

*Журнал «Научное обозрение. Биологические науки»
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57454
выдано 27.03.2014
ISSN 2500-3399*

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,400
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,240**

*Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 101000, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя, издателя: 410056, г. Саратов,
ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 101000, Moscow, p.o. box 47
Founder's, publisher's address: 410056, Saratov,
56 Chapaev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov,
5 Mamontovoi str.**

*Подписано в печать 31.06.2025
Дата выхода номера 30.07.2025
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 31.06.2025
Release date 30.07.2025
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy Of Natural History»
410035, Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.*

*Распространяется по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2025/2
Подписной индекс в электронном каталоге
«Почта России»: ПА494
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания
**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • BIOLOGICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2025 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.б.н., проф. Абдуллаев Абдуманон (Душамбе), д.т.н., к.ф.-м.н., проф. Айдосов Аллаярбек (Алматы), д.м.н., проф. Аксенова В.А. (Москва), д.м.н., проф. Аллахвердиев А.Р. (Баку), д.б.н., проф. Аллахвердиев С.Р. (Москва), д.м.н., проф. Ананьев В.Н. (Москва), д.т.н., проф. Артюхова С.И. (Пушино), д.м.н., доцент Барышева Е.С. (Оренбург), д.б.н., к.с.-х.н., доцент Белоус О.Г. (Сочи), д.б.н., проф. Белых О.А. (Иркутск), д.м.н., проф. Бриль Г.Е. (Саратов), д.б.н., проф. Буданцев А.Ю. (Пушино), д.б.н., проф. Бударков В.А. (Вольгинский), д.б.н., проф. Ворсанова С.Г. (Москва), д.м.н. Гансбургский А.Н. (Ярославль), д.б.н. Гемеджиева Н.Г. (Алматы), д.м.н., проф. Герасимова Л.И. (Чебоксары), д.б.н., доцент Годин В.Н. (Москва), д.б.н., проф. Гречитаева М.В. (Белгород), д.с.-х.н., к.б.н., проф. Дементьев М.С. (Ставрополь), д.м.н., доцент Евстропов В.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н. Извин А.И. (Тюмень), д.б.н. Кавцевич Н.Н. (Мурманск), д.б.н., проф. Калаев В.Н. (Воронеж), д.м.н., к.т.н., проф. Кику П.Ф. (Владивосток), д.б.н., доцент Князева О.А. (Уфа), д.м.н. Косарева П.В. (Пермь), д.б.н. Ларионов М.В. (Балашов), д.б.н. Лебедева С.Н. (Улан-Удэ), д.б.н., д.м.н. Медведев И.Н. (Москва), д.б.н. Мосягин В.В. (Курск), д.б.н. Околенова А.А. (Волгоград), д.с.-х.н., проф. Партоев Курбонали (Душамбе), д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург), д.т.н. Похиленко В.Д. (Оболensk), д.м.н., проф. Пучиньян Д.М. (Саратов), д.б.н. Романова Е.Б. (Нижний Новгород), д.м.н. Самигуллина А.Э. (Бишкек), д.б.н., проф. Сафонов М.А. (Оренбург), д.м.н., проф. Сентюрова Л.Г. (Астрахань), д.б.н. Симонович Е.И. (Ростов-на-Дону), д.б.н. Смирнов А.А. (Магадан), д.б.н., проф. Соловых Г.Н. (Оренбург), д.м.н., проф. Сомова Л.М. (Владивосток), д.б.н., проф. Тамбовцева Р.В. (Москва), д.б.н., доцент Хацаева Р.М. (Москва), д.м.н., доцент Хворостухина Н.Ф. (Саратов), д.б.н. Хованский И.Е. (Хабаровск), д.б.н. Шабдарбаева Г.С. (Алматы), д.б.н., проф. Шалпыков К.Т. (Бишкек), д.б.н., проф. Юров И.Ю. (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

Биологические науки

СТАТЬИ

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СОЛЕНАКОПЛЕНИЯ НА ОРОШАЕМЫХ ПОЧВАХ КАРАКУЛЬСКОГО РАЙОНА БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ LEACHMOD <i>Бурханова Н.Х., Ахмедов А.У., Турдалиев Ж.М., Санакулов С.Ф., Баходиров З.А.</i>	7
ИЗМЕНЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАСТЕНИЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРОМЫШЛЕННЫХ ОТРАСЛЕЙ (НА ПРИМЕРЕ ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ШИРИН СЫРДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН) <i>Жобборов Б.Т., Акрамов А.А.</i>	12
ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ГИДРОЛИЗ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ <i>Кучкарова Л.С., Бердиерова С.Х., Каюмов Х.Ю.</i>	18
ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИНТРОДУКЦИИ ХВОЙНЫХ СЕМЕЙСТВА <i>CUPRESSACEAE</i> BARTLING. В УСЛОВИЯХ ЧУЙСКОЙ ДОЛИНЫ <i>Мамытова М.Т., Ахматов М.К., Калпаева Н.Н.</i>	23
ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЗАСОЛЕННОСТИ ОРОШАЕМЫХ АЛЛЮВИАЛЬНЫХ ПОЧВ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ НА КОЛИЧЕСТВО ЦЕЛЛЮЛОЗОРАЗЛАГАЮЩИХ МИКРООРГАНИЗМОВ <i>Ортиков Т.К., Умаров О.Р., Бафаева З.Х.</i>	28
ИЗМЕНЕНИЯ КРАТНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ <i>NFE2L2</i> , <i>NMOX1</i> И <i>NQO1</i> В ТКАНИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОАЦЕТАМИДА <i>Рябова Ю.В., Якупова Т.Г., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О., Ахмадеев А.Р., Хуснутдинова Н.Ю.</i>	33
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОГЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРОШАЕМЫХ ПОЧВ ФЕРГАНЫ <i>Турдалиев А.Т., Мусаев И.И., Ахмаджонов А.А., Хомидова Н.А.</i>	39
АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИЙ IVS2+1G>A И 1100DELС ГЕНА <i>CHEK2</i> С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ <i>Худойбердиева Н.В.</i>	45
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА У КРЫС С РАЗНЫМ ФЕНОТИПОМ ПО АКТИВНОСТИ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ОКСИДАЗ <i>Юлдашев Н.М., Мамазулунов Н.Х., Хабибуллаев С.М.</i>	51

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ТАНИНОВ
ГЕКСАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ И ГЕПТАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ

*Абдулхакова Г.В., Комилов Э.Ж., Асраров М.И.,
Эргашев Н.А., Махмудов Р.Р.* 58

УЧЕТ И ОЦЕНКА СВОЙСТВ ОРОШАЕМЫХ ПЕСЧАНЫХ
ПУСТЫННЫХ ПОЧВ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ (НА ПРИМЕРЕ
ЖОНДОРСКОГО РАЙОНА)

Сатторов М.М. 64

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ
ВАРИАНТОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ И ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Касап Е.Ю., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Гришин Д.В. 70

СТАТЬЯ

АНАЛИЗ ГАПЛОТИПОВ ГЕНОВ ЛОКУСА DLA КЛАССА II
У СОБАК РАЗНЫХ ПОРОД

Сафарова М.Х., Кан С.В., Душанова Г.А. 81

CONTENTS

Biological sciences

ARTICLES

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF SALT ACCUMULATION
ON IRRIGATED SOILS OF THE KARAKUL DISTRICT
OF BUKHARA REGION USING THE LEACHMOD MODEL

*Burkhanova N.Kh., Akhmedov A.U., Turdaliev Zh.M.,
Sanakulov S.F., Bakhodirov Z.A.* 7

CHANGES IN THE ECOLOGICAL STATE OF PLANTS UNDER
THE INFLUENCE OF INDUSTRIAL INDUSTRIES
(ON THE EXAMPLE OF THE TERRITORY OF SHIRIN CITY,
SYRDARYA REGION, REPUBLIC OF UZBEKISTAN)

Jobborov B.T., Akramov A.A. 12

THE EFFECT OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM
ON THE HYDROLYSIS AND ABSORPTION
OF CARBOHYDRATES IN THE SMALL INTESTINE

Kuchkarova L.S., Berdiyeva S.Kh., Kayumov Kh.Yu. 18

ASSESSMENT OF THE PROSPECTS OF INTRODUCTION
OF CONIFERS OF THE FAMILY *CUPRESSACEAE* BARTLING.
IN THE CONDITIONS OF THE CHUI VALLEY

Mamytova M.T., Akhmatov M.K., Kalpaeva N.N. 23

INFLUENCE OF THE SALINITY DEGREE OF IRRIGATED
ALLUVIAL SOILS IN THE BUKHARA REGION ON THE NUMBER
OF CELLULOSE-DEGRADING MICROORGANISMS

Ortikov T.K., Umarov O.R., Bafaeva Z.Kh. 28

CHANGES IN THE EXPRESSION LEVELS OF *NFE2L2*, *HMOX1*,
AND *NQO1* GENES IN RAT KIDNEY TISSUE FOLLOWING
LONG-TERM EXPOSURE TO THIOACETAMIDE

*Ryabova Yu.V., Yakupova T.G., Repina E.F., Smolyankin D.A.,
Karimov D.O., Akhmadeev A.R., Khusnutdinova N.Yu.* 33

CHEMICAL PROPERTIES AND BIOGEOCHEMICAL FEATURES
OF IRRIGATED SOILS IN FERGANA

Turdaliev A.T., Musaev I.I., Akhmadzhonov A.A., Khomidova N.A. 39

ASSOCIATION OF IVS2+1G>A AND 1100DELC MUTATIONS OF THE CHEK2
GENE WITH BREAST CANCER IN THE UZBEK POPULATION

Khudoyberdiyeva N.V. 45

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL
DIABETES IN RATS WITH DIFFERENT PHENOTYPES
OF MICROSOMAL OXIDASE ACTIVITY

Yuldashev N.M., Mamazulunov N.Kh., Khabibullaev S.M. 51

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF HEXAGALLOYL-
GLUCOSE AND HEPTAGALLOYL-GLUCOSE TANNINS

Abdulkhakova G.V., Komilov E.Zh., Asrarov M.I., Ergashev N.A., Makhmudov R.R. 58

ACCOUNTING AND ASSESSMENT OF THE PROPERTIES
OF IRRIGATED SANDY DESERT SOILS IN THE BUKHARA
REGION (ON THE EXAMPLE OF THE ZHONDOR DISTRICT)

Sattorova M.M. 64

REVIEW

BIOLOGICAL ROLE AND PRACTICAL ASPECTS OF DIFFERENT
TYPES OF DEOXYRIBONUCLEIC ACID METHYLATION
AND DEMETHYLATION

Kasap E.Yu., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Grishin D.V. 70

ARTICLE

ANALYSIS OF HAPLOTYPES OF DLA CLASS II LOCUS GENES
IN DOGS OF DIFFERENT BREEDS

Safarova M.Kh., Kan S.V., Dushanova G.A. 81

СТАТЬИ

УДК 631.4:631.6

**АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СОЛЕНАКОПЛЕНИЯ НА ОРОШАЕМЫХ
ПОЧВАХ КАРАКУЛЬСКОГО РАЙОНА БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ LEACHMOD**

**Бурханова Н.Х., Ахмедов А.У., Турдалиев Ж.М.,
Санакулов С.Ф., Баходиров З.А.**

*Институт почвоведения и агрохимических исследований, Ташкент,
e-mail: zafarbahodirov@gmail.com*

Цель исследования заключается в определении динамики распределения солей по слоям почвы в разрезе по месяцам с использованием модели LeachMod. На основе математических анализов моделируется динамика солей в почве. В засоленных почвах движение солей различно и колеблется в зависимости от времени года. В статье приведена информация о движении солей по слоям в течение года на орошаемых почвах массива им. Й. Охунбаева, Каракульского района Бухарской области. По результатам исследования установлено, что в зимние месяцы испарение снижается до минимального уровня, и под действием осадков соли вымываются в нижние слои, что приводит к временному снижению засоленности в верхних слоях почвы. В результате промывки соли перемещаются из корнеобитаемой и переходной зон вниз, до грунтовых вод. Однако с наступлением весны испарение начинает постепенно увеличиваться, вызывая подъем солей в верхние слои. В летние месяцы наблюдается максимальный уровень засоленности. Анализ модели LeachMod показывает, что засоленность почвы снижается при понижении температуры и испарения и увеличивается при их повышении. Моделирование засоленности почв с помощью LeachMod позволяет прогнозировать их состояние в будущем и разрабатывать эффективные агротехнические мероприятия для повышения урожайности.

Ключевые слова: математическая модель, засоленность почвы, адвекция, корневая зона, переходная зона

**ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF SALT ACCUMULATION
ON IRRIGATED SOILS OF THE KARAKUL DISTRICT
OF BUKHARA REGION USING THE LEACHMOD MODEL**

**Burkhanova N.Kh., Akhmedov A.U., Turdaliev Zh.M.,
Sanakulov S.F., Bakhodirov Z.A.**

*Institute of Soil Science and Agrochemical Research, Tashkent,
e-mail: zafarbahodirov@gmail.com*

The aim of the study is to determine the dynamics of salt distribution in soil layers by month using the LeachMod model. The dynamics of salts in the soil is modeled based on mathematical analyses. In saline soils, salt movement is different and fluctuates depending on the season. The article provides information on the movement of salts in layers during the year on irrigated soils of the Y. Okhunboboev massif, Karakul district, Bukhara region. The study found that in the winter months, evaporation decreases to a minimum level, and under the influence of precipitation, salts are washed out into the lower layers, which leads to a temporary decrease in salinity in the upper soil layers. As a result of leaching, salts move from the root zone and transition zones down to groundwater. However, with the onset of spring, evaporation begins to gradually increase, causing salts to rise to the upper layers. The maximum level of salinity is observed in the summer months. Analysis of the LeachMod model shows that soil salinity decreases with decreasing temperature and evaporation and increases with increasing temperature and evaporation. Modeling soil salinity using the LeachMod model allows predicting their condition in the future and developing effective agrotechnical measures to increase crop yields.

Keywords: mathematical model, soil salinity, advection, root zone, transition zone.

Введение

В стратегии развития сельского хозяйства Республики Узбекистан на 2020–2030 годы определены важные задачи по поэтапной специализации районов на производство определенных видов продукции, исходя из сложившихся навыков земледелия, почвенно-климатических условий и водообеспеченности. Важное значение придается обеспечению высокой урожайности, экспортной ориентированности и концентрации сельхозкультур на компактных участках. В этом контексте особое значе-

ние приобретает разработка мероприятий по рациональному использованию земельных ресурсов, сохранению и повышению плодородия почв и улучшению их экологического и мелиоративного состояния [1].

Засоленные почвы широко распространены в Казахстане, Западной Сибири, республиках Средней Азии, Нижнем Поволжье, Южной Украине, Азербайджане и Северо-Восточном Предкавказье, а также в Сырдарьинской, Джизакской, Бухарской, Навоийской, Хорезмской областях, Республике Каракалпакстан, пустыне Карши, Сурхон-Шеробод-

ской степи, Центральной Фергане и других регионах Узбекистана [2, с. 351-356].

Засоление почв в аридных и полуаридных регионах является актуальной проблемой. Высокое испарение, ограниченное количество осадков и подъем минерализованных грунтовых вод приводят к накоплению солей в почве, что вызывает деградационные процессы на орошаемых землях. Для устранения этих негативных последствий важно использование различных моделей стимуляции.

LeachMod представляет собой математическую модель, применяемую для моделирования процессов вымывания солей из почвы.

Основные особенности модели LeachMod: моделирование движения воды и солей (вертикальная миграция в почве) [3, с. 308-319], оценка режимов промывки (анализ объема и качества поливной воды), учет почвенно-климатических условий (структура почвы, скорость фильтрации, осадки), сравнение различных методов орошения (дождевая вода, сточные воды и др.).

Цель исследования – анализ динамики засоления орошаемых почв массива имени Й. Охунбабаева в Каракульском районе Бухарской области с использованием математической модели LeachMod.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились с использованием общепринятых методов почвоведения, включая полевые работы по «картографированию засоленных почв», лабораторно-химические и камерально-аналитические исследования. Также использовались методические подходы, изложенные в «Положении о ведении мониторинга земель», инструкциях по проведению почвенных исследований для ведения Государственного земельного кадастра, а также в методических указаниях по бонитировке орошаемых почв Республики Узбекистан.

В ходе изысканий применялись методы, разработанные В.А. Ковдой: почвенно-генетический анализ, сравнительно-географический, сравнительно-геохимический, почвенно-гидрогеологический, лабораторно-аналитический, камерально-аналитический, а также методы расчета общего и токсичного содержания и запасов солей в почвах и грунтовых водах, определения степени и типов засоления (классификации).

Результаты исследования и их обсуждение

Модель LeachMod учитывает водный поток на основе уравнения Ричардса, а также включает процессы *адвекции* (верти-

кальное или горизонтальное перемещение солей в почве вдоль потока), *дисперсии* (перемещение солей в разных направлениях) и *диффузии* (перемещение солей вследствие разницы концентраций) согласно уравнениям транспортировки растворов [4, с. 65–74; 5, с. 82–88]. Эти процессы позволяют моделировать промежуточные и конечные состояния засоленных почв [6, с. 48–60; 7, с. 1173–1181].

Математическая модель LeachMod позволяет определить характеристики, специфичные для корневой и переходной зон почвы, с использованием математических формул. Для *корневой зоны* (r – глубина почвы, где происходит испарение и транспирация) используется следующее уравнение:

$$\lambda_i + R_r = E_{ra} + L_r + \Delta W_r,$$

где λ_i – поступление воды в корневую зону через поверхность почвы; R_r – количество воды, поднимающейся в корневую зону по капиллярам; E_{ra} – испарение и транспирация из корневой зоны; L_r – потери за счет перколяции из корневой зоны; ΔW_r – изменение запасов воды в корневой зоне.

Для *переходной зоны* (x – зона, следующая за корневой и расположенная ближе к уровню грунтовых вод) используется следующее уравнение:

$$L_r + L_c + V_r = R_r + V_l + G_d + \Delta W_d,$$

где L_c – количество воды, теряемой из оросительной системы в результате перколяции; V_r – объем грунтовых вод, вертикально просачивающихся вверх в переходную зону; V_l – объем грунтовых вод, вертикально просачивающихся вниз в переходную зону; G_d – объем подземных вод в естественной или искусственной дренажной системе; ΔW_d – изменение содержания влаги в переходной зоне. На основе анализа по приведённым математическим формулам формируется схема движения воды в почвенном профиле (рис. 1).

Способность модели LeachMod динамически стимулировать водный поток и транспорт солей особенно полезна в аридных регионах, где существует риск повышения концентрации солей на поверхности почвы в результате испарения. В данном исследовании с помощью модели LeachMod проведён анализ динамики солей в условиях орошаемых пустынно-луговых аллювиальных почв Бухарского региона.

На основе введённых данных была получена графическая картина распределения солей по слоям почвы в массиве имени Й. Охунбобоева Каракульского района Бухарской области в помесечном разрезе в течение одного года (рис. 2).

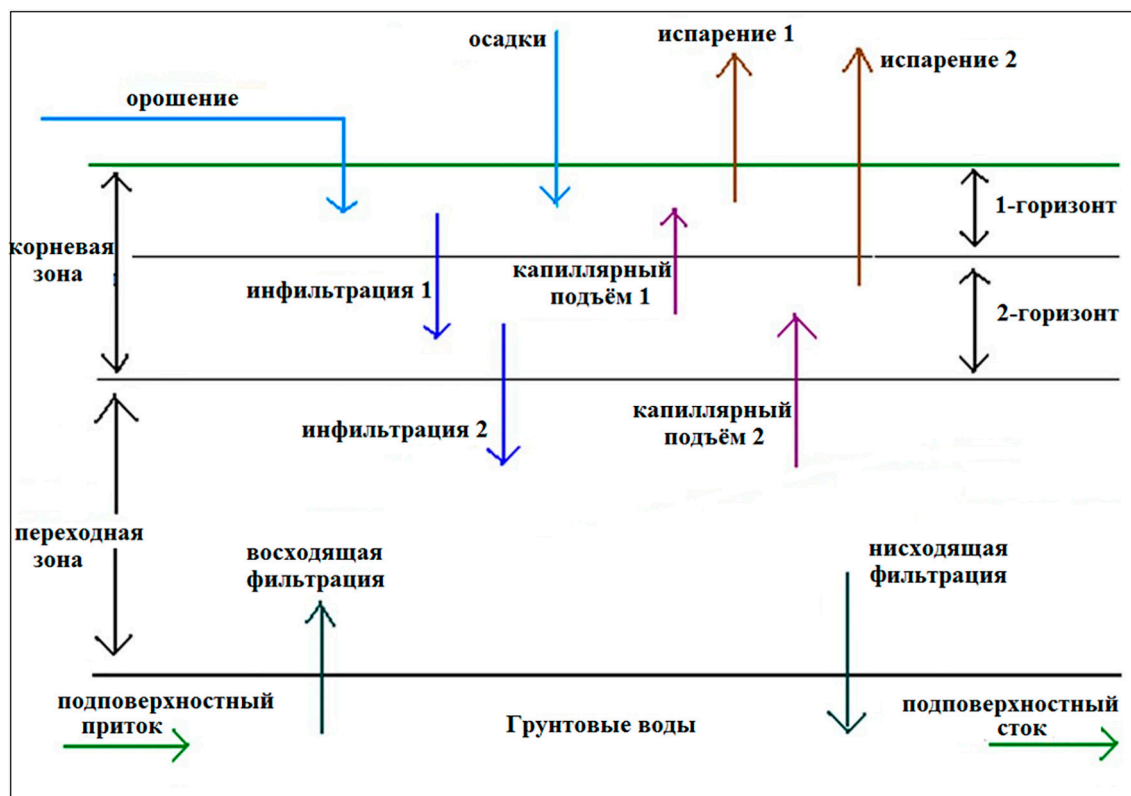


Рис. 1. Схема движения воды в слоях почвы в модели LeachMod

На основе модели программного обеспечения вышеуказанные графики объединяются, и динамика засоления почвы в помесячном разрезе моделируется в виде единой картины (рис. 3).

Анализ показал, что результаты модели отражают сложное взаимное влияние климатических факторов, методов орошения и свойств почвы на процессы засоления в условиях Бухарского региона.

Данное исследование направлено на изучение динамики засоления почв на орошаемых хлопковых полях Каракульского района Бухарской области. С помощью модели LeachMod была прослежена миграция солей по почвенному профилю в течение года, а также оценены изменения засоления почвы в условиях открытого дренажа. В модели были учтены сезонные мероприятия по орошению и процессы естественного вымывания солей.

Согласно результатам анализа, накопление и вымывание солей в почве тесно связаны с климатическими условиями и агротехническими практиками управления. Основные мероприятия по промывке почв проводятся в феврале и марте. В этот период испарение минимально и под воздействием осадков соли вымываются в нижние слои почвы, в результате чего временно

снижается концентрация солей в верхних горизонтах.

Однако в период орошения в июле и августе в почву поступает большой объем воды, поскольку это важный этап роста хлопчатника. Тем не менее из-за высокой температуры воздуха в летние месяцы усиливается испарение, что приводит к подъему солей на поверхность. Согласно графическим результатам, после промывки в феврале-марте уровень засоления снижается, но в засушливый летний период концентрация солей снова возрастает.

Результаты моделирования LeachMod показывают, что засоление почвы изменяется по циклической обратной U-образной схеме: минимальный уровень достигается к концу зимы, а затем вновь возрастает в летние месяцы. Эта тенденция указывает на тонкий баланс между объемом орошения и естественным вымыванием солей. Также было установлено, что состав почвы и эффективность дренажной системы значительно влияют на степень и период засоления.

Движение солей в почве не ограничивается только процессами орошения и промывки. Модель также учитывает такие факторы, как уровень инфильтрации, структура почвы и капиллярный подъем.

