей выступают биополимеры (табл. 1). В частности, в вышеуказанной работе (Shoaib et al., 2022) приведены данные о значительной нематотоксической активности НЧ Ag, синтезированных хитозаном, сопоставимой с активностями НЧ, синтезированных экстрактами *C. comosa* и *C. juncea*.

В других исследованиях нематотоксических свойств НЧ Ag, при синтезе которых в качестве восстановителей использованы биополимеры, показано, что воздействие 0.0005 мкг НЧ Ag, синтезированных хитозаном, вызывает смертность личинок J2 *M. incognita* — 100% нематод становились неактивными в течение 48 ч (Bernard et al., 2019).

Нематотоксический эффект НЧ Ag, созданных при участии другого полимера — микрокристаллической целлюлозы, показан на личинках *M. incognita* — концентрация 20–40 ppm влияла на вылупление и выживаемость личинок J2 (Fouda et al., 2020).

Интересно отметить, что и НЧ Ag, синтезированные с использованием с/х отходов: рисовой шелухи, кукурузных початков, отходов сорго и др., состоящих в основном из целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина, проявляют нематотоксические свойства (ингибирование вылупления личинок J2, потеря подвижности и смертность инвазионных личи-

нок), протестированные *in vitro* на *Heterodera sacchari* (Fabiyy et al., 2020) и *M. javanica* (Fabiyy et al., 2021) (табл. 1).

Нематотоксические свойства проявляют также биосинтезированные НЧ Ag, где в качестве восстановителей выступают цианобактерии *Nostoc* sp. (Hamed et al., 2019). При концентрации НЧ Ag 2.4 мл/л через 24 ч личинки J2 *M. javanica* становятся неподвижными. Внесение таких НЧ Ag в почву под зараженные нематодами растения фасоли значительно снижает количество галлов на корнях и численность нематод в почве, в сравнении с контролем (более чем на 80%). Доза 3 мл/кг почвы показывает статистически сопоставимые результаты с действием химического нематотицида Видат, но с лучшими параметрами развития растений фасоли (Hamed et al., 2019).

Сообщается (El-Batal et al., 2019) о нематотоксических свойствах композитных НЧ AgB, синтезированных полимером поливинилпирролидоном. НЧ AgB обнаруживают дозозависимую эффективность в отношении нематоды *M. incognita* в опытах *in vitro* и *in vivo* (смертность личинок J2 — на уровне 74.20%, снижение количества корневых галлов и яиц в оотеках самок).

Наночастицы меди (Cu)

Первое сообщение о нематотоксическом действии НЧ Cu, протестированных на нематоде *Xiphinema index*, паразитирующей на винограде, опубликовано в 2014 г. (Daragó, 2014).

В дальнейших исследованиях, проведенных *in vitro* на галловой нематоде *M. incognita*, получены данные о нематотоксических свойствах НЧ Cu и об их влиянии на инвазированные нематодами растения (табл. 1).

Показано, что НЧ Cu, синтезированные химическим методом, проявляют токсичность в отношении личинок J2, которая возрастает пропорционально концентрации НЧ в пробе, а концентрация 0.2 г/л достаточна для 100%-ной гибели личинок J2 *M. incognita* (Mohamed et al., 2019).

Также сообщается об ингибировании личинок J2 этой нематоды НЧ Cu, полученными зеленым синтезом с использованием экстракта из стеблей *Orobanchae aegyptiaca*, в концентрациях 50, 100, 200, 400 и 800 мкг/мл, токсический эффект которых возрастает в зависимости от времени экспозиции (Akhter et al., 2020).

Значительный нематотоксический эффект биосинтезированных НЧ CuO наблюдается при тестировании на *M. incognita* в опытах *in vitro* и *in planta* (Tauseef et al., 2021a): НЧ CuO в концентрации 200 ppm вызывают гибель личинок J2, при этом происходит деформация кутикулы. Обработка семян перед посадкой НЧ CuO в концентрации 100 ppm снижает зараженность корней вигны нематодами

(уменьшается число галлов на корнях и количество нематод в почве). Эта же концентрация НЧ CuO оказывает положительное влияние на характеристики роста и развития растений и на ряд физиологических показателей — на содержание хлорофилла и каротиноидов, а также на количество белка в образовавшихся семенах.

Аналогичные данные получены при исследовании НЧ CuO, синтезированных экстрактом листьев *Jatropha curcas* (Khan A. et al., 2022). Максимальный нематодцидный эффект при испытании *in vitro* на личинках J2 *M. incognita* установлен при концентрации 200 ppm. При такой концентрации НЧ CuO наблюдается минимальное вылупление личинок J2 из яиц и максимальная смертность при 24-часовом воздействии.

Результаты эксперимента *in planta*, проведенные на растениях нута, показывают, что внесение в почву 10 мл НЧ CuO в концентрации 200 ppm вызывает снижение зараженности растений, популяции личинок в почве, по сравнению с контролем (без обработки), и значительно увеличивает значения ряда показателей: длины стебля, веса растения и количества стручков/растений, а также содержания хлорофилла и каротиноидов (Khan A. et al., 2022).

Несомненный интерес вызывает работа о НЧ сложного состава, в который входят два элемента — медь и железо (Gkanatsiou et al., 2019). Проведенное сравнительное тестирование нематодцидной активности НЧ Cu, CuFe и CuFeO₂ на личинках J2 *M. incognita* и *M. javanica* выявило самую высокую нематодцидную активность у НЧ CuFe. Эти НЧ вызывают 100%-ный паралич у обоих видов галловых нематод через 72 ч воздействия при концентрации 18 мкг/мл (75 и 73 мкг/мл соответственно для НЧ Cu и НЧ CuFeO₂). В опытах *in planta* все три протестированные композиции показывают нематодцидную активность, но НЧ CuFe оказываются наиболее эффективными. Действенные концентрации для подавления развития нематод — 0.03, 0.05 и 0.2 мкг/г почвы соответственно для НЧ CuFe, Cu и CuFeO₂. Обработка растений томатов исследуемыми наночастицами не только не оказывает фитотоксического воздействия, но и НЧ CuFe значительно увеличивают массу свежих побегов и корней, что, несомненно, важно для нематодцидных препаратов.

Недавно представлены данные о нематодцидной активности НЧ меди с покрытием полиэтиленгликолем (НЧ Cu@PEG) и НЧ оксида цинка, легированных медью (Cu-легированные НЧ ZnO@DEG, полученные методом сольвотермального синтеза) с покрытием диэтиленгликолем. Эти покрытия способствуют распространению НЧ по тканям (табл. 1). Оба препарата вызывают паралич личинок J2 нематод *M. javanica* дозозависимым образом. Cu-легированные НЧ ZnO@DEG более эффектив-

ны в отношении *M. javanica* — ЛД₅₀ 2.60 мкг/мл, чем НЧ Cu@PEG — ЛД₅₀ 25 мкг/мл, что, по-видимому, объясняется воздействием на нематод как Cu, так и Zn, присутствующих в препарате. Опрыскивание растений салата *Lactuca sativa* вышеуказанными препаратами вызывает сокращение галлов на корнях и популяции *M. javanica* более чем в 3 раза, по сравнению с контролем. Обработка инвазированных нематодой растений салата обеими типами НЧ увеличивает фотосинтетическое показатели листьев более чем в 2 раза, а также показатели антиоксидантной активности и содержание фенольных соединений в тканях листьев салата, по сравнению с контролем (Tryfon et al., 2022).

Наночастицы цинка (Zn)

Действие НЧ ZnO на фитопаразитических нематод обсуждается в нескольких публикациях (табл. 1). Нематодцидная активность НЧ ZnO протестирована на *M. incognita* в опытах *in vitro* и *in planta*. Показано, что НЧ ZnO (коммерческий продукт Sigma-Aldrich, Deutschland) в концентрации 200 мг/л ингибируют вылупление (более 95%) и вызывают гибель личинок J2 при экспозиции 48 ч при прямом воздействии (Khan, Siddiqui, 2021b). Опрыскивание инвазированных *M. incognita* растений НЧ ZnO в концентрации 0.1 мг/мл (коммерческий продукт Sigma-Aldrich) снижает зараженность растений (число галлов на корнях) и показатели размножения нематод, способствует усилению роста растений чечевицы, моркови и свеклы (Siddiqui et al., 2018; Ahamad, Siddiqui, 2021; Khan, Siddiqui, 2021b).

Нематодцидные свойства демонстрируют *in vitro* НЧ ZnO (коммерческий продукт компании NanoTech Egypt): концентрация 1000 ppm при экспозиции 72 ч вызывает 100%-ную гибель личинок J2 (Khalil et al., 2018). Обработка зараженных нематодой растений томатов НЧ ZnO в этой же концентрации значительно снижает количество и галлов на корнях, и половозрелых самок, при этом показатели развития корневой и вегетативной системы растений лучше, чем у зараженного необработанного контроля. Обработка НЧ ZnO инвазированных растений томатов значительно увеличивает активность ПФО, ПО и содержание общих фенолов в корнях томата, по сравнению с контролем (Khalil et al., 2018).

Аналогичную эффективность показывают НЧ ZnO, синтезированные с водорослями, на галловой нематоды *M. incognita* в условиях *in vitro* (высокая смертность личинок J2 при обработке НЧ) и *in planta* (ингибирование развития в корнях банана, снижение репродуктивного потенциала). Сканирующая электронная микроскопия показывает скопление НЧ ZnO на теле личинок нематоды J2 при прямом воздействии (El-Ansary et al., 2022).

Высокую нематодцидную активность проявляют также НЧ ZnO, биосинтезированные с актинобактериями *Streptomyces plicatus* штамм МК-104. При концентрации НЧ 100 мкг/мл высокий процент смертности личинок (96.7%) отмечен через 72 ч, при этом кутикула нематод деформирована. Обработка растений *Vicia faba* НЧ ZnO не оказывает ингибирующего действия на их рост и развитие (Kalaba et al., 2021).

Представленные данные о влиянии НЧ ZnO демонстрируют возможность их применения в качестве эффективных нематодцидов.

Наночастицы золота (Au)

Нематодцидные свойства НЧ Au, синтезированных *Bacillus licheniformis* GPI-2, установлены на *M. incognita*. Содержание личинок в коллоидном растворе с 400 мкл НЧ Au приводит к их 100%-ной гибели через 3 ч. Опрыскивание листьев растений томатов НЧ Au снижает зараженность корней *M. incognita* и оказывает положительное влияние на показатели роста и развития растений (Thakur et al., 2018). Обсуждается перспективность применения НЧ Au для борьбы с нематодой *Bursaphelenchus xylophilus*, вызывающей вилт хвойных пород, связанный с ассоциированными с ним симбиотическими бактериями. В проведенном исследовании (Davids et al., 2021) показано, что НЧ Au (2–25 нм), синтезированные экстрактом листьев или стеблей *Parkia biglobosa*, подавляют рост симбиотических бактерий из *B. xylophilus* (*Pseudomonas syringae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus anthracis*), тем самым предотвращая распространение и повреждение сосновой древесины. Это показывает целесообразность включения НЧ Au в разработку пестицидов для борьбы с этими нематодами.

Наночастицы магния (Mg)

Публикаций о пестицидной эффективности НЧ MgO немного. Информация об их исследовании в отношении *M. incognita* в условиях *in vitro* и *in planta* представлена в двух статьях.

Показано *in vitro*, что биологически синтезированные с помощью семян клубники НЧ MgO со средним размером 100 нм в концентрации 100 мкг/мл вызывают гибель нематод J2, ингибируют вылупление личинок, а также провоцируют деформацию кутикулы (Khan A.U. et al., 2022).

Аналогичные результаты обнаружены для НЧ MgO, синтезированных химическим методом. При обработке личинок J2 *M. incognita* НЧ MgO в концентрации 50 и 100 ppm также наблюдается деформация кутикулы. Обработка инвазированных растений вигны НЧ MgO в концентрациях 100 ppm различными методами приводит к снижению плодовитости нематод, уменьшению ко-

личества и размера галлов, а также к усиленному росту растений, повышенному содержанию хлорофилла, каротиноидов, белка семян, азота в корнях и побегах, по сравнению с контролем. Таким образом, НЧ MgO играют двойную роль: как нематодцидный агент и как стимулятор роста (Tauseef et al., 2021b).

Наночастицы титана (Ti)

Впервые нематодцидная активность НЧ оксида титана (TiO₂) в отношении галловой нематоды *M. incognita* обнаружена в 2013 г. (Ardakani, 2013). В настоящее время вся имеющаяся информация о нематодцидных свойствах НЧ TiO₂ представлена в публикациях индийских ученых. В опытах *in vitro* установлено, что НЧ TiO₂ (коммерческий продукт) в концентрации 20 мг/л ингибируют вылупление личинок *M. incognita* из яиц, при экспозиции 48 ч смертность личинок J2 составляет 45.0% (Khan M. et al., 2022). В экспериментах *in planta* внекорневое опрыскивание НЧ TiO₂ стимулирует рост растений, активность защитных ферментов, фотосинтетических пигментов и повышает устойчивость к нематоду (снижение числа галлов на корнях и интенсивности размножения нематод). Электронно-микроскопическое исследование показывает скопление НЧ на кутикуле нематод и в тканях растений (Ahamad, Siddiqui, 2021; Khan, Siddiqui, 2021a; Khan M. et al., 2022).

Наночастицы никеля (Ni)

Сообщается (Удалова, Зиновьева, 2021) о действии НЧ Ni на галловые нематоды в растениях томатов. Внекорневая обработка растений НЧ Ni, полученными лазерной абляцией (0.1 мг/л), снижает зараженность растений, ингибирует морфологические показатели нематод и стабилизирует фотосинтетические и ростовые процессы в растениях томатов, поврежденных галловой нематодой.

Наночастицы кремния (Si)

Исследования НЧ Si в качестве препарата для защиты растений от паразитических нематод многочисленны (табл. 1). В опытах *in vitro* установлено, что НЧ Si (коммерческий препарат), синтезированные с *Fusarium oxysporum*, в концентрациях 100 и 200 ppm значительно ингибируют вылупление личинок *M. incognita* и вызывают их гибель (до 98.50% через 72 ч). Флуоресцентное микроскопирование выявляет в личинках присутствие НЧ Si (Ahamad, Siddiqui, 2021; El-Ashry et al., 2022). Аналогичные данные получены и при исследовании нематодцидных свойств НЧ SiO₂ (Khan M. et al., 2022).

В ряде статей отмечено благоприятное действие НЧ Si или SiO_2 при внекорневой обработке на показатели роста, развития и физиологическое состояние (фотосинтетические характеристики, содержание биогенных элементов, активность антиоксидантных ферментов) растений свеклы, моркови, баклажана, томатов и ингибирующее влияние НЧ на нематод, паразитирующих в корнях (Khan, Siddiqui, 2020; Udalova et al., 2020; Khan M. et al., 2022; Udalova, Zinovieva, 2022). В частности, при обработке моркови НЧ SiO_2 в концентрации 0.10 мг/мл популяция нематод снижается на 40%, а количество галлов уменьшается на 30%, по сравнению с контролем (Ahmad, Siddiqui, 2021).

Выявлено, что НЧ Si могут повысить эффективность синтетических нематодицидов и облегчить их доставку. Так, обработка растений баклажана комбинацией НЧ Si (100 ppm) с половинной рекомендуемой дозы коммерческих нематодицидов (Femax 40% EC, Fosthiazate 10% WG и Krenkel 75% EC) более эффективна, чем обработка растений рекомендованной дозой нематодицидов (El-Ashry et al., 2022).