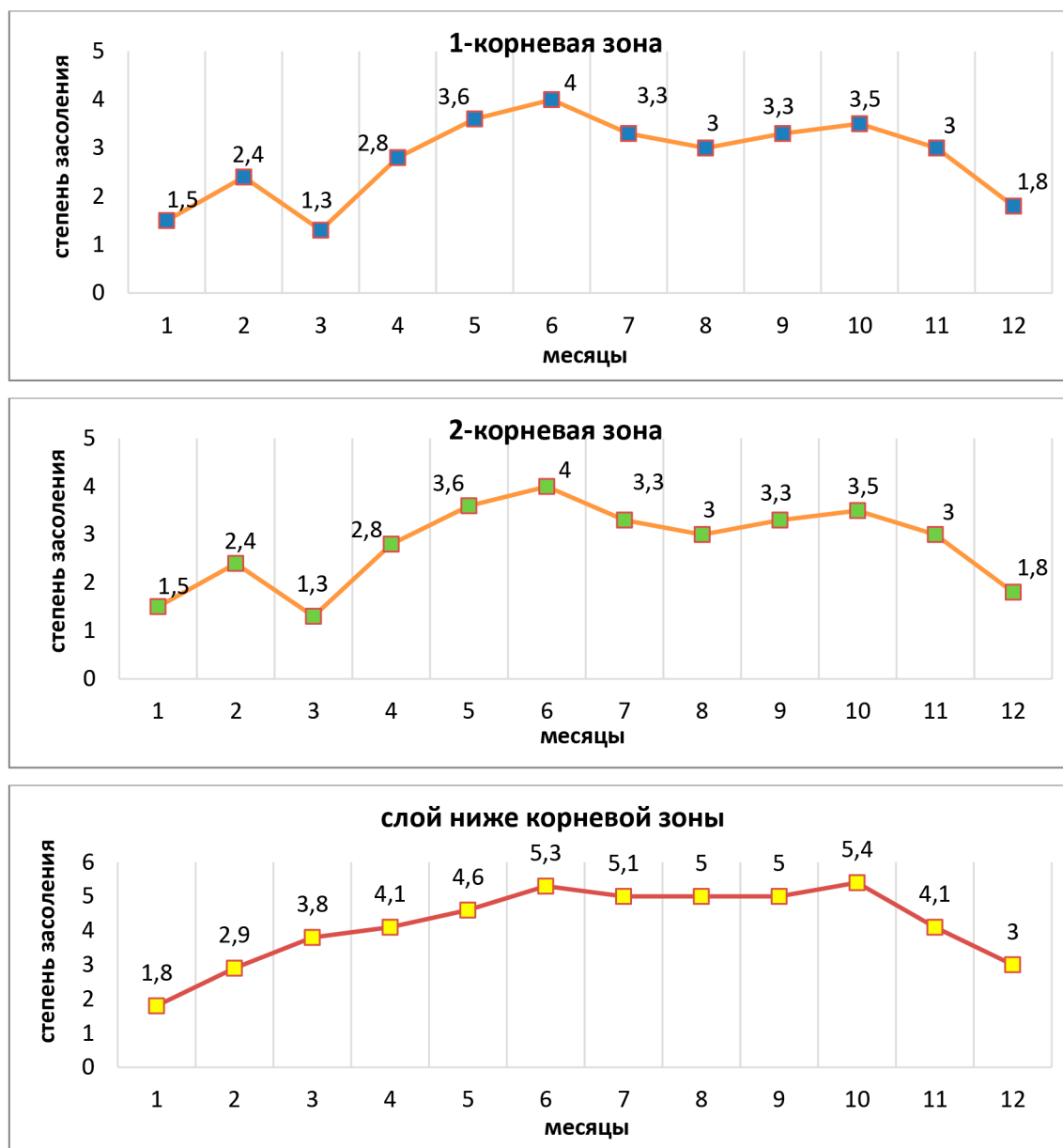


Рис. 2. Динамика солей в помесячных разрезах по слоям

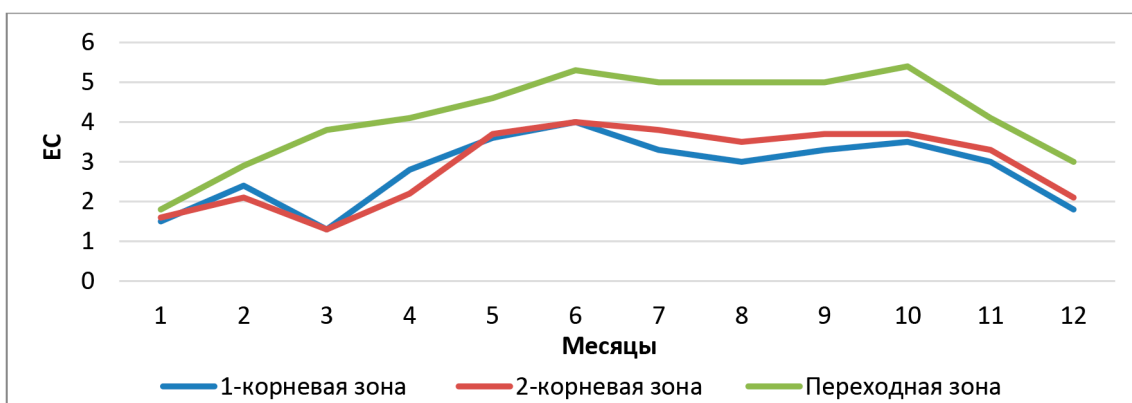


Рис. 3. Динамика изменения солёности во времени (на основе модели LeachMod)

В результате даже небольшие изменения в климате или режиме орошения могут существенно повлиять на динамику засоления. Модель LeachMod предоставляет важные данные для формирования стратегии использования земель и подчеркивает необходимость эффективных мер управления для обеспечения оптимальной урожайности.

Проведённый анализ подтверждает значимость модели LeachMod как инструмента для прогнозирования засоления почв и принятия управленческих решений, направленных на сохранение продуктивности сельского хозяйства в аридных регионах. Уточнение входных данных модели и интеграция с полевыми наблюдениями в будущем сыграют важную роль в снижении неопределённости модели и увеличении её прогностического потенциала.

Выводы

Результаты исследования показали, что модель LeachMod является эффективным инструментом для управления процессами засоления в орошаемых почвах Каракульского района Бухарской области. С помощью модели была точно смоделирована динамика движения солей во времени и по глубине, а также отражено сложное взаимодействие климатических факторов, режимов орошения и свойств почв.

Использование модели LeachMod в сельском хозяйстве позволяет рационально использовать оросительные воды, правильно организовывать мероприятия по промывке почв и сохранять их плодородие. Расширение применения данной модели на другие регионы и интеграция с полевыми данными позволит повысить её прогностический потенциал.

Кроме того, на основе результатов моделирования можно разрабатывать агротехнические меры, адаптированные к местным условиям, что станет важной основой для повышения урожайности сельскохозяйственных культур.

Список литературы

1. Указ Президента Республики Узбекистан от 23 октября 2019 года № ПФ-5853 «О утверждении Стратегии развития сельского хозяйства Республики Узбекистан на 2020–2030 годы». URL: <https://lex.uz/uz/docs/4567337> (дата обращения: 15.02.2025).
2. Халикулов Ш., Узоков П., Бобоходжаев И. Почвоведение: учебник. Т., 2016. 380 с.
3. Ануарбеков К., Куватова Г., Алдиярова А. Оценка физического состояния засоленных почв и рациональное использование их в орошаемом земледелии // *Izdenister natigeler*. 2023. № 3 (99). С. 308–319. DOI: 10.37884/3-2023/31.
4. Singh Prashant, Mishra Anil Kumar, Jaiswal Smita, Kumar Love, Kumar Amit, Kumar Amit. Comparison of the performances of SALTALC and LEACHMOD models for simulating the drainage and soil salinity conditions // *Journal of Soil and Water Conservation*. 2023. Т. 22. № 1. С. 65–74. DOI: 10.5958/2455-7145.2023.00009.7.
5. Chien N.Q., Van Trinh M. Using LEACHMOD model to simulate salinity dynamics in paddy land in Rang Dong farm, Nghia Hung district, Nam Dinh province // *Journal of Environmental Science*. 2019. С. 82–88. URL: <https://scholar.dlu.edu.vn/thuvienso/bitstream/.../DLU123456789/124962/1/CVv490S092019082.pdf> (дата обращения: 15.02.2025).
6. Oosterbaan R.J. Reclamation of a coastal saline vertisol by irrigated rice cropping, interpretation of the data with a salt leaching model // *International Journal of Environmental Science*. 2019. Т. 4. С. 48–60. URL: <https://www.ias.org/home/caijes/reclamation-of-a-coastal-saline-vertisol-by-irrigated-rice-cropping-interpretation-of-the-data-with-a-salt-leaching-model> (дата обращения: 15.02.2025).
7. Abdibay A., Anuarbekov K., Mukhamadiyev N., Mengdibayeva G. Assessment of water-salt regime of irrigation system // *Caspian Journal of Environmental Sciences*. 2024. Т. 22. № 5. С. 1173–1181. URL: https://cjes.guilan.ac.ir/article_7552_91057199c8b40370258_a70d4c8752b5f.pdf (дата обращения: 15.02.2025).

УДК 504.5:628.511(581.5)

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАСТЕНИЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРОМЫШЛЕННЫХ ОТРАСЛЕЙ (НА ПРИМЕРЕ ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ШИРИН СЫРДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН)

Жобборов Б.Т., Акрамов А.А.

*Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент,
e-mail: bakhrom.jobborov@mail.ru*

В данной статье приведен ряд исследований по изменению растительного мира под воздействием Сырдарьинской тепловой электростанции. В частности, в целях оценки ее воздействия на окружающую растительность было уделено особое внимание пределу выбросов, производимых Сырдарьинской тепловой электростанцией. Кроме того, учитывалось распределение выбросов от Сырдарьинской тепловой электростанции по направлению ветра. В процессе наблюдения за растениями, разбросанными по территории Сырдарьинской тепловой электростанции, установлен предел загрязнения в зависимости от вида и количества. Помимо этого, фоновая территория была определена для сравнения распространения растений. При этом под влиянием различных выбросов от Сырдарьинской тепловой электростанции растительные ресурсы распределяются по трем границам в зависимости от их распределения и количества. Первый был отмечен как сильно загрязненный растительностью, разбросанной по границе, второй – как средне загрязненный, третий – как слабо загрязненный. Кроме того, в данной статье был осуществлен анализ научно-исследовательских работ ряда зарубежных ученых по изменению экологического состояния растений под воздействием выбросов от тепловой электростанции и промышленных предприятий. Также представлены данные экологических изменений в растениях под воздействием Сырдарьинской тепловой электростанции по последовательности.

Ключевые слова: загрязнение, почва, растение, экология, окружающая среда, тепловая электрическая станция, ресурс, предел, рубеж, химические вещества, тяжелые металлы, отбросы

CHANGES IN THE ECOLOGICAL STATE OF PLANTS UNDER THE INFLUENCE OF INDUSTRIAL INDUSTRIES (ON THE EXAMPLE OF THE TERRITORY OF SHIRIN CITY, SYRDARYA REGION, REPUBLIC OF UZBEKISTAN)

Jobborov B.T., Akramov A.A.

*National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent,
e-mail: bakhrom.jobborov@mail.ru*

Abstract: This article presents a number of works on the change in the flora under the influence of the “Syrdarya Thermal Power Plant”. In particular, in order to assess the impact on the vegetation around the “Syrdarya Thermal Power Plant”, special attention is paid to the boundary of the emissions emitted by it. In addition, the distribution of emissions from the “Syrdarya Thermal Power Plant” along the wind direction is taken into account. In the process of monitoring the vegetation around the “Syrdarya Thermal Power Plant”, pollution boundaries were established based on the quantitative indicators of the type and number of plants. In addition, a background area was determined in order to compare the distribution of vegetation. In this case, three boundaries were distinguished depending on the distribution and number of plant resources under the influence of various emissions from the “Syrdarya Thermal Power Plant”. The first boundary is defined as heavily polluted, the second boundary is moderately polluted, and the third boundary is weakly polluted. In addition, this article analyzes the scientific research of a number of foreign scientists on the changes in the ecological state of plants under the influence of emissions from thermal power plants and industrial enterprises. Also, data on the sequence of ecological changes in plants under the influence of the “Syrdarya Thermal Power Plant” are presented.

Keywords: Pollution, soil, vegetation, ecology, environment, thermal power plant, resource, territory, border, chemicals, heavy metals, waste

Введение

На сегодняшний день, как показывает анализ литературы, во многих странах мира наблюдаются изменения экологического состояния растений под влиянием деятельности тепловых электростанций. Предотвращение этого явления и сокращение источников, отрицательно влияющих на рост и развитие растений, является актуальной задачей сегодня, потому что биомасса рас-

тений в биосфере обеспечивает пищей все живые организмы. Данная научно-исследовательская работа направлена на решение проблем изменения экологического состояния растений под влиянием экологического состояния.

Зарубежными учеными проведено много научных исследований по изучению влияния промышленных предприятий и работы тепловых электростанций на растения. Ряд

зарубежных ученых проводил исследования по изменению экологического состояния растений под воздействием выбросов с промышленных предприятий. В частности, под воздействием промышленных производств наблюдается снижение показателя плодородия почвы, изменение состояния древесной, кустарниковой, газонной растительности, зеленых насаждений в целом, а также поражение всех живых организмов [1].

Доля тяжелых металлов в атмосферном воздухе промышленных зон относительно высока. Кроме того, вредные частицы попадают в кровь, попадая непосредственно в легкие через органы дыхания человека. В результате в организме человека возникают различные заболевания [2]. Из этого видно, что тяжелые металлы и вредные вещества, поступающие из почвы через растения, оказывают прямое негативное влияние на здоровье человека [3].

Одной из основных проблем мирового сообщества является устранение воздействия на окружающую среду, особенно на почву и растения, в процессе добычи, транспортировки и переработки полезных ископаемых. Когда были взяты пробы почвы вокруг золотомедного рудника, расположенного в Дашкесанской области Азербайджана, было обнаружено высокое содержание ПДК таких элементов, как Co, Cd и Cr [4].

Изменение физико-химических свойств почв в результате деятельности горнодобывающей промышленности, уменьшение численности микроорганизмов, накопление отходов в стволе через корневую часть и листья доминирующих растений на территории привели к изменению экологического состояния почвы и уменьшению численности многих видов растений [5].

В целях изучения почв, разбросанных по ряду отраслей, расположенных в Линьанском районе Китая, были взяты и исследованы 188 образцов почвы из этого района. По полученным результатам было обнаружено, что в составе почвы содержится большое количество тяжелых металлов, таких как Cd, Cu, Zn, Pb, Ni и Cr. Также эти тяжелые металлы стали причиной изменения морфологической структуры растений. Это оценивалось как непосредственное воздействие промышленных отраслей [6].

Также ряд исследователей определил наличие тяжелых металлов в листьях и зернах растений, разбросанных по промышленным отраслям. Помимо этого, было обнаружено, что такие химические элементы, как Ag, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, Tl, V, Zn, также абсорбируются листьями и зернами кукурузы [7].

Было доказано, что отходы производственных предприятий и соединения тяжелых металлов негативно воздействуют на плотность размещения растительности [8]. Данные отходы привели к уменьшению количества микробов и патогенов растений [9]. Кроме того, было показано, что в России воздействие промышленных предприятий отрицательно сказывается на водоемах, непосредственно прилегающих к территории с заводскими выбросами [10]. По научному анализу ряда исследователей установлено, что в почвах, окружающих многие промышленные и производственные карьеры, показатель pH повышен в сторону кислотности. При этом отходы, содержащиеся в почве, приводили к снижению свойств усвоения растениями минеральных удобрений, таких как азот, фосфор, калий, вносимых в качестве питания [11].

Было изучено воздействие на почвы и растительность промышленных производств Санкт-Петербурга, выращивающих сельскохозяйственную продукцию. По полученным результатам установлено, что существенное негативное влияние оказывается на физические, химические и биологические свойства почвы. Это также привело к полному исчезновению около 10 видов растений [12]. Накопление тяжелых металлов в почвах приведет к возникновению тяжелых заболеваний у людей и животных через пищевую цепочку. Также обнаружено, что в составе промышленных отходов содержится большое количество тяжелых металлов, которые попадают в организмы почвы-растения-животного и человека по пищевой цепи [13].

В результате климатологических факторов и орошения земель отходы оседают в почве, ухудшая ее водную и воздушную среду. Кроме того, отходы в почве негативно воздействуют на показатели урожайности, затрудняя перенос необходимых растений питательных веществ [14]. 75% пыли, выбрасываемой различными отраслями промышленности, поднимается в атмосферный воздух. Как следствие, пыль, состоящая из химических элементов, попадает в почву и на растения в результате непосредственных климатических факторов. Кроме того, загрязняющие соединения оказывают свое негативное влияние на все свойства почв [15]. Помимо этого, были изучены почвы, химическое состояние подземных и поверхностных вод, а также зеленая фитомасса растений, разбросанных по промышленным районам Беларуси, предназначенным для производства химических веществ. Было обнаружено, что это негативно сказывается на экологическом состоянии всех

ресурсов по направлению ветра от промышленных предприятий, предназначенных для производства химикатов [16]. Во многих странах возрастает глобализация экологических проблем под влиянием деятельности промышленных сетей. Это приводит к таким ситуациям, как загрязнение окружающей почвы, воды и воздуха, глобальное потепление и сокращение флоры и фауны. Установлено, что в связи с ухудшением экологической обстановки в глобальном масштабе наблюдаются изменения свойств почв [17].

При обследовании уровня загрязнения территории Москвы было обнаружено, что она была повреждена воздействием химических соединений, накопленных в результате деятельности различных источников. Воздействие химических соединений привело к изменению культурного ландшафта в этом районе и возникновению экологических проблем. В результате произошло сокращение числа редких видов растений и животных [18]. В промышленно развитых районах микрофлора почвы была повреждена, что привело к нарушению питания растений, а это привело к снижению их устойчивости к болезням [19]. На орошаемых почвах вокруг предприятий угольной промышленности происходит накопление загрязняющих веществ, таких как тяжелые металлы и полициклические ароматические углеводороды. Под влиянием угольной промышленности произошло негативное изменение флоры и фауны биосферы, а также микробиома почвы [20].

Цель исследования – анализ изменений экологического состояния растений под влиянием выбросов Сырдарьинской тепловой электростанции, а также проведение наблюдений за растениями на расстояниях, находящихся под влиянием данной тепловой электростанции, и сравнение их с фоновой территорией.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на территории Сырдарьинской тепловой электростанции, расположенной в городе Ширин Сырдарьинской области Республики Узбекистан. Растения, разбросанные на расстоянии 0,8-4 км, 4-13 км, 13-21 км по направлению ветра от Сырдарьинской тепловой электростанции, сравнивались с растениями, разбросанными на фоновой территории, т.е. 22 км. На данной территории зафиксирована гибель ряда видов растений под воздействием выбросов Сырдарьинской тепловой электростанции.

Для определения этих данных было проведено несколько полевых исследований. В частности: 1. Проведен сбор общих дан-

ных по почвам, загрязненным Сырдарьинской тепловой электростанцией. 2. Проведены исследования распространения некоторых растений и их экологического состояния на исследуемой территории. 3. Для определения ареала и распространения растений на исследуемой территории использовались общепринятые методы наблюдений.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным научных исследований, Сырдарьинская тепловая электростанция оказала негативное воздействие на растения. В частности, было установлено, что некоторые виды растений исчезают, а некоторые виды растений исчезли полностью.

Проанализировано распределение растительности по направлению ветра со стороны Сырдарьинской тепловой электростанции. Было отмечено, что выбросы, поступающие в атмосферный воздух и смешивающиеся с водой в результате работы Сырдарьинской тепловой электростанции, оказывают отрицательное влияние на рост и развитие растений.

Отмечено, что вредные химические соединения, выбрасываемые Сырдарьинской тепловой электростанцией, распространяются по регионам в первую очередь под воздействием климатических факторов, а именно ветра. Это напрямую влияет на листья растений и начинает их повреждать. Затем вредные химические соединения, попадающие на поверхность почвы, через полив попадают в корни растений. Превышение допустимых норм содержания различных вредных химических элементов в почве приводит к ослаблению корневой системы растений. Это приводит к изменению внешнего вида или морфологических характеристик растений. В результате у растений возникают различные экологические проблемы, приводящие к снижению их продуктивности. Кроме того, различные воздействия окружающей среды на рост и развитие вышеуказанных растений могут привести к их увяданию до окончания вегетационного периода. Это приведет к уменьшению биомассы растений, разбросанных вокруг Сырдарьинской тепловой электростанции, увеличению содержания различных вредных химических соединений в атмосферном воздухе, уменьшению количества кислорода и проблемам, связанным с изменением климата. На основании экологического состояния растений, распространенных на исследуемой территории, определены пределы загрязнения растений в результате деятельности Сырдарьинской тепловой электростанции (рис. 1).

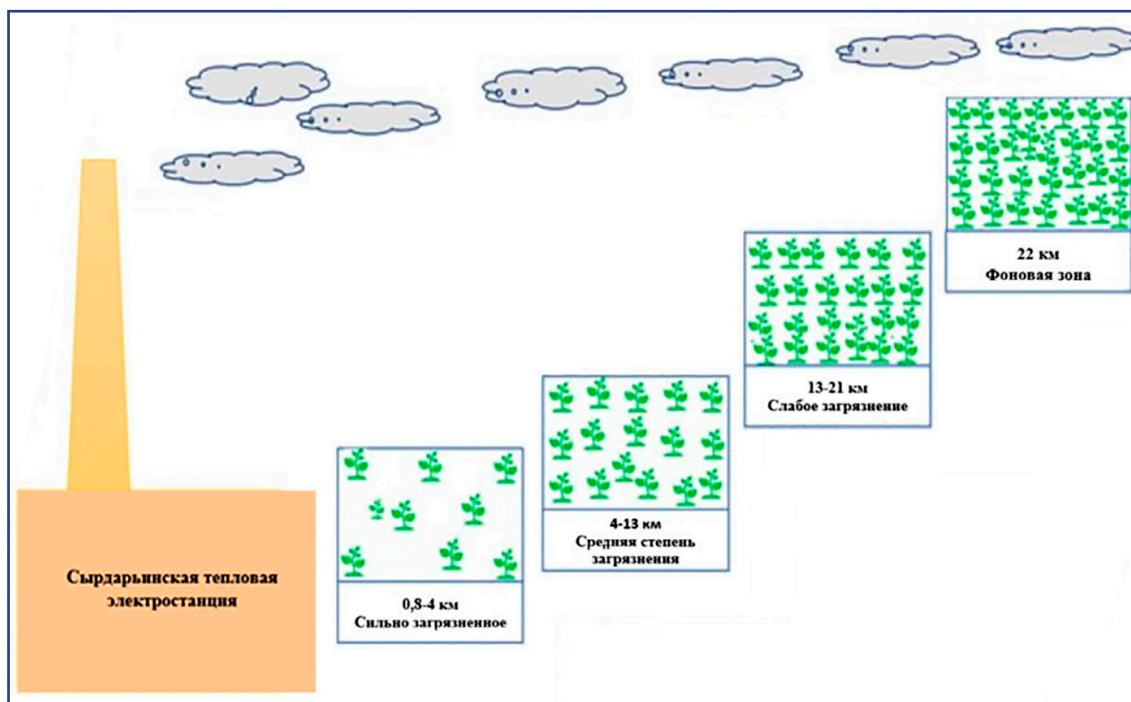


Рис. 1. Границы загрязнения растительности под воздействием деятельности Сырдарьинской тепловой электростанции

При этом с Сырдарьинской тепловой электростанции велись наблюдательные мониторинговые работы по распределению видов и общей численности растений по направлению основного ветра. Согласно анализу полученных результатов, загрязнение растительности, вызванное деятельностью Сырдарьинской тепловой электростанции, изучалось в четырех границах. В частности, были определены границы сильно загрязненных, умеренно загрязненных, слабо загрязненных территорий, а также границы фоновых территорий для сравнения растительности. В соответствии с этим расстояния, разбросанные на расстоянии 0,8-4 км от Сырдарьинской тепловой электростанции, были отмечены как сильно загрязненные. Это было вызвано очень редким и редким распространением растений в данных районах по сравнению с растениями, разбросанными на более дальних расстояниях. А растительность, распространившаяся на 4-13 км от Сырдарьинской тепловой электростанции, была отмечена как умеренно загрязненная. Это было вызвано большим распространением растений на данной территории по сравнению с первой границей и меньшим количеством растений, распространяющихся на следующей границе. Также отмечалось слабое загрязнение растительности, распространяющейся на 13-21 км от Сырдарьинской тепловой электростанции. В ходе исследования в качестве

фоновой территории была определена растительность, рассеянная от Сырдарьинской тепловой электростанции на расстоянии 22 км по направлению ветра. Было отмечено, что на сокращение общей численности и вида растений непосредственно повлияла Сырдарьинская тепловая электростанция. Это также отражено на изображении выше. Повреждение растений, уменьшение их численности и видов вызвано распространением различных вредных химических соединений, выделяемых Сырдарьинской тепловой электростанцией (рис. 2).

Изменение экологического состояния растений, распространенных на данной территории, непосредственно наблюдалось в результате воздействия вредных соединений от работы тепловой электростанции. Кроме того, поскольку структура территории вокруг тепловой электростанции очень неровная, она пришла в упадок. Работы по улучшению экологического состояния почв на территории в целом не проводились. Вредные соединения в виде дыма, выходящего из тепловой электростанции, оказали негативное влияние на экосистему по направлению ветра.