Наночастицы селена (Se)

Информация о смягчении негативного воздействия биогенных и абиогенных стресс-факторов при обработке растений НЧ Se свидетельствует о потенциале их применения при возделывании с/х культур (Zohra et al., 2021). При исследовании действия НЧ Se, полученных методом лазерной абляции, на *M. incognita* и *M. arenaria* в опытах *in planta* показано, что экзогенная обработка растений НЧ Se (0.34 мкг/мл и 0.68 мкг/мл соответственно) ингибирует морфофизиологические параметры паразитов в корнях (продолжительность развития, размеры, плодовитость), снижает зараженность корней нематодами, стимулирует процессы роста и развития растений, активность ингибиторов протеиназ, а также экспрессирует активность гена *PR-6* — маркера системной устойчивости растений (Baycheva et al., 2018; Udalova et al., 2018).

Биосинтезированные НЧ Se с покрытием хитозаном (SeNPs@CS) размером около 50 нм при концентрации 15.627 мг/л провоцируют 50%-ную гибель сосновой нематоды *B. xylophilus*. Конфокальная и просвечивающая электронная микроскопия демонстрируют проникновение НЧ в организм *B. xylophilus* (Shang et al., 2022).

Наночастицы хитозана

В настоящее время большое внимание уделяется изучению свойств нанохитозана (НХ), обеспечивающего защиту с/х культур от болезнетворных микроорганизмов и от различных стрессов.

Нематицидная активность НХ протестирована на галловой нематоды *M. incognita*. НХ, полученный методом ионного гелеобразования из коммерческого хитозана Sigma Chemical Co., USA, степень деацетилирования 85%, молекулярная масса 220 кДа, концентрация 500–2000 ppm, проявляет токсичность, вызывая гибель личинок J2 *M. incognita* и ингибирование их вылупления. Смертность возрастает с увеличением экспозиции и при концентрации 2000 ppm составляет 51.2, 69.6, 72.2 и 97.5% через 12, 24, 48 и 72 ч соответственно. Обработка растений томата НХ снижает зараженность растений (число галлов на корнях), ингибирует плодовитость нематод (число яиц в оотеках самок) более чем на 90%, по сравнению с этими индикаторами устойчивости у необработанных растений, при этом показатели роста и развития инвазированных растений либо на уровне, либо превосходят таковые у здоровых неинвазированных растений (Alfy et al., 2020).

Эти данные нашли подтверждение в исследованиях нематицидного потенциала НХ, полученного также из коммерческого хитозана ChitoLytic, Canada, степень деацетилирования 88.3% (Khalil et al., 2022). Внесение раствора препарата в почву или опрыскивание растений (0.225 г НХ на 150 мл дистиллированной воды, смешанной с 0.1% ледяной уксусной кислоты) подавляет более чем в 2 раза количество инвазионных личинок и снижает плодовитость нематод в корнях растений. Высота стебля и масса инвазированного растения при внесении НХ в почву и при внекорневом опрыскивании заметно увеличены, по сравнению с контролем. Отмечено также возрастание биохимических показателей устойчивости — активности ПФО и ПО на 20-й день после инвазии в обработанных растениях, по сравнению с контролем. НХ эффективен и в случае поражения томатов двумя патогенами — нематодой *M. incognita* и вирусом табачной мозаики (TMV).

Наночастицы гидроксиапатита кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO})_6(\text{OH})_2$)

НЧ гидроксиапатита (ГАП) обладают превосходной биосовместимостью, биоактивностью, высокой структурной стабильностью, адсорбционной способностью и на данный момент рассматриваются в качестве носителя фосфорного удобрения (Marchiol et al., 2019). При тестировании *in vitro* влияния НЧ ГАП, полученных методом осаждения, на галловую нематоду *M. incognita* констатируется увеличение смертности личинок J2 и снижения процента их вылупления из яиц, по сравнению с контролем. Через 72 ч при концентрации 200 ppm наблюдается 100%-ная гибель личинок нематоды. При обработке растений томатов НЧ ГАП в этой же концентрации показатели зараженности растений, а также морфофизиологиче-

ские и популяционные характеристики нематод (количество галлов, общее число нематод, которые внедрились в растения, их численность в почве, количество половозрелых самок, количество яиц в оотеке, конечная популяция) значительно снижены у обработанных растений, по сравнению с зараженными растениями без обработки. Применение НЧ ГАП увеличивает сухой вес растений (на 40.46%), содержание фосфора в корнях и листьях растений (на 62.30% и 48.90% соответственно), кальция — в корнях и листьях растений (на 43.90% и 41.70% соответственно), по сравнению с контролем (Alamri et al., 2022). Таким образом, НЧ ГАП можно рассматривать в качестве препарата, обладающего ростостимулирующими и нематотическими свойствами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕМАТОЦИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Во всех проанализированных работах, посвященных исследованию действия НЧ на фитопаразитических нематод *in vitro*, отмечается их токсичность при определенных концентрациях и времени воздействия, которая оценивается на физиологическом уровне (вылупление личинок из яиц, потеря их подвижности, повреждения кутикулы и смертность инвазионных личинок J2). Во многих публикациях также отмечается влияние НЧ на морфофизиологические показатели нематод (размеры и плодовитость) при обработке инвазированных растений (табл. 1).

Для оценки действия НЧ в настоящее время в качестве полноценного модельного организма используется свободноживущая нематода *Caenorhabditis elegans* (Gonzalez-Moragas et al., 2015; Wu et al., 2019; Li et al., 2021). Эта нематода может выступать и как модельный, и как тест-объект при исследовании различных физиологических реакций у фитопаразитических нематод (Costa et al., 2007; Shivakumara et al., 2019). Известно, что гены, участвующие в основных процессах развития и регуляторных процессах у *C. elegans*: гены ядерных рецепторов, рецепторных киназ, нейропептидных белков, G-белков и гены, обуславливающие пол у нематод, — присутствуют и в геноме фитопаразитической нематоды *M. incognita*, хотя и имеют ряд отличий, связанных в основном с особенностями различных образов жизни (McCarter et al., 2003; Danchin, Perfus-Barbeoch, 2009). Функциональный анализ транскриптомов *M. incognita* и *C. elegans* определяет множество гомологичных генов, играющих ключевую и регуляторную роль в реакциях на действие различных факторов (Shivakumara et al., 2019; Li et al., 2022), в том числе и при стрессовых реакциях (Gillet et al., 2017; Zhao et al., 2022). Поэтому результаты исследований, полученные на свободноживущей нематоды *C. elegans*, во многих случаях могут быть экс-

траполированы на нематод-паразитов растений, несмотря на ряд морфофизиологических особенностей и различий жизненных циклов.

Исследование механизма действия НЧ на *C. elegans* показало системную токсичность НЧ металлов, неметаллов, их оксидов и других наноматериалов, которые воздействуют на нервную (нейротоксичность), пищеварительную, иммунную и репродуктивную системы, а также их цитотоксичность, приводящую к повреждению нейронов, половых клеток, клеток кишечника и т.д. На молекулярном уровне они в основном индуцируют дисрегуляцию экспрессии генов и контролируют молекулярные сигнальные пути с получением токсических эффектов. Общие токсические эффекты и конкретные токсические механизмы НЧ различаются главным образом вследствие особых физико-химических свойств материалов. В целом, в настоящее время в качестве основного механизма клеточной и молекулярной токсичности НЧ, включая генотоксичность, выделяют развивающийся в присутствии НЧ окислительный стресс (Wu et al., 2019; Li et al., 2021). Накопление активных форм кислорода (АФК) влечет за собой летальные и сублетальные эффекты (различные нарушения развития, уменьшение продолжительности жизни, снижение размера тела, нарушение двигательного поведения, работы кишечника, репродуктивной функции) и изменения нескольких сигнальных путей. Одновременно снижаются уровень экспрессии генов и содержание антиоксидантных белков, нарастают повреждения ДНК, падает содержание и уровень экспрессии структурных белков (например, миелин в клетках миелиновых оболочек) и регуляторов развития (например, нейронального). Возрастают уровни экспрессии регуляторов апоптоза. Функциональный геномный анализ показал, что ключевую роль в реакциях на окислительный стресс у *C. elegans* играют факторы транскрипции DAF-16 и SKN-1. Сравнительная геномика *C. elegans* и фитопаразитических нематод, а также последовательности транскриптома показывают, что ортологи генов *Daf-16* и *Skn-1* от *C. elegans* также присутствуют у *M. incognita* (Gillet et al., 2017) и выполняют аналогичные функции (Basso et al., 2020). DAF-16 и SKN-1 — древние транскрипционные факторы, сохраненные во всем животном мире, играющие важную роль в развитии нематод и в адаптации к окружающей среде. Эти факторы транскрипции, являясь центральными регуляторами клеточного гомеостаза, отвечают за модуляцию множества генов, которые кодируют многочисленные семейства белков, участвующих в регуляции антиоксидантных и детоксикационных путей и иммунной функции. DAF-16 и SKN-1 при нормальных физиологических условиях локализованы в цитоплазме, а при стрессовом воздействии экспортируются в ядро и активируют экспрессию

функциональных генов, участвующих в антиоксидантном пути, путях детоксикации и разворачивания иммунных реакций (СОД, каталазы, шаперонов и др.), тем самым защищая организм от АФК и внешних токсинов и увеличивая толерантность организма к стрессу. Показано, что у *C. elegans* окислительный стресс — важный механизм репродуктивной токсичности НЧ Ag, а сигнальный путь PMK-1 p38 MAPK играет важную роль в ответе на окислительный стресс. При этом накопление АФК при окислительном стрессе, вызванном НЧ Ag, активизирует внутриклеточный сигнальный путь, содержащий митоген-активируемую протеинкиназу (PMK-1 p38 MAPK), повышает экспрессию фактора SKN-1 и глутатион-S-трансферазы (GST), а также приводит к снижению репродуктивного потенциала у *C. elegans* (Lim et al., 2012). p38 MAP-киназа (PMK-1) признана главным регулятором врожденного иммунитета, который защищает нематод от токсичности НЧ.

В недавних работах, посвященных действию НЧ на *M. incognita* и имевших целью получить представление о механизмах действия, лежащих в основе влияния НЧ на модуляцию жизнедеятельности и стресса у фитопаразитических нематод, проведена оценка экспрессии некоторых генов (Elarabi et al., 2022; Rani K. et al., 2022). Установлено действие НЧ Ag на экспрессию целевых генов *skn-1*, *mev-1*, *sod-3*, *dhs-23*, *cyp-450*, *xpa*, *cpr-1*, *gst-n* и *ugt*, участвующих в окислительном стрессе и восстановлении повреждений ДНК. Повышение экспрессии генов *gst-n*, *ugt* и *cpr-1*, реагирующих на окислительный стресс у *M. incognita*, показывает, что АФК поглощаются глутатионтрансферазой (GST), глюкуронилтрансферазой и пептидазой соответственно, в ответ на окислительный стресс, вызванный НЧ Ag. Гены *mev-1*, *sod-3*, *dhs-23* и *cyp-450* демонстрируют повышенную экспрессию во время окислительного стресса. Увеличение экспрессии генов *sod-3* и *dhs-23* у личинок, обработанных НЧ Ag, свидетельствует об усиленном поглощении супероксидных радикалов и об усилении активности редуктазы и дегидрогеназы. Белок, кодируемый геном *xpa-1*, напрямую взаимодействует с субстратами ДНК, а также с белками, участвующими в распознавании поврежденного при синтезе ДНК (Rani K. et al., 2022).

В другой работе (Elarabi et al., 2022) приводятся данные о влиянии НЧ Ag и НЧ ZnO на экспрессию группы основных генов, связанных с различными физиологическими процессами у фитопаразитических нематод. В их число вошли гены, способствующие проникновению паразита в клетку: гены паразитизма — *Xyl-1*, *msh-20*, *16D10*, нейропептидный ген *Ace-2*, ген экспансин-подобных протеинов *MAP-1* и ген окислительного стресса *GSTS-1*. Анализ экспрессии генов выявляет дозозависимое подавление генов *Xyl-1*, *16D10* и *msh-20*, которые кодируют соединения, способствующие

проникновению нематоды в растительную ткань, гена *Ace-2*, кодирующего ацетилхолинэстеразу 2, которая имеет решающее значение для питания, размножения и регуляции локомоторной функции нематод (Duguet et al., 2016). Ген реакции на окислительный стресс *GSTS-1* проявляет активацию при всех концентрациях НЧ Ag и ZnO. Эти результаты согласуются с полученными ранее данными о механизме действия НЧ Ag на *C. elegans* (Lim et al., 2012).

Кроме прямого токсического действия, НЧ могут выполнять роль элиситоров (индукторов), активизирующих системную приобретенную устойчивость в ответ на инвазию нематодами. В некоторых работах о влиянии НЧ на зараженные нематодами растения, наряду с данными о благоприятном влиянии их на физиолого-биохимические показатели растений, приводится информация о повышении устойчивости растений: о снижении зараженности (уменьшении численности популяции) и об ингибировании морфофизиологических показателей нематод (плодовитость, размеры) (табл. 1).

Данные о молекулярных механизмах такой устойчивости обсуждались только в отношении НЧ Si (Зиновьева и др., 2022; Yu et al., 2022). Обработка НЧ Si изменяет активность генов защитных белков (PR-белков), связанных с салицилзависимым сигналингом (*PR1*, *PR2*, *PR5*), и гена *PAL*, при этом взаимоотношения между растением и паразитом смещаются в сторону повышения устойчивости растения к нематодам.

НАНОНЕМАТИЦИДЫ

Для борьбы с паразитическими нематодами растений в последнее десятилетие разрабатываются нанопестициды, которые обладают более высокой эффективностью и меньшим ущербом для окружающей среды, по сравнению с обычными нематодицидами, и могут решить многие проблемы, существующие в традиционных стратегиях борьбы с паразитическими нематодами. Данных о нанонематицидах, полученных в различных лабораториях мира, немного. Впервые о создании нанонематицидов в виде эмульсии сообщено китайскими учеными (Qi et al., 2011). В данном исследовании наномикроэмульсия нематицида клаузенамида (NMEC) получена методом межфазной полимеризации. Средний диаметр взвешенных частиц NMEC — 124.4 ± 5.5 нм. Нематициальная эффективность NMEC протестирована в отношении *M. javanica*. В течение 48 ч смертность личинок J2, подвергавшихся воздействию NMEC в концентрации 200 и 400 мг/л, составляет 90.67% и 99.33% соответственно, что значительно выше, чем смертность J2, подвергавшихся воздействию контрольных нематодицидов (обычный клаузенамид, этопрофос и фенамифос) в концентрации 400 мг/л. В экспериментах *in planta* сырой вес шпината, подвергнутого воздей-

ствию NMES, значительно больше, чем вес этого растения при контрольной обработке. Зараженность растений при обработке препаратом NMES в концентрации 200 мг/л не имеет существенной разницы с показателями растений, подвергшихся воздействию 400 мг/л других нематодицидов.

Для создания нанокapsул нематодицидного препарата лансиумамида В (N-метил-N-цис-стирилциннамид) с нематодицидной активностью против *B. xylophilus* и *M. incognita* (значения ЛД₅₀ 2.14 и 19.36 мг/л соответственно через 24 ч) использован метод микроэмульсионной полимеризации. Этот препарат *in vitro* инактивирует нематоду *M. incognita* за 6 ч более чем на 99%. Обработка растений *Ipomoea aquatica* нанокapsулами, обычным лансиумамидом и этопрофосом (инсектицид и нематодицид) приводит к снижению прогрессирования заболевания на 68.42, 36.84 и 26.32% соответственно. Среднее количество галлов у *I. aquatica* уменьшается на 83.94, 78.03 и 63.66% соответственно, что свидетельствует о том, что наноформула нематодицида имеет более высокую эффективность и сохраняет ее в течение более длительного периода (Yin et al., 2012).

Абамектин — биологический пестицид с сильной активностью в отношении многих фитопаразитических нематод. Плохая подвижность абамектина в почве ставит под угрозу его нематодицидные характеристики из-за ограниченной зоны защиты, окружающей растущую корневую систему растения. Для пролонгированной и контролируемой доставки нематодицидов используются полимерные НЧ, преимуществом которых являются их биосовместимость и минимальное воздействие на нецелевые организмы.