В результате распространения различных химически вредных соединений, выделяемых Сырдарьинской тепловой электростанцией, отмечено ухудшение экологического состояния растений, а также гибель некоторых их видов.

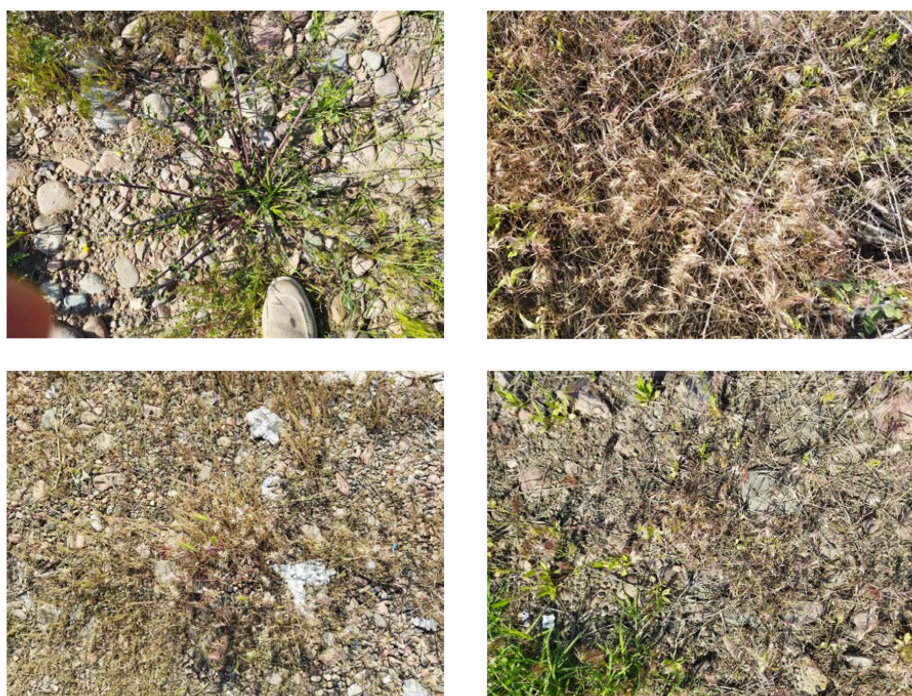


Рис. 2. Состояние растительных ресурсов вокруг Сырдарьинской тепловой электростанции

Уменьшение численности некоторых растений под воздействием деятельности Сырдарьинской тепловой электростанции

№	Название растения по-узбекски	Название растения по-русски	Название растения по латыни
1.	Ekma sedana	Черный тмин	<i>Nigella sativa</i>
2.	Egilgan qizg'aldoq	Рёмерия отогнутая	<i>Roemeria refracta</i> DC
3.	Yovvoyi gultojixo'roz	Щирица дикая	<i>Amaranthus retroflexus</i>
4.	Tatar olabo'tasi	Лебеда татарская	<i>Atriplex fatarica</i>
5.	Oddiy achambiti (jag'-jag')	Пастушья сумка	<i>Capsella bursa pastoris</i>
6.	Dorivor gulxayri	Алтей лекарственный	<i>Althaea officinalis</i>
7.	Dala yalpiz	Полевая мята	<i>Mentha arvensis</i>
8.	Qo'ng'ir salomalik	Циперус бурый	<i>Cyperus fuscus</i>
9.	Dantoni yaltirboshi	Костер овсяный	<i>Bromus danthonea</i> Trin
10.	Maysazor betagasi	Овсяница луговая	<i>Festuca pratensis</i> Huds
11.	Ikki uyli gazanda o'ti	Жгучая крапива	<i>Urtica dioica</i>

Результаты анализа снижения популяции отдельных видов растений под влиянием деятельности Сырдарьинской тепловой электростанции приведены в таблице.

Согласно результатам научного исследования, проведенного на основе международно признанного метода мониторинга, все перечисленные в таблице растения были обнаружены на территориях до 22 км по ветру от тепловой электростанции. Установлено, что такие растения, как *Черный*

тмин, *Рёмерия отогнутая*, *Щирица дикая*, *Лебеда татарская*, *Пастушья сумка*, *Алтей лекарственный*, *Полевая мята*, *Циперус бурый*, *Костер овсяный*, *Овсяница луговая*, *Жгучая крапива*, на участках 0,8-4 км от Сырдарьинской тепловой электростанции не встречаются. Также, далее по границе, т.е. на участках 13-21 км от Сырдарьинской тепловой электростанции, отмечено наличие многих из перечисленных выше видов растений, но в меньшем количестве

по сравнению с фоновой территорией. Это объясняется тем, что в результате воздействия выбросов Сырдарьинской тепловой электростанции наблюдаются случаи повреждения и гибели видов растений.

Закключение

В ходе исследования было установлено, что Сырдарьинская тепловая электростанция, расположенная в городе Ширин Сырдарьинской области Республики Узбекистан, оказывает отрицательное влияние на рост и развитие растений. При определении данного эффекта в качестве фоновой зоны было определено расстояние 22 км от Сырдарьинской тепловой электростанции. При сравнении с фоновой территорией по направлению ветра от Сырдарьинской тепловой электростанции установлено, что сильно загрязненными являются растения, расположенные на расстоянии 0,8-4 км, умеренно загрязненными – растения, расположенные на расстоянии 4-13 км, слабо загрязненными – растения, расположенные на расстоянии 13-21 км. Отмечается, что на сокращение общей численности и вида растений непосредственно повлияла Сырдарьинская тепловая электростанция.

Список литературы

- Xuejiao L., X. Wu., Zhao Ya., Zhang W., Li S., Sun H. Drivers of spatio-temporal ecological vulnerability in an arid, coal mining region in Western China // *Ecological Indicators*. 2019. Vol. 106. № 105475. DOI: 10.1016/j.ecolind.2019.105475.
- Радомская В.И., Бородин Н.А. Оценка антропогенного загрязнения почвы урбанизированной территории на примере города Благовещенска // *Геоэкология. Инженерная геология, гидрогеология, геокриология*. 2019. № 6. С. 79–93.
- Adeleke B.O., Kinuthia J.M., Jonathan E., Oti. Impacts of MgO waste: GGBS formulations on the performance of a stabilised natural high sulphate bearing soil // *Construction and Building Materials*. 2022. Vol. 315. № 125745. P. 1-12.
- Джаббаров Н.С. Оценка влияния горнорудной промышленности на почвенный покров // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. № 7. С. 24-30. DOI: 10.33619/2414-2948/68/03.
- Ghazaryan K., Movsesyan H., Ghazaryan N., Amanda B. Copper phytoremediation potential of wild plant species growing in the mine polluted areas of Armenia // Elsevier Ltd. All rights reserved. *Environmental Pollution*. 2019. Vol. 249. P. 491-501.
- Zhao K., Zhang L., Dong J., Wua J., Yec Z., Zhaod W., Dingd L., Fu W. Risk assessment, spatial patterns and source apportionment of soil heavy metals in a typical Chinese hickory plantation region of southeastern China // *Geoderma*. 2020. Vol. 360. № 114011. P. 1-11.
- Antoniadis V., Golia E.E., Liub Yu., Wang Sh., Shaheen Sh., Rinklebe J. Soil and maize contamination by trace elements and associated health risk assessment in the industrial area of Volos // *Greece Environment International*. 2019. № 124. P. 79-88.
- Wu J., Li J., Teng Y., Chen H., Wang Y. A partition computing-based positive matrix factorization (PC-PMF) approach for the source apportionment of agricultural soil heavy metal contents and associated health risks // *Journal of Hazardous Materials*. 2020. Vol. 388. № 121766. P. 1-12.
- Raika A., Taskinen A., Knuuttila S. Nutrient export from Finnish rivers into the Baltic Sea has not decreased despite water protection measures // *Ambio*. 2020. № 49. P. 460-474.
- Ghazali M.F., Wikantika K., Harto A.B., Kondoh A. Generating soil salinity, soil moisture, soil pH from satellite imagery and its analysis // *Information Processing in Agriculture*. 2020. Vol. 7. Is. 2. P. 294-306.
- Kabir Z., Khan I. Environmental impact assessment of waste to energy projects in developing countries: General guidelines in the context of Bangladesh // *Sustainable Energy Technologies and Assessments*. 2020. Vol. 37. № 100619. P. 1-13.
- Пашкевич М.А., Бек Дж., Матвеева В.А., Алексеев А.В. Биогеохимическая оценка состояния почвенно-растительного покрова в промышленных, селитебных и рекреационных зонах Санкт-Петербурга // *Записки Горного института*. 2020. Т. 241. С. 125-130.
- Ling D., Zhuozhi O., Peng L., Tiecheng W., Hanzhong J., Xuetao Guo Photodegradation of microplastics mediated by different types of soil: The effect of soil components // *Science of the Total Environment*. 2022. № 802. № 149840. P. 1-6.
- Тимшанов Р.И., Колесников Р.А., Моргунов Е.Н., Еделев А.В., Юркевич Н.В., Кулешова Н.А. Оценка остаточного загрязнения на буровых площадках Ростовцовского месторождения // *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов*. 2022. Т. 333. № 1. С. 200-213.
- Романовская А.Ю., Савин И.Ю. Аэрозольная пыль почвенного происхождения в атмосфере: источники, количество, свойства (обзор) // *Бюллетень почвенного института им. В.В. Докучаева*. 2021. № 109. С. 36-95.
- Гусев А.П., Шпилевская Н.С. Фитоиндикаторы техногенного химического воздействия на луговые экосистемы // *Экосистемы*. 2020. № 22. С. 53-59.
- Омонов Б.Н. Глобализация экологических проблем и ее влияние на судьбу человечества // *Энергетика и рациональное природопользование*. 2020 № 3. С. 1-6.
- Маркова О.И. Особо охраняемые территории Москвы как основа экологического каркаса мегаполиса лесостепи // *Географическая среда и живые системы*. 2020. № 4. С. 28-47.
- Буракаева А.Д., Петрова Г.В. Перспективы использования *Nyctotus odoratus* для получения фунгицидного препарата на отходах животноводства // *Достижения науки и техники АПК*. 2020. Т. 34. № 12. С. 33-38.
- Фасхутдинова Е.Р., Осинцева М.А., Неверова О.А. Перспективы использования микробиома почв угольных отвалов с целью ремедиации антропогенно нарушенных экосистем // *Техника и технология пищевых производств*. 2021. Т. 51. № 4. С. 883-904. DOI: 10.21603/2074-9414-2021-4-883-904.

УДК 612.386:611.34

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ГИДРОЛИЗ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Кучкарова Л.С., Бердиева С.Х., Каюмов Х.Ю.

*Национальный университет Узбекистана, Ташкент,
e-mail: qayumovhasan642@gmail.com*

Цель работы – изучение влияния экспериментального гипотиреоза на гидролитическую и транспортную функцию тонкой кишки у крыс. Опыты были проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. Гипотиреоз у крыс вызывали интрагастральным введением мерказолила (0,5 мг/кг/24 ч) в течение 30 дней. На следующий день после последней инъекции в сыворотке крови крыс были определены уровни тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина. Для исследования гидролитической способности тонкой кишки в слизистой оболочке и кишечном химусе были выявлены активности кишечных мальтазы и сахаразы. Для определения всасывания глюкозы в условиях *in situ*, в изолированной петле кишечника наркотизированных крыс после 15-минутной инкубации в ней 2 мл 100-ммольного раствора моносахарида проводили определение концентрации глюкозы в инкубате. Интенсивность всасывания глюкозы определяли по разнице концентраций глюкозы в изолированной петле кишечника в начале и конце инкубации. Оказалось, что введение мерказолила приводило к увеличению уровня тиреотропного гормона и уменьшению концентрации трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови, заметному уменьшению активности мальтазы и сахаразы в слизистой оболочке и химусе тонкой кишки, а также уменьшению темпов всасывания глюкозы из полости изолированного отрезка тонкой кишки. Уменьшение активности карбогидраз кишечника и всасывания глюкозы из полости тонкой кишки в гемокрикуляцию свидетельствует о важной роли щитовидной железы в поддержании глюкозного гомеостаза через регуляцию кишечного пищеварения и всасывания.

Ключевые слова: белые крысы, гипотиреоз, сахараза, мальтаза, всасывание глюкозы

THE EFFECT OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM ON THE HYDROLYSIS AND ABSORPTION OF CARBOHYDRATES IN THE SMALL INTESTINE

Kuchkarova L.S., Berdiyeva S.Kh., Kayumov Kh.Yu.

National University of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: qayumovhasan642@gmail.com.

The purpose of the work is to study the effect of experimental hypothyroidism on the hydrolytic and transport function of the small intestine in rats. The experiments were conducted on white outbred male rats weighing 200–220 g. Hypothyroidism in rats was induced by intragastric administration of mercazolil (0.5 mg / kg / 24 h) for 30 days. The day after the last injection, the levels of thyroid-stimulating hormone, thyroxine and triiodothyronine were determined in the blood serum of rats. To study the hydrolytic capacity of the small intestine, the activities of intestinal maltase and sucrase were detected in the mucous membrane and intestinal chyme. To determine glucose absorption *in situ*, in an isolated intestinal loop of anesthetized rats, after 15 minutes of incubation in it with 2 ml of a 100 mmol solution of monosaccharide, the concentration of glucose in the incubate was determined. The intensity of glucose absorption was determined by the difference in glucose concentrations in an isolated intestinal loop at the beginning and end of incubation. It turned out that the introduction of mercazolil led to an increase in the level of thyroid-stimulating hormone and a decrease in the concentration of triiodothyronine and thyroxine in the blood serum, a noticeable decrease in the activity of maltase and sucrase in the mucous membrane and chyme of the small intestine, as well as a decrease in the rate of glucose absorption from the cavity of an isolated segment of the small intestine. A decrease in the activity of intestinal carbohydrases and glucose absorption from the cavity of the small intestine into the hemocirculation indicates an important role of the thyroid gland in maintaining glucose homeostasis through the regulation of intestinal digestion and absorption.

Keywords: white rats hypothyroidism, sucrase, maltase, glucose absorption

Введение

Известно, что в настоящее время распространенность гипотиреоза в общей популяции населения составляет приблизительно 2%, однако в некоторых возрастных группах этот показатель может достигать 6–8%. Клинические проявления заболевания отличаются разнообразием и специфичностью, зачастую они не определяются, маскируясь под другими патологиями [1]. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны обладают широким спектром влияния. Они усилива-

ют захват кислорода, повышают уровень глюкозы в крови, усиливают глюконеогенез в печени, тормозят синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, они ответственны за захват и утилизацию глюкозы клетками, активность ключевых ферментов углеводного, белкового и липидного обмена. Кроме того, тиреоидные гормоны повышают системное артериальное давление, частоту и силу сердечных сокращений, частоту дыхания, температуру тела и уровень основного обмена [2]. Гормоны щитовидной железы

также играют определяющую роль в росте и развитии нервной, костной систем, тканей, двигательной активности соматических и висцеральных органов. Так, при гипотиреозе имеет место снижение моторной активности желудочно-кишечного тракта на фоне уменьшения как электрической, так и механической активности пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [3]. Эти нарушения сопровождаются дисфагией, замедлением эвакуации пищи из желудка и её продвижения по кишечнику. Хотя влияние гипотиреоза на моторику органов пищеварения описано [3; 4], сведения о воздействии функциональной недостаточности щитовидной железы на гидролиз и транспорт нутриентов, в частности углеводов, в литературе отсутствуют.

Тиреоидные гормоны также принимают участие в регуляции углеводного обмена посредством прямого воздействия на экспрессию генов, а также перекрестного взаимодействия с другими ядерными рецепторами [5]. Однако, несмотря на то, что основным источником энергии в организме являются углеводы и что среди макронутриентов содержание углеводов в пище наибольшее, роль тиреоидных гормонов в ассимиляции углеводов в полости желудочно-кишечного тракта не исследована.

Цель работы – изучить влияние экспериментального гипотиреоза на гидролиз и всасывание углеводов в тонкой кишке крыс.

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Крыс содержали в виварии при естественном освещении и комнатной температуре. Доступ к воде и пище у животных был неограничен.

Гипотиреоз у крыс вызывали интрагастральным введением мерказолила (АО «Акрихин», Россия) в дозе 0,5 мг/кг/24 ч в течение 30 дней. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в том же объеме и в то же время, что и крысам контрольной группы. Для анализа крови крыс забивали на 31-й день наблюдений декапитацией под лёгким эфирным наркозом с соблюдением стандартных норм и правил обращения с лабораторными животными.

В сыворотке крови были определены уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и также уровень общих трийодотиронина (T_3) и тироксина (T_4). В слизистой оболочке тонкой кишки и кишечном химусе были определены активности дисахаридаз – мальтазы (КФ 3.2.1.20) и сахаразы (КФ 3.2.1.48).

Для определения уровня гормонов кровь собирали при декапитации животных в ге-

панализированные пробирки. Затем образцы центрифугировали при 5000 об./мин. в течение 15 минут на центрифуге D2012 plus (DLAB, Китай). Сыворотку крови тщательно отсасывали и использовали для определения уровня тиреоидных гормонов. Только те крысы, уровень T_4 у которых был вдвое ниже, чем у крыс контрольной группы, допускались для изучения процессов гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке.

Содержание T_4 и ТТГ в сыворотке крови крыс было определено с помощью иммуноферментного анализатора RT-2100C Rayto (Китай) и набора реактивов Sunlong biotech (Китай), а уровень T_3 в сыворотке крови выявляли на этом же иммуноферментном анализаторе с использованием набора реактивов Assay Genie ELISA KITS (Ирландия).

Для определения активности пищеварительных карбогидраз у декапитированного животного вскрывали брюшную полость, извлекали из неё тонкую кишку и очищали от жирового слоя. Тонкий кишечник промывали физиологическим раствором из расчёта 10 мл на 1 см его длины, полученный химус собирали в мерные центрифужные пробирки. Кишечник разрезали вдоль, просушивали фильтровальной бумагой и затем слизистую кишечника отделяли на стеклянной поверхности пластиковым шпателем. Определив массу слизистой, к ней добавляли физиологический раствор в соотношении 1/9, смесь гомогенизировали с помощью тefлонового гомогенизатора при 300 оборотах в минуту. Полученные смыв кишечника и гомогенат отстаивали около 30 минут и затем центрифугировали на лабораторной центрифуге DN0412, DLAB (Китай). Все операции проводили в холоде.

Супернатанты слизистой кишечника и химуса использовали для инкубации с субстратами. В качестве субстрата для определения активности сахаразы применяли 2%-ный раствор сахарозы, а для определения активности мальтазы – 2%-ный раствор мальтозы.

После 30-минутной инкубации супернатанта слизистой оболочки и химуса тонкой кишки с субстратами в них определяли активности сахаразы и мальтазы глюкооксидным методом по А. Далквисту (1964) [6]. Активность фермента выражали в мкмоль образовавшейся глюкозы за 1 мин. на 1 слизистую для дисахаридаз мукозы или на 1 мл химуса для дисахаридаз в содержимом тонкой кишки.

Для определения всасывания глюкозы подопытное животное усыпляли препаратом Xyla (кетамин-кселазин) (70 мг/кг) [7]. У наркотизированной крысы изолировали отрезок тонкой кишки длиной около

20 см, при сохранности его иннервации и кровоснабжения, и исследовали на нем всасывание глюкозы по Козловой и др. [8]. Для этого в изолированный и промытый 5 мл физиологического раствора отрезок тонкой кишки вводили 2 мл раствора глюкозы концентрацией 100 ммоль/л. В отличие от Козловой и других [8], в данной работе была изучена концентрация глюкозы не только в конечном инкубате раствора глюкозы в изолированной петле тонкой кишки, но и в сыворотке крови. Инкубирование раствора глюкозы в кишечнике продолжалось в течение 15 минут. Глюкозу в инкубате в конце 15-минутного наблюдения определяли при помощи биохимического анализатора Rayto RT1904C (Китай). Глюкозу в крови, полученной при насечке хвоста крысы, определяли при помощи глюкометра «Акку-Чек Актив» (Германия).

Результаты анализировались с использованием t-критерия Стьюдента. Рассчитывали среднее арифметическое (М), стандартную ошибку и коэффициент достоверности (Р). Вероятность, превышающая 95%, считалась статистически значимой ($P < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание ТТГ и общего T_3 и T_4 в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом представлено на рисунке.

Видно, что у гипотиреоидных крыс содержание ТТГ увеличилось на 116,2%, а со-

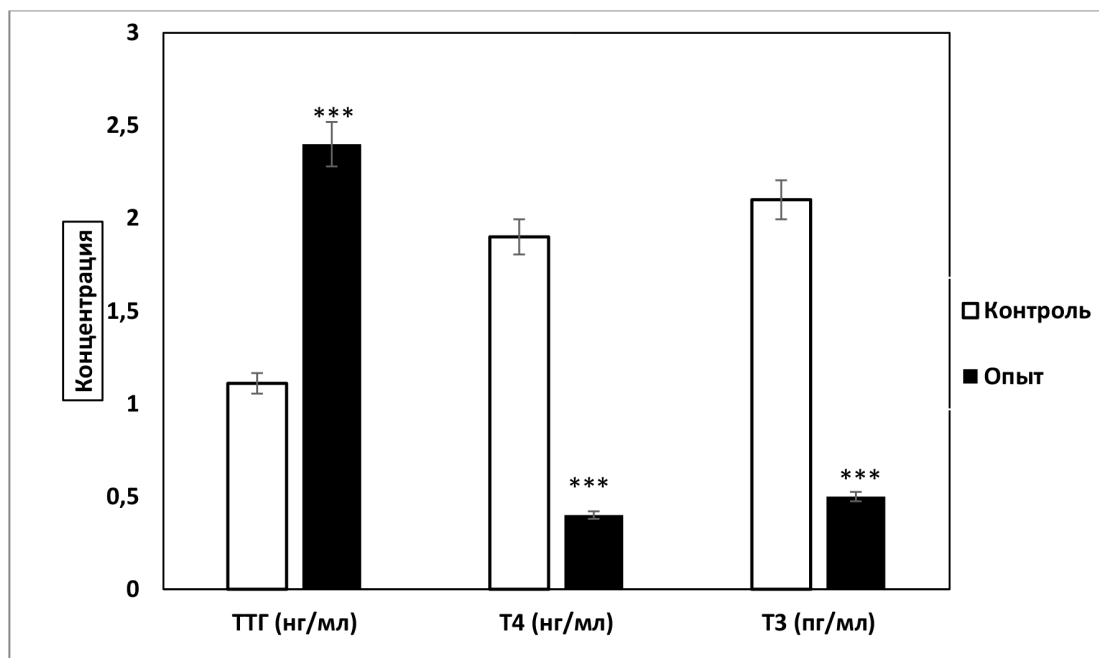
держание T_4 и T_3 , напротив, уменьшилось на 79,9 и 76,1% соответственно по сравнению с животными контрольной группы. Эти данные показывают, что у крыс экспериментальной группы выработан манифестный гипотиреоз, который проявляется в повышении концентрации гипофизарного ТТГ на фоне уменьшения концентрации тиреоидных гормонов в циркулирующей крови.

В таблице 1 показана активность кишечных дисахаридаз у крыс контрольной и экспериментальных групп в слизистой оболочке и химусе тонкой кишки.

Видно, что у крыс с гипотиреозом активность сахаразы слизистой оболочки тонкой кишки уменьшилась на 34,0%, а в кишечном содержимом на 41,7% по сравнению с контролем. Активность второй исследуемой α -глюкозиды – мальтазы у крыс с экспериментальным гипотиреозом в слизистой оболочке и химусе тонкой кишки также уменьшилась – на 37,7 и 44,9% соответственно по сравнению с животными, обработанными физиологическим раствором.

Следовательно, экспериментальный гипотиреоз приводит к уменьшению гидролитической способности тонкой кишки, что проявлялось в уменьшении активности мальтазы и сахаразы в слизистой оболочке и химусе тонкой кишки.

На последнем этапе данного исследования была определена скорость всасывания глюкозы из растворов глюкозы в изолированном отрезке тонкой кишки (табл. 2 и 3).