Создан новый наноноситель пестицидов путем связывания анионного лигносульфоната с нанонесущими эпоксидной смолы, которые загружены абамектином (Zhang et al., 2020). Сферические нанокapsулы размером 150 нм показывают более низкую скорость высвобождения (73% через 18 ч), чем суспензии и микроэмульсии абамектина (96% через 1 ч и 91% через 4 ч соответственно). Более того, эти наноносители улучшают подвижность и распределение абамектина в почве, по сравнению с другими составами, и показывают более высокое поглощение корнями огурца, инвазированного *M. incognita*.

В другой работе (Fu et al., 2018) приведены данные о получении методом флэш-нанопреципитации суспензий НЧ с абамектин-нагрузкой с повышенной нагрузочной способностью (>40%) и высокой эффективностью инкапсуляции (>95%). В качестве стабилизатора для предотвращения агрегации НЧ использованы три биосовместимых амфифильных блок-сополимера: поли(молочно-согликолевая кислота)-*b*-поли(этиленгликоль) — PLGA-*b*-PEG, поли(d,l-лактид)-*b*-поли(этиленгли-

коль) — PLA-*b*-PEG и поли(капролактон)-*b*-поли(этиленгликоль) — PCL-*b*-PEG. Примечательно, что веретенообразные НЧ, полученные с PCL-*b*-PEG в качестве стабилизатора, значительно более эффективны (98.4% смертности при концентрации частиц 1 ppm), чем сферические НЧ с использованием PLGA-*b*-PEG или PLA-*b*-PEG в качестве стабилизаторов. Эта работа представляет более быстрый и мощный метод получения стабильных абамектин-нагруженных НЧ с перестраиваемыми морфологиями и улучшенной эффективностью для борьбы с *M. incognita* (Fu et al., 2018).

Другой нематодицид — карбофуран, инкапсулированный в НЧ полиэтиленгликоля (ПЭГ) с деканилоксиизофталатом, показывает более сильное положительное воздействие на проростки томата, зараженные нематодой *M. incognita*, в вегетативных и полевых условиях, по сравнению с коммерческим препаратом. Нематодицидный эффект, зависящий от дозы — от 5 до 20 ppm с максимумом при 10 ppm, выше для НЧ ПЭГ-900, чем для НЧ ПЭГ-600 (Pankaj et al., 2012).

Имеются сообщения об использовании в качестве носителей нематодицидов растительных вирусов: вируса некротической мозаики красного клевера (RCNMV) и вируса мягкой зеленой мозаики табака (TMGMV). Инкапсуляция абамектина в вирусы вызывает усиление защиты растений от паразитических нематод. В результате применения препаратов расширена площадь защиты от нематод в почве, по сравнению с обработкой свободными молекулами абамектина. Выяснилось, что TMGMV, нагруженный нематодицидом, проникает на глубину 30 см, при этом время полувыведения пестицида из вируса в почву составляет 24 ч. Это значит, что нематодицид без потерь может быть доставлен к корневой системе в зону обитания нематод. Уменьшение степени поражения корней растений нематодами свидетельствует о результативности использования системы вирусной доставки абамектина для борьбы с нематодами в с/х культурах (Cao et al., 2015; Chariou, Steinmetz, 2017; Chariou et al., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные о влиянии НЧ металлов, неметаллов, их оксидов и других соединений на фитопаразитических нематод показали перспективность их использования в качестве потенциальных препаратов для защиты растений. Многие из исследованных НЧ в указанных концентрациях подавляют жизнедеятельность нематод и оказывают благотворное влияние на показатели роста и развития растений. Особое внимание заслуживают НЧ, которые активируют иммунный потенциал растений, что приводит к снижению их зараженности и ингибированию морфофизиологических показателей

паразитирующих на них нематод. В представленных статьях большая часть описанных НЧ получена зеленым синтезом, даже при низких концентрациях их нематотическая активность выше, чем у коммерческих нематотических. Небольшое число работ касается нанонематотических, нанокапсулы которых демонстрируют высокую эффективность при борьбе с эндопаразитическими нематодами. Несмотря на свои преимущества, лишь немногие продукты на основе НЧ коммерциализированы для практического применения в сельском хозяйстве. Это связано, в основном, с отсутствием полевых испытаний, которые являются необходимым условием для массового внедрения или коммерциализации любого продукта, поскольку результаты в лабораторных или тепличных условиях не всегда коррелируют с результатами исследований в полевых условиях.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных источников и написание статьи выполнены в рамках государственного задания ИПЭЭ РАН № 0109-2018-0075.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит никаких исследований с участием людей и животных в экспериментах, выполненных кем-либо из авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Викторов А.Г. Эколого-физиологические особенности Вт-растений, приводящие к вспышкам численности вторичных вредителей // Физиол. раст. 2017. Т. 64 (4). С. 243–250.
- Глушкова А.В., Карелин А.О., Еремин Г.Б. Гигиеническая оценка средств индивидуальной защиты работников от воздействия технических наночастиц (систематический обзор) // Здор. насел. среда обит. 2022. Т. 30 (5). С. 86–93.
- Зиновьева С.В. Фитопаразитические нематоды России / Ред. С.В. Зиновьева, В.Н. Чижов. М.: КМК, 2012. 385 с.
- Зиновьева С.В., Удалова Ж.В., Хасанов Ф.К. Действие нанокремния на СК-опосредованные защитные реакции растений в ответ на инвазию галловой нематодой // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты / Мат. XI междунар. симп. (Москва, 11–15 апреля 2022 г.). М.: Перо, 2022. С. 98.
- Капранова К.А. Получение наночастиц металлов зеленым методом: обзор // Техника и технология современных производств / Сб. ст. III Всерос. науч.-практ. конф. (Пенза, 25–26 апреля 2022 г.). Пенза: ПГАУ, 2022. С. 55–58.
- Удалова Ж.В., Зиновьева С.В. Влияние внекорневой обработки растений томатов микроэлементами на заражение галловой нематодой // Теор. практ. борьбы паразит. болезн. 2021. № 22. С. 520–525.
- Abasi F., Raja N.I., Mashwani Z.U.R. et al. Biogenic silver nanoparticles as a stress alleviator in plants: a mechanistic overview // Molecules. 2022. V. 27. P. 3378.
- Abbassy M.A., Abdel-Rasoul M.A., Nassar A.M.K., Soliman B.S.M. Nematicidal activity of silver nanoparticles of botanical products against root-knot nematode, *Meloidogyne incognita* // Arch. Phytopathol. Plant Prot. 2017. V. 50. P. 909–926.
- Abdellatif K.F., Abdelfattah R.H., El-Ansary M.S.M. Green nanoparticles engineering on root-knot nematode infecting eggplants and their effect on plant DNA modification // Iran. J. Biotechnol. 2016. V. 14. P. 250–259.
- Adisa I.O., Pullagurala V.L.R., Peralta-Videa J.R. et al. Recent advances in nano-enabled fertilizers and pesticides: a critical review of mechanisms of action // Environ. Sci. Nano. 2019. V. 6. P. 2002–2030.
- Ahamad L., Siddiqui Z.A. Effects of silicon dioxide, zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles on *Meloidogyne incognita*, *Alternaria dauci* and *Rhizoctonia solani* disease complex of carrot // Exp. Parasitol. 2021. V. 230. P. 108176.
- Akhter G., Khan A., Ali S.G. et al. Antibacterial and nematocidal properties of biosynthesized Cu nanoparticles using extract of holoparasitic plant // SN Appl. Sci. 2020. V. 2. P. 1268.
- Alamri S., Nafady N.A., El-Sagheer A.M. et al. Current utility of arbuscular mycorrhizal fungi and hydroxyapatite nanoparticles in suppression of tomato root-knot nematode // Agronomy. 2022. V. 12. P. 671.
- Alfy H., Ghareeb R.Y., Farag D.A. Impact of chitosan nanoparticles as insecticide and nematocide against *Spodoptera littoralis*, *Locusta migratoria*, and *Meloidogyne incognita* // Plant Cell Biotechnol. Mol. Biol. 2020. V. 21 (69–70). P. 126–140.
- Ardakani A.S. Toxicity of silver, titanium and silicon nanoparticles on the root-knot nematode, *Meloidogyne incognita*, and growth parameters of tomato // Nematology. 2013. V. 15. P. 671–677.
- Baronia R., Kumar P., Singh S.P., Walia R.K. Silver nanoparticles as a potential nematocide against *Meloidogyne graminicola* // J. Nematol. 2020. V. 52. P. 1–9.
- Basso M.F., Lourenço-Tessutti I.T., Mendes R.A.G. et al. *MiDaf16*-like and *MiSkn1*-like gene families are reliable targets to develop biotechnological tools for the control and management of *Meloidogyne incognita* // Sci. Rep. 2020. V. 10. P. 6991.
- Baycheva O., Samaliev H., Udalova Z. et al. Selenium and its effect on plant-parasite system *Meloidogyne arenaria* – Tiny Tim tomatoes // Bulgar. J. Agricult. Sci. 2018. V. 24 (2). P. 252–258.
- Bernard G.C., Fitch J., Min B. et al. Potential nematocidal activity of silver nanoparticles against root-knot nematode (*Meloidogyne incognita*) // J. Compl. Alt. Med. 2019. V. 2 (2). Online.
- Buriak J.M., Liz-Marzán L.M., Parak W.J., Chen X. Nano and plants // ACS Nano. 2022. V. 16 (2). P. 1681–1684.
- Cao J., Guenther R.H., Sit T.L. et al. Development of abamectin loaded plant virus nanoparticles for effica-

- cious plant parasitic nematode control // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. V. 7. P. 9546–9553.
- Chariou P.L., Steinmetz N.F. Delivery of pesticides to plant parasitic nematodes using tobacco mild green mosaic virus as a nanocarrier // ACS Nano. 2017. V. 11 (5). P. 4719–4730.
- Chariou P.L., Dogan A.B., Welsh A.G. et al. Soil mobility of synthetic and virus-based model nanopesticides // Nat. Nanotechnol. 2019. V. 14 (7). P. 712–718.
- Chitwood D.J. Research on plant-parasitic nematode biology conducted by the United States Department of Agriculture-Agricultural Research Service // Pest. Manag. Sci. 2003. V. 59. P. 748–753.
- Chopra H., Bibi S., Singh I. et al. Green metallic nanoparticles: biosynthesis to applications // Front. Bioeng. Biotechnol. 2022. V. 10. P. 874742.
- Costa J.C., Lilley C.J., Urwin P.E. *Caenorhabditis elegans* as a model for plant-parasitic nematodes // Nematology. 2007. V. 9 (1). P. 3–16.
<https://doi.org/10.1163/156854107779969664>
- Cromwell W.A., Yang J., Starr J.L., Jo Y.-K. Nematicidal effects of silver nanoparticles on root-knot nematode in bermudagrass // J. Nematol. 2014. V. 46. P. 261–266.
- Danish M., Shahid M., Ahamad L. et al. Nano-pesticidal potential of *Cassia fistula* (L.) leaf synthesized silver nanoparticles (Ag/CfL-NPs): deciphering the phytopathogenic inhibition and growth augmentation in *Solanum lycopersicum* (L.) // Front. Microbiol. 2022. V. 13. P. 985852.
- Danchin E.G.J., Perfus-Barbeoch L. The genome sequence of *Meloidogyne incognita* unveils; mechanisms of adaptation to plant-parasitism in Metazoa // Evolutionary biology: concept, modeling, and application / Ed. P. Pontarotti. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. P. 287–302.
- Daragó Á. The distribution of dagger nematodes species in hungarian wind regions and newest control options. PhD Thesis. Keszthely, Hungary: Univ. Pannonia Georgikon, 2014. 70 p.
- Davids J.S., Ackah M., Okoampah E. et al. Biocontrol of bacteria associated with pine wilt nematode, *Bursaphelenchus xylophilus* by using plant mediated cold nanoparticles // Int. J. Agric. Biol. 2021. V. 26. P. 517–526.
- Duguet T.B., Charvet C.L., Forrester S.G. et al. Recent duplication and functional divergence in parasitic nematode levamisole-sensitive acetylcholine receptors // PLoS Negl. Trop. Dis. 2016. V. 10 (7). P. e0004826.
- El-Ansary M.S.M., Hamouda R.A., Elshamy M.M. Using biosynthesized zinc oxide nanoparticles as a pesticide to alleviate the toxicity on banana infested with parasitic-nematode // Waste and Biomass Valoriz. 2022. V. 13. P. 405–415.
- El-Ashry R.M., El-Saadony M.T., El-Sobki A.E.A. et al. Biological silicon nanoparticles maximize the efficiency of nematicides against biotic stress induced by *Meloidogyne incognita* in eggplant // Saudi J. Biol. Sci. 2022. V. 29. P. 920–932.
- Elarabi N.I., Abdel-Rahman A.A., Abdel-Haleem H., Abdel-Hakeem M. Silver and zinc oxide nanoparticles disrupt essential parasitism, neuro-peptidergic, and expansion-like proteins genes in *Meloidogyne incognita* // Exp. Parasitol. 2022. V. 243. P. 108402.
- El-Batal A.I., Attia M.S., Nofel M.M., El-Sayyad G.S. Potential nematicidal properties of silver boron nanoparticles: synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* root-knot nematode (*Meloidogyne incognita*) treatments // J. Clust. Sci. 2019. V. 30. P. 687–705.
- El-Deen A.H.N., El-Deeb B.A. Effectiveness of silver nanoparticles against root-knot nematode, *Meloidogyne incognita* infecting tomato under greenhouse conditions // J. Agricult. Sci. 2018. V. 10. P. 148–156.
- Elmer W.H., White J.C. The future of nanotechnology in plant pathology // Annu. Rev. Phytopathol. 2018. V. 56. P. 111–133.
- Fabiya O.A., Olatunji G.A. Application of green synthesis in nanoparticles preparation: *Ficus mucoso* extracts in the management of *Meloidogyne incognita* infecting groundnut *Arachis hypogaea* // Ind. J. Nematol. 2018. V. 48. P. 13–17.
- Fabiya O., Olatunji G., Atolani O., Olawuyi O. Preparation of bio-nematicidal nanoparticles of *Eucalyptus officinalis* for the control of cyst nematode (*Heterodera sacchari*) // J. Anim. Plant Sci. 2020. V. 30 (5). P. 1172–1177.
- Fabiya O.A., Claudius-Cole A.O., Olatunji G.A. et al. Response of *Meloidogyne javanica* to silver nanoparticle liquid from agricultural wastes // J. Agricult. Sci. 2021. V. 43 (3). P. 507–517.
- Fadaei Tehrani A.A., Fathi Z. Effect of silver and zinc oxide nanoparticles on sugar beet cyst nematode (*Heterodera schachtii*) // J. Appl. Res. Plant Prot. 2020. V. 8 (4). P. 47–59.
- Fouda M.M.G., Abdelsalam N.R., Gohar I.M.A. et al. Utilization of high throughput microcrystalline cellulose decorated silver nanoparticles as an eco-nematicide on root-knot nematodes // Coll. Surf. B Biointerfaces. 2020. V. 188. P. 110805.
- Fu Z., Chen K., Li L. et al. Spherical and spindle-like abamectin-loaded nanoparticles by flash nanoprecipitation for southern root-knot nematode control: preparation and characterization // Nanomaterials. 2018. V. 8. P. 449.
- Gheysen G., Mitchum M.G. Phytoparasitic nematode control of plant hormone pathways // Plant Physiol. 2019. V. 179. P. 1212–1226.
- Ghareeb R.Y., Alfay H., Fahmy A.A. et al. Utilization of *Cladophora glomerata* extract nanoparticles as eco-nematicide and enhancing the defense responses of tomato plants infected by *Meloidogyne javanica* // Sci. Rep. 2020a. V. 10. P. 19968.
- Ghareeb R.Y., El-Din N.G.E.-D.S., Maghraby D.M.E. et al. Green biosynthesized silver nanoparticles using macroalgae and their usage as a bioagent on *Meloidogyne incognita* // Plant Arch. 2020b. V. 20. P. 9682–9692.
- Ghareeb R.Y., El-Din N.G., Shams El-Din et al. Nematicidal activity of seaweed-synthesized silver nanoparticles and extracts against *Meloidogyne incognita* on tomato plants // Sci. Rep. 2022. V. 12. P. 3841.
- Gillet F.X., Bournaud C., Antonino J.D., Grossi-de-Sá M.F. Plant-parasitic nematodes: towards understanding molecular players in stress responses // Ann. Bot. 2017. V. 119 (5). P. 775–789.
- Gkanatsiou Ch., Ntalli N., Menkissoglu-Spiroudi U., Dendrinou-Samara C. Essential metal-based nanoparticles (copper/iron NPs) as potent nematicidal agents against *Meloidogyne* spp. // J. Nanotechnol. Res. 2019. V. 1. P. 044–058.
- Gonzalez-Moragas L., Roig A., Laromaine A. C. *elegans* as a tool for *in vivo* nanoparticle assessment // Adv. Coll. Interface Sci. 2015. V. 219. P. 10–26.