Содержание ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови у крыс с экспериментальным гипотиреозом ($M \pm m$; при $n=6$)

Таблица 1

Содержание ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом ($M \pm m$; при $n=6$)

Группы животных	Мукоза	Химус
Сахараза		
Контроль %	$5,6 \pm 0,2$ 100	$3,6 \pm 0,3$ 100
Гипотиреоз %	$3,70 \pm 0,25$ 66,0	$2,1 \pm 0,2$ 58,3
P	<0,001	<0,001
Мальтаза		
Контроль %	$21,2 \pm 0,36$ 100	$15,6 \pm 0,36$ 100
Гипотиреоз %	$13,2 \pm 0,9$ 62,3	$8,6 \pm 0,2$ 55,1
P	<0,001	<0,001

Таблица 2

Содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальным гипотиреозом после инкубации раствора моносахарида в изолированном отрезке тонкой кишки (ммоль/л) ($M \pm m$ при $n=6$)

Группы животных	До инкубации	После инкубации	Δ
Контроль %	$4,9 \pm 0,3$ 100	$11,3 \pm 0,1$ 100	$6,4 \pm 0,2$ 100
Гипотиреоз %	$4,2 \pm 0,2$ 85,7	$7,55 \pm 0,16$ 66,8	$3,3 \pm 0,3$ 78,5
P	<0,02	<0,001	<0,01

Примечание: Δ – разница в концентрации глюкозы в начале и конце инкубации.

Таблица 3

Содержание глюкозы в кишечном инкубате крыс с экспериментальным гипотиреозом после инкубации раствора моносахарида в изолированном отрезке тонкой кишки (ммоль/л) ($M \pm m$ при $n=6$)

Группы животных	Количество глюкозы в начальном растворе, ммоль	Количество всосавшейся глюкозы, ммоль	% всасывания глюкозы
Контроль %	$30,4 \pm 0,43$	$26,2 \pm 0,2$ 100	$86,1 \pm 0,82$ 100
Гипотиреоз %		$21,7 \pm 0,3$ 82,8	$71,3 \pm 0,68$ 82,8
P		<0,001	<0,001

Из таблицы 2 видно, что гипотиреоз сам по себе приводит к снижению содержания уровня глюкозы в крови. У крыс с экспериментальным гипотиреозом уровень глюкозы был меньше по сравнению с контрольными животными на 14,3%, ещё до введения моносахарида в полость тонкой кишки. После введения и инкубирования раствора глюкозы в изолированной петле тонкой кишки уменьшение уровня глюкозы в крови у гипотиреоидных крыс было выражено в большей степени по сравнению с животными контрольной группы и составляло 33,2% по сравнению

с контролем, что говорит о том, что скорость перехода глюкозы из полости тонкой кишки в гемоциркуляцию у крыс с экспериментальным гипотиреозом намного меньше, чем у крыс контрольной группы.

Данные таблицы 3 показывают, что эффективность всасывания глюкозы у крыс контрольной группы составила 86,14%, а у гипотериоидных крыс этот показатель был на 14,8% ниже. И этот тест также подтверждает, что интенсивность всасывания глюкозы в тонкой кишке под влиянием экспериментального гипотиреоза ингибируется.

Следовательно, гипотиреоз вызывает существенное снижение всасывания глюкозы из полости тонкой кишки, о чем свидетельствует уменьшение концентрации моносахарида в растворе, полученного после инкубации в отрезке тонкой кишки. Меньший переход глюкозы из кишечника в кровь у гипотиреоидных крыс, по сравнению с контролем, проявляется также и в более низком содержании глюкозы в крови после углеводной нагрузки, т.е. введения глюкозы в отрезок тонкой кишки, что, возможно, является одной из причин отмеченной у гипотиреоидных крыс гипогликемии.

Таким образом, данные показывают, что гипотиреоз оказывает существенное влияние на процессы гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке. Это проявляется в уменьшении активности энтеральных мальтазы и сахаразы, а также в уменьшении эффективности всасывания глюкозы у гипотиреоидных крыс по сравнению с крысами контрольной группы. Ранее было выявлено, что гипотиреоидное состояние матери приводит к задержке развития кишечных сахаразы и мальтазы, а гипертиреоидное, напротив, приводит к преждевременной экспрессии активности этих дисахаридаз у крыс-сосунков [9], что наводило на мысль об участии тиреоидных гормонов материнского молока в развитии кишечного пищеварения у потомства. Полученные данные явно свидетельствуют о регуляторной роли собственных тиреоидных гормонов в пищеварении и всасывании углеводов, что проявлялось в уменьшении активности энтеральных карбогидраз и эффективности всасывания глюкозы у крыс-самцов с гипотиреозом.

Следовательно, гипотиреоз, помимо влияния на моторную активность кишечника [3], оказывает заметное репрессирующее влияние и на секреторную и всасывательную функцию кишечника.

Известно, что уровень глюкозы в сыворотке крови уравнивается поступлением глюкозы в кровотоки и ее выведением из него. Глюкоза, поступающая в кровотоки, в первую очередь обуславливается процессами гидролиза и всасывания углеводов, поступающих с пищей в кишечник, а также гликогенолизом и глюконеогенезом в тканях [10]. Полученные данные показывают, что в глюкозном гомеостазе, который имеет решающее значение для поддержания жизни млекопитающих, существенная роль, помимо инсулина бета-клеток поджелудочной железы, принадлежит и гормонам щитовидной железы. Это проявлялось в снижении активности мальтазы и сахаразы слизистой оболочки тонкой кишки и скорости всасывания глюкозы у гипотиреоидных крыс

по сравнению с контрольными животными. Кроме того, полученные данные показывают, что одной из причин гипогликемии, проявляющейся при гипотиреозе, может быть ингибирование периферического усвоения глюкозы, т.е. уменьшение темпов гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что при экспериментальном фармакологическом гипотиреозе у крыс снижаются активности мембраносвязанных кишечных карбогидраз (мальтазы, сахаразы) и также всасывание глюкозы из полости тонкой кишки. Выраженная репрессия активности ферментов, переваривающих основные углеводы пищи (мальтаза и сахараза), свидетельствует о заметном участии щитовидной железы в глюкозном гомеостазе путем регуляции кишечного пищеварения и всасывания углеводов в тонкой кишке. Следовательно, нарушения гидролитической и всасывательной функции кишечника при гипотиреозе необходимо принимать во внимание как при лечении различных видов гипотиреоза, так и при терапии мальдигестии и мальабсорбции углеводных компонентов пищи.

Список литературы

1. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. № 2. С. 77-83.
2. Shahid M.A., Ashraf M.A., Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. B.: Island, 2025. 13 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/> (дата обращения: 15.02.2025).
3. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. № 2. С. 115-127.
4. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартыросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 1. С. 40-44.
5. Koudhi S., Clerget-Froidevaux M.S. Integrating Thyroid Hormone Signaling in Hypothalamic Control of Metabolism: Crosstalk Between Nuclear Receptors // Int J Mol Sci. 2018 V. 19. № 7. DOI: 10.3390/ijms19072017.
6. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Analytical Biochemistry. 1964. V. 7. P. 18-25.
7. Irwin M.R., Curay C.M., Choi S., Kiyatkin E.A. Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries // Brain Res. 2023. V. 1804. P. 148-251. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148251.
8. Козлова А.П., Корощенко Г.А., Недовесова С.А., Айзман Р.И. Влияние куркумы на интенсивность всасывания глюкозы в тонком кишечнике крыс с аллоксановой моделью сахарного диабета // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=20905> (дата обращения: 19.02.2025).
9. Рахимов К.Р., Кучкарова Л.С. Активность тиреоидного статуса матери и развитие ферментов начального и заключительного этапов гидролиза углеводов // Российский физиологический журнал. 2001. Т. 87. № 7. С. 995-1002.
10. Eom Y.S., Wilson J.R., Bernet V.J. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis // Diabetes Metab J. 2022. № 2. P. 239-256. DOI: 10.4093/dmj.2022.0013.

УДК 581.143.23(575.2)

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИНТРОДУКЦИИ ХВОЙНЫХ СЕМЕЙСТВА *CUPRESSACEAE* BARTLING. В УСЛОВИЯХ ЧУЙСКОЙ ДОЛИНЫ

Мамытова М.Т., Ахматов М.К., Калпаева Н.Н.

НИИ «Ботанический сад им. Э. Гареева» НАН КР, Бишкек,
e-mail: miramamytova25@gmail.com

В статье дана оценка перспективности интродукции 17 садовых форм туи западной, можжевельников, криптомерии японской и кипарисовика горохоплодного в Чуйской долине. Изучены морфометрические показатели, зимостойкость, декоративность и вегетативное размножение черенками. Перспективность интродукции оценена по результатам шестилетних исследований. Садовые формы *Thuja occidentalis* L.: «Ellwangeriana», «Globosa nana», «Alba», «Brabant» и «Dumosa» вполне перспективные, а «Spiralis» перспективна. Среди можжевельников *Juniperus sabina* «Tamariscifolia», *Juniperus sabina* «Aurea», *Juniperus horizontalis* «Blue Chip», *Juniperus squamata* «Blue Carpet» и *Juniperus scopulorum* «Blue Arrow» вполне перспективные, а *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» и *Juniperus communis* «Depressa Aurea» перспективны. Их всех авторы рекомендуют для озеленения в Чуйской долине. *Thuja occidentalis* «Hoveyi» и *Chamaecyparis pisifera* «Filifera» относятся к группе менее перспективных, а *Cryptomeria japonica* «Globosa» и *Cryptomeria japonica* «Elegans» абсолютно непригодных, и они не могут использоваться в озеленении. Авторами пополнен и обновлен ассортимент хвойных растений для озеленения городов и населенных пунктов Чуйской долины. Оценка перспективности имеет большое значение для их массового распространения и введения в культуру в другие регионы Киргизской Республики.

Ключевые слова: интродукция, хвойные растения, садовые формы, рост, зимостойкость, декоративность, вегетативное размножение, оценка перспективности

ASSESSMENT OF THE PROSPECTS OF INTRODUCTION OF CONIFERS OF THE FAMILY *CUPRESSACEAE* BARTLING. IN THE CONDITIONS OF THE CHUI VALLEY

Mamytova M.T., Akhmatov M.K., Kalpaeva N.N.

Research Institute Botanical Garden named after. E. Gareeva NAS KR, Bishkek,
e-mail: miramamytova25@gmail.com

The article provides an assessment of the prospects of introduction 17 garden forms of western thuja, junipers, cryptomeria japonica and pea-fruited cypress in the Chui Valley. Morphometric indices, winter hardiness, ornamental qualities and vegetative propagation by cuttings were studied. The prospects for introducing were assessed based on the results of six years of research. Garden forms of *Thuja occidentalis* L.: «Ellwangeriana», «Globosa nana», «Alba», «Brabant» and «Dumosa» are quite promising, and «Spiralis» is promising. Among junipers *Juniperus sabina* «Tamariscifolia», *Juniperus sabina* «Aurea», *Juniperus horizontalis* «Blue Chip», *Juniperus squamata* «Blue Carpet» and *Juniperus scopulorum* «Blue Arrow» are quite promising, and *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» and *Juniperus communis* «Depressa Aurea» are promising. The authors recommend all of them for landscaping in the Chui Valley. *Thuja occidentalis* «Hoveyi» and *Chamaecyparis pisifera* «Filifera» belong to the group of less promising, and *Cryptomeria japonica* «Globosa» and *Cryptomeria japonica* «Elegans» are absolutely unsuitable and cannot be used in landscaping. The authors have replenished and updated the range of coniferous plants for landscaping cities and towns in the Chui Valley. Evaluation of their prospects is of great importance for their mass distribution and introduction into culture in other regions of the Kyrgyz Republic.

Keyword: Introduction, conifers, garden forms, growth, winter hardiness, ornamental value, vegetative propagation, assessment of prospects

Введение

В настоящее время на рынке Киргизской Республики увеличивается поток саженцев деревьев и кустарников из зарубежных стран. По данным Департамента карантина растений, ежегодно в республику завозится более 6 млн 436 тыс. шт. саженцев различных пород деревьев, кустарников и цветов, а также более 15 тонн семян. В республике очень слабо развито питомниководство и малое количество питомников, в связи с чем наблюдается значительный дефицит выращенного и акклиматизированного

к местным природно-климатическим условиям посадочного материала.

Ставится задача по увеличению зеленых насаждений по республике в 2 раза, с 7% до 14% к 2050 году. Разработан план мероприятий национальной программы «Цветущая Киргизия» по выращиванию посадочного материала для озеленения городов, населенных пунктов и вдоль дорог, согласно которому к 2050 г. необходимо довести объем стандартных и годных к посадке саженцев до 25-30 млн шт. Выращивание качественного посадочного материала вне-

сет огромный вклад в развитие экономики страны. Координация по разработке плана и его исполнения возложена на Ботанический сад им. Э. Гареева НАН КР.

В Ботаническом саду собрано более 2,5 тыс. видов и форм древесных и кустарниковых растений, произрастающих на двух территориях – в дендрарии родовых комплексов и дендрарии-заповеднике. Коллекции начали создаваться 80 лет назад с целью озеленения тогда еще г. Фрунзе. Задачи по озеленению были выполнены, и настала необходимость в новых коллекциях.

В настоящее время наблюдается активное использование хвойных растений как в частном, так и городском озеленении Чуйской долины. Однако ассортимент хвойных растений довольно скуден, включает *Picea schrenkiana* subsp. *Tianschanica* (Rupr.), *Picea pungens* Engelm., *Picea pungens* «Glausa», *Pinus nigra* subsp. *pallasiana* (Lamb.), *Juniperus virginiana* L., *Biota orientalis* L. и некоторые садовые формы *Thuja occidentalis* L., *Juniperus sabina* L. В особенности повсеместно и в большом количестве производятся посадки узкоколоновидной туи западной «Фастигиата» (*Thuja occidentalis* «Fastigiata»). В связи с этим требуется расширение ассортимента хвойных растений для озеленения городов и населенных пунктов Чуйской долины.

Как отмечают Фирсов Г.А., Фадеева И.В. [1], значительный практический интерес для благоустройства городов представляют интродуцированные представители семейства *Cupressaceae* Bartling., которые оказывают благотворное влияние на атмосферу, выделяя большое количество фитонцидов в окружающую среду, обладают зимо-, засухо- и газоустойчивостью, отличаются сохранением декоративных качеств на протяжении всего года.

Кухлевской Ю.Ф. [2] были изучены биологические особенности представителей родов *Juniperus* и *Thuja* при интродукции в условиях г. Оренбурга. Отмечено, что садовые формы туи западной отличаются более коротким периодом роста по сравнению с формами можжевельника. Растения сохраняют свои декоративные качества на протяжении всего года и относятся к высокодекоративным и декоративным.

В статье В.Ю. Острошенко, Н.А. Коляды [3] определены показатели роста туи в различных пунктах культивирования. На территории юга Приморского края туя западная успешно акклиматизировалась, наблюдается активный рост в высоту и в диаметре.

Многолетние исследования 17 декоративных форм туи западной выявили их вы-

сокую зимостойкость и перспективность в Западной Сибири [4].

У семи высокодекоративных культиваров рода *Juniperus* L. изучены фенологические фазы, высота растений, декоративность, они отобраны для размножения в производственных питомниках и рекомендованы для использования в ландшафтном озеленении Ставропольского края [5].

В Ленинградской области проведена оценка 15 интродуцированных сортов можжевельника и выявлены наиболее перспективные [6].

Авторами в течение шести лет проведены исследования биологических особенностей хвойных растений семейства *Cupressaceae* Bartling., что дает возможность оценить перспективность их интродукции в условиях Чуйской долины.

Цель исследования – оценка перспективности интродукции хвойных семейства *Cupressaceae* Bartling. в условиях Чуйской долины.

Материалы и методы исследования

Объектами исследований являлись семь садовых форм *Thuja occidentalis* L.: «Elwangeriana», «Globosa nana», «Hoveyi», «Spiralis», «Alba» «Brabant» и «Dumosa», семь садовых форм *Juniperus* L.: *Juniperus sabina* «Tamariscifolia», *Juniperus sabina* «Aurea», *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta», *Juniperus horizontalis* «Blue Chip», *Juniperus squamaea* «Blue Carpet», *Juniperus scopulorum* «Blue Arrow», *Juniperus communis* «Depressa Aurea», а также *Cryptomeria japonica* «Globosa», *Cryptomeria japonica* «Elegans» и *Chamaecyparis pisifera* «Filifera». Растения были привезены саженцами и черенками в 2012 и 2015 годах.

Исследования проводили на маточных растениях из коллекции кипарисовиковых Ботанического сада НАН КР. Показатели роста измеряли один раз в три месяца по таким показателям, как высота растений, длина боковых побегов, длина ростовых и трофических побегов для стелющихся форм можжевельников, количество вновь образовавшихся побегов, диаметр корневой шейки [7].

В связи с тем, что объектами исследований являлись садовые формы, а их размножают только вегетативно, проведено размножение их черенками в условиях закрытого грунта. Изучено влияние стимуляторов корнеобразования Clonex и VitroClon Rooting Complex в виде геля на укоренение черенков. В контрольных и опытных вариантах было по 100 черенков. Количество укорененных черенков рассчитывали в %.

Оценка перспективности интродукции проводилась по методике, разработанной ГБС АН СССР [8] в модификации Арестовой С.В., Арестовой Е.А. [9]. Учитывались следующие показатели: сохранение формы роста, побегообразовательная способность, регулярность прироста в высоту, зимостойкость, декоративность и размножение в культуре. Существует две шкалы. Одна для молодых растений, не вступивших в пору генеративного развития (максимальная сумма баллов 68), вторая для взрослых растений (максимальная сумма баллов 100). В связи с тем, что для садовых форм хвойных растений возможен только вегетативный способ размножения, авторами исключен показатель генеративного развития.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приведена оценка перспективности интродукции садовых форм *Thuja occidentalis* L. Все садовые формы сохраняют форму роста, кроме *Thuja occidentalis* «Hoveyi», у которой зимой под тяжестью снега ветви прогибаются. Побегообразовательная способность высокая, и прирост в высоту ежегодный. Наибольшим ежегодным приростом отличается «Spiralis» – более 50 см, у «Ellwangeriana» и «Hoveyi» – 40 см, «Alba» и «Brabant» – от 20 до 30 см. Наблюдения за зимостойкостью выявили, что у шести садовых форм растения не обмерзают, а у *Thuja occidentalis* «Spiralis» обмерзают части однолетних побегов. Из двух стимуляторов роста более эффективным

оказался VitroClon Rooting Complex. В зависимости от садовой формы у обработанных им черенков укоренилось от 56,65 до 82,45%. Декоративность высокая, кроме «Hoveyi» и «Spiralis». Оценка перспективности интродукции показала, что садовые формы «Ellwangeriana», «Globosa nana», «Alba», «Brabant» и «Dumosa» вполне перспективные, «Spiralis» перспективна и «Hoveyi» менее перспективна.

В таблице 2 показаны результаты оценки перспективности интродукции садовых форм *Juniperus* L. Все садовые формы сохраняют форму роста. Отмечен ежегодный прирост в высоту у *Juniperus scopulorum* «Blue Arrow» (от 30 до 50 см), а также в длину ростовых и трофических побегов у горизонтальных форм. Все формы можжевельников зимостойки. Побегообразование у всех форм можжевельников высокая, за исключением *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» со средним образованием побегов. *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» и *Juniperus communis* «Depressa Aurea» характеризуются средней декоративностью, остальные высокой. У черенков, обработанных VitroClon Rooting Complex, корни образовались от 56 до 90%. Таким образом, *Juniperus sabina* «Tamariscifolia», *Juniperus sabina* «Aurea», *Juniperus horizontalis* «Blue Chip», *Juniperus squamata* «Blue Carpet» и *Juniperus sopulorum* «Blue Arrow» вполне перспективные, а *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» и *Juniperus communis* «Depressa Aurea» перспективные садовые формы можжевельников.

Таблица 1

Оценка перспективности интродукции садовых форм *Thuja occidentalis* L.

№	Садовые формы	Сохранение формы роста	Побегообразование	Прирост в высоту	Зимостойкость	Размножение в культуре	Декоративность	Сумма показателей	Группа перспективности
1	«Ellwangeriana»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
2	«Globosa nana»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
3	«Hoveyi»	5	5	5	20	3	3	41	МП
4	«Spiralis»	10	5	5	20	3	3	46	П
5	«Alba»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
6	«Brabant»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
7	«Dumosa»	10	3	5	25	3	10	56	ВП

Таблица 2

Оценка перспективности интродукции садовых форм *Juniperus* L.

№	Садовые формы	Сохранение формы роста	Побегообразование	Прирост в высоту	Зимостойкость	Размножение в культуре	Декоративность	Сумма показателей	Группа перспективности
1	<i>Juniperus sabina</i> «Tamariscifolia»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
2	<i>Juniperus sabina</i> «Aurea»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
3	<i>Juniperus horizontalis</i> «Andorra Compacta»	10	3	5	25	3	3	49	П
4	<i>Juniperus horizontalis</i> «Blue Chip»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
5	<i>Juniperus squamata</i> «Blue Carpet»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
6	<i>Juniperus scopulorum</i> «Blue Arrow»	10	5	5	25	3	10	58	ВП
7	<i>Juniperus communis</i> «Depressa Aurea»	10	5	5	25	3	3	51	П

Таблица 3

Оценка перспективности интродукции *Cryptomeria japonica* «Globosa»,
Cryptomeria japonica «Elegans» и *Chamaecyparis pisifera* «Filifera»

№	Садовые формы	Сохранение формы роста	Побегообразование	Прирост в высоту	Зимостойкость	Размножение в культуре	Декоративность	Сумма показателей	Группа перспективности
1	<i>Cryptomeria japonica</i> «Globosa»	1	1	2	3	3	1	10	АН
2	<i>Cryptomeria japonica</i> «Elegans»	1	1	2	3	3	1	10	АН
3	<i>Chamaecyparis pisifera</i> «Filifera»	10	3	5	20	2	3	43	МП

В таблице 3 показаны результаты оценки перспективности интродукции *Cryptomeria japonica* «Globosa», *Cryptomeria japonica* «Elegans» и *Chamaecyparis pisifera* «Filifera». У растений *Chamaecyparis pisifera* «Filifera» сохраняется форма роста, среднее побегообразование, ежегодный прирост в высоту 10 см, средняя декоративность и подмерзают однолетние побеги. В опытном варианте укореняется 50% черенков. *Cryptomeria japonica* «Globosa» и *Cryptomeria japonica* «Elegans» не сохраняют форму роста, вымерзают полностью и характеризуются не ежегодным приростом в высоту, низкой побегообразовательной способностью и декоративностью. Их можно отнести к абсолютно непригодным. *Chamaecyparis pisifera* «Filifera» относится к группе менее перспективных.

Заключение

Проведена оценка перспективности интродукции хвойных семейства *Cupressaceae* Bartling. в условиях Чуйской долины. Садовые формы *Thuja occidentalis* L.: «Ellwangeriana», «Globosa nana», «Alba», «Brabant» и «Димоса» вполне перспективные, «Spiralis» перспективна. Среди можжевельников *Juniperus sabina* «Tamariscifolia», *Juniperus sabina* «Aurea», *Juniperus horizontalis* «Blue Chip», *Juniperus squamata* «Blue Carpet» и *Juniperus scopulorum* «Blue Arrow» вполне перспективные, а *Juniperus horizontalis* «Andorra Compacta» и *Juniperus communis* «Depressa Aurea» перспективные. Их всех авторы рекомендуют для озеленения в Чуйской долине. *Thuja occidentalis* «Hoveyi» и *Chamaecyparis pisifera* «Filifera» относятся к группе менее перспективных,

а *Cryptomeria japonica* «Globosa» и *Cryptomeria japonica* «Elegans» абсолютно непригодных, и они не могут использоваться в озеленении. Пополнен и обновлен ассортимент хвойных растений для озеленения городов и населенных пунктов Чуйской долины. Оценка перспективности имеет большое значение для их массового распространения и введения в культуру в другие регионы Киргизской Республики.

Список литературы

1. Фирсов Г.А., Фадеева И.В. Перспективный ассортимент городских зеленых насаждений Санкт-Петербурга в условиях климатической тенденции начала XXI века // Научное обозрение. 2009. № 2. С. 14-39.
2. Кухлевская Ю.Ф. Биологические особенности представителей родов *Thuja* L. и *Juniperus* L. (семейство *Cupressaceae* Neger.) при интродукции в условиях города Оренбурга: автореф. дис. ... канд. с/х. наук. Оренбург, 2021. 19 с.
3. Острошенко В.Ю., Коляда Н.А. Интродукция туи западной (*Thuja occidentalis* L.) на юг Дальнего Востока России // Вестник ДВО РАН. 2017. № 5 (195). С. 97-101.
4. Синогейкина Г.Э. Интродукция представителей рода *Thuja* L. на юге Западной Сибири // Сибирское садоводство XXI века – вектор развития: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 300-летию РАН и 90-летию создания НИИ садоводства Сибири имени М.А. Лисавенко. Барнаул: Издательство ООО Азбука, 2023. С. 130-134.
5. Неженцева Т.В. Интродукция рода можжевельник (*Juniperus* L.) в Ставропольском ботаническом саду // Природообустройство. 2023. № 5. С. 140-146.
6. Атрощенко Г.П., Щербакова Г.В., Логинова С.Ф. Оценка интродуцированных сортов можжевельника для ландшафтного дизайна Северо-Запада России // Известия Санкт-Петербургского Государственного университета. 2017. № 47. С. 22-28.
7. Мамытова М.Т., Ахматов М.К., Абдрашитова Ж.К. Первичные интродукционные испытания садовых форм семейства *Cupressaceae* Rich. ex Bartl. в Чуйской долине // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 3 (93). Часть 1. С. 110-115.
8. Лапин П.И., Сиднева С.В. Оценка перспективности интродукции древесных растений по данным визуальных наблюдений // Опыт интродукции древесных растений. М.: Наука, 1973. С. 7-67.
9. Арестова С.В., Арестова Е.А. Оценка адаптации интродуцированных древесно-кустарниковых растений в условиях Саратовского Поволжья (методические рекомендации). Саратов: Изд-во ФГБНУ «НИИССХ Юго-Востока», 2017. 28 с.