- Haegeman A., Mantelin S., Jones J.T., Gheysen G. Functional roles of effectors of plant-parasitic nematodes // Gene. 2012. V. 492. P. 19–31.
- Hamed S.M., Hagag E.S., El-Raouf N. Green production of silver nanoparticles, evaluation of their nematicidal activity against *Meloidogyne javanica* and their impact on growth of faba bean // Beni-Suef Univ. J. Bas. Appl. Sci. 2019. V. 8. P. 9.
- Hamid A., Saleem S. Role of nanoparticles in management of plant pathogens and scope in plant transgenics for imparting disease resistance // Plant Prot. Sci. 2022. V. 58 (3). P. 173–184.
- Hassan M.E.M., Zawam H.S., El-Nahas S.E.M., Desoukey A.F. Comparative study between silver nanoparticles and two nematicides against *Meloidogyne incognita* on tomato seedlings // Plant Pathol. J. 2016. V. 15. P. 144–151.
- Hayles J., Johnson L., Worthley C., Losic D. Nanopesticides: a review of current research and perspectives // New pesticides and soil sensors / Ed. A.M. Grumezescu. L.: Acad. Press, 2017. P. 193–225.
- Heflish A.A., Hanfy A.E., Ansari M.J. et al. Green biosynthesized silver nanoparticles using *Acalypha wilkesiana* extract control root-knot nematode // J. King Saud Univ. Sci. 2021. V. 33 (6). P. 101516.
- Ingale A.G., Chaudhari A.N. Biogenic synthesis of nanoparticles and potential applications: an eco-friendly approach // J. Nanomed. Nanotechnol. 2013. V. 4. P. 1–7.
- IPPC Secretariat, Gullino M.L., Albajes R. et al. Scientific review of the impact of climate change on plant pests. A global challenge to prevent and mitigate plant pest risks in agriculture, forestry and ecosystems. Rome: FAO, 2021. 88 p.
- Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y.S. et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations // Beilstein J. Nanotechnol. 2018. V. 9. P. 1050–1074.
- Jones J., Haegeman A., Danchin E. et al. Top 10 plant-parasitic nematodes in molecular plant pathology // Mol. Plant Pathol. 2013. V. 14. P. 946–961.
- Kalaba M.H., Moghannem S.A., El-Hawary A.S. et al. Green synthesized ZnO nanoparticles mediated by *Streptomyces plicatus*: characterizations, antimicrobial and nematicidal activities and cytogenetic effects // Plants. 2021. V. 10. P. 1760.
- Kalaiselvi D., Mohankumar A., Shanmugam G. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using latex extract of *Euphorbia tirucalli*: a novel approach for the management of root knot nematode, *Meloidogyne incognita* // Crop Prot. 2019. V. 117. P. 108–114.
- Khalil A.E., Rahhal M.M.H., El-Korany A.E., Balbaa E.M. Effect of certain nanoparticles against root-knot nematode, *Meloidogyne incognita*, affecting, tomato plants in El-Behera governorate, Egypt // J. Agric. Env. Sci. 2018. V. 17 (3). P. 1–34.
- Khalil M.S., El-Aziz M.H.A., Selim R. Physiological and morphological response of tomato plants to nano-chitosan used against bio-stress induced by root-knot nematode (*Meloidogyne incognita*) and tobacco mosaic tobamovirus (TMV) // Eur. J. Plant Pathol. 2022. V. 163. P. 799–812.
- Khan A., Mfarrej M.F.B., Danish M. et al. Synthesized copper oxide nanoparticles via the green route act as antagonists to pathogenic root knot nematode, *Meloidogyne incognita* // Green Chem. Lett. Rev. 2022. V. 15 (3). P. 491–507.
- Khan A.U., Khan M., Khan A.A. et al. Effect of phyto-assisted synthesis of magnesium oxide nanoparticles (MgO-NPs) on bacteria and the root-knot nematode // Bioinorg. Chem. Appl. 2022. V. 2022. P. 3973841.
- Khan F., Ansari T., Shariq M., Siddiqui M.A. Nanotechnology: a new beginning to mitigate the effect of plant-parasitic nematodes // Innovative approaches in the diagnosis and management of crop diseases. V. 3. Nanomolecules and biocontrol agents / Eds R.K. Singh, Gopala. N.Y.: Apple Acad. Press, 2021. P. 21–45.
- Khan M.R., Siddiqui Z.A. Use of silicon dioxide nanoparticles for the management of *Meloidogyne incognita*, *Pectobacterium betavascularum* and *Rhizoctonia solanidis-ease* complex of beetroot (*Beta vulgaris* L.) // Sci. Horticult. 2020. V. 265 (2). P. 109211.
- Khan M.R., Siddiqui Z.A. Efficacy of titanium dioxide nanoparticles in the management of disease complex of beetroot (*Beta vulgaris* L.) caused by *Pectobacterium betavascularum*, *Rhizoctonia solani*, and *Meloidogyne incognita* // Gesunde Pflanz. 2021a. V. 73. P. 445–464.
- Khan M.R., Siddiqui Z.A. Role of zinc oxide nanoparticles in the management of disease complex of beetroot (*Beta vulgaris* L.) caused by *Pectobacterium betavascularum*, *Meloidogyne incognita* and *Rhizoctonia solani* // Horticult. Env. Biotechnol. 2021b. V. 62 (2). P. 225–241.
- Khan M., Siddiqui Z., Parveen A. et al. Elucidating the role of silicon dioxide and titanium dioxide nanoparticles in mitigating the disease of the eggplant caused by *Phomopsis vexans*, *Ralstonia solanacearum*, and root-knot nematode *Meloidogyne incognita* // Nanotechnol. Rev. 2022. V. 11. P. 1606–1619.
- Kong M., Liang J., White J.C. et al. Biochar nanoparticle-induced plant immunity and its application with the elicitor methoxyindole in *Nicotiana benthamiana* // Environ. Sci. Nano. 2022. V. 9 (20). P. 3514–3524.
- Landa P. Positive effects of metallic nanoparticles on plants: overview of involved mechanisms // Plant Physiol. Biochem. 2021. V. 161. P. 12–24.
- Li Y., Zhong L., Zhang L. et al. Research advances on the adverse effects of nanomaterials in a model organism, *Caenorhabditis elegans* // Environ. Toxicol. Chem. 2021. V. 40 (9). P. 2406–2424.
- Li Y., Ren Q., Bo T. et al. AWA and ASH homologous sensing genes of *Meloidogyne incognita* contribute to the tomato infection process // Pathogens. 2022. V. 11. P. 1322.
- Lim D., Roh J.Y., Eom H.J. et al. Oxidative stress related PMK-1 p38 MAPK activation as a mechanism of toxicity of silver nanoparticles on the reproduction of the nematode *Caenorhabditis elegans* // Environ. Toxicol. Chem. 2012. V. 31. P. 585–592.
- Marchiol L., Filippi A., Adamiano A. et al. Influence of hydroxyapatite nanoparticles on germination and plant metabolism of tomato (*Solanum lycopersicum* L.): preliminary evidence // Agronomy. 2019. V. 9. P. 1–17.
- McCarter J.P., Mitreva M.D., Martin J. et al. Analysis and functional classification of transcripts from the nematode *Meloidogyne incognita* // Genome Biol. 2003. V. 4 (4). P. R26.
- Mitchum M.G., Hussey R.S., Baum T.J. et al. Nematode effector proteins: an emerging paradigm of parasitism // New. Phytol. 2013. V. 199. P. 879–894.
- Mittal D., Kaur G., Singh P. et al. Nanoparticle-based sustainable agriculture and food science: recent advances and future outlook // Front. Nanotechnol. 2020. V. 2. P. 579954.

- Mohamed E.A., Elsharabasy S.F., Abdulsamad D. Evaluation of *in vitro* nematocidal efficiency of copper nanoparticles against root-knot nematode *Meloidogyne incognita* // South As. J. Parasitol. 2019. V. 2. P. 1–6.
- Nassar A.M.K. Effectiveness of silver nano-particles of extracts of *Urtica urens* (Urticaceae) against root-knot nematode *Meloidogyne incognita* // Asian J. Nematol. 2016. V. 5. P. 14–19.
- Oshunsanya S.O., Nwosu N.J., Li Y. Abiotic stress in agricultural crops under climatic conditions // Sustainable agriculture, forest and environmental management / Eds M.K. Jhariya, A. Banerjee, R.S. Meena, D.K. Yadav. Singapore: Springer, 2019. P. 71–100.
- Palomares-Rius J.E., Escobar C., Cabrera J. et al. Anatomical alterations in plant tissues induced by plant-parasitic nematodes // Front. Plant Sci. 2017. V. 8. P. 1987.
- Pankaj N.A.S., Shakil N.A., Kumar J. et al. Bioefficacy evaluation of controlled release formulations based on amphiphilic nano-polymer of carbofuran against *Meloidogyne incognita* infecting tomato // J. Environ. Sci. Health. B. 2012. V. 47. P. 520–528.
- Qi Z.H., Wan S.Q., Zheng X.L., Zhang S.Q. Study nano-microemulsion of clausenamide and nematocidal efficacy against root nematode *Meloidogyne javanica* // AGRIS. 2011. V. 38 (9). P. 95–102.
- Rahman S.U., Wang X., Shahzad M. et al. A review of the influence of nanoparticles on the physiological and biochemical attributes of plants with a focus on the absorption and translocation of toxic trace elements // Environ. Poll. 2022. V. 310. P. 119916.
- Rani K., Devi N., Banakar P. et al. Nematicidal potential of green silver nanoparticles synthesized using aqueous root extract of *Glycyrrhiza glabra* // Nanomaterials. 2022. V. 12. P. 2966.
- Rani S., Kumari N., Sharma V. Uptake, translocation, transformation and physiological effects of nanoparticles in plants // Arch. Agron. Soil Sci. 24.07.2022.
- Rosso M.N., Hussey R.S., Davis E.L. et al. Nematode effector proteins: targets and functions in plant parasitism // Effectors in plant–microbe interactions / Eds F. Martin, S. Kamoun. N.Y.: Wiley-Blackwell Publ., 2012. P. 327–354.
- Savary S., Willocquet L., Pethybridge S.J. et al. The global burden of pathogens and pests on major food crops // Nat. Ecol. Evol. 2019. V. 3 (3). P. 430–439.
- Siddiqui Z.A., Khan A., Khan M.R., Abd-Allah E.F. Effects of zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) and some plant pathogens on the growth and nodulation of lentil (*Lens culinaris* Medik.) // Acta Phytopathol. Entomol. Hungarica. 2018. V. 53 (2). P. 195–212.
- Singh S., Singh B., Singh A.P. Nematodes: a threat to sustainability of agriculture // Proc. Environ. Sci. 2015. V. 29. P. 215–216.
- Shang H., Zhang H., Zhao R. et al. Selenium nanoparticles are effective in penetrating pine and causing high oxidative damage to *Bursaphelenchus xylophilus* in pine wilt disease control // Pest. Manag. Sci. 2022. V. 78 (8). P. 3704–3716.
<https://doi.org/10.1002/ps.7013>
- Shekoohi S.S., Charehgani H., Abdollahi M., Rajabi H.R. Combined effect of β -aminobutyric acid and silver nanoparticles on eggplants, *Solanum melongena*, infected with *Meloidogyne javanica* // Nematology. 2021. V. 23 (9). P. 1077–1092.
- Shivakumara T.N., Dutta T.K., Chaudhary S. et al. Homologs of *Caenorhabditis elegans* chemosensory genes have roles in behavior and chemotaxis in the root-knot nematode *Meloidogyne incognita* // Mol. Plant Microbe Interact. 2019. V. 32. P. 876–887.
- Shoaib R.M., Abdel-Razik A.B., Ibrahim M.M. et al. Impact of engineered nano silver on plant parasitic nematode and measurement of DNA damage // Egypt. J. Chem. 2022. V. 65 (4). P. 43–51.
- Soliman B.S.M., Abbassy M.A., Abdel-Rasoul M.A., Nassar A.M.K. Efficacy of silver nanoparticles of extracts of *Artemisia judaica* against root-knot nematode // J. Environ. Stud. Res. 2017. V. 7 (2). P. 1–13.
- Taha E.H. Nematicidal effects of silver nanoparticles on root-knot nematodes (*Meloidogyne incognita*) in laboratory and greenhouse // J. Plant Prot. Pathol. 2016. V. 7. P. 333–337.
- Tariq M., Choudhary S.H., Singh H. et al. Role of nanoparticles in abiotic stress. Ch. 17 // Technology in agriculture / Eds F. Ahmad, M. Sultan. L.: IntechOpen, 2021. Online.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.99928>
- Tariq M., Mohammad K.N., Ahmed B. et al. Biological synthesis of silver nanoparticles and prospects in plant disease management // Molecules. 2022. V. 27 (15). P. 4754.
- Tauseef A., Hisamuddin, Gupta J. et al. Differential response of cowpea towards the CuO nanoparticles under *Meloidogyne incognita* stress // South Afric. J. Bot. 2021a. V. 139. P. 175–182.
- Tauseef A., Hisamuddin, Khalilullah A., Uddin I. Role of MgO nanoparticles in the suppression of *Meloidogyne incognita*, infecting cowpea and improvement in plant growth and physiology // Exp. Parasitol. 2021b. V. 220. P. 108045.
- Thiruvengataswamy S., Paulpandi S., Narayanasamy M. et al. Biosynthesis, characterization, nematocidal efficacy of silver nanoparticles synthesized using *Solanum nigrum* fruit against root knot nematode *Meloidogyne incognita* // Nanosci. Nanotechnol. Ind. J. 2022. V. 16 (1). P. 140–148.
- Thakur R.K., Dhirta B., Shirkot P. Studies on nano toxicity effect of gold nanoparticles on *M. incognita* and tomato plants growth and development // Ann. Nanosci. Nanotechnol. 2018. V. 2 (1). P. 1005.
- Tryfon P., Kamou N.N., Ntalli N. et al. Coated Cu-doped ZnO and Cu nanoparticles as control agents against plant pathogenic fungi and nematodes // NanoImpact. 2022. V. 28. P. 100430.
- Udalova Z.V., Zinovieva S.V. Effects of silicon nanoparticles on the activity of antioxidant enzymes in tomato roots invaded by *Meloidogyne incognita* (Kofoid et White, 1919) Chitwood, 1949 // Dokl. Biochem. Biophys. 2022. V. 506 (1). P. 191–194.
- Udalova Z.V., Folmanis G.E., Khasanov F.K., Zinovieva S.V. Selenium nanoparticles – an inducer of tomato resistance to the root-knot nematode *Meloidogyne incognita* (Kofoid et White, 1919) Chitwood 1949 // Dokl. Biochem. Biophys. 2018. V. 482 (1). P. 264–267.
- Udalova Z.V., Folmanis G.E., Fedotov M.A. et al. Effects of silicon nanoparticles on photosynthetic pigments and biogenic elements in tomato plants infected with root-knot nematode *Meloidogyne incognita* // Dokl. Biochem. Biophys. 2020. V. 495 (1). P. 329–333.
- Wang J., Hao K., Yu F. Field application of nanoliposomes delivered quercetin by inhibiting specific *hsp70* gene ex-

- pression against plant virus disease // J. Nanobiotech. 2022. V. 20. P. 16.
- Wang L., Ning C., Pan T., Cai K. Role of silica nanoparticles in abiotic and biotic stress tolerance in plants: a review // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 1947.
- Wing I.S., De Cian E., Mistry M.N. Global vulnerability of crop yields to climate change // J. Environ. Econ. Manag. 2021. V. 109 (02462). P. 1–18.
- Worrall E.A., Hamid A., Mody K.T. et al. Nanotechnology for plant disease management // Agronomy. 2018. V. 8 (12). P. 285.
- Wu T., Xu H., Liang X., Tang M. *Caenorhabditis elegans* as a complete model organism for biosafety assessment of nanoparticles // Chemosphere. 2019. V. 221. P. 708–726.
- Yang W., Peters J.I., Williams R.O. Inhaled nanoparticles – a current review // Int. J. Pharm. 2008. V. 356. P. 239–247.
- Yin Y.H., Guo Q.M., Han Y. et al. Preparation, characterization and nematicidal activity of lansiumamide B nanocapsules // J. Integr. Agric. 2012. V. 11. P. 1151–1158.
- Yu J., Yu X., Li C. et al. Silicon mediated plant immunity against nematodes: summarizing the underline defense mechanisms in plant nematodes interaction // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 14026.
- Zhang D., Liu G., Jing T. et al. Lignin-modified electronegative epoxy resin nanocarriers effectively deliver pesticides against plant root-knot nematodes (*Meloidogyne incognita*) // J. Agric. Food Chem. 2020. V. 68. P. 13562–13572.
- Zhao Y., Zhou Q., Zou C. et al. Repulsive response of *Meloidogyne incognita* induced by biocontrol bacteria and its effect on interspecific interactions // Front. Microbiol. 2022. V. 13. P. 994941.
- Zohra E., Ikram M., Omar A.A. et al. Potential applications of biogenic selenium nanoparticles in alleviating biotic and abiotic stresses in plants: a comprehensive insight on the mechanistic approach and future perspectives // Green Proc. Synth. 2021. V. 10. P. 456–475.

Nanomaterials in Plant Protection against Parasitic Nematodes

S. V. Zinovieva^a, *, Zh. V. Udalova^a, and O. S. Khasanova^a

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

*e-mail: zinovievas@mail.ru

A review of current data on the effect of nanoparticles on phytoparasitic nematodes in the study *in vitro* and *in planta* and on plants infested with nematodes was carried out. Available data have shown that many nanoparticles of metals, metal oxides and non-metals have an effective nematicidal potential. According to the available data, NPs can have a direct toxic effect on nematodes, reduce the infection of plants during seed pretreatment or spraying, lead to inhibition of reproduction and development of the parasite in the roots, and their effectiveness may exceed known commercial nematicides. Some nanoparticles have an immunostimulatory effect on plants. Data on the mechanisms of action of NPs on nematodes are presented. An important mechanism for the toxicity of nanoparticles to nematodes may be the generation of reactive oxygen species (oxidative stress). Exposure to nanoparticles increased the expression of target genes involved in oxidative stress and DNA damage repair. A small number of works have dealt with nanonematicides, which in the form of nanocapsules have proven to be very effective against endoparasitic nematodes.

Keywords: phytoparasitic nematodes, root-knot nematodes, nanomaterials, nanoparticles, nanonematicides, toxicity, oxidative stress

УДК 338.23+504.06

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЦИФРОВИЗАЦИЯ КАК ЗАДАЧА ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ (ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ)

© 2023 г. Г. С. Розенберг¹, *, Н. В. Костина¹, Г. Э. Кудинова¹, А. Г. Розенберг¹

¹Институт экологии Волжского бассейна РАН – филиал Самарского федерального
исследовательского центра РАН, Тольятти, Самарская обл., Россия

*e-mail: genarozenbrg@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 21.01.2023 г.

Принята к публикации 23.01.2023 г.

Цифровизация (развитие информационного общества) затрагивает все аспекты нашей жизни, оказывая все более заметное (как положительное, так и отрицательное) влияние и на окружающую среду. Обсуждаются некоторые информационные технологии в сфере экологии, направления, цели и задачи цифровизации экологического знания и природопользования в России.

Ключевые слова: окружающая среда, цифровые технологии, экологические проблемы, экосистема, информация

DOI: 10.31857/S0042132423030092, **EDN:** QQFFTY

– Ты считаешь меня много-ученым?

– спросил как-то Конфуций ученика.

– А разве нет? – ответил тот.

– Нет, – сказал Конфуций,

– Я лишь связываю все воедино.

Я слышу и забываю. Я вижу и забываю.

Я делаю и понимаю.

Конфуций (ок. 551 до н. э.–479 до н. э.)

ВВЕДЕНИЕ

Наше время характеризуется процессом интеграции научного знания и его обогащения путем “скрещивания” различных научных направлений. Как справедливо более полувека тому назад отмечал известный американский специалист по исследованию операций Акофф (1971, с. 70), “мы должны отказаться от мысли, будто природа разделена на факультеты подобно университетам. Разделение труда по дисциплинам перестало быть эффективным”. Ту же мысль проводит и отечественный географ В.А. Шупер (2007, с. 302): “В науке нет и никогда не было полосатых шлагбаумов, их поставили чиновники для удобства управления”. Все это с полным основанием можно отнести и к “инженерной экологии”. При этом, многие авторы придерживаются достаточно широкого (междисциплинарного) толкования содержания этого сравнительно нового научного направления – оптимальное использование человечеством природных ресурсов в глобальном масштабе, учитывающее биологические, технические и экономико-соци-

альные факторы; другие, – напротив, инженерной экологии “приписывают” более скромный спектр проблем (оценка степени вреда, наносимого природе индустриализацией производства). Во многом и первая, и вторая точки зрения исходят из примата прилагательного “инженерная” (область технических наук), а не существительного “экология”. Если же взять за основу тот факт, что “инженерная экология” является частью собственно “экологии”, то за этим направлением следует закрепить тот раздел экологии, где основные объекты – экосистемы – изучаются методологическими средствами, развитыми в рамках технических наук и системного подхода. При этом можно выделить следующие основные направления исследований (Розенберг и др., 2013):

- мониторинг окружающей природной среды;
- экологическое прогнозирование;
- экологическая оптимизация;
- конструирование экосистем с заданными свойствами.

Каждое из этих направлений должно опираться на значительные объемы экологической информации. Прежде всего, мониторинг выступает в качестве основного поставщика информации для экологического прогнозирования, экологическое прогнозирование (на основе моделирования) дополняет основную базу данных “модельной” информацией, что позволяет провести оптимизацию условий функционирования экосистем (в первую очередь с учетом безопасности жизнедеятельности), а это, в свою очередь, обеспечивает конструирование экосистем с заданными свойствами. Это позволяет признать важность информационных процессов для реализации разнообразных функций экосистем разного масштаба (включая и социально-эколого-экономические системы, СЭЭС). Некоторым объединяющим принципам теоретической экологии и теории информации была посвящена специальная статья (Розенберг, 2021); также обсуждалось и метафорическое использование понятий “экосистема” и “популяция” (Розенберг, 2020), что сегодня пропагандируется в рамках цифровизации всего. Здесь мы попытаемся обсудить некоторые технологии цифровизации (информатизации) самой экологии.

Переход к информационному и постинформационному обществу при наличии качественно меняющейся действительности показывает, что ставит перед обществом новые проблемы, в нем перманентно подготавливаются и средства для их решения. Это особенно наглядно можно видеть при информатизации экологического знания и моделировании структуры и динамики экосистем. Как известно, основная задача экологических исследований (Шитиков и др., 2005, т. 1, с. 12) состоит в накоплении, систематизации и анализе информации о количественном характере взаимоотношений между живыми организмами и средой их обитания с целью получения следующих результатов:

- оценка качества изучаемых экосистем (в конечном итоге — с точки зрения возможности их использования человеком);
- выявление причин наблюдаемых и вероятных структурно-функциональных изменений биотических компонентов и адресная индикация источников и факторов негативного внешнего воздействия;
- прогноз устойчивости экосистем и допустимости изменений и нагрузок на среду в целом;
- оценка существующих резервов биосферы и тенденций в их исчерпании (накоплении).

Главный тренд современного этапа цифровизации экологии — все подсчитать (численности тех или иных популяций, общий допустимый улов водных биоресурсов, баланс углерода на карбоновых полигонах, других веществ и энергии, выбросы и сбросы загрязняющих веществ и пр.), сделать эту информацию доступной и пригодной для реше-

ния природоохранных проблем и рационального природопользования (валидной и верифицированной), разработать соответствующие методы и модели для обработки и анализа этих данных (накопление, хранение, анализ и обработка больших массивов данных (BigData)). При этом, активно используется биологическая (экологическая) терминология (экосистемы Сбербанка, популяции образовательных организаций, конкуренция субъектов рыночных отношений и пр.) и географическая (экономический (промышленный) ландшафт (Шупер, 2007; Тютюник, 2015), политический экватор (Брифинг Клуба..., 2017) и пр.). Вероятно, это было бы оправдано в метафорическом плане, “наводя” мысль исследователей-экологов на формирование других подходов и направлений поиска новых законов и закономерностей; но многие вполне серьезно считают, что если они назовут традиционные экономические, социальные и др. понятия терминами из “соседних” наук, то сразу произойдет и прорыв в их науках. Нечто подобное наблюдалось и в самой экологии 1960–70-х гг. прошлого столетия с привлечением бурно развивающейся информатики: вся информатизация экологии свелась к повсеместному вычислению количества информации с помощью тех или иных информационных индексов (Розенберг, 2010, 2021), и при этом практически незамеченной осталась содержательная часть теории информации, внимание экологов до сих пор не привлекли основные предельные соотношения для систем передачи данных, которые и составляют суть этой теории.

Завершу “Введение” словами американского эколога растений Пикетта с соавт. (Pickett et al., 2007, p. 15), что “содержание любых понятий имеет три размерности: 1) основное, наиболее обобщенное определение понятия; 2) понимание того, как концепция реализуется в моделях для конкретных мест или обстоятельств; 3) оценка метафорических коннотаций (дополнений) концепции. Эти размерности можно назвать: “значение”, “модель” и “метафора” или, альтернативно, “определение” (можно, с натяжкой, “мотив” для того, чтобы получилось ЗМ — Авторы), “спецификация” и “воображение”. То, где находится исследователь в этом трехмерном ментальном пространстве, имеет решающее значение для четкого использования понятий”. Рассмотрению этого пространства экологических представлений в ходе цифровизации экологии и посвящена настоящая работа.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Мотив (определения). Любое исследование, направленное на решение прикладных задач экологии, должно опираться на систему получения постоянной, достоверной и первично обработанной информации — это и есть мотив экомониторинга. Таким образом, переход от эмпирических оценок

к научно обоснованным методам принятия экологически верных решений лежит через создание системы экологического мониторинга — наблюдений и экспериментов, ориентированных на оценку и прогноз состояния окружающей природной среды, находящейся под антропогенным воздействием (Израэль, 1984). При этом целью мониторинга является не пассивная констатация фактов, а соответствующая обработка поступающей информации, автоматизация экологических наблюдений, оценка “меры диссонанса” данной экосистемы от эталонной (не нарушенной или используемой разумно, без ущерба для нее) и, как результат, обеспечение следующих основных направлений инженерной экологии: прогнозирования, принятия эколого-инженерных решений и выдача рекомендаций.

Модели. В качестве моделей экомониторинга часто выступает специально разработанный комплекс выполняемых по научно обоснованным программам инструментальных наблюдений и контроля (стационарных и передвижных) состояния компонентов природной среды и параметров внешнего воздействия на заданной территории (Веницианов и др., 2003). Качество и оперативность получаемой информации в этом случае во многом зависит от приборов, выполняющих функцию сбора и обработки данных, и от каналов связи. Такой подход позволяет получать длительные и единообразные ряды наблюдений в одной точке, что дает возможность разделить природную и антропогенную составляющие воздействий на экосистему. Эти массивы данных позволяют проводить достаточно качественную статистическую обработку, выявлять связи и взаимозависимости параметров. Иными словами, под собранную информацию подбирается та или иная корреляционно-регрессионная модель (можно говорить о пассивной базе данных).

Здесь следует кратко остановиться на самоорганизующихся регрессионных моделях, в частности методе группового учета аргументов (МГУА — Group Method of Data Handling, GMDH (Ивахненко, 1975)), которые, к сожалению, не часто используются в обработке данных экологического мониторинга (подробнее см. (Розенберг, 2013)). Основной идеей этого подхода является тезис о том, что вся информация о взаимодействии элементов исследуемой сложной системы заключена в экспериментальных данных и исследователю остается только извлечь ее оттуда. Синтез модели методами самоорганизации не требует глубокого понимания объекта и проникновения в механизм действия явления; самоорганизующаяся модель, как и имитационная, выполняет, в основном, предсказательную функцию теории данного класса систем. Еще одной отличительной особенностью самоорганизующихся моделей является универсальность алгоритмов их построения и наличие единственной модели оптимальной сложности. Алгоритмы МГУА — это прекрасный пример

цифровизации больших массивов данных, так как они основаны на принципе массовой селекции (заимствуют действующие природные механизмы и схематически повторяют агротехнические методы селекции растений или животных (Шитиков и др., 2005)). В настоящее время МГУА рассматривается как один из разделов прикладного статистического анализа, более того, как раздел регрессионного анализа, понимаемого в широком смысле (своего рода, интеллектуальное обобщение регрессионного анализа). От классической множественной регрессии МГУА отличается лишь использованием специфических квадратичных критериев внешнего или внутреннего типа, а также многорядными итерационными процедурами нахождения оптимального решения задачи.

В качестве конкретных примеров использования алгоритмов МГУА в экологических исследованиях можно назвать самоорганизующиеся модели для долгосрочных прогнозов экологической системы оз. Байкал (Ивахненко и др., 1980), моделирования сукцессионных процессов в растительности (Розенберг, 1981, 1984); динамики системы хищник—жертва (Брусиловский, Розенберг, 1981a, 1981b), простота деревьев (Розенберг, Феклистов, 1982), прогнозирования токсикологических показателей поллютантов (Шитиков и др., 1986), оценки динамики численности сообществ зоопланктона (Розенберг и др., 1994).

Другой подход основан на сборе информации под конкретную модель структуры или динамики экосистемы (в т. ч. СЭЭС). Математическое моделирование процессов и явлений не является самоцелью, а призвано способствовать более глубокому пониманию природы наблюдаемого явления. Таким образом, *дилемма курицы и яйца* в этом случае решается в пользу модели, которая становится основой для мониторинга и сбора необходимой информации (активная база данных). Это — многочисленные имитационные модели экосистем разного масштаба, для которых мониторинговые наблюдения позволяют оценить коэффициенты и граничные условия.