УДК 631.461.61

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЗАСОЛЕННОСТИ ОРОШАЕМЫХ АЛЛЮВИАЛЬНЫХ ПОЧВ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ НА КОЛИЧЕСТВО ЦЕЛЛЮЛОЗОРАЗЛАГАЮЩИХ МИКРООРГАНИЗМОВ

¹Ортиков Т.К., ²Умаров О.Р., ²Бафаева З.Х.¹Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова, Самарканд;²Бухарский государственный университет, Бухара, e-mail: Umarov_O.R1990@inbox.ru

Орошаемые почвы играют ключевую роль в сельском хозяйстве, однако их засоление приводит к снижению численности активных микроорганизмов и ухудшению процессов разложения органических веществ. В данном исследовании изучено влияние уровня засоления на активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов в орошаемых аллювиальных почвах Бухарской области в разные сезоны года. Полевые исследования проводились в Шофирконском районе, где почвы различались по степени засоления. Анализ почвенных образцов включал микробиологические исследования, определение численности целлюлозоразлагающих микроорганизмов и уровня засоления. Результаты показали, что с увеличением степени засоления активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов снижается. Наибольшая их активность наблюдалась в летний период, что связано с благоприятными температурными условиями и усиленной деятельностью корневых систем растений. Осенью и весной активность снижалась, особенно в почвах с высоким содержанием солей. Также установлено, что глубина почвы влияет на численность микроорганизмов: в верхнем слое их больше, чем в более глубоких горизонтах, что обусловлено доступностью органического вещества и кислорода. Полученные данные подтверждают необходимость разработки агротехнических и мелиоративных мер для снижения засоления почв, особенно в осенний период, когда концентрация солей достигает максимальных значений. Управление засолением почв способствует поддержанию их биологической активности, улучшению структуры и повышению продуктивности сельского хозяйства в засушливых регионах.

Ключевые слова: засоление почвы, биологическая активность, микроорганизмы, сельское хозяйство, сезонная динамика, орошаемые почвы, мелиорация, почвенные экосистемы

INFLUENCE OF THE SALINITY DEGREE OF IRRIGATED ALLUVIAL SOILS IN THE BUKHARA REGION ON THE NUMBER OF CELLULOSE-DEGRADING MICROORGANISMS

¹Ortikov T.K., ²Umarov O.R., ²Bafaeva Z.Kh.¹Samarkand State University named after Sharof Rashidov, Samarkand;²Bukhara State University, Bukhara, e-mail: Umarov_O.R1990@inbox.ru

Irrigated soils play a key role in agriculture; however, soil salinization leads to a decrease in the number of active microorganisms and disrupts the decomposition of organic matter. This study examines the impact of salinity levels on the activity of cellulose-degrading microorganisms in irrigated alluvial soils of the Bukhara region across different seasons. Field studies were conducted in the Shofirkon district, where soils varied in salinity levels. Soil sample analysis included microbiological studies, quantification of cellulose-degrading microorganisms, and determination of soil salinity levels. The results showed that increasing soil salinity leads to a decrease in the activity of cellulose-degrading microorganisms. The highest microbial activity was observed in summer, which is associated with favorable temperature conditions and enhanced root system activity. In autumn and spring, microbial activity declined, particularly in highly saline soils. It was also found that soil depth influences microbial abundance: the highest number of microorganisms was recorded in the upper layer, while deeper horizons showed a significant decline due to reduced organic matter and oxygen availability. The findings confirm the need to develop agrotechnical and reclamation measures to reduce soil salinity, especially in autumn when salt concentrations peak. Effective soil salinity management contributes to maintaining soil biological activity, improving soil structure, and enhancing agricultural productivity in arid regions.

Keywords: cellulose-degrading microorganisms, salinity level, irrigated meadow alluvial soils, microorganisms, non-saline, weakly saline, moderately saline, strongly saline

Введение

Орошаемые почвы играют важную роль в мировой аграрной системе, являясь основным ресурсом для достижения высокой продуктивности сельского хозяйства. Орошение часто изменяет физико-химические свойства почвы и может оказывать влияние на ее экологическое состояние [1, 2]. Засоление почвы, особенно на орошаемых территориях, представляет собой актуальную

проблему, поскольку приводит к снижению численности активных микроорганизмов, замедлению процессов разложения и образования органических веществ, а также к значительному снижению сельскохозяйственной продуктивности [3–5].

Определение влияния засоления на биологическую активность почвы, в частности на деятельность целлюлозоразлагающих микроорганизмов, важно для решения агро-

номических и экологических задач [6–8]. Целлюлозоразлагающие микроорганизмы играют ключевую роль в минерализации органических веществ в почве [9–11]. Они активно разлагают органические остатки, перерабатывая углерод, азот и другие элементы с высокой эффективностью. Их деятельность обеспечивает стабильность биологических циклов, что подчеркивает их значимость для экосистем. Однако с увеличением уровня засоления активность этих микроорганизмов снижается, что замедляет разложение органических остатков и приводит к снижению сельскохозяйственной продуктивности [12, 13].

Орошаемые аллювиальные почвы, несмотря на их высокую продуктивность, подвержены негативному влиянию засоления, что сказывается на их биологических характеристиках [14]. Уровень засоления почвы изменяется в зависимости от сезона, что, в свою очередь, влияет на различные биологические процессы. Например, если весной уровень засоления низкий, его повышение летом и осенью может отрицательно сказаться на активности микроорганизмов. Таким образом, сезонные изменения засоленности почвы играют важную роль в разработке устойчивых систем земледелия, повышении сельскохозяйственной продуктивности и обеспечении экологической стабильности [15].

В сельском хозяйстве Узбекистана ведутся научно-исследовательские работы, направленные на повышение плодородия и улучшение мелиоративного состояния орошаемых почв. Разрабатываются агротехнические методы, позволяющие предотвратить засоление, минимизировать его негативное воздействие, повысить биологическую активность почвы и обеспечить экологическую стабильность. Полученные результаты уже способствуют росту эффективности фермерских хозяйств. Кроме того, ведется работа по разработке новых подходов к снижению уровня засоления орошаемых почв и решению связанных с этим экологических проблем [16].

Основной **целью исследования** является углубленное изучение влияния уровня засоления на активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов в орошаемых аллювиальных почвах в разные сезоны года. Работа направлена на анализ сезонных изменений уровня засоления почвы и их воздействия на биологическую активность, в частности на численность и активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов. Кроме того, исследуется динамика их активности в зависимости от степени засоления и времени года.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являются орошаемые луговые аллювиальные почвы Бухарской области, различающиеся по степени засоления. Изучение проводилось методом почвенных разрезов с анализом их генетических горизонтов. Исследования выполнялись на территории Шофирконского района Бухарской области, общая площадь которого составляет 317 400 га. Из них 175 355 га занимают сельскохозяйственные угодья, а площадь орошаемых земель составляет 23 007 га. В регионе имеются благоприятные условия для возделывания различных сельскохозяйственных культур и получения высоких урожаев. Развита садоводство, выращивание фруктов и овощей, полевых культур, корнеплодов, а также культивирование основных сельскохозяйственных культур, таких как хлопчатник и зерновые [17].

Микробиологические анализы. Для анализа почвенных микроорганизмов из образцов, отобранных из различных почвенных горизонтов, выделяли 10 г почвы и помещали в 90 мл стерильной дистиллированной воды. Затем смесь встряхивали в течение 5 мин, после чего получали первую жидкую вытяжку (почвенную суспензию). Далее из первой вытяжки с помощью стерильной пипетки отбирали 10 мл и добавляли в 90 мл стерильной дистиллированной воды для приготовления второй суспензии. По аналогичной методике проводили дальнейшие разведения, вплоть до четвертого, которое использовали для определения численности целлюлозоразлагающих бактерий в почвенных образцах. Определение численности этих микроорганизмов проводилось на среде Гетчинсона.

Определение степени засоления. Степень засоления почвы определяли по плотному остатку из водной вытяжки при соотношении почвы и воды 1:5.

Предметом исследования являются степень и химизм засоления орошаемых аллювиальных почв Бухарской области, а также количество и активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов. Полученные данные подвергались математико-статистическому анализу по методу Б.А. Доспехова (1985).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что степень засоления почвы оказывает значительное влияние на численность целлюлозоразлагающих микроорганизмов, что подтверждается динамикой их актив-

ности в различных почвенных горизонтах и в разные сезоны года. Установлено, что с увеличением уровня засоления почвы активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов снижается (таблица).

В незасоленных почвах наибольшая численность целлюлозоразлагающих микроорганизмов отмечена как в верхнем слое (0–25 см), так и в более глубоких горизонтах (25–50 и 50–80 см). Например, весной в верхнем горизонте (0–25 см) количество целлюлозоразлагающих микроорганизмов составляло 594 тыс. КОЕ/г почвы, летом – 693 тыс. КОЕ/г, а осенью – 610 тыс. КОЕ/г. В нижних горизонтах почвы численность этих бактерий уменьшалась, особенно в слое 50–80 см. Полученные значения значительно превышают показатели для почв с более высоким уровнем засоления. Таким образом, с увеличением степени засоленности численность целлюлозоразлагающих бактерий существенно сокращается. В незасоленных почвах при низкой концентрации почвенного раствора активность целлюлозоразлагающих бактерий достигает максимальных значений.

В слабозасоленных почвах численность целлюлозоразлагающих микроорганизмов (весной – 510 тыс. КОЕ/г, летом – 625 тыс. КОЕ/г, осенью – 517 тыс. КОЕ/г) была заметно ниже, чем в незасоленных почвах. Однако эти значения все же свидетельствуют о достаточно высокой активности микроорганизмов, особенно в летний период.

Это указывает на то, что слабое засоление не оказывает критического воздействия на целлюлозоразлагающие микроорганизмы, хотя и приводит к некоторому снижению их численности. Повышение численности этих бактерий летом, вероятно, связано с активной деятельностью корневых систем растений, поскольку в ризосфере растений содержание микроорганизмов обычно выше, чем в бескорневых зонах почвы.

В средnezасоленных почвах снижение численности целлюлозоразлагающих микроорганизмов выражено гораздо сильнее. В верхнем горизонте (0–25 см) весной зафиксировано всего 295 тыс. КОЕ/г, летом – 320 тыс. КОЕ/г, осенью – 270 тыс. КОЕ/г. В более глубоких горизонтах (25–50 см и 50–80 см) численность микроорганизмов еще ниже, что свидетельствует о негативном влиянии водорастворимых солей на биологическую активность почвы. Высокая концентрация солей в сочетании с недостатком кислорода и органических веществ усугубляет угнетение микробиологических процессов (таблица).

В сильнозасоленных почвах активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов была минимальной, что свидетельствует о значительном угнетающем влиянии засоления на их жизнедеятельность. Например, в верхнем горизонте (0–25 см) весной численность бактерий составила всего 130 тыс. КОЕ/г, летом – 175 тыс. КОЕ/г, осенью – 105 тыс. КОЕ/г.

Влияние засоления ирригационных луговых аллювиальных почв на количество целлюлозоразлагающих микроорганизмов, тыс. КОЕ/г почвы

Глубина горизонта, см	Времена года		
	Весна	Лето	Осень
Незасоленная			
0–25	594	693	610
25–50	487	601	533
50–80	109	173	112
Слабозасоленная			
0–25	510	625	517
25–50	375	415	365
50–80	80	94	78
Среднезасоленная			
0–25	295	320	270
25–50	180	215	165
50–80	60	67	55
Сильнозасоленная			
0–25	130	175	105
25–50	75	100	60
50–80	20	33	15

В более глубоких слоях эти показатели были еще ниже, что подтверждает зависимость активности целлюлозоразлагающих микроорганизмов от степени засоленности почвы и подчеркивает негативное влияние высоких концентраций солей на микробиологические процессы.

Сезонное колебание содержания водорастворимых солей и их влияние на активность микроорганизмов. Как и ожидалось, сезонные колебания концентрации солей в почве оказывают значительное влияние на активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов. Наибольшая их активность зафиксирована в летний период, что обусловлено повышенной температурой, влажностью почвы и усиленной деятельностью корневых систем растений, создающих более благоприятные условия для роста и функционирования микроорганизмов. Летом температура почвы, атмосферные условия, а также активность корневых выделений способствуют усилению метаболической активности микроорганизмов, что подтверждается увеличением их численности. Например, в незасоленных почвах максимальная активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов отмечена летом – 693 тыс. КОЕ/г в верхнем горизонте (0–25 см), что подтверждает ключевую роль температуры, влажности и корневых систем в стимуляции биологической активности почвы.

Осенью и весной наблюдается снижение активности микроорганизмов по сравнению с летним периодом. Весной это обусловлено более низкими температурами, замедляющими метаболизм микроорганизмов, а осенью – снижением температуры, изменением влажности почвы, увеличением концентрации солей и ослаблением активности корневых систем растений. В результате активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов осенью была ниже, чем летом, особенно в глубоких горизонтах почвы.

В условиях сильного засоления даже летом не отмечено значительного увеличения активности микроорганизмов, что свидетельствует о первостепенном влиянии концентрации солей на жизнедеятельность микроорганизмов по сравнению с сезонными изменениями температуры и влажности. Таким образом, повышение температуры в летний период не может компенсировать угнетающее воздействие высоких концентраций водорастворимых солей на микробное сообщество.

Влияние глубины почвы на активность микроорганизмов. Глубина залегания почвы также оказывает значительное влияние на активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов. В верхнем го-

ризонте (0–25 см) активность этих микроорганизмов наиболее высокая независимо от степени засоления почвы. Это объясняется тем, что верхние слои богаты органическими веществами, питательными элементами и кислородом, что создает благоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизмов.

В среднем горизонте (25–50 см) наблюдается умеренное снижение активности целлюлозоразлагающих бактерий, что связано с уменьшением содержания доступных органических соединений и кислорода. В глубоком горизонте (50–80 см) активность этих микроорганизмов значительно снижается и достигает минимальных значений, что обусловлено снижением доступности кислорода, органического материала и питательных веществ, а также ухудшением агрофизических свойств почвы, создающих неблагоприятные условия для микроорганизмов.

С увеличением засоления почвы, особенно в глубоких слоях, угнетение микроорганизмов становится более выраженным. Это обусловлено тем, что при орошении значительное количество солей вымывается в нижние горизонты, где их концентрация, как правило, выше, создавая менее благоприятные условия для жизнедеятельности целлюлозоразлагающих микроорганизмов. Данный эффект наиболее отчетливо проявляется в сильнозасоленных почвах, где даже в верхнем горизонте наблюдается значительное снижение активности этих микроорганизмов.

Результаты проведенного исследования подчеркивают важность контроля уровня засоления для поддержания высокой биологической активности почвы, необходимой для эффективного разложения органических веществ, формирования гумуса и обеспечения устойчивого сельскохозяйственного производства. Повышение уровня засоления оказывает угнетающее воздействие на целлюлозоразлагающие микроорганизмы, что, в свою очередь, замедляет разложение целлюлозосодержащих органических остатков, снижает содержание гумусовых веществ и ухудшает агрофизические свойства почвы.

Особое внимание следует уделить разработке агротехнических мероприятий, направленных на снижение концентрации солей в почве. Это позволит поддерживать высокую биологическую активность почвы во все сезоны года, даже в периоды максимального засоления. Такие меры являются ключевым фактором повышения эффективности сельскохозяйственного производства в регионах с высокой засоленностью почв, таких как Бухарская область Республики Узбекистан.

Заключение

Результаты исследования показывают, что уровень засоления орошаемых луговых аллювиальных почв Бухарской области оказывает значительное влияние на численность и активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов. С увеличением засоленности наблюдается постепенное снижение их активности, что обусловлено ухудшением условий для жизнедеятельности микроорганизмов. Наибольшая активность отмечена летом, что связано с повышением температуры и влажности почвы, а также с активным ростом растений, создающих благоприятные условия для микроорганизмов. Осенью и весной активность целлюлозоразлагающих микроорганизмов снижается, особенно в условиях сильно-го засоления.

Глубина почвы также играет ключевую роль в активности целлюлозоразлагающих микроорганизмов. В верхнем слое (0–25 см) их численность максимальна, тогда как в более глубоких горизонтах их активность постепенно снижается. Это объясняется уменьшением содержания органического вещества и кислорода, а также ухудшением условий среды в нижних слоях почвы.

Полученные данные подчеркивают необходимость разработки эффективных агротехнических и мелиоративных мероприятий, направленных на снижение уровня засоления почв, особенно в осенний период, когда концентрация водорастворимых солей достигает пиковых значений. Рациональное управление процессами засоления способствует поддержанию высокой биологической активности почвы, улучшению ее структуры и повышению продуктивности сельского хозяйства. Это, в свою очередь, играет важную роль в обеспечении долгосрочной экологической устойчивости региона.

Список литературы

1. Гуламова З.С., Раупова Н.Б. Картографические модели, описывающие влияние различных сельскохозяйственных культур на биологическую активность почвы на орошаемых типичных солонцеватых почвах // Интеграция науки, образования и производства в устойчивом развитии аграрного сектора: сборник материалов III дистанционной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава и молодых ученых, посвященной «Году науки, образования и цифровой экономики». Ташкент, 2020. С. 966–969.
2. Жабборов О.А., Махкамова Д.Ю. Степень засоленности орошаемых земель в Вобкентском районе Бухарской области // Почва, климат, удобрение и урожай: Актуальные проблемы и перспективы: Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека. М., 2018. С. 190–194.
3. Зинченко М.К., Федулова И.Д. Микробиологические показатели плодородия серой лесной почвы Верхневолжья // Почва, климат, удобрение и урожай: Актуальные проблемы и перспективы: Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека. М., 2018. С. 35–41.
4. Идирисов К.А., Махкамова Д.Ю. Распространение аэробных бактерий, разлагающих целлюлозу, в засоленных почвах // Почва, климат, удобрение и урожай: Актуальные проблемы и перспективы: Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека. М., 2018. С. 520–524.
5. Кадиров Б.Г. Изучение влияния различных уровней засоленности почв на фазы развития риса // Вестник современных исследований. 2018. № 7.3 (22). С. 139–142.
6. Каримов Э.К., Жураев К.Х. Научные основы составления и использования карт шұрланишини на орошаемых землях (на примере Карокульского района) // Хоразмская академия Маъмун информационный бюллетень. 2019. № 2. С. 89–93. URL: <https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=811243> (дата обращения: 17.02.2025).
7. Ортиков Т.К., Артикова Х.Т., Умаров О.Р. Микробиологическая активность лугово-аллювиальной почвы Бухарского оазиса в зависимости от типа и степени засоления // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. № 3. С. 27–31. URL: <https://s.science-biology.ru/pdf/2021/3/1234.pdf> (дата обращения: 16.02.2025).
8. Esmailpour S., Mahmoudabadi E., Ganjehie M.G., Karimi A. Different pixel sizes of topographic data for prediction of soil salinity // PLoS ONE. 2024. Vol. 19 (12). P. 1–18. URL: https://www.researchgate.net/publication/226753040_The_influence_of_pine_forests_of_different_ages_on_the_biological_activity_of_layland_soils_in_the_middle_Angara_River_basin (дата обращения: 16.02.2025). DOI: 10.1371/journal.pone.0315807.
9. Ortikov T.K., Umarov O.R., Bafaeva Z.H., Jumaev J.J. Regime of salt in alluvial soils irrigated in Bukhara region, Uzbekistan // E3S Web of Conferences. 2024. Vol. 587. № 04001. P. 2–5. DOI: 10.1051/e3sconf/202458704001.
10. Qi L., Yang J. Microbial community composition regulates SOC decomposition response to forest conversion in a Chinese temperate forest // Ecological Research. 2017. Vol. 32. P. 163–172. DOI: 10.1007/s11284-016-1428-x.
11. Xu J., Feng Y., Wang Y., Luo X., Tang J., Lin X. The foliar spray of *Rhodopseudomonas palustris* grown under Stevia residue extract promotes plant growth via changing soil microbial community // Journal of Soils and Sediments. 2016. Vol. 16. P. 916–923. DOI: 10.1007/s11368-015-1269-1.
12. Zhang T., Wang T., Liu K., Wang L., Wang K., Zhou Y. Effects of different amendments for the reclamation of saline coastal soil on soil nutrient dynamics and electrical conductivity responses // Agricultural Water Management. 2015. Vol. 159. P. 115–122. DOI: 10.1016/j.agwat.2015.06.002.
13. Zhang W., Cao J., Zhang S., Wang C. Effect of earthworms and arbuscular mycorrhizal fungi on the microbial community and maize growth under salt stress // Applied Soil Ecology. 2016. Vol. 107. P. 214–223. DOI: 10.1016/j.apsoil.2016.06.005.
14. Zhou M.H., Klaus B.B., Harry V., & Nicolas B. A meta-analysis of soil salinization effects on nitrogen pools, cycles and fluxes in coastal ecosystems // Global Change Biology. 2017. Vol. 23. P. 1338–1352. DOI: 10.1111/gcb.13430.
15. Тўраева Н. Генезис, распространение, плодородие и сельскохозяйственное использование песчаных пустынных почв Бухарской области // Центр научных публикаций. 2022. № 19 (19). URL: https://journal.buxdu.uz/index.php/journals_buxdu/article/view/7536 (дата обращения: 17.02.2025).

УДК 575.2:615.917:616-092.9

ИЗМЕНЕНИЯ КРАТНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *NFE2L2*, *HMOX1* И *NQO1* В ТКАНИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОАЦЕТАМИДА

¹Рябова Ю.В., ¹Якупова Т.Г., ¹Репина Э.Ф., ¹Смолянкин Д.А.,

^{1,2}Каримов Д.О., ¹Ахмадеев А.Р., ¹Хуснутдинова Н.Ю.

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда
и экологии человека», Уфа, e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
имени Н.А. Семашко», Москва

Цель исследования – оценить изменения экспрессии генов антиоксидантной защиты (*Nfe2l2*, *Hmox1*, *Nqo1*) в почечной ткани крыс при длительном воздействии тиаоацетамида. Экспериментальное моделирование хронического воздействия проводилось на 28 аутбредных крысах-самцах, разделенных на контрольную и опытную группы. Животным опытной группы в течение 100 дней вводили тиаоацетамид в дозе 50 мг/кг массы тела. В качестве контрольной группы использовали животных, получавших физиологический раствор. Изменение транскрипционной активности генов оценивали через 50 и 100 дней от начала воздействия методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Ген *Gapdh* использовали в качестве внутреннего контроля. Статистическую обработку данных проводили с использованием бутстрап-анализа. По результатам исследования хроническое воздействие тиаоацетамида не привело к достоверным изменениям экспрессии генов *Nfe2l2* и *Nqo1* в почечной ткани на сроках 50 и 100 дней. Однако было выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена *Hmox1* на 100-й день воздействия ($p = 0,036$). Полученные данные свидетельствуют о переходе от компенсаторных антиоксидантных реакций к развитию поздних адаптационных изменений в почках, ассоциированных с активацией гемоксигеназы-1.

Ключевые слова: экспрессия генов, *Nfe2l2*, *Hmox1*, *Nqo1*, эксперимент, почки, тиаоацетамид

CHANGES IN THE EXPRESSION LEVELS OF *NFE2L2*, *HMOX1*, AND *NQO1* GENES IN RAT KIDNEY TISSUE FOLLOWING LONG-TERM EXPOSURE TO THIOACETAMIDE

¹Ryabova Yu.V., ¹Yakupova T.G., ¹Repina E.F., ¹Smolyankin D.A.,

^{1,2}Karimov D.O., ¹Akhmadeev A.R., ¹Khusnutdinova N.Yu.