В качестве примера, весьма конспективно (для описания таких моделей, зачастую, требуются монографические работы; см., например, (Grassland Simulation..., 1978)), приведем модель пелагического сообщества экосистемы оз. Байкал (Ащепкова и др., 1978), в которой описаны межгодовые изменения осредненных энергетических характеристик этой экосистемы под воздействием внешних факторов. Модель имеет следующий общий вид:

$$\begin{aligned}
 db_1/dt &= r_{01} - q_1 - m_1 - \sum_j r_{1j} \\
 db_i/dt &= \sum_j r_{ij} - q_i - m_i - u_i - \sum_j r_{ij} \quad i = 2, 3, \dots, 9 \\
 db_{10}/dt &= \sum_{i=1}^8 m_i + \sum_{i=1}^8 u_i - r_{10,9} + A - S_1 - S_2,
 \end{aligned}$$

где b_i — биомассы следующих компонент: 1 — фитопланктон, 2 — эпишура, 3 — циклоп, 4 — макроректопус, 5 — омуль, 6 — пелагические бычки, 7 — голомынка, 8 — нерпа, 9 — бактерии, 10 — детрит; A — годовой приток аллохтонного органического вещества водами рек, S_1 — седиментация, S_2 — сток через р. Ангара: $S_1 = 6.7b_{10}$, $S_2 = 20b_{10}$. Кроме того, для омуля и нерпы под знаком второй суммы через соотношения $r_{5,0} = \varphi_5 b_5$ и $r_{8,0} = \varphi_8 b_8$ учтен прямо пропорциональный биомассам вылов этих видов. Остальные параметры обозначают: b_i — биомассы i -х компонент, r_{ij} — поток энергии от i -го компонента к j -му, q_i — энергетический обмен компонента i , m_i — потери энергии со смертью i -го компонента (q_i и m_i линейно зависят от b_i), u_i — неусвоенные остатки пищи компонента i . Потоки энергии (рационы) определялись по формуле Меншуткина¹:

$$r_{ij}(b_i, b_j) = c_{\max}^j b_j \lambda_{ij} \frac{1 - e^{-\xi_i \delta_i}}{\delta_i},$$

где $c_{\max}^j(b_j)$ — удельный максимальный рацион ($c_{\max}^j(b_j) = \alpha_j e^{-\beta_j b_j}$), λ_{ij} — доля i -го компонента в питании j -го, $\alpha_j, \beta_j, \xi_i, \delta_i$ ($i = \overline{2,9}$ и $j = \overline{2,10}$) — постоянные коэффициенты.

Авторы провели идентификацию более 50 коэффициентов модели, исследовали ее на устойчивость. Предварительные эксперименты с моделью (например, увеличение или понижение ежегодного притока аллохтонного органического вещества на 20% привел, соответственно, к повышению на 6% и понижению на 8% первичной продукции озера; двукратное увеличение добычи нерпы увеличил потерю биомассы популяции всего на 2% и пр.) показали ее существенную зависимость от коэффициентов ($\alpha_j, \beta_j, \xi_i, \delta_i$); “поэтому для проведения широкой программы машинных экспериментов и выдачи надежных рекомендаций по допустимым величинам тех или иных внешних воздействий или выбору рациональных режимов эксплуатации требуется содержательное уточнение этих параметров опытным путем специально для Байкала (выделено нами — Авторы)” (Ащепкова и др., 1978, с. 57).

Метафоры. Понятие “мониторинг” используется в рамках различных сфер научно-практической деятельности. Сложность формулировки определения этого понятия связана также с принадлежностью его как сфере науки, так и сфере практики: это и способ исследования реальности, используемый в различных науках, и способ обеспечения сферы управления различными видами

деятельности посредством представления своей временной и качественной информации (Ганеева, 2005). И все-таки, впервые понятие “мониторинг” было использовано в экологии², что делает этот термин, в какой-то степени, занятым. Однако, когда речь заходит о постоянном наблюдении, отслеживании, контроле (все это перевод с англ. *monitoring*), толкования понятия “мониторинг” в рамках конкретных сфер его применения уже не кажется столь недопустимым. Так, социально-политический мониторинг (постоянный, систематический сбор информации в целях наблюдения и контроля за ходом развития какого-либо социально-политического явления или процесса и его прогнозирования (Осипов, 2021)), система эколого-правового (криминологического) мониторинга в решении проблемы обеспечения контроля экологической преступности (Тангиев, 2003), педагогический мониторинг (Алямовская, 2007) и даже мониторинг библиотечных кадров (Кудрина, 1999) не так режут слух, как, например, “бизнес-экосистема” (Пригода и др., 2020) или “экология языка” (Железнова, 2016).

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Мотив (определения). Задача прогноза структуры и динамики экосистем — наиболее очевидна и чаще других задач привлекала внимание исследователей. Но первоначально, рассмотрим, что такое собственно прогнозирование? Термин “прогнозирование” — видовое понятие, отражающее количественные характеристики знания о будущем состоянии определенных систем. Понятие “пророчество” тоже видовое, но оно характеризует знание о будущем, полученное от пророков — людей с Божьим даром (например, египетские жрецы, оракулы (Приходько, 1994) и пр.). Немного отличается по содержанию от “пророчества” еще одно видовое понятие — “предвидение”, оно имеет несколько магический оттенок (астрологи и пр.). Наконец, есть еще одно слово — “предсказание”, которое как видовое понятие отражает научные знания о будущем, характеризующие качественные характеристики объектов прогнозирования (Арутюнов, Свинцицкий, 2003, с. 42).

При решении задач экологического прогнозирования (и цифровизации этого процесса) необходимо уделять внимание трем основным аспектам: целям прогнозирования, разработке прогнозирующих моделей и проблеме оценки достоверности прогнозов. В самом общем виде целью экологического прогнозирования может быть предсказание структуры и динамических изменений экоси-

¹ В модели были испробованы еще два способа описания рациона — по формулам Вольтерра и Ивлева, но анализ этих моделей показал, что такое описание рациона не обеспечивает устойчивость решения.

² Термин “мониторинг” впервые появился в рекомендациях специальной комиссии СКОПЕ (Scientific Committee on Problems of the Environment) при ЮНЕСКО в 1971 г., в связи с подготовкой Стокгольмской конференции ООН по окружающей среде (1972 г.).

Таблица 1. Положительные и отрицательные стороны основных методов построения экологических предикторов

Название метода	“За”	“Против”
Классический регрессионный анализ	Хорошее математическое обеспечение Простота расчетов и интерпретации результатов Малая стоимость моделирования	Субъективность подбора вида прогнозирующего уравнения Омnipотентность (не включенные в модель факторы в силу их малой значимости в прошлом и настоящем, могут оказаться ведущими в будущем) Сравнительно низкая точность прогнозирования
Самоорганизующееся моделирование (МГУА, эволюционное моделирование, процедура “модельного штурма” (Брусиловский, Розенберг, 1983))	Хорошее математическое обеспечение; синтез оптимальной для прогнозирования модели Высокая точность прогнозирования Минимум субъективности при подборе уравнений	Невозможность интерпретации результата Сложность оценки адекватности моделирования
Имитационное моделирование (Шеннон, 1978; Розенберг, 2013)	Достаточно хорошая точность прогнозирования Высокая степень интерпретации результата	Высокая стоимость моделирования Высокая степень субъективности моделирования Отсутствие единого алгоритма моделирования (имитация — больше искусство, чем точная наука) Сложность оценки адекватности моделирования

стем. Спускаясь по “иерархии целей”, в каждом конкретном случае происходит уточнение целей, их детализация. Формулировка целей прогнозирования, в известной степени, накладывает ограничения на характер используемой для прогнозирования информации: от правильности постановки задачи прогнозирования зависит выбор значимых факторов.

Модели. Когда определены цели, успех прогнозирования будет связан с выбором адекватного метода моделирования. В силу многозначности понятия “модель” в науке и технике не существует единой классификации видов моделирования: классификацию можно проводить по характеру моделей, по характеру моделируемых объектов, по сферам приложения моделирования и т.д.

Все современные математические модели в экологии можно разбить на три класса (как один из вариантов). Первый — описательные модели: регрессионные и другие эмпирически установленные количественные зависимости. Они применяются обычно для описания отдельных процессов и зависимостей или включаются как фрагменты в большие имитационные модели. Второй — качественные динамические модели, которые воспроизводят механизмы и эффекты изучаемого процес-

са, такие, например, как колебательный характер изменения биомассы или образование неоднородной в пространстве видовой структуры. Третий класс — имитационные модели конкретных экологических и эколого-экономических систем, учитывающие всю имеющуюся информацию об объекте. Цель построения таких моделей — детальное прогнозирование поведения сложных систем или решение оптимизационной задачи их эксплуатации (Шитиков и др., 2011). Для целей экологического мониторинга и цифровизации представляют интерес модели первого (регрессионные, МГУА; рассматривались выше) и третьего класса (табл. 1).

Имитационное моделирование (англ. *simulation*) сводится к построению триады модель—алгоритм—программа. Готовая триада тестируется в “пробных” экспериментах. На этом этапе посредством цепочки усложнений (иерархии все более полных моделей) обеспечивается ее адекватность. После этого можно переходить к “опытам” с моделью, дающим (в представлении “модельера”) требуемые качественные и количественные свойства и характеристики моделируемой системы. Построение практически любых имитационных моделей представляет собой “применение фундаментальных законов природы, вариационных принципов, аналогий, иерархических цепочек”, а процесс по-

строения модели включает в себя следующие этапы (Самарский, Михайлов, 1997, с. 25):

- словесно-смысловое описание объекта или явления (“формулировка предмодели”);
- завершение идеализации объекта и упрощение описания (качественный анализ модели);
- переход к выбору или формулировке закона (вариационного принципа, аналогии и т.п.) и его записи в математической форме;
- “оснащение” модели (задание начального состояния и параметров объекта; верификация);
- модель исследуется всеми доступными методами (в том числе с применением различных подходов и вычислительных методов);
- в результате исследования модели достигается поставленная цель. При этом “должна быть установлена всеми возможными способами (сравнением с практикой, сопоставлением с другими подходами) ее адекватность — соответствие объекту и сформулированным предположениям” (Самарский, Михайлов, 1997, с. 25).

Плодотворность методологии имитационного моделирования при решении разнообразных экологических задач за прошедшие годы была неоднократно подтверждена многочисленными примерами. Так как, фактически, любая имитационная модель требует монографического изложения, назовем здесь только несколько моделей, с которыми мы знакомы достаточно близко: модели биогеохимических циклов в травяных экосистемах (Гильманов, 1978; van Dyne, 1966; Grassland Simulation, 1978), пустынных экосистемах (Мамихин, 2003), экосистемы оз. Дальнего (бассейн р. Паратунка, Камчатка (Крогиус и др., 1969; Меншуткин, 1971)), СЭЭС Азовского моря (Горстко, 1974; Горстко и др., 1984; Домбровский и др., 1990)³. И, естественно, нельзя не назвать, ставшие классическими, имитационные модели мировой динамики (Крапивин и др., 1982; Александров, Моисеев, 1984; Моисеев и др., 1985; Forrester, 1971; Meadows et al., 1972).

Эксперименты с глобальными моделями показывают смысловую непротиворечивость сделанных предположений о связи тех или иных переменных. Правда, необходимо учитывать определенную долю условности этих прогнозов — высокая степень агрегированности модели приближает данную имитацию к аналитическим моделям, для которых справедливы лишь качественные выводы. “Модель всегда создается с какой-то конкретной целью, и она должна быть полезна именно для этой цели — например, чтобы ответить на ряд конкретных вопросов. При использовании модели надо всегда помнить о ее ограничениях и о том,

что на все вопросы она ответы дать не может” (Медоуз и др., 2008, с. 154).

Метафоры. Естественно, экологи никогда не будут претендовать на то, что они первыми использовали представление и само понятие “прогнозирование”. Сам термин “прогноз” происходит от греческого *prognosis* (предсказание, предвидение о развитии чего-либо, базирующееся на определенных данных). Когда появилось понятие “экологическое прогнозирование” также не известно (точно после 1866 г., когда в работе Э. Геккеля появился сам термин “экология”); вполне возможно, его заимствовали из медицины: диагноз заболеваний — это и есть прогнозирование (так, “Прогностика” Гиппократы была написана в 400 г. до н. э. (Гиппократ, 1936, с. 309) и начиналась следующим образом: “Мне кажется, что для врача самое лучшее позаботиться о способности предвидения. В самом деле, когда он будет узнавать и предсказывать у больных настоящее, и прошедшее, и будущее, и все то, что больные упускают при своем рассказе, то конечно, ему будут верить, что он больше знает дела больных, так что с большею доверчивостью люди будут решаться вручить себя врачу”).

Завершим этот раздел словами лауреата Нобелевской премии по литературе (1953 г.) Черчилля (<https://internetoteka.com/publication/14030>; не метафора, но афоризм): “Looking too far ahead is short-sighted. — Заглядывать в будущее чересчур далеко — недальновидно”.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ

Мотив (определения). Идеей “оптимизации” все больше и больше пронизываются все экологические исследования. Это касается не только оптимизации методов исследования, но и собственно оптимизации взаимодействий в системе человек—окружающая среда. Можно принять такое определение: “экологическая оптимизация — система мероприятий, направленных на максимальное соответствие форм природопользования и его технологий экологическим особенностям эксплуатируемого объекта” (Дёжкин, 2008, с. 72). В этом контексте, экологическая оптимизация становится объектом экологической цифровизации.

Модели. Создание математической модели экосистемы позволяет прогнозировать динамику системы и корректно выявлять управляющие воздействия на систему с целью оптимизации ее функционирования. Работ по экологической оптимизации — великое множество (разной степени сложности и подробности); назовем здесь, как и выше, только те модели, которые нам хорошо знакомы: модели динамики эволюции жизненного цикла (Терёхин, 2001), численности популяций (Скалецкая и др., 1979; Gatto et al., 1988),

³ Очень компактное изложение этой модели можно найти в монографии Г.И. Ризниченко и А.Б. Рубина (1993, с. 206–215).

структуры экосистем (Левич и др., 1993, 1996), СЭЭС (Ратнер, 2016).

Метафоры. Отечественный философ Ю.А. Гастев (1975, с. 14) писал: “в современном научном обиходе нет, пожалуй, более употребительного термина, чем слово “модель”. И при всем разнообразии и пестроте способов употребления этого термина, во всех оттенках вкладываемого в него смысла легко прослеживаются общие этимологические источники: французское *modèle* происходит (через итальянское *modello*?) от латинского *modus* (образец). С другой стороны, различные научные дисциплины и их комплексы настолько резко отличаются друг от друга по своему предмету и методам, что действительно общим, скажем, для естествознания и социологии, математики и искусствоведения, геологии и семиотики, физиологии и сопротивления материалов остается разве лишь единое представление о научном методе, с которым связывается убеждение в объективности предлагаемого данной научной теорией фрагмента картины Мира”.

Метафор со словосочетанием “экологическая оптимизация” практически нет; удалось найти только это: “Авторская трактовка понятия “оптимизация экологического состояния социальной среды”, которое рассматривается нами как определенный уровень целостного функционирования социума, проявляющийся в субъективном ощущении комфортности и влияющий на социальное самочувствие личности, группы, местного сообщества” (Питинова, 2003, с. 7). А просто “оптимизация” довольно часто используется в этом плане (можно сказать, “для красивого словца”, без применения содержательного аппарата оптимизации): “оптимизация жизни” (Huber, 2018), “оптимизация речевого воздействия” (Оптимизация..., 1990), “оптимизация глупости” (Göke, 2019).

КОНСТРУИРОВАНИЕ ЭКОСИСТЕМ С ЗАДАНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Мотив (определения). Конструирование экосистем необходимо в том случае, если создается совсем новая экосистема, либо восстановление природных экосистем невозможно, — в агроэкосистемах, на урбанизированных и промышленных территориях, в искусственных водоемах. Эмпирические исследования в этом направлении своими “корнями” уходят в глубокую древность, когда особи *Homo sapiens* начали культивировать полезные для себя растения, чем и заложили основы сельского хозяйства. Большая часть этих исследований (как, впрочем, и классические эксперименты Г.Ф. Гаузе по конкуренции видов) была направлена на вскрытие причин, дающих конкурентное преимущество тому или иному виду. Можно смело утверждать, что любая, самая сложная модель по мере ее упрощения (“зануле-

ния” коэффициентов) будет постепенно превращаться в классическую модель конкуренции Лотки—Вольтерра. Именно эти представления (конкуренция видов, разные типы их эколого-ценотических стратегий, процессы плотной упаковки видов в экологических нишах, поддержание устойчивости и высокого разнообразия и пр.) стали основой конструирования экосистем с заданными свойствами (примером может служить газон футбольного поля — необходимо создать экосистему, устойчивую к вытаптыванию с максимально низкой продуктивностью). Методы инженерной экологии позволяют перевести решение этих задач в практическую плоскость.

Модели. Модели конструирования экосистем с заданными свойствами опираются на современные экологические представления — конкуренция видов, разные типы их эколого-ценотических стратегий, процессы плотной упаковки видов в экологических нишах, поддержание устойчивости и высокого разнообразия и пр. Кроме того, эколого-экономические оценки тех или иных экосистем и их оптимизация должны рассматриваться также как элемент конструирования экосистем с заданными свойствами. С этой точки зрения особый интерес приобретает оценка экосистемных услуг, то есть тех выгод, которые человечество получает от экосистем (Бобылев, Захаров, 2014; Розенберг, 2015; Розенберг и др., 2017; Daily, 1997).

Тот факт, что экосистемы могут предоставлять человечеству некоторые услуги (снабжающие (пища, вода, лес, сырье), регулирующие (воздействие на климат, контроль над наводнениями, стихийными бедствиями, качество водных ресурсов и пр.), культурные (рекреационные ресурсы, эстетические и духовные ценности природы) и поддерживающие (почвообразование, фотосинтез, круговорот азота и пр.)), восходит, по крайней мере, к Платону (с 400 г. до н. э.), который понимал, что вырубка лесов может привести к эрозии почвы и высыханию источников (Daily, 1997). Однако, не для каждой из вышеперечисленных экосистемных услуг можно было создать адекватный рынок; такая возможность появилась после того, как в 1973 г. немецко-британским экономистом Шумахером было введено понятие “природный капитал” (Schumacher, 1973). “Полная оценка экосистемных услуг является сложнейшей методологической, методической и практической задачей для всего мира. (...) Без решения этой задачи невозможен переход к новой экономике для человечества, приоритеты которой намечены в концептуальных документах международных организаций. Необходимо нивелировать риски перексплуатации и истощения экосистем, что возможно в случае адекватного учета экологического фактора при принятии экономических решений” (Бобылев, Горячева, 2019, с. 230, 231). Многочисленные исследования показали, что в настоящее

время есть несколько категорий экосистемных услуг, для которых реально использование компенсационных платежей и создание рынков. Это услуги по обеспечению пресной водой должного качества, поглощению углерода, сохранению биоразнообразия и эстетических свойств ландшафтов. Эти четыре продукта (каждый включает в себя целый перечень услуг) сегодня обладают сравнительно просто подсчитываемой экономической ценностью, которую возможно продать, если грамотно прорекламировать (Розенберг, 2012; Зиновьева, 2020, с. 9).

Каких-то специальных (имитационных) моделей для оценки экосистемных услуг при конструировании экосистем с заданными свойствами, нам удалось найти крайне мало (например, Грабарник и др., 2019). В основном, моделирование сводится к балансовым (аддитивным) уравнениям и разного рода индексам (например, оценка индекса скорректированных чистых накоплений (Тихонова, 2018). Все это делает весьма актуальной задачу синтеза и оптимизации такого рода моделей.

Метафоры. Начнем с афоризма: “Жизнь — это конструктор, который мы собираем сами” (<https://www.inpearls.ru/1284902>). Синонимом “конструирование экосистем с заданными свойствами” часто выступает “рекультивация” (от лат. *re* — приставка, выражающая возобновление, обратное действие, и *cultivo* — возделывание) — это направленное конструирование сообществ с заданными свойствами, устойчиво функционирующих в жестких условиях антропогенной среды. Метафор с “конструированием” не очень много. При этом есть вполне устоявшиеся и используемые, например, в управлении (“конструирование дерева целей” (Кюхельгартен, 2009; Полищук, 2012)), а есть и достаточно экзотические (собственно метафорические, например, “рекультивация сознания” (Меськов и др., 2016)).

ЭКСПЕРТНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА REGION

В распоряжении Правительства РФ от 8 декабря 2021 г. № 3496-р “Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации отрасли экологии и природопользования” находим пункты, относящиеся к “обновлению и созданию базы данных нового поколения природных объектов (экосистем)”, в вызовах (задачах) цифровой трансформации читаем: “создание нормативно-правовой и методологической базы”, создание федеральной государственной информационной системы лесного комплекса позволит “объединить достоверные цифровые базы данных о лесах Российской Федерации”, наконец, в последнем предложении этого документа говорится о необходимости “обновления и создания базы данных нового поколения природных объектов

(экосистем), включая недра, водные объекты, леса, среду обитания животных”.

В самом общем виде любая экспертная система должна состоять из базы знаний, базы данных предметной области, программы “решателя проблем”, области запросов и еще ряда специфических обслуживающих программ. “Под экспертной системой понимается система, объединяющая возможности компьютера со знаниями и опытом эксперта в такой форме, что система может предложить *разумный совет* или осуществить *разумное решение* поставленной задачи” (выделено автором цитаты (Нейлор, 1991, с. 9).

Созданная в ИЭВБ РАН база пространственно-распределенных данных для некоторой специальной образом заданной территории и соответствующая ей экспертно-информационная система (ЭИС) REGION являются одним из первых опытов цифровизации и комплексного анализа пространственно-распределенной информации и неоднократно были предметом рассмотрения (Розенберг, 1997, 2009; Костина, 2005, 2015а, 2015б; Костина и др., 2010; Розенберг и др., 2015).

Информация по СЭЭС территории собиралась в виде различного рода карт распределения тех или иных параметров (масштаб ЭВМ-карт диктуют цели исследования; например, для Волжского бассейна он, примерно, равен 1 : 10000000). Пространственно-распределенная информация ЭИС REGION охватывала следующий рубрикатор природных компонент:

- климат территории (особенности распределения температуры воздуха и количества осадков, а также ветрового режима);
- географо-геологическое описание (орография, дочетвертичный и четвертичный периоды развития региона, основные черты тектоники) и геохимическая обстановка;
- почвы и ландшафты, наличие особо охраняемых природных территорий;
- лесные ресурсы и распределение естественной растительности;
- животный мир (видовое распределение и фаунистические комплексы наземных позвоночных и птиц);
- население (демографическая ситуация и степень урбанизации территории);
- гидрология и гидрохимическое качество поверхностных вод территории;
- гидробиоценозы и их компоненты (фитопланктон, зообентос, водяные клещи, инфузории, микроскопические водные грибы, рыбные запасы);
- оценки качества воды и степени эвтрофикации водных объектов по видам-биоиндикаторам.

Обширные рубрики накопленных данных детально описывали распределение по территории техногенной нагрузки и антропогенных воздей-

ствий, в том числе загрязнение воздушного и водного бассейнов; распределение отходов производства и коммунального хозяйства (включая особо опасные вещества для состояния экосистем и здоровья человека); радиационная обстановка, места техногенных аварий и природных катастроф; транспортная и рекреационная нагрузки; сельскохозяйственная нагрузка (включая распределение по территории бассейна минеральных удобрений, распаханности территории, животноводческой и пестицидной нагрузок). Кроме того, в базу данных были включены параметры состояния здоровья населения, как критерий оценки качества среды.

В состав программного обеспечения ЭИС REGION входят блоки, реализующие функции обработки и визуализации данных, в т. ч. построение новых (интегральных) показателей путем линейной комбинации подмножества показателей, имеющихся в базе данных, либо по иным расчетным формулам (например, Райх, 1984; Розенберг, 1984 и мн. др.) и математическая обработка показателей базы с целью экологического районирования анализируемой территории, выявления участков, подверженных наибольшему антропогенному воздействию, оценки биотического и геохимического состояния отдельных природных комплексов и пр. Основная задача ЭИС — не только накапливать текущую или ретроспективную информацию, но и проводить комплексный анализ состояния экосистем региона, выполнять прогноз условий устойчивого социально-экологического развития территории. Для этого в составе программного обеспечения системы сформирована развитая библиотека методов и алгоритмов исследования причинно-следственных связей между факторами СЭЭС. Предусмотрено несколько алгоритмов синтеза комплексных показателей (индексов), которые образуют базу метаданных и характеризуют экологическое состояние различных участков исследуемой территории.

Для математической обработки данных, хранящихся в ЭИС REGION, для оценки сценариев возможного развития территорий в условиях различного антропогенного воздействия и моделирования связей в соответствующих СЭЭС, разработано специальное программное обеспечение, составляющее единую инструментальную среду пользователя: методы множественного регрессионного анализа, модели самоорганизации и нейросетевые модели. Блок “Моделирование связей” предоставляет широкие возможности для построения статистических моделей разного типа и уровня сложности. Кроме общепринятых индуктивных методов многомерного статистического анализа, охватывающих различные формы и модификации регрессионного анализа и распознавания образов, активно используются алгоритмы построения прогнозирующих моделей метода-

ми самоорганизации: эволюционное и нейросетевое моделирование, метод группового учета аргументов (МГУА (Ивахненко, 1975)). В качестве надстройки к библиотеке методов, разработана эвристическая процедура формирования “коллектива” предикторов, эффективность которого практически всегда оказывается значительно выше любого из его членов (Брусиловский, Розенберг, 1983; Костина и др., 2022). Структурные связи в “коллективе” выбираются таким образом, чтобы положительные свойства той или иной модели дополняли друг друга, а отрицательные — компенсировались (то есть срабатывал бы эффект системности типа “целое больше суммы своих частей”). Таким образом, при построении коллективного прогноза ищется экстремум показателя качества прогнозирования не только по параметрам отдельного прогноза, и не только путем выбора лучшего среди заданного списка отдельных моделей-претендентов, но и по возможным суперпозициям частных прогнозов.

В рамках блока “Моделирование связей” возможно провести эколого-экономическое районирование территории, оценить структуру и динамику природоохранных затрат (например, Кудинова, 2013, 2015), оценить состояние здоровья населения и на этой основе дать предложения по организации экологического мониторинга и управлению рациональным природопользованием в территории.

ЭИС REGION объединяет в себе иерархическую последовательность баз, образно интерпретируемую как “экологическая матрешка” (Розенберг, 2002; Костина и др., 2004): территория 24 областей и автономных республик Волжского бассейна (более 90% территории); территории Республики Башкортостан, Самарской, Ульяновской, Саратовской и ряда других областей; частные базы данных, описывающие либо отдельные регионы (например, г. Тольятти и прилегающая территория Ставропольского района), либо специализированные ресурсно-тематические блоки (например, динамику гидробиологических характеристик Куйбышевского водохранилища). По всем этим территориям с использованием ЭИС REGION проведен комплексный анализ соответствующих СЭЭС, результаты которых опубликованы (см. библиографию в работах: Розенберг и др., 2018; Здоровье населения..., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время совокупность построенных и реализованных на ЭВМ моделей, действующих геоинформационных (ГИС) и экоинформационных систем (ЭИС), сервисных программ и другого ЭВМ-обеспечения, уже создает хорошее поле деятельности и может трактоваться как вариант реализации принципов цифровизации экологии. Становление методологии и методов инженер-

ной экологии — это также еще один из путей к достижению устойчивого развития, постулированного Рио-де-Жанейрскими соглашениями 1992 г. “Развитие цифровых технологий привело к появлению зонтичного понятия “цифровая экосистема”, под которой понимают цифровые артефакты и инфраструктуру передачи данных, их хранения и обработки, пользователей систем, включая социальные, экономические, политические, психологические и иные факторы, влияющие на осуществление взаимодействий. Отдельное развитие получили работы, связанные с рассмотрением экологических систем, в которых роль активных конкурирующих агентов играли бизнес-организации” (Патаракин, Шустов, 2013, с. 63).

Обсуждаемые в статье измерения 3М (*мотив* (определение), *модель* и *метафора*) демонстрируют тот факт, что многомерные (многоаспектные) экологические понятия (на примере основных представлений инженерной экологии) должны свидетельствовать о степени зрелости науки: в сложившихся дисциплинах метафорические допущения должны быть исключены из основного определения с выбором в пользу конкретных моделей. Метафоры позволяют внедрить науку в сферу публичных обсуждений, но при этом создают проблему “распаковки багажа” противоречивых предположений и ценностей, которые являются необходимой частью социального и политического дискурса (Rozzi, 1999). Естествоиспытатели могут лучше использовать такие понятия и термины, если сначала признают их многомерный характер.

Завершим эту статью двумя цитатами. “Безумно идти против прогресса, нового цифрового развития мира как одного из путей совершенствования цивилизации в XXI в. Он, безусловно, нужен и придет, но, чтобы жить в новом мире и не навлечь разрушения текущих достижений, нужно готовиться к новым проблемам и рискам; быть духовно, гуманитарно, а не только технически готовым к его возможностям, его плюсам и минусам, достижениям и опасностям” (Кальнер, 2018, с. 67). А еще в 1951 г. венгеро-американский математик и физик фон Нейман (цит. по: Флейшман, 1982, с. 6) писал: “В будущем наука будет концентрироваться больше вокруг проблем организации, структуры, языка, информации, программирования и управления и меньше — вокруг проблем силы, движения, вещества, реакции, работы и энергии”, что подтверждает и процесс цифровизации экологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акофф Р. О природе систем // Изв. АН СССР. Техн. киберн. 1971. № 3. С. 68–75.
- Александров В.В., Моисеев Н.Н. Ядерный конфликт глазами климатологов и математиков // Вестн. АН СССР. 1984. № 11. С. 65–76.
- Алямовская В.Г. Психолого-педагогический мониторинг в дошкольном учреждении компенсирующего вида. М.: Восхождение, 2007. 159 с.
- Арутюнов В.Х., Свиницкий В.М. Философия глобальных проблем современности: Учебное пособие. М.: Финансы, 2003. 90 с.
- Ащепкова Л.Я., Гурман В.И., Кожова О.М. Энергетическая модель пелагического сообщества оз. Байкал // Модели природных систем. Новосибирск: Наука, 1978. С. 51–57.
- Бобылев С.Н., Горячева А.А. Идентификация и оценка экосистемных услуг: международный контекст // Вестн. междунар. организаций. 2019. Т. 14 (1). С. 225–236.
- Бобылев С.Н., Захаров В.М. Экология и экономика: “зеленая” экономика и экосистемные услуги // Вестн. Самар. гос. эконом. ун-та. 2014. Спецвыпуск. С. 15–24.
- Брифинг Клуба экспертов Нижнего Поволжья: политический экватор 2017 года // Сайт “Инфокам”. 01.07.2017; сайт “BezFormata”. 11.01.2019. <https://kamishin.bezformata.com/listnews/politicheskij-ekvator-2017-goda/58737428/>
- Брусиловский П.М., Розенберг Г.С. О возможности построения модели, удовлетворительно описывающей колебания в одной реальной системе хищник–жертва // Динамика эколого-экономических систем. Новосибирск: Наука, 1981а. С. 84–91.
- Брусиловский П.М., Розенберг Г.С. Проверка неадекватности имитационных моделей динамической системы с помощью алгоритмов МГУА // Автоматика. 1981б. № 6. С. 43–48.
- Брусиловский П.М., Розенберг Г.С. Модельный штурм при исследовании экологических систем // Журн. общ. биол. 1983. Т. 44 (2). С. 266–274.
- Веницианов Е.В., Виниченко В.Н., Гусева Т.В. и др. Экологический мониторинг: шаг за шагом. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2003. 252 с.
- Ганеева Ж.Г. Определение понятия “Мониторинг” в различных сферах его применения // Вестн. Челябин. госуниверситета. Сер. 8. Экономика. Социология. Социальная работа. 2005. № 1. С. 30–3.
- Гастев Ю.А. Гомоморфизмы и модели (Логико-алгебраические аспекты моделирования). М.: Наука, 1975. 148 с.
- Гильманов Т.Г. Математическое моделирование биогеохимических циклов в травяных экосистемах. М.: Изд-во МГУ им. М.В. Ломоносова, 1978. 169 с.