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa,
e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow

This study aimed to evaluate changes in the expression of antioxidant defense genes (*Nfe2l2*, *Hmox1*, and *Nqo1*) in the kidney tissue of rats following prolonged exposure to thioacetamide (TAA). Chronic exposure modeling was conducted on 28 outbred male rats randomly divided into a control group and an experimental group. Animals in the experimental group received thioacetamide at a dose of 50 mg/kg body weight daily for 100 days. The control group received an equivalent volume of physiological saline. Transcriptional activity of the target genes was assessed at 50 and 100 days after the start of exposure using real-time polymerase chain reaction (PCR). *Gapdh* was used as an internal control gene. Statistical analysis was performed using the bootstrap method. Chronic exposure to thioacetamide did not lead to significant changes in the expression levels of *Nfe2l2* and *Nqo1* genes in kidney tissue at either 50 or 100 days. However, a statistically significant increase in *Hmox1* expression was observed on day 100 of exposure ($p = 0.036$). These findings suggest a shift from compensatory antioxidant responses to late-stage adaptive changes in the kidneys, associated with the activation of heme oxygenase-1.

Keywords: gene expression, *Nfe2l2*, *Hmox1*, *Nqo1*, experimental study, kidneys, thioacetamide

Введение

Тиаоацетамид (ТАА) широко используется для моделирования печеночного повреждения, опосредованного окислительным стрессом [1–3]. Считается, что фиброзные изменения в печени лабораторных животных под воздействием ТАА во многом схожи с таковыми у людей, что позволяет детально изучать молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе фиброзного

процесса [3], а также апробировать подходы к лечению этого патологического состояния [4]. Токсичность ТАА тесно связана с его биотрансформацией в реактивные метаболиты: токсикант подвергается двухэтапному окислению в печени, сперва образуя сульфоксид, первичный метаболит, образующийся при монооксигеназном окислении. Дальнейшим этапом является образование высокореактивного сульфдиооксида. Оба

этих метаболита способны взаимодействовать с макромолекулами напрямую и опосредованно. Прямое взаимодействие включает возможность ковалентно связываться с нуклеофильными центрами ДНК, белками и фосфолипидами мембран, индуцируя перекисное окисление липидов. Опосредованное действие связано с генерацией активных форм кислорода, разобщением окислительного фосфорилирования и дальнейшей митохондриальной дисфункцией, истощением антиоксидантной системы [3, 5].

Известно, что тиацетамид вызывает как острые, так и хронические поражения печени в экспериментальной модели на животных [1–3]. Кроме того, он способен индуцировать серьезные нарушения со стороны других органов и систем: вызывает печеночную энцефалопатию, метаболический ацидоз, повышение уровня трансаминаз, нарушение свертываемости крови [3, 5]. В отличие от детально изученных гепатотоксических эффектов [1–3], нефротоксическое действие ТАА остается недостаточно исследованным. Согласно имеющимся данным, острое воздействие ТАА в дозах от 25 до 100 мг/кг массы тела приводит к значительному повышению активности цитолитических ферментов, свидетельствующему о гепатоцеллюлярном повреждении, а также вызывает увеличение экскреции с мочой биомаркера почечного повреждения KIM-1, «*kidney injury molecule-1*» [6]. При этом биохимические изменения не сопровождаются выраженными гистоморфологическими нарушениями в почечной ткани [6]. В другом исследовании показано, что при длительном воздействии ТАА вызывает нефротоксичность, проявляющуюся повреждением клубочков, застоем, повышением уровней азота мочевины и креатинина, а также дисрегуляцией провоспалительных цитокинов и маркеров окислительного стресса [1]. Однако молекулярные механизмы развития этих нарушений, особенно при субхроническом и хроническом воздействии, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – в условиях эксперимента провести оценку изменений экспрессионной активности генов антиоксидантной защиты (*Nfe2l2*, *Hmox1*, *Nqo1*) в почечной ткани крыс при длительном воздействии тиацетамида.

Материалы и методы исследования

Планирование работы осуществлялось с учетом набора рекомендаций, разработанных для улучшения качества исследований, связанных с использованием животных, – ARRIVE guidelines (*Animal Research:*

Reporting of In Vivo Experiments). Экспериментальное исследование было одобрено биоэтическим комитетом учреждения, протокол № 01-02 от 08.02.2024 и осуществлялось в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации в отношении лабораторных животных в условиях специально оборудованного вивария. Животные находились в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и температуре 21–26 °С, на стандартном пищевом рационе, при неограниченном доступе к воде и пище. Акклиматизация продолжалась 5 дней. Хронический эксперимент был выполнен на 28 аутбредных конвенциональных крысах-самцах в течение 100 дней, с промежуточным контролем изменения параметров через 50 дней от начала воздействия. Начальный вес животных составлял 170–190 г, возраст – 12–14 недель.

Экспериментальные животные случайным образом были распределены на 2 группы по 14 животных в каждой. Животным первой группы на протяжении периода воздействия вводили ТАА в разовой дозе 50 мг/кг массы тела («Опыт»). Вторая группа являлась контрольной («Контроль») и получала эквивалентный токсиканту объем растворителя (физиологического раствора) в аналогичном режиме.

Выбор дозы был обусловлен на основании литературных данных по экспериментальному моделированию фиброза печени у крыс [1–3]. Вместе с тем имелись весомерные аргументы в пользу использования доз значительно меньших, чем классические токсические уровни токсиканта. Во-первых, в современных условиях концентрации загрязнителей среды обитания, с учетом устойчивого снижения уровня химической нагрузки, редко достигают высоких токсичных уровней. Выбор низкой дозы сделает результаты эксперимента более применимыми для экстраполяции. Во-вторых, выявление молекулярно-генетических механизмов предполагает использование низких доз, что позволяет изучить ранние маркеры повреждений до того, как произойдут необратимые изменения в тканях. Высокие же дозы вызывают массовую гибель клеток и быстрое развитие органной недостаточности, что затрудняет анализ.

По завершению воздействия выведение животных из эксперимента осуществляли эвтаназией углекислым газом с последующей декапитацией. Транскрипционную активность генов оценивали в почках животных, немедленно извлеченных после эвтаназии. Изменение регуляции клеточной защиты от окислительного стресса оцени-

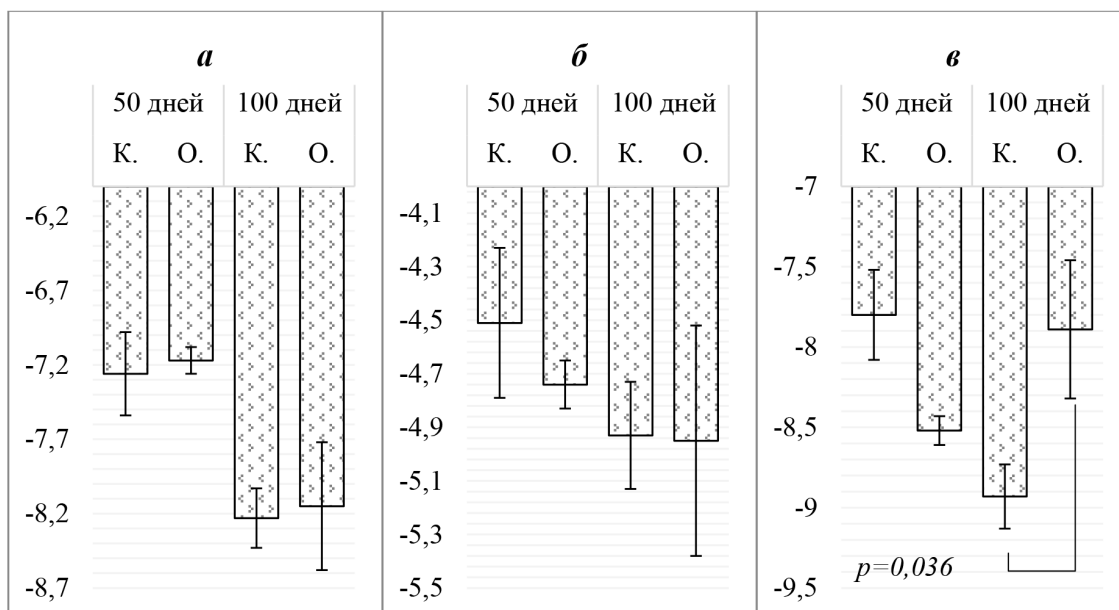
вали с помощью анализа экспрессии гена *NFE2 like bZIP transcription factor 2*. Он был выбран, поскольку важнейшим участником антиоксидантной защиты во всех клетках является фактор транскрипции Nrf2, кодируемый геном *Nfe2l2*, ядерный фактора эритроидного происхождения 2 (идентификатор гена согласно NCBI: 83619). Он активирует экспрессию множества генов, кодирующих антиоксидантные ферменты и белки детоксикации [7, 8]. Нормальная активность этого гена имеет решающее значение для поддержания окислительно-восстановительного, метаболического и белкового гомеостаза, а также для регуляции воспалительных процессов [8]. Nfe2 экспрессируется во многих органах, причем большая часть его в почках и мышцах, менее – в легких, сердце, печени и головном мозге. Известно, что при нормальных условиях, в отсутствие стресса, Nfe2 поддерживается в цитоплазме кластером белков, которые быстро его деградируют. При влиянии окислительного стресса Nrf2 не разрушается, а вместо этого переходит в ядро, где связывается с промотором ДНК и инициирует транскрипцию антиоксидантных генов и их белков [9]. В исследовании анализировали также изменения экспрессии гена *Heme oxygenase 1 (Hmox1)*, который кодирует фермент гемоксигеназу-1 (идентификатор гена согласно NCBI: 24451). Гемоксигеназа-1 катализирует распад гема до биологически активных молекул: монооксида углерода, двухвалентного железа и биливердина-IX α , который затем восстанавливается до билирубина-IX α биливердинредуктазой [10]. Экспрессия *Hmox1* находится под строгим транскрипционным контролем через Nrf2/Bach1-зависимые пути и активируется в ответ на окислительный стресс и избыток свободного гема, как потенциального катализатора перекисного окисления липидов. *Hmox1* рассматривается как чувствительный биомаркер окислительного стресса, его уровень коррелирует с тяжестью соматической патологии [10]. Изучали уровень экспрессии гена *NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (Nqo1)*, NAD(P)H-дегидрогеназы хинон 1, кодирующего NAD(P)H-хиноноксидоредуктазу 1 (идентификатор гена согласно NCBI: 24314). NAD(P)H-хинон оксидоредуктаза 1 является антиоксидантным ферментом, критическим компонентом антиоксидантной защиты, который катализирует двухэлектронное восстановление биомолекул, за счет чего обеспечивает детоксикацию ксенобиотиков и регуляцию окислительно-восстановительного баланса в клетке [11, 12]. Антиоксидантные свойства NQO1 особенно важны

при истощении других детоксикационных систем [11, 12]. РНК выделяли из тканевых образцов органа с использованием набора ExtractRNA («Евроген», Россия) в строгом соответствии с инструкциями производителя. Синтез кДНК осуществляли с применением набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Для исследования транскрипции генов использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, при котором применяли специфичные олигонуклеотидные праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green. Ген *Gapdh* служил внутренним контролем. Для оценки относительной экспрессии генов использовался общепринятый метод, предложенный K.J. Livak и T.D. Schmittgen [13]. Для определения разницы между группами рассчитывался показатель $\Delta\Delta CT$, который представлял собой разность между средним значением ΔCT группы сравнения и группы контроля. Результирующее значение, полученное посредством экспоненциального преобразования этой разности, интерпретировалось как «*fold change*», что позволяло оценить, насколько изменена экспрессия целевого гена в исследуемой группе относительно контроля.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данных для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Статистический анализ данных проводился с использованием метода бутстрап (Bootstrap), что обеспечивало надежность и воспроизводимость результатов через многократную генерацию выборок методом Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены на рисунке. Не выявлено статистически значимых изменений в кратности экспрессии гена *Nqo1* в ткани почек крыс как на 50-й день воздействия ($-7,26 \pm 0,28$ в группе «Контроль» против $-7,17 \pm 0,09$ в группе «Опыт», $p = 0,783$), так и на 100-й день воздействия ($-8,23 \pm 0,20$ против $-8,15 \pm 0,43$, $p = 1,000$).



Изменение кратности экспрессии генов антиоксидантной защиты в почках крыс при субхроническом и хроническом воздействии тиаоацетамида: *Nqo1* (а), *Nfe2l2* (б), *Hmox1* (в). По оси ординат указана относительная кратность экспрессии исследуемого гена, по оси абсцисс – группы животных

Не обнаружено статистически значимых различий в уровне экспрессии гена *Nfe2l2* между группами в ткани почек крыс как на 50-й день воздействия ($-4,51 \pm 0,14$ против $-4,74 \pm 0,21$, $p = 1,000$), так и на 100-й день ($-4,93 \pm 0,17$ против $-4,95 \pm 0,15$, $p = 0,937$). Кратность экспрессии гена *Hmox1* не изменилась на 50-й день воздействия ($-7,80 \pm 0,31$ против $-8,52 \pm 0,25$, $p = 0,4452$), однако продемонстрировала различия относительно контроля с 100 дням воздействия ($-7,89 \pm 0,20$ против $-8,93 \pm 0,32$, $p = 0,036$).

Хроническое воздействие ТАА в исследуемых условиях не привело к достоверным изменениям экспрессии генов *Nqo1* и *Nfe2l2*, однако вызвало избирательное увеличение уровня экспрессии *Hmox1* на 100-й день. Эти результаты требуют интерпретации с учетом известных механизмов действия ТАА и физиологии антиоксидантной системы. Исходя из известных по данным научной литературы механизмов действия тиаоацетамида и регуляции изученных генов антиоксидантной защиты, можно сделать следующие выводы.

Ген *Nfe2l2*, кодирующий транскрипционный фактор Nrf2, играет ключевую роль в регуляции клеточной антиоксидантной защиты и детоксикации. Повышение его экспрессии характерно для острого или умеренного окислительного стресса [7, 8]. Такой эффект был показан как на приме-

ре токсических воздействий при интоксикации этанолом, лекарственными средствами и тетрахлорметаном [14], так и при различных физиологических и патологических состояниях, таких как физическая нагрузка [9] и опухолевый процесс [15]. Однако в условиях хронической интоксикации возможно истощение клеточных антиоксидантных резервов, прежде всего пула глутатиона, необходимого для адекватного функционирования сигнального пути Nrf2–Keap1 [16]. Это может приводить к угнетению экспрессии *Nfe2l2* на поздних сроках. Высказанное авторами предположение подтверждается результатами экспериментального исследования, в котором авторы при воздействии ТАА в дозе 200 мг/кг массы тела обнаружили как повышение уровня глутатиона к третьему месяцу воздействия, так и ряд изменений, в совокупности указывающий на нарушение функционирования γ -глутамильного цикла [2]. γ -глутамильный цикл представляет собой ключевую биохимическую систему, обеспечивающую метаболизм глутатиона – главного клеточного антиоксиданта. В отличие от первоначальных представлений, современные данные показывают, что этот цикл не участвует в транспорте аминокислот, а представляет собой сложную регулируемую систему, обеспечивающую не только антиоксидантную защиту, но и участвующую в ключевых метаболит-

ческих процессах детоксикации. Его нарушение приводит к каскаду патологических изменений на клеточном и организменном уровнях [17]. Дополнительным фактором, потенциально влияющим на экспрессию *Nfe2l2*, может быть дисбаланс аминокислотного обмена. Известно, что изменение аминокислотного профиля может модулировать активность Nrf2 [18], а ТАА способен нарушать аминокислотный обмен в тканях почек [3]. Также возможно, что метаболиты ТАА, особенно тиацетамидсульфоксид, могут индуцировать повреждение клеточных структур напрямую, минуя классические пути окислительного стресса, что снижает участие Nrf2-зависимых механизмов [19].

Отсутствие изменений в экспрессии гена *Nqo1* также может быть обусловлено особенностями метаболизма ТАА. Несмотря на то, что *Nqo1* участвует в детоксикации ряда ксенобиотиков, включая ароматические и хинон-содержащие соединения [11, 12], его участие в метаболизме ТАА ограничено. Основной путь биоактивации ТАА реализуется через CYP2E1-зависимое окисление до реактивных метаболитов (ТАА-S=O и ТАА-SO₂), а не через субстраты, традиционно индуцирующие *Nqo1*. Это может объяснять отсутствие изменения транскрипции *Nqo1* при субхроническом воздействии ТАА в используемой дозе.

Наиболее существенные изменения выявлены для гена *Hmox1*, кодирующего гемоксигеназу-1 – фермент, чувствительно реагирующий на широкий спектр повреждающих факторов, включая окислительный стресс, воспаление и гипоксию [10]. Увеличение экспрессии *Hmox1* на 100-й день воздействия ТАА, при отсутствии активации *Nfe2l2*, может свидетельствовать о переходе от ранней антиоксидантной адаптации к поздней стадии стресс-ответа, в том числе фиброгенезу. Повышенная экспрессия *Hmox1* ранее описана как один из маркеров фибротических процессов [20], что позволяет предположить, что в проведенном эксперименте на позднем сроке могли начаться процессы ремоделирования интерстициальной ткани почек. Настоящее предположение требует дополнительных исследований – например, гистоморфологических исследований с применением специфических гистохимических окрасок для визуализации коллагеновых волокон, иммуногистохимического метода для оценки наличия маркеров маркеры фиброгенеза и пролиферативной активности, либо морфометрического анализа с количественной оценкой площади фиброза при наличии выраженных изменений тканей.

Заключение

После 100 дней воздействия ТАА в разовой дозе 50 мг/кг массы тела наблюдается изолированная активация гена *Hmox1* при отсутствии изменений со стороны экспрессии генов *Nfe2l2* и *Nqo1*, что может отражать сдвиг в сигнальных путях клеточного ответа от Nrf2-зависимого антиоксидантного механизма к более поздним адаптационно-воспалительным реакциям. Это согласуется с гипотезой о том, что в условиях длительного воздействия ТАА происходит истощение первичных защитных механизмов и переход к активации неспецифических стресс-ассоциированных генов; согласуется и с данными о способности гена *Hmox1* отражать течение фибротических процессов. Вместе с тем для окончательного подтверждения этого предположения необходимы дополнительные гистоморфологические исследования, направленные на оценку состояния тканей почек и наличие фибротических изменений в структурах органа.

Список литературы

1. Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И., Дорошенко Е.М., Гуляй И.Э., Алещик А.Ю., Шалесная С.Я., Курбат М.Н. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4. № 1. С. 90–95. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95.
2. Новгородская Я.И. Метаболические изменения в почках крыс после длительного введения тиацетамидов // Актуальные проблемы биохимии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. Гродно, 2021. С. 194–197.
3. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S.L. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats // Lab. Anim. 2015. Vol. 49, Is. 1. P. 21. DOI: 10.1177/0023677215573040.
4. Pingili R.B., Challa S.R., Pawar A.K., Toleti V., Kodali T., Koppula S. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies // Phytother Res. 2020. Vol. 34, Is. 1. P. 5–32. DOI: 10.1002/ptr.6503.
5. Yagalakshmi B., Viswanathan P., Anuradha C.V. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats // Toxicology. 2010. Vol. 268, Is. 3. P. 12. DOI: 10.1016/j.tox.2009.12.018.
6. Schyman P., Printz R.L., Estes S.K., Boyd K.L., Shiota M., Wallqvist A. Identification of the toxicity pathways associated with thioacetamide-induced injuries in rat liver and kidney // Front Pharmacol. 2018. No. 9. P. 1272. DOI: 10.3389/fphar.2018.01272.
7. Ngo V., Duennwald M.L. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 11, Is. 12. P. 2345. DOI: 10.3390/antiox11122345.
8. Cuadrado A., Rojo A.I., Wells G., Hayes J.D., Cousin S.P., Rumsey W.L., Attucks O.C., Franklin S., Levenon A.L., Kensler T.W., Dinkova-Kostova A.T. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases // Nat Rev Drug Discov. 2019. Vol. 18, Is. 4. P. 295–317. DOI: 10.1038/s41573-018-0008-x.

9. Каркищенко В.Н., Петрова Н.В., Станкова Н.В., Слободенюк В.В., Алимкина О.В., Кулакова М.И., Васильева И.А. Исследование и оценка молекулярно-генетических признаков экспрессии гена NFE2L2 при адаптации к физическим нагрузкам у мини-пигов // Биомедицина. 2020. Т. 16. № 1. С. 42–55.
10. Ryter S.W. Heme Oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, Is. 3. P. 555. DOI: 10.3390/antiox11030555.
11. Rashid M.H., Babu D., Siraki A.G. Interactions of the antioxidant enzymes NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and NRH: Quinone oxidoreductase 2 (NQO2) with pharmacological agents, endogenous biochemicals and environmental contaminants // *Chem Biol Interact*. 2021. No 345. P. 109574. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109574.
12. Preethi S., Arthiga K., Patil A.B., Spandana A., Jain V. Review on NAD(P)H dehydrogenase quinone 1 (NQO1) pathway // *Mol Biol Rep*. 2022. Vol. 49, Is. 9. P. 8907–8924. DOI: 10.1007/s11033-022-07369-2.
13. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ Method // *Methods*. 2001. Vol. 25, Is. 4. P. 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.
14. Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Бакиров А.Б. Изменение экспрессии генов оксидативного стресса при токсических гепатитах разной этиологии и их коррекция // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023. Т. 8. № 216. С. 120–126. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-120-126.
15. Сергеева О.Н., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Комина А.В., Сергеева Е.Ю., Рукша Т.Г. Особенности экспрессии Ki-67 и NFE2L2 в органах мишенях метастазирования меланомы в премеагастатическую фазу // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018. Т. 21. № 2. С. 68–71.
16. Wei D.D., Wang J.S., Duan J.A., Kong L.Y. Metabolic Assessment of Acute Cholestatic Injuries Induced by Thioacetamide and by Bile Duct Ligation, and the Protective Effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction // *Front Pharmacol*. 2018. No. 9. P. 458. DOI: 10.3389/fphar.2018.00458.
17. Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle // *IUBMB Life*. 2018. Vol. 70, Is. 7. P. 585–592. DOI: 10.1002/iub.1756.
18. Egbujor M.C., Olaniyan O.T., Emeruwa C.N. An insight into role of amino acids as antioxidants via NRF2 activation // *Amino Acids*. 2024. Vol. 56, Is. 23. P. 84. DOI: 10.1007/s00726-024-03384-8.
19. Chilakapati J., Korrapati M.C., Hill R.A., Warbritton A., Latendresse J.R., Mehendale H.M. Toxicokinetics and toxicity of thioacetamide sulfoxide: a metabolite of thioacetamide // *Toxicology*. 2007. Vol. 230, Is. 2–3. P. 105–116. DOI: 10.1016/j.tox.2006.11.050.
20. Xuan Y., Peng K., Zhu R. Hmox1 is Identified as a Ferroptosis Hub Gene and Associated with the M1 Type Microglia/Macrophage Polarization in Spinal Cord Injury: Bioinformatics and Experimental Validation // *Mol Neurobiol*. 2023. No. 60. P. 7151–7165. DOI: 10.1007/s12035-023-03543-0.

УДК 631.4

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОГЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРОШАЕМЫХ ПОЧВ ФЕРГАНЫ

Турдалиев А.Т., Мусаев И.И., Ахмаджонов А.А., Хомидова Н.А.

Ферганский государственный университет, Фергана, e-mail: avazbek1002@mail.ru

Статья посвящена исследованию агрохимических, геохимических и биогеохимических характеристик орошаемых светлых сероземов, сформировавшихся в условиях Южной Ферганы, а также изменениям их эколого-мелиоративного состояния под воздействием орошаемого земледелия. Целью исследования является определение влияния орошения на химический состав почвы и виноградных растений, а также оценка изменений агроэкологических характеристик этих почв. В работе использовались методы полевых и лабораторных исследований, анализировались различные типы сероземов: новоосвоенные, ново- и староорошаемые почвы. В результате работы было определено, что орошение оказывает значительное влияние на морфологические и агрохимические характеристики почвы. Также выявлены изменения в содержании макро- и микроэлементов в почвах и органах винограда. Полученные данные показали, что староорошаемые почвы содержат больше гумуса, азота и калия по сравнению с новоосвоенными и новоорошаемыми почвами, что подтверждает улучшение качества почвы с увеличением срока орошения. Изучение химического состава винограда показало значительные различия в концентрациях элементов в разных органах растения. Заключение исследования подчеркивает необходимость учета агрохимических и геохимических изменений для эффективного использования орошаемых почв и повышения качества сельскохозяйственной продукции.

Ключевые слова: биогеохимия, коэффициент биологического поглощения, светлый серозем, Кларк почв, аккумуляция, миграция

CHEMICAL PROPERTIES AND BIOGEOCHEMICAL FEATURES OF IRRIGATED SOILS IN FERGANA

Turdaliev A.T., Musaev I.I., Akhmadzhonov A.A., Khomidova N.A.

Fergana State University, Fergana, e-mail: avazbek1002@mail.ru

This article is dedicated to the study of agrochemical, geochemical, and biogeochemical characteristics of irrigated light calcisols formed in the conditions of Southern Fergana, as well as the changes in their eco-meliorative state under the influence of irrigated agriculture. The aim of the study is to determine the impact of irrigation on the chemical composition of the soil and grape plants, as well as to assess changes in the agro-ecological characteristics of these soils. The study employed field and laboratory methods, analyzing various types of calcisols: newly developed, newly irrigated, and old irrigated soils. The results of the study revealed that irrigation significantly affects the morphological and agrochemical properties of the soil. Furthermore, changes in the content of macro- and microelements in both the soils and the grape organs were identified. The data indicated that old irrigated soils contain higher levels of humus, nitrogen, and potassium compared to newly developed and newly irrigated soils, confirming the improvement in soil quality with the increase in irrigation duration. The study of the chemical composition of grapes showed significant differences in the concentrations of elements in different parts of the plant. The conclusion emphasizes the importance of considering agrochemical and geochemical changes for the effective use of irrigated soils and the improvement of agricultural product quality.

Keywords: biogeochemistry, biological absorption coefficient, light calcisols, soil Clarke, accumulation, migration

Введение

На сегодняшний день в мире проводятся научные исследования, направленные на изучение изменений баланса химических элементов в орошаемых почвах с точки зрения безопасности окружающей среды, влияния антропогенного фактора орошаемого земледелия. Эти исследования охватывают изменения количественного состава, качества химических элементов, а также положительные и отрицательные нормы в отношении экологических условий почвы. В этой области особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на определение влияния антропогенного воздействия, связанного с орошением, на эколого-мелиоративное состояние почв, изменение их геохимических и биогеохимических харак-

теристик, оценка значимости плодородия почвы и экологического состояния, а также на выращивание экологически чистой сельскохозяйственной продукции.

Научные исследования, направленные на изучение агромелиоративных характеристик и свойств орошаемых светлых сероземов, а также агрохимических, биогеохимических, физико-химических и мелиоративных изменений, происходящих в сероземах под влиянием орошаемого земледелия, проводились как зарубежными [1, с. 42–47], так и отечественными учеными [2; 3]. Оценка качества почв и эффективное использование почв были основными направлениями этих исследований [4–6].

Однако научные исследования, направленные на определение агроэкологических

характеристик, плодородия, состава и содержания макро-, микро- и токсичных элементов, их влияние на урожайность винограда, воздействия удобрений на биогеохимические свойства почвы и эффективное их использование в условиях орошаемых светлых сероземов, сформировавшихся в условиях орошения Южной Ферганы, не проводились в должной мере.

Цель исследования заключается в определении агрохимических, геохимических и биогеохимических свойств орошаемых светлых сероземов, сформировавшихся в Южной Фергане, а также изучить изменения их агроэкологического состояния под воздействием орошаемого земледелия.

Материалы и методы исследования

В исследованиях рассматриваются новоосвоенные, ново- и староорошаемые светлые сероземы, распространенные в Ферганской области, а также виноградные саженцы, выращиваемые на этих почвах, и материалы из фонда литературы. Исследования проводились на орошаемых светлых сероземах, где выращивались сорта винограда Саперави, Хиндогни и Баянширей. Исследуемая территория сформирована на аллювиально-пролювиальных отложениях субтропической предгорной полупустынной зоны. Выбрано 220 га исследуемого поля, на котором были заложены 24 опорных разреза и 68 полей. Описаны их морфологические признаки, отобранные образцы почв из генетических горизонтов и материнских пород, а также проведен отбор образцов винограда и его частей.

На территории были проведены эксперименты по трем сортам винограда в четырех вариантах и с четырьмя повторениями. В исследованиях применялись методы В.В. Докучаева (морфогенетический метод), сравнительно-географический метод, метод водной вытяжки почвы, полевые исследования почвы (наблюдения и эксперименты), комплексные методы А.И. Перельмана и М.А. Глазовской, системный подход. Химический элементный состав почвы и органов винограда определялся в Институте ядерной физики Академии наук Узбекистана методом нейтронной активации.

Климатические показатели региона отражены по данным метеорологической станции «Фергана». Среднегодовая температура воздуха составляет примерно 14,7–15,6 °С, при этом самый теплый месяц – июль, со средней месячной температурой от 28,1 до 29,8 °С. Максимальная температура жарких дней достигает +39 – +41,9 °С. Самый холодный месяц – январь, его средняя температура колеблется от -2,4 до -3,2 °С, а минимальные

температуры могут опускаться до -6,6 – -14,6 °С. Среднегодовое количество осадков варьируется от 120,5 до 227,1 мм, при этом основная часть осадков выпадает зимой и весной. Наибольшее количество осадков за месяц зафиксировано в марте 2022 г. – 68,4 мм.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе полевых исследований, проведенных в три этапа, в рамках почвенно-географических изысканий были изучены различные категории почв региона. В частности, на разрезе 6И были обследованы новоосвоенные, на разрезе 2И новоорошаемые, а на разрезах 5И и 9И – староорошаемые светлые сероземы. Их морфологическое строение полноценно характеризует особенности светлых сероземов различной степени окультуренности.

Также в ходе полевых исследований определено, что морфологические признаки почв, степень орошения которых была различной, изменились под влиянием антропогенных факторов. В частности, для новоосвоенных и новоорошаемых светлых сероземов мощность пахотного и подпахотного горизонтов составила соответственно 17 и 26 см, в то время как для староорошаемых почв эти показатели достигали 22 и 41 см.

Из полученных данных видно, что с увеличением срока орошения светлых сероземов с содержанием щебня их гранулометрический состав несколько улучшается. Например, в 6И разрезе при глубине 0–17 см содержание физической глины составляет 40,5 %, в то время как в 5И разрезе – 39,8 %. Гранулометрический состав почвы и миграция макро- и микроэлементов в ней взаимосвязаны. Согласно данным почвенных карт, составленных институтом «Узгипрозем» в 1972 и 1984 гг., почвы в 6И разрезе относятся к новоосвоенным почвам, а почвы во 2И разрезе – к новоорошаемым. В ходе полевых исследований, основываясь на изменениях морфологических признаков почв этого региона и принятых в почвоведении нормах, установлено, что уровень их освоенности изменяется. В настоящее время 6И разрез относится к новоорошаемым светлым сероземам, а 2И разрез – к староорошаемым светлым сероземам [7].

Орошаемые подтипы типичных и светлых сероземов, более карбонатные и сверху вниз содержание его колеблется в интервале 6,2–10,4 % [8].

Автоморфный водный режим староорошаемых светлых сероземов имеет общую пористость пахотного горизонта от 48,9 до 49,8 %, что объясняется количеством внесенных органических удобрений.

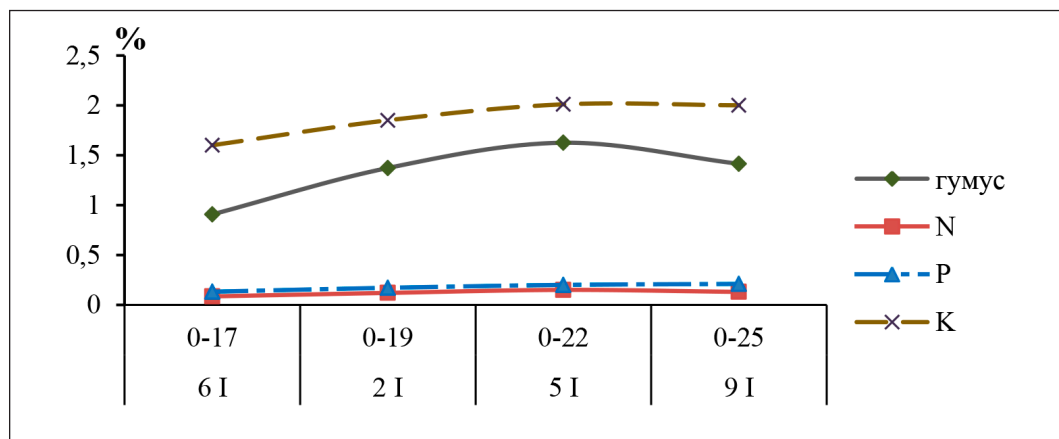


Рис. 1. Изменение содержания гумуса, общего азота, фосфора и калия в пахотных горизонтах

Согласно проанализированным данным, в орошаемых землях наблюдается снижение содержания гумуса в первые годы. Однако имеются данные, что в орошаемых почвах, с увеличением уровня их окультуренности, содержание гумуса также возрастает, хотя этот рост не является бесконечным [9].

Богарные светлые сероземы по содержанию и запасам гумуса очень бедные (26,71 т/га), количество гумуса в пахотном горизонте составляет 0,73 %, вниз по профилю его количество резко убывает [10].

Содержание общего и подвижного азота, фосфора и калия (рис. 1) в пахотных горизонтах староорошаемых почв также показывает более высокие показатели по сравнению с пахотными горизонтами новоосвоенных и новоорошаемых почв.

Из этих данных видно, что в староорошаемых почвах содержание гумуса имеет более высокие показатели по сравнению с новоосвоенными и новоорошаемыми почвами. В исследованиях показано, что содержание гумуса, азота, фосфора и калия в староорошаемых почвах увеличивается по сравнению со новоосвоенными и новоорошаемыми светлыми сероземами. Уровень подвижного фосфора в этих почвах колеблется по направлению очень низкое > среднее > высокое, тогда как наблюдается увеличение обменного калия по направлению среднее > высокое > очень высокое.

Согласно условиям автоморфного формирования, орошаемые светлые сероземы относятся к типу не солонцеватых почв с сульфатным типом засоления ($Cl/SO_4 = 0,12-0,20$), по содержанию водорастворимых солей они считаются незасоленными. В пахотном горизонте новоосвоенных светлых сероземов количество солей (сухой остаток) немного превышает таковое в других группах изученных почв, однако

это значение также остается ниже границы засоленности. Уровень минерализации поливной воды составляет 0,73 г/л, по классификации относится к пресной. По показателю pH ее можно считать нейтральной и слабощелочной.

Согласно полученным данным (табл. 1), содержание общего натрия (Na) в генетических горизонтах старо- и новоорошаемых светлых сероземов колеблется от 0,21 до 1,06 %. В пахотных горизонтах содержание натрия составляет от 0,676 до 0,830 %. В генетических горизонтах староорошаемых светлых сероземов содержание натрия практически одинаково по всей глубине.

Наибольшая доля приходится на элемент железа, которое варьируется от 1,63 до 3,52 % в зависимости от литосферного и почвенного кларка. Далее следуют элементы калия (K) и натрия (Na). Следующее место занимают элементы барий (Ba) и стронций (Sr), а элемент рубидий (Rb) имеет минимальное содержание 0,0044 и 0,0097 %.

Калий, как правило, накапливается в пахотных горизонтах, где его содержание составляет от 1,60 до 1,95 %, тогда как в нижних горизонтах почвы этот показатель уменьшается. Это уменьшение достигает максимума в аллювиально-пролювиальных породах.

Содержание элемента железа (Fe) почти во всех горизонтах исследованных почв близко к почвенному кларку. Кроме рубидия, содержание других макроэлементов (Sr, Ba) также значительно превышает значения почвенного кларка. Содержания вышеупомянутых макроэлементов в пахотных горизонтах светлых сероземов, где выращивается виноград, формирует специальный фон, который имеет следующую последовательность:

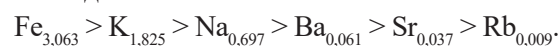


Таблица 1

Содержание макроэлементов в орошаемых светлых сероземах, мг/кг

Номер разреза	Глубина, см	Na	K	Fe	Rb	Sr	Ba
Новоосвоенные светлые сероземы							
6 И	0–17	6800	16000	31200	88	330	610
	17–26	2100	12000	24900	65	140	340
	26–70	3500	11000	30600	90	470	460
	70–90	9000	5570	27000	72	270	630
Новорошаемые светлые сероземы							
2 И	0–19	6760	17000	29600	89	455	550
	19–25	4800	11000	23900	60	320	360
	25–55	5600	13000	21100	65	355	380
	55–98	4800	6750	15100	44	370	370
Старорошаемые светлые сероземы							
9 И	0–25	8300	19500	31400	83	330	710
	26–41	8100	17500	31000	97	240	670
	41–63	9000	18000	32000	88	210	680
	63–92	8750	16000	32800	91	300	710
	92–130	10600	8000	34800	95	285	770
Кларк почв		6300	13000	38000	100	300	500

Таблица 2

Изменение количества химических элементов в органах винограда, мг/кг

Сорты	Органы	Na	K	Ca	Fe	Rb	Sr	Ba
Сапериави	Плод	21	9220	1150	17,5	5	19	<1,0
	Стебель	52	8420	4240	32	1,8	85,5	<1,0
	Лист	120	6720	31300	425	2,8	490	16
Хиндогни	Плод	21	9580	690	25,5	7,2	11	<1,0
	Стебель	52	5610	5230	29	1,9	130	3,4
	Лист	92	4280	25800	315	2,1	380	14
Баян Ширей	Плод	93	11500	810	17	2,1	12	<1,0
	Стебель	99	6150	5910	41	0,78	130	2,8
	Лист	120	4200	30600	440	1,4	730	17

Виноградные сорта Сапериави, Хиндогни и Баян ширей являются предметом исследования, и установлено, что в их плодах, стеблях и листьях имеются различия в химическом составе элементов. Изученные макроэлементы в почве также встречаются в малых количествах в органах винограда, что можно увидеть из данных табл. 2.

Наивысшие показатели соответствуют содержаниям калия и кальция. Содержание кальция в плодах винограда составляет от 690 до 1150 мг/кг, в стеблях – от 4240 до 5910 мг/кг, а в листьях – от 25800 до 31300 мг/кг. Калий обнаружен в плодах винограда в диапазоне от 9220 до 11500 мг/кг,

в стеблях – от 5610 до 8420 мг/кг, в листьях – от 4200 до 6720 мг/кг.

Элементы Ba и Rb присутствуют в минимальных количествах: содержание Ba в плодах составляет более 1,0 мг/кг, а Rb в стеблях – 0,78 мг/кг. Содержание Sr, Na и Fe находится на среднем уровне.

Элементы Ca, Sr, Fe, Na и Ba в листьях винограда содержатся в несколько раз большем количестве, чем в плодах и стеблях, в то время как содержание K и Rb в плодах немного превышает их содержание в стеблях и листьях. Это указывает на то, что химические элементы имеют разные концентрации в плодах, стеблях и листьях винограда.

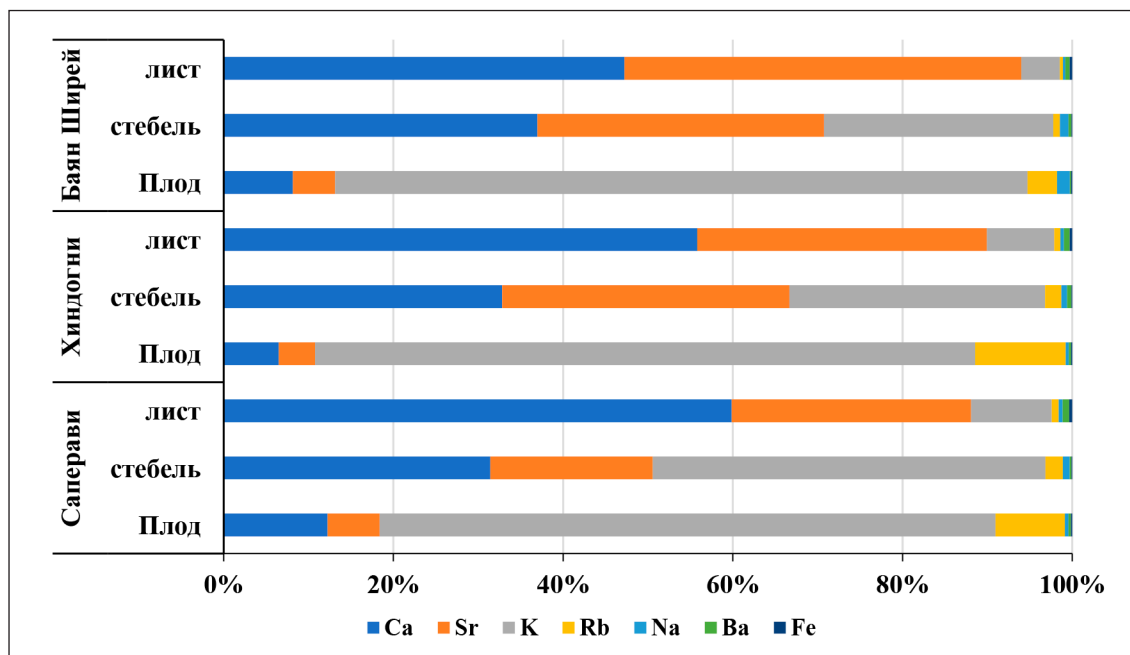


Рис. 2. Геохимический спектр КБП химических элементов в органах винограда

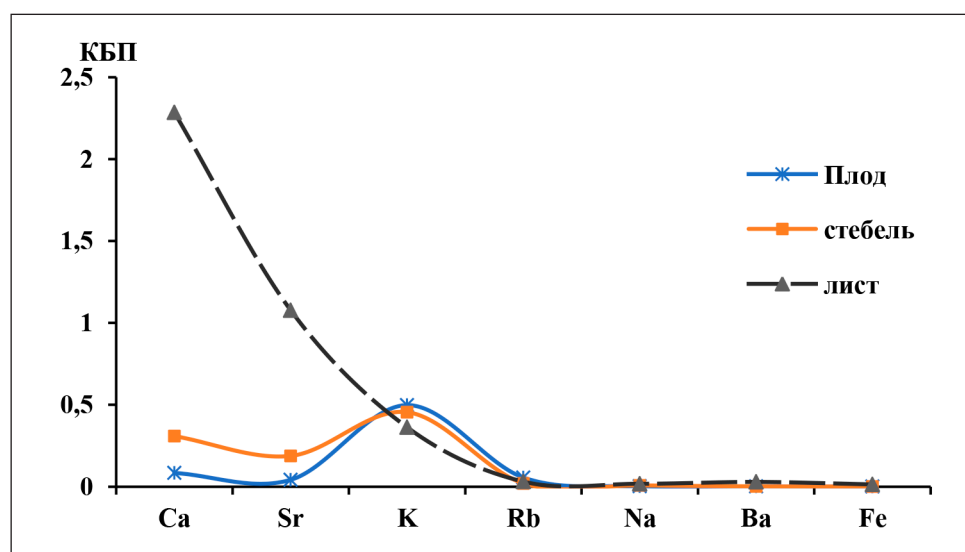


Рис. 3. Геохимический спектр КБП химических элементов виноградного сорта Саперави

На основе этого в ходе исследования были разработаны коэффициенты биологического поглощения химических элементов в почве, которые также представлены в следующих геохимических спектрах (рис. 2, 3).

Как видно, содержание стронция (Sr) накапливается в листьях винограда, в то время как в плодах и стеблях оно остается на низком уровне. Калий (K) также накапливается во всех частях винограда, тогда как кальций (Ca) накапливается слабо в стеблях и ли-

стьях и очень слабо в плодах. Эти данные позволяют сделать вывод, что химические элементы накапливаются в различных органах растения в разных количествах, а также удерживаются слабо или очень слабо.

Закключение

С увеличением периода освоения орошаемых светлых сероземов наблюдается образование геохимической провинции, насыщенной по содержанию бария из макроэлементов. В староорошаемых светлых

сероземах содержание бария составляет 1,03–1,18 (по отношению к почвенному кларку 1,16–1,54), и коэффициент местной миграции увеличивается под воздействием орошения с увеличением толщины агроирригационного горизонта.

В условиях орошаемых почв возможен контроль миграции, дифференциации, аккумуляции химических элементов, а также интенсивности коэффициентов биологического поглощения в зависимости от их свойств под воздействием антропогенных факторов.

Характерные свойства и плодородие орошаемых светлых сероземов в каменистых зонах изменяются под воздействием сельскохозяйственной деятельности. Полученные результаты анализа элементов, а также данные о геохимических и биогеохимических свойствах могут быть использованы в научных исследованиях, а также в научно-исследовательских и проектных учреждениях, в земельном кадастре, охране природы и другими организациями для мониторинга с опорой на фоновые значения содержания химических элементов.

Список литературы

1. Aysen A. Problem Solving in Soil Mechanics. Netherlands, 2005. 196 p. DOI: 10.1201/9780203741986.
2. Юлдашев Г., Хайдаров М. Гумусное состояние сероземов севера Ферганы // Гуминовые вещества в биосфере: материалы VII Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Д.С. Орлова и III Международной научной школы (Москва, 04–08 декабря 2018 г.). М.: ООО «МАКС Пресс», 2018. С. 111–112. [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37164147> (дата обращения: 25.02.2025).
3. Абдурахмонов Н.Ю., Собитов У.Т., Юлдашев И.К. Свойства орошаемых лугово-сазовых почв Центральной Ферганы // Научное обозрение. Биологические науки. 2023. № 2. С. 51–56. DOI: 10.17513/srbs.1328.
4. Горбунов Б.В., Кимберг Н.В. Классификация почв. Почвы Узбекистана. Ташкент: ФАН, 1975. 221 с.
5. Панков М.А. Почвы Ферганской области. В кн.: Почвы Узбекской ССР. Т. II. Ташкент: Изд. АН УзССР, 1957. 53 с.
6. Abakumov E., Yuldashev G., Darmonov D., Turdaliev A., Askarov K., Khaydarov M., Mirzayev U., Nizamutdinov T., Davronov K. Influence of Mineralized Water Sources on the Properties of Calcisol and Yield of Wheat (*Triticum aestivum* L.) // Plants. 2022. № 11. P. 3291. DOI: 10.3390/plants11233291.
7. Турдалиев А.Т., Мусаев И.И., Мамажонов Г.Г.У. Изменение морфологических характеристик и агрохимического свойства орошаемых светлых сероземов // Научное обозрение. Биологические науки. 2023. № 4. С. 86–91. DOI: 10.17513/srbs.1345.
8. Юлдашев Г., Хайдаров М., Исагалиев М., Исомидинов З. Агрохимическая характеристика целинных и орошаемых современных сероземов севера Ферганы // Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции (Барнаул, 07–08 февраля 2019 г.). Барнаул: Алтайский государственный аграрный университет, 2019. С. 432–433. [Электронный ресурс]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38199717_78789193.pdf (дата обращения: 28.03.2025).
9. Turdaliev A., Yuldashev G., Khaydarov M., Abdulkhkimova K., Muratova R., Azimov Z., Sotiboldieva G., Mirzaev U., Isagaliyev M., Holdarov H., et al. Irrigation-Initiated Changes in Physicochemical Properties of the Calcisols of the Northern Part of Fergana Valley // Appl. Sci. 2024. Vol. 14. P. 5762. DOI: 10.3390/app14135762.
10. Тураев Т. Морфологическая, агрохимическая и агрофизическая характеристика богарных светло-сероземных почв Нуратинских гор Навоийской области // Почвоведение и агрохимия. 2021. № 4. С. 24–31. DOI: 10.51886/1999-740X_2021_4_24.

УДК 577.151.05:616-006

АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИЙ IVS2+1G>A И 1100DELС ГЕНА CHEK2 С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

^{1,2}Худойбердиева Н.В.

¹Национальный университет Узбекистана, Ташкент, e-mail: nilufar.valievna@gmail.com;

²Университет «АЛЬФРАГАНУС», Ташкент

Рак молочной железы является одним из часто диагностируемых онкологических заболеваний у женщин. Цель исследования была направлена на изучение связи полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC у женщин с раком молочной железы в узбекской популяции. В исследованиях, проведенных за период с 2019 по 2021 год в Узбекистане, было диагностировано 10984 случая больных раком молочной железы. Среди многих факторов, влияющих на развитие злокачественных опухолей, наследственная предрасположенность играет важную роль. Ген CHEK2 является одним из генов предрасположенности к раку молочной железы. Данное исследование было направлено на изучение связи полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 с раком молочной железы в узбекской популяции. Были проанализированы образцы крови на наличие исследуемых полиморфизмов, взятые у пациенток с диагнозом «рак молочной железы» (основная группа, n=200) и у условно здоровых женщин, составивших контрольную группу (n=100). Образцы крови собирались и хранились в пробирках с этилендиаминететрауксусной кислотой. Выделение ДНК из периферической крови проводилось с использованием наборов AmpliPraym Ribo-prep (ООО «Некст Био», Россия) и Diatom TM DNA Prep 100 («Лаборатория Изоген», Россия). Полимеразная цепная реакция проводилась с использованием амплификатора Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Австралия). Полученные результаты показывают, что полиморфизмы IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 могут служить специфическими генетическими маркерами для оценки вероятности развития рака молочной железы в узбекской популяции.