- Гиппократ*. Прогностика // Избранные книги. М.: Биомедгиз, 1936. С. 307–328.
- Горстко А.Б.* О построении имитационной модели Азовского моря // Математические модели морских экологических систем. Киев: Наук. думка, 1974. С. 18–20.
- Горстко А.Б., Домбровский Ю.А., Сурков Ф.А.* Модели управления эколого-экономическими системами. М.: Наука, 1984. 119 с.
- Грбарник П.Я., Чертов О.Г., Чумаченко С.И. и др.* Интеграция имитационных моделей для комплексной оценки экосистемных услуг лесов: методические подходы // Мат. биол. биоинформ. 2019. Т. 14 (2). С. 488–499.
- Дёжкин В.В.* Природопользование (курс лекций) / 3-е изд., исправ. и допол. М.: Изд-во МНЭПУ, 2008. 72 с.
- Домбровский Ю.А., Ильичев В.Г., Селютин В.В., Сурков Ф.А.* Теоретические и прикладные аспекты моделирования первичной продуктивности водоемов. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1990. 176 с.
- Железнова Е.Г.* К вопросу об экологии языка и экологической лингвистике // Науч. вестн. Южного ин-та менеджмента. 2016. № 3. С. 70–73.
- Здоровье населения и здоровье среды: *pro et contra*. [Коллектив авторов] / Ред. Г.С. Розенберг, Р.С. Кузнецова, Н.В. Костина, Н.В. Лазарева. Тольятти: Анна, 2021. 374 с.
- Зиновьева А.Е.* К вопросу классификации экосистемных услуг // Изв. Алтайского отд. Рус. географ. общества. 2020. № 1 (56). С. 5–13.
- Ивахненко А.Г.* Долгосрочное прогнозирование и управление сложными системами. Киев: Техніка, 1975. 312 с.
- Ивахненко А.Г., Кротов Г.И., Чеберкус В.И.* Многорядный алгоритм самоорганизации долгосрочных прогнозов (на примере экологической системы оз. Байкал) // Автоматика. 1980. № 4. С. 28–47.
- Израэль Ю.А.* Экология и контроль состояния природной среды. М.: Гидрометеиздат, 1984. 560 с.
- Кальнер В.Д.* Цифровая экономика и экологическая безопасность жизнедеятельности // Экология и промышленность России. 2018. Т. 22 (1). С. 62–67.
- Костина Н.В.* REGION: экспертная система управления биоресурсами. Тольятти: Самар. НЦ РАН, 2005. 132 с.
- Костина Н.В.* Анализ состояния и сценарии развития социо-эколого-экономических систем территорий разного масштаба с помощью экспертной информационной системы REGION. Тольятти: Кассандра, 2015а. 200 с.
- Костина Н.В.* Информационная система REGION: 25 лет развития и практического применения // Изв. Самар. НЦ РАН. 2015б. Т. 17 (4). С. 15–24.
- Костина Н.В., Крестин С.В., Розенберг Г.С.* Информационный аспект и принцип “экологической матришки” при решении экологических проблем территорий разного масштаба // Экология. Экономика. Информатика: XXXII шк.-семинар “Математическое моделирование в проблемах рационального природопользования” (13–18 сентября 2004 г.) / Тез. докл. Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВШ, 2004. С. 127–128.
- Костина Н.В., Кудинова Г.Э., Розенберг А.Г., Розенберг Г.С.* “Модельный штурм” индексов устойчивого развития социо-эколого-экономических систем региона бассейна крупной реки // Россия: тенденции и перспективы развития. 2022. Т. 17 (1). С. 1124–1128.
- Костина Н.В., Розенберг Г.С., Шитиков В.К.* Экспертная эколого-информационная система REGION для бассейна крупной реки // Информ. ресурсы России. 2010. № 4. С. 7–13.
- Крапивин В.Ф., Свирежнев Ю.М., Тарко А.М.* Математическое моделирование глобальных биосферных процессов. М.: Наука, 1982. 272 с.
- Крогиус Ф.В., Крохин Е.М., Менишуткин В.В.* Сообщество пелагических рыб озера Дальнего. Опыт кибернетического моделирования. Л.: Наука, 1969. 86 с.
- Кудинова Г.Э.* Устойчивое развитие экономико-экологических систем региона. Тольятти: Кассандра, 2013. 130 с.
- Кудинова Г.Э.* Устойчивое развитие и экомодернизация эколого-экономических систем региона бассейна крупной реки. Тольятти: Кассандра, 2015. 209 с.
- Кудрина Е.Л.* Мониторинг библиотечных кадров в регионе как стратегия деятельности вуза // Науч. и техн. б-ки. 1999. № 4. С. 31–35.
- Кухельгартен Г.* Системный подход в стратегическом управлении предприятием и “дерево целей”. М.: Академия, 2009. 255 с.
- Левич А.П., Алексеев В.Л., Рыбакова С.Ю.* Оптимизация структуры экологических сообществ: модельный анализ // Биофизика. 1993. Т. 38 (5). С. 877–885.
- Левич А.П., Булгаков Н.Г., Замолотчиков Д.Г.* Оптимизация структуры кормовых фитопланктонных сообществ. М.: Тов-во науч. издателей КМК, 1996. 136 с.
- Мамихин С.В.* Динамика углерода органического вещества и радионуклидов в наземных экосистемах (имитационное моделирование и применение информационных технологий). М.: Изд-во Моск. ун-та, 2003. 172 с.
- Медоуз Д., Рандерс Й., Медоуз Д.* Пределы роста. 30 лет спустя. М.: ИКЦ “Академкнига”, 2008. 342 с. (пер. с англ. *Meadows D.H., Randers J., Meadows D.L. Limits to Growth: The 30-year update. White River Junction (VT): Chelsea Green, 2004. 368 p.*)
- Менишуткин В.В.* Математическое моделирование популяций и сообществ водных животных. Л.: Наука, 1971. 196 с.
- Меськов В.С., Попадайкин В.В., Тульчев В.В., Коломейцев А.Е.* Рекультивация сознания: знание и труд // Пед. науки. 2016. № 6 (81). С. 16–25.
- Моисеев Н.Н., Александров В.В., Тарко А.М.* Человек и биосфера. Опыт системного анализа и эксперименты с моделями. М.: Наука, 1985. 272 с.
- Нейлор К.* Как построить свою экспертную систему. М.: Энергоатомиздат, 1991. 286 с.
- Оптимизация речевого воздействия / Ред. Р.Г. Котов. М.: Наука, 1990. 240 с.
- Осинов А.В.* Социально-политический мониторинг и социально-медийная предиктивная аналитика как инструменты и технологии консолидации политической власти // Вопр. политол. 2021. Вып. 11 (75). С. 3138–3144.

- Патаракин Е.Д., Шустов С.Б. Цифровая экология: эколого-социальные сети и информационные экосистемы // Вестн. Мининского ун-та. 2013. № 3 (3). С. 60–78.
- Питинова М.Ю. Оптимизация экологического состояния социальной среды. Автореф. дис. ... канд. социол. наук. Белгород: БелГУ, 2003. 18 с.
- Полищук Е.В. Упорство ведет на... вершину. Обоснование дерева целей предприятия // Креативная экономика. 2012. № 4. С. 89–94.
- Пригода Л.В., Аликаева М.В., Чекарева З. Банковские экосистемы и маркетплейсы: тенденции цифровизации // Новые технологии. 2020. Т. 16 (6). С. 132–138.
- Приходько Е.В. Оракулы в раннеклассической греческой литературе // Понятие судьбы в контексте разных культур. М.: Наука, 1994. С. 191–197.
- Райх Е.Л. Моделирование в медицинской географии. М.: Наука, 1984. 157 с.
- Ратнер С.В. Задачи оптимизации траекторий развития региональных экономических систем по экологическим параметрам // Друкеровский вестн. 2016. № 2. С. 30–41.
- Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Математические модели биологических продукционных процессов. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1993. 302 с.
- Розенберг А.Г. Оценка экосистемных услуг для территории Самарской области // Актуальные проблемы экономики и права. 2012. № 3. С. 145–149.
- Розенберг А.Г. Природный капитал и экосистемные услуги региона. Тольятти: Кассандра, 2015. 84 с.
- Розенберг А.Г., Костина Н.В., Кудинова Г.Э., Розенберг Г.С. Экосистемные услуги как инновационная составляющая устойчивого развития // Энергия: экономика, техника, экология. 2017. № 4. С. 48–53.
- Розенберг Г.С. Сравнение различных методов экологического прогнозирования. Прогноз динамики экосистем // Экология. 1981. № 1. С. 12–18.
- Розенберг Г.С. Модели в фитоценологии. М.: Наука, 1984. 240 с.
- Розенберг Г.С. Информационная система REGION-VOLGABAS как основа регионального мониторинга биоразнообразия // Мониторинг биоразнообразия. М.: РАН, 1997. С. 233–236.
- Розенберг Г.С. Актуальные экологические проблемы Средней и Нижней Волги и их комплексный анализ (информационный аспект и принцип “экологической матрешки”) // Актуальные проблемы водохранилищ / Тез. докл. Борок: ИБВВ РАН. 2002. С. 253–255.
- Розенберг Г.С. Волжский бассейн: на пути к устойчивому развитию. Тольятти: ИЭВБ РАН; Кассандра, 2009. 477 с.
- Розенберг Г.С. Информационный индекс и разнообразие: Больцман, Котельников, Шеннон, Уивер... // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии: Бюл. 2010. Т. 19 (2). С. 4–25.
- Розенберг Г.С. Введение в теоретическую экологию / В 2-х т.; изд. 2-е. Тольятти: Кассандра, 2013. Т. 1. 565 с.; Т. 2. 445 с.
- Розенберг Г.С. Экосистемы в бизнесе: что стоит за словами и куда это может привести? // Биосфера. 2020. Т. 12 (4). С. 161–167.
- Розенберг Г.С. Теоретическая экология и теория информации: некоторые объединяющие принципы // Принципы экологии. 2021. Т. 11. № 4 (42). С. 3–30. file:///C:/Users/chica/Downloads/article_12162.pdf.
- Розенберг Г.С., Феклистов П.А. Прогнозирование годичного прироста деревьев методами самоорганизации // Экология. 1982. № 4. С. 43–50.
- Розенберг Г.С., Быков Е.В., Попченко В.И. и др. 35 лет Институту экологии Волжского бассейна РАН: вчера, сегодня, завтра, библиография, инновации и многое другое. Тольятти: Анна, 2018. 326 с.
- Розенберг Г.С., Рянский Ф.Н., Лазарева Н.В. и др. Общая и прикладная экология: учеб. пособие. Самара; Тольятти: Изд-во Самар. гос. экон. ун-та, 2013. 452 с.
- Розенберг Г.С., Шитиков В.К., Брусиловский П.М. Экологическое прогнозирование (Функциональные предикторы временных рядов). Тольятти: ИЭВБ РАН, 1994. 185 с.
- Розенберг Г.С., Шитиков В.К., Костина Н.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620402 “Экспертно-информационная база данных состояния социо-эколого-экономических систем разного масштаба “REGION” (ЭИБД “REGION”)”. Дата регистрации 27 февраля 2015 г.
- Самарский А.А., Михайлов А.П. Математическое моделирование. Идеи. Методы. Примеры. М.: Наука, 1997. 320 с.
- Скалецкая Е.И., Фрисман Е.Я., Шапиро А.П. Дискретные модели динамики численности популяций и оптимизация промысла. М.: Наука, 1979. 166 с.
- Тангиев Б.Б. Совершенствование геоинформационных технологий и автоматизированных систем экологического мониторинга по обеспечению безопасности акваэкосистемы региона на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области. СПб.: СПбГУВК, 2003. 243 с.
- Терёхин А.Т. Оптимизационное моделирование эволюции жизненного цикла: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2001. 53 с.
- Тихонова Т.В. Современные методы оценки экосистемных услуг и потенциал их применения на практике // Изв. Коми НЦ УРО РАН. 2018. № 4 (36). С. 122–135.
- Тютюник Ю.Г. Понятие промышленного ландшафта // Биосфера. 2015. Т. 7 (3). С. 280–288.
- Флейшман Б.С. Основы системологии. М.: Радио и связь, 1982. 368 с.
- Шеннон Р. Имитационное моделирование систем — искусство и наука. М.: Мир, 1978. 420 с.
- Шитиков В.К., Зинченко Т.Д., Розенберг Г.С. Макроэкология речных сообществ: концепции, методы, модели. Тольятти: Кассандра, 2011. 255 с.
- Шитиков В.К., Коппа Ю.В., Курляндский Б.А., Тихонов В.Н. Прогнозирование токсикологических показателей химических веществ методом самоорганизации моделей // Автоматика. 1986. № 4. С. 85–87.

- Шутиков В.К., Розенберг Г.С., Зинченко Т.Д. Количественная гидроэкология: методы, критерии, решения: в 2-х кн. М.: Наука, 2005. Т. 1. 281 с.; Т. 2. 337 с.
- Шупер В.А. Теория экономического ландшафта на фоне XX столетия // Август Лёш как философ экономического пространства (к столетию со дня рождения). М.: Эслан, 2007. С. 301–312.
- Daily G.C. (ed.). Nature's services: societal dependence on natural ecosystems. Washington (DC): Island Press, 1997. 392 p.
- Forrester J.W. World dynamics. Waltham (MA): Pegasus communications, 1971. 144 p. (рус. пер.: Форрестер Дж. Мировая динамика. М.: Наука, 1978. 168 с.).
- Gatto M., Muratori S., Rinaldi S. On the optimality of the logistic growth // J. Optim. Theory Appl. 1988. V. 57. P. 513–517.
- Göke N. Stop optimizing dumb stuff. Feb 28, 2019. <https://ngoeke.medium.com/stop-optimizing-dumb-sh-t-add1d67d9f99>. 14.03.2019.
- Grassland Simulation Model / Ed. G.S. Innis. N. Y. etc.: Springer-Verlag, 1978. 298 p.
- Huber L. How to streamline every area of your life. Сайт POCKET WORTHY. 2018. <https://medium.com/swlh/how-to-streamline-every-area-of-your-life-4eafac226f16>
- Meadows D.H., Meadows D.L., Randers J., Behrens III W.W. The limits to growth: a report for the club of Rome's project on the predicament of mankind. N. Y.: Universe Books, 1972. 205 p. (рус. пер.: Медоуз Д.Х., Медоуз Д.Л., Рандерс Й., Бернс В. Пределы роста. Доклад по проекту Римского клуба "Сложное положение человечества". М.: МГУ, 1991. 206 с.).
- Pickett S.T.A., Kolasa J., Jones C.G. Ecological understanding: the nature of theory and the theory of nature / 2nd ed. Amsterdam et al.: Academic Press, 2007. 233 p.
- Rozzi R. The reciprocal links between evolutionary-ecological sciences and environmental ethics // BioScience. 1999. V. 49 (11). P. 911–921.
- Schumacher E.F. Small is beautiful: a study of economics as if people mattered. L.: Blond & Briggs, Ltd, 1973. 288 p.
- van Dyne G.M. Ecosystems, systems ecology and systems ecologists. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL 3957. Oak Ridge (Tennessee): ORNL, 1966. 31 p.

Environmental Digitalization as a Task of Engineering Environment (Review of the Problem)

G. S. Rozenberg^a, *, N. V. Kostina^a, G. E. Kudinova^a, and A. G. Rozenberg^a

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

^{*}*e-mail: genarozenbrg@yandex.ru*

Digitalization (development of the information society) affects all aspects of our life, having an increasingly noticeable (both positive and negative) impact on the environment. Some information technologies in the field of ecology, directions, goals and objectives of digitalization of environmental knowledge and nature management in Russia are discussed.

Keywords: environment, digital technologies, environmental problems, ecosystem, information