Ключевые слова. CHEK2, IVS2+1G>A, 1100delC, рак молочной железы, онкология, апоптоз

ASSOCIATION OF IVS2+1G>A AND 1100DELС MUTATIONS OF THE CHEK2 GENE WITH BREAST CANCER IN THE UZBEK POPULATION

^{1,2}Khudoyberdiyeva N.V.

¹National University of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: nilufar.valievna@gmail.com;

²Alfraganus university, Tashkent

Breast cancer is one of the most frequently diagnosed oncological diseases in women. The aim of this study was to investigate the association of the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms with breast cancer in women of the Uzbek population. Research conducted in Uzbekistan from 2019 to 2021 identified 10,984 cases of breast cancer patients. Among the many factors influencing the development of malignant tumors, hereditary predisposition plays a significant role. The CHEK2 gene is one of the genes associated with a predisposition to breast cancer. This study focused on exploring the relationship between the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms of the CHEK2 gene and breast cancer in the Uzbek population. Blood samples from patients diagnosed with breast cancer (main group, n=200) and conditionally healthy women forming the control group (n=100) were analyzed for the presence of the studied polymorphisms. Blood samples were collected and stored in tubes with ethylenediaminetetraacetic acid. DNA extraction from peripheral blood was performed using the "AmpliPraym Ribo-prep" kits (Next Bio LLC, Russia) and "Diatom TM DNA Prep 100" (Isogen Laboratory, Russia). Polymerase chain reaction was carried out using the Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Australia). The results obtained suggest that the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms of the CHEK2 gene may serve as specific genetic markers for assessing the likelihood of breast cancer development in the Uzbek population.

Keywords: CHEK2, IVS2+1G>A, 1100delC, breast cancer, oncology, apoptosis

Введение

Рак молочной железы является одним из распространенных видов рака среди женщин и одной из ведущих причин смертности среди них. В частности, в Узбекистане в период с 2019 по 2021 год рак молочной железы был диагностирован у 10 984 женщин [1]. В настоящее время имеется множество данных о различных факторах, влияющих на развитие онкологических заболеваний. Одним из таких факторов является наследственная предрасположенность. Последние исследования выявили наличие генов с высокой (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*),

средней (*ATM*, *CDH1*, *CHEK2*) и низкой пенетрантностью, которые могут способствовать развитию рака молочной железы [2-4]. Частота встречаемости генов риска рака молочной железы (РМЖ) варьирует среди различных популяций. Насколько нам известно, частота распространения гена *CHEK2* (белка CHK2) среди узбекских популяций до настоящего времени не изучалась. Протеин киназа *CHEK2* (*hCDS1*) состоит из 543 аминокислот и имеет молекулярную массу 60 915 Да. Этот ген отвечает за синтез белка CHK2, который играет важную роль в процессах репарации ДНК

и апоптоза [5]. Ген *CHEK2* фосфорилируется на остатке Thr68 с участием *ATM*, после чего взаимодействует с такими молекулами, как *CDC25*, *CDC25B*, *CDC25C*, *NEK6*, транскрипционный фактор *FOXMI*, *TP53*, *BRCA1* или *BRCA2*. Он является одним из ключевых факторов, контролирующих процесс деления клетки [6]. Ген *CHEK2* состоит из 16 экзонов, а его белковый продукт включает три основных домена. N-концевой SCD (SQ/TQ) домен, выполняющий регуляторную функцию, охватывает 20–75 аминокислот. FHA-домен охватывает 112–175 аминокислот и отвечает за связывание белка CHK2 с другими фосфорилированными белками. C-концевой серин-треонинкиназный KD-домен охватывает 225–475 аминокислот [7]. В нашем исследовании мы изучили два полиморфизма гена *CHEK2*, влияющих на функцию белка: 1100delC и IVS2+1G>A. Полиморфизм 1100delC гена *CHEK2* возникает в результате делеции одного цитозина в позиции 1100, что приводит к сдвигу рамки считывания и внедрению стоп-кодона после 380 аминокислот [8]. Установлено, что носители полиморфизма 1100delC подвержены не только риску развития РМЖ, но и более высокой вероятности возникновения рака желудка, почек и саркомы. Носители этого патогенного варианта имеют риск развития рака молочной железы в 2,0–4,8 раза выше в течение жизни [9]. Сплайсинговая мутация IVS2+1G>A приводит к дефектному взаимодействию *CHEK2* с p53, Cdc25 и BRCA1 [10]. В результате нарушается функция гена *CHEK2*.

Поскольку до настоящего времени исследования полиморфизмов *CHEK2* среди узбекских женщин не проводились, целью данного исследования было изучение связи двух полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC и IVS2+1G>A) с РМЖ. Полиморфизм 1100delC и IVS2+1G>A в различных популяциях может отличаться. Мутация 1100delC является одной из наиболее распространённых, и в некоторых популяциях она ассоциируется с 28–37% риском развития РМЖ в течение жизни [11; 12]. Частота встречаемости 1100delC в популяциях стран Северной Европы, таких как Финляндия, Великобритания, Нидерланды, составляет 1,4% [13–15], в Швеции – 0,7% [16], в Польше – 0,25%, в Чехии – 0,15% [17]. Полиморфизм IVS2+1G>A гена *CHEK2* также ассоциирован не только с РМЖ, но и с развитием рака мочевого пузыря, толстого кишечника, предстательной железы, желудка и щитовидной железы [18]. Однако данный полиморфизм изучен слабо. Известно, что он встречается среди населения Герма-

нии, Восточной Европы, Беларуси и Польши [11; 18]. Мы думаем, что редкость мутации IVS2+1G>A в популяциях может быть связана с недостаточной изученностью [19]. Исследования показали, что IVS2+1G>A, как и 1100delC, редко встречается или полностью отсутствует среди азиатских и тюркских популяций [19–21].

Цель исследования – изучение полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена *CHEK2* среди узбекских женщин, страдающих РМЖ.

Материалы и методы исследования

В исследовании было изучено два полиморфизма гена *CHEK2* в основной группе пациенток, страдающих РМЖ ($n = 200$), и в условно здоровой контрольной группе ($n = 100$), состоящей из женщин узбекской национальности. Дополнительные сведения о пациентках были получены из их медицинских карт. Отсутствие РМЖ у женщин контрольной группы было подтверждено методом маммографии. Для исследования у пациенток из обеих групп было взято по 3 мл периферической крови, которая хранилась в пробирках с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Выделение ДНК из периферической крови проводилось с использованием лизационного раствора, фенола, хлороформа, этанола, а также наборов AmpliPraym Ribo-prep (ООО «Некст Био», Россия) и Diatom TM DNA Prep 100 («Лаборатория Изоген», Россия). Количество и качество выделенной ДНК оценивалось с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Все молекулярно-генетические исследования проводились в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Анализ мутаций *CHEK2* 1100delC и IVS2+1G>A методом ПЦР. Амплификация исследуемых локусов 1100delC (rs555607708) и IVS2+1G>A (rs121908698) гена *CHEK2* проводилась методом ПЦР с использованием амплификатора Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Австралия). Для амплификации применялись реактивы тест-набора компании Litex (01338-100, ООО НПФ «Litex», Россия). Для подготовки амплификационной смеси на один образец (с двумя компонентами АЛЛЕЛЬ-1 и АЛЛЕЛЬ-2) использовались 17,5 мкл растворителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы. Готовая амплификационная смесь в объеме 20 мкл переносилась в пробирки, после чего в каждую пробирку

ку добавляли по 1 капле (примерно 25 мкл) минерального масла. Затем в каждую амплификационную смесь АЛЛЕЛЬ-1 и АЛЛЕЛЬ-2 под слой масла добавляли 5 мкл анализируемой ДНК. В качестве отрицательного контроля в обе реакционные смеси добавляли 5 мкл растворителя, после чего пробирки центрифугировали на микроцентрифуге FV-2400 при 2400 об./мин. в течение 3–5 секунд. После пробирки помещали в термостат, предварительно нагретый до 94 °С, и амплификацию проводили согласно программе.

Детекция продуктов амплификации. Разделение продуктов амплификации проводилось методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере. Для визуализации результатов электрофореза в гель добавляли 1%-ный раствор бромистого этидия в количестве 5 мкл на 50 мл расплавленного геля. Анализируемые фрагменты ДНК визуализировались под ультрафиолетовым (УФ) излучением на длине волны 310 нм, проявляясь в виде ярких оранжево-красных полос (рис. 1).

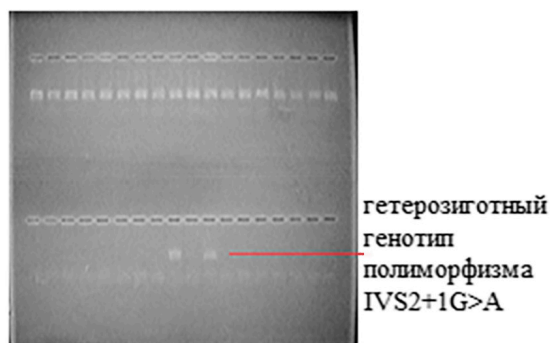


Рис. 1. Электрофореграмма выявления полиморфизма IVS2+1G>A гена CHEK2

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических компьютерных программ «WinPEPI 2016, Version 11.65» и «EpiCalc 2000, Version 1.02».

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшая частота заболеваний наблюдалась в возрастной категории 55–64 года ($n = 63$), а наименьшая – в возрастной группе 29–33 года ($n = 7$). По локализации опухоли у 2 пациенток новообразования выявлены в обеих молочных железах (правая и левая), у 100 пациенток – в левой молочной железе, у 98 пациенток – в правой молочной железе. Распределение по типу опухоли показало, что 20,3% пациенток имели люминальный А тип, 42,9% – люминальный В, 21,5% – HER2/neu-положительный, 15,2% – тройной негативный тип (табл. 1).

По стадиям заболевания 7 (3,5%) пациенток имели I стадию, 125 (62,5%) – II стадию, 60 (30%) – III стадию, 8 (4%) – IV стадию (рис. 2).

В 4 образцах из 200 в основной группе и 1 образце из контрольной группы был выявлен гетерозиготный генотип полиморфизма 1100delC гена CHEK2. Гетерозиготный генотип полиморфизма IVS2+1G>A был обнаружен в 6 образцах основной группы и в 1 образце контрольной группы (табл. 2).

Полиморфизмы IVS157+1G>A и 1100delC гена CHEK2 преимущественно выявлялись у женщин старше 45 лет (соответственно у 6 и 4 пациенток). У пациентов с выявленными полиморфизмами исследуемых локусов опухоли в основном имели размер 2–5 см (T2) и находились на II стадии заболевания (табл. 3).

Таблица 1

Описательные характеристики пациентов с раком молочной железы ($n=200$)

Характеристики пациенток основной группы ($n=200$)					
Возраст	от 65 до 85	от 55 до 64	от 45 до 54	от 34 до 44	от 29 до 33
	39	63	55	36	7
Локализация опухоли	в обеих молочных железах		в правой молочной железе	в левой молочной железе	
	2		100	98	
Классификация вида рака молочной железы	люминальный А	люминальный В	HER2 позитивный	HER2 негативный	
	20,3%	42,9%	21,5%	15,2%	
Стадия болезни	I	II	III	IV	
	3,6%	62,3%	29,9%	4,2%	

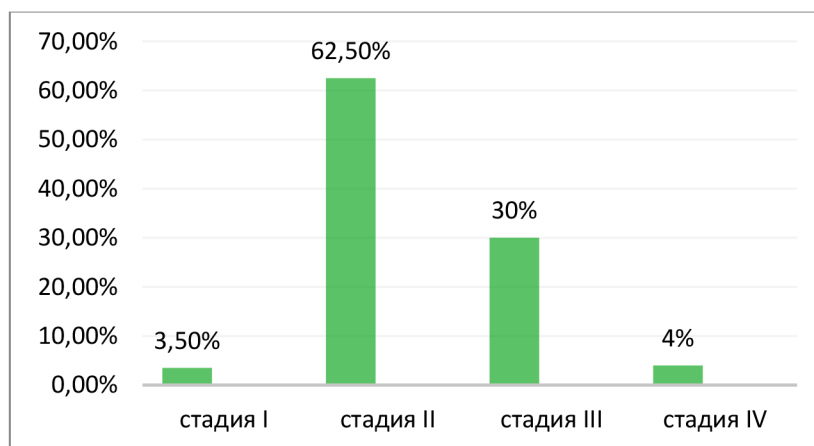


Рис. 2. Процентное соотношение пациентов с опухолью на различных стадиях

Таблица 2

Исследование связи предрасположенности к раку молочной железы с полиморфизмом гена CHEK2 в узбекской популяции

Мутация	Основная группа (n=200)		Контрольная группа (n=100)		Частота (p)
	имеет	не имеет	имеет	не имеет	
IVS157+1G>A	6	194	1	99	p=0,2
1100delC	4	196	1	99	p=0,5

Таблица 3

Связь полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC с клиническими показателями пациентов основной группы (n=200)

Показатели	Основная группа (n=200)	IVS157+1G>A	1100delC
Возраст пациентов	>45 лет	6	3
	<45 лет	0	1
Размер опухоли	>2 см (T ₁)	1	0
	2-5 см (T ₂)	5	3
	>5 см (T ₃)	0	1
	Опухоли, распространившиеся на органы грудной клетки различного размера (T ₄)	0	0
Стадия	I	1	0
	II	5	3
	III	0	1
	IV	0	0
Локализация опухоли	В обеих молочных железах	0	0
	В правой молочной железе	3	2
	В левой молочной железе	3	2
Вовлечённость лимфоузлов (N)	Метастазы в лимфатических узлах не обнаружены	4	0
	Метастазы в подмышечных лимфатических узлах	2	2
	Метастазы в соседних подмышечных лимфатических узлах	0	2
Отдалённые метастазы	Метастазы в других органах не обнаружены (M ₀)	6	4
	Метастазы в других органах обнаружены (M ₁)	0	0

Таблица 4

Частота полиморфизмов 1100delC и IVS2+1G>A в основной и контрольной группах

Группа	Частота аллелей C and G полиморфизма 1100delC				Частота аллелей G and A полиморфизма IVS2+1G>A			
	C		G		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n = 200)	396	99,0	4	1,0	394	98,5	6	1,5
Контрольная группа (n=100)	199	99,5	1	0,5	199	99,5	1	0,5

Примечание: природный аллель полиморфизма 1100delC обозначен буквой C, функционально опасный аллель буквой G. Природный аллель полиморфизма IVS2+1G>A обозначен буквой G, функционально опасный аллель буквой A.

В исследовании у пациенток с выявленными полиморфизмами IVS157+1G>A и 1100delC не было обнаружено метастазов, что согласуется с полученными данными других авторов, что у 90% пациентов опухоль не метастазирует на момент постановки диагноза РМЖ [22].

Исследование СНЕК2 1100delC и IVS2+1G>A в узбекской популяции выявило следующие результаты: функционально опасный аллель G в 1100delC встречался чаще у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) по сравнению со здоровыми донорами (1,0% против 0,5%), но статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$). Относительный риск (OR) = 2,0 (95% ДИ: 0,22-18,11), коэффициент риска (RR) = 2,0 (95% ДИ: 0,22-17,77). Безопасный аллель C чаще встречался в контрольной группе, чем в основной (99,5% против 99%), но различие также не достигло статистической значимости ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$). OR = 0,5 (95% ДИ: 0,05-4,48), RR = 1,0 (95% ДИ: 0,98-1,01). Функционально опасный аллель A в IVS2+1G>A также был чаще у пациентов с РМЖ, чем у здоровых доноров (1,5% против 0,5%), но статистически значимого различия не выявлено ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$). OR = 3,0 (95% ДИ: 0,36-25,34), RR = 3,0 (95% ДИ: 0,36-24,75). Безопасный аллель G чаще встречался в контрольной группе (99,5% против 98,5%), но статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$). OR = 0,3 (95% ДИ: 0,04-2,76), RR = 0,9 (95% ДИ: 0,974-1,005). Несмотря на отсутствие статистической значимости, выявлено, что наличие аллеля A в IVS2+1G>A может увеличивать риск развития РМЖ в 3 раза (табл. 4).

Впервые в узбекской популяции было проведено изучение полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена СНЕК2 у женщин, страдающих раком молочной железы. Полученные результаты, по мнению автора,

вносят вклад в повышение скорости и эффективности диагностики данного типа рака. Мутация IVS2+1G>A на данный момент изучена относительно мало, и исследование данного полиморфизма также способствует его идентификации в генетически близких популяциях, анализу его наследственных особенностей, а также проведению более широких генетических исследований.

Ограничения данного исследования. Во-первых, количество участников в основной и контрольной группах было относительно небольшим. Считается, что проведение данного исследования в более широком масштабе позволит повысить точность диагностики рака молочной железы у женщин. Во-вторых, большинство обследованных пациентов не имели выраженных клинических проявлений (в основном это были пациенты на II стадии заболевания без метастазов). В-третьих, период проведения исследования был ограничен (1,5 года). В связи с этим не было возможности получить данные о рецидивах заболевания или летальных исходах среди пациентов.

Заключение

В лечении онкологических заболеваний крайне важно своевременно поставить правильный диагноз, достичь максимально положительных результатов, сохранить жизнь пациента, также минимизировать ущерб здоровья пациента во время лечения. Определение частоты минорных аллелей имеет важное значение для выбора методов лечения, поскольку позволяет принимать решения о проведении радикальных хирургических операций, а также способствует своевременной профилактике заболевания среди родственников пациентов с выявленными мутациями. Полученные результаты показывают, что полиморфизмы IVS2+1G>A и 1100delC гена СНЕК2 могут служить специфическими генетическими маркерами

для оценки вероятности развития рака молочной железы в узбекской популяции. Автор надеется, что в дальнейшем будут проведены дополнительные исследования, направленные на изучение взаимосвязи гена CHEK2 с другими генами, отвечающими за процесс апоптоза, что позволит получить более точные данные.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам отделения маммологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Республики Узбекистан и его Ташкентского городского филиала, а также сотрудникам отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Список литературы

1. Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. 2021. Vol. 11. No. 2. P. 157–165. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165.
2. Hu C., Hart S., Gnanaolivu R., Hongyan H., Lee K., Na J., Chi G., Fergus J. A. Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer // N Engl J Med. 2021. Vol. 384. No. 5. P. 440–451. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.
3. Houghton S.C., Hankinson S.E. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2021. Vol. 30. No. 5. P. 822–844. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193.
4. Pavlovica K., Irmejs A., Noukas M., Palover M., Kals M., Tonisson N., Metspalu A. Spectrum and frequency of CHEK2 variants in breast cancer affected and general population in the Baltic states region, initial results and literature review // European Journal of Medical Genetics. 2022. Vol. 65. No. 5. P. 104477. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104477.
5. «CHEK2 Gene – GeneCards | CHK2 Protein | CHK2 Antibody». 2024. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/card-disp.pl?gene=CHK2> (дата обращения: 15.02.2025).
6. Ansari N., Shahrabi S., Khosravi A., Shirzad R., Rezaeean H. Prognostic Significance of CHEK2 Mutation in Progression of Breast Cancer // Laboratory Medicine. 2019. Vol. 50. No. 3. P. e36–e41. DOI: 10.1093/labmed/lmz009.
7. Hines S.L., Mohammad A.N., Jackson J., Macklin S., Caulfield T.R. Integrative data fusion for comprehensive assessment of a novel CHEK2 variant using combined genomics, imaging, and functional-structural assessments via protein informatics // Mol. Omics. 2019. Vol. 15. No. 1. P. 59–66. DOI: 10.1039/C8MO00137E.
8. Gąsior-Perczak D., Kowalik A., Kopczyński J., Macek P., Niemyska K., Walczyk A. Relationship between the Expression of CHK2 and p53 in Tumor Tissue and the Course of Papillary Thyroid Cancer in Patients with CHEK2 Germline Mutations // Cancers. 2024. Vol. 16. No. 4. P. 815. DOI: 10.3390/cancers16040815.
9. Rainville I., Kowalik A., Kopczyński J., Macek P., Niemyska K., Walczyk A. Relationship between the Expression of CHK2 and p53 in Tumor Tissue and the Course of Papillary Thyroid Cancer in Patients with CHEK2 Germline Mutations // Cancers. 2024. Vol. 16. No. 4. P. 815. DOI: 10.3390/cancers16040815.
10. Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S., Saki N., Rad S., Shekari M. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer // Comp Clin Pathol. 2017. Vol. 26. No. 4. P. 837–845. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x.
11. Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Masojć B. Risk of Breast Cancer in Women With a CHEK2 Mutation With and Without a Family History of Breast Cancer // JCO. 2011. Vol. 29. No. 28. P. 3747–3752. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0778.
12. Dufault M.R., Betz B., Wappenschmidt B., Hofmann W., Bandick K., Golla A., Pietschmann A., Nestle-Krämling C. Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer // Intl Journal of Cancer. 2004. Vol. 110. No. 3. DOI: 10.1002/ijc.20073.
13. Maartje C. Schreurs, Marjanka Schmidt, Antoinette Hollestelle A., Schaapveld M., Asperen Ch., Ausems M., Beek I., Broekema M., Margriet J., Annemieke H., Kim J., Komdeur L., Mensenkamp R., Muriel A., Maartje J. Cancer risks for other sites in addition to breast in CHEK2 c.1100delC families // Genetics in medicine. 2024. Vol. 26. No. 9. P. 101–171. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101171.
14. Francies F.Z., Wainstein T., Leeneer K., Cairns A., Murdoch M., Nietz S., Cubasch H., Poppe B. BRCA1, BRCA2 and PALB2 mutations and CHEK2 c.1100delC in different South African ethnic groups diagnosed with premenopausal and/or triple negative breast cancer // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. No. 1. DOI: 10.1186/s12885-015-1913-6.
15. Brock P., Liynarachchi S., Nieminen T., Chan Ch., Kohlmann W., Stout L.A., Yao S. CHEK2 Founder Variants and Thyroid Cancer Risk // Thyroid®. 2024. DOI: 10.1089/thy.2023.0529.
16. Paixão D., Torrezan G.T., Santiago K.M., Formiga M.N., Ahuno S.T., Dias-Neto E., Tojal da Silva I., Foulkes W., Polak P., Carraro D.M. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients // Frontiers in Oncology. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fonc.2022.976959.
17. Cybulski C., Lubiński J., Wokołorczyk D., Kuźniak W., Kashyap A., Sopik V., Huzarski T., Gronwald J., Byrski T., Szwiec M., Jakubowska A., Górski B., Dębniak T., Narod S.A., Akbari M.R. Mutations predisposing to breast cancer in 12 candidate genes in breast cancer patients from Poland // Clinical Genetics. 2015. Vol. 88. No. 4. DOI: 10.1111/cge.12524.
18. Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Masojć B., Mierzejewska M., Dębniak T., Teodorczyk U., Byrski T., Gronwald J., Matyjasik J., Złowocka E., Lenner M., Grabowska E., Nej K., Castaneda J., Medrek K., Szymańska A., Szymańska J., Kurzawski G., Suchy J., Oszurek O., Witek A., Narod S.A., Lubiński J. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene // The American Journal of Human Genetics. 2004. Vol. 75. No. 6. P. 1131–1135. DOI: 10.1086/426403.
19. Mohamad S., Isa M., Rohaizak M., Emran N.A., Kitan N.M., Kang P., Kang I.E., Mohd Taib N.A., Teo S.H., Akmal Sh.N. Low Prevalence of CHEK2 Gene Mutations in Multiethnic Cohorts of Breast Cancer Patients in Malaysia // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. No. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0117104.
20. Bayram S., Topaktas M., Akkız H., Bekar A., Akgöllü E. CHEK2 1100delC, IVS2+1G>A and I157T mutations are not present in colorectal cancer cases from Turkish population // Cancer Epidemiology. 2012. Vol. 36. No. 5. DOI: 10.1016/j.canep.2012.03.008.
21. Mustofa Md., Tanoue Y., Tateishi C., Vaziri C., Tateishi S. Roles of CHK2 / CHEK2 in guarding against environmentally induced DNA damage and replication-stress // Environ and Mol Mutagen. 2020. Vol. 61. No. 7. DOI: 10.1002/em.22397.
22. Waks A.G., Winer E. Breast Cancer Treatment: A Review // JAMA. 2019. Vol. 321. No. 3. P. 288. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.

УДК 577:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА У КРЫС С РАЗНЫМ ФЕНОТИПОМ ПО АКТИВНОСТИ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ОКСИДАЗ

¹Юлдашев Н.М., ²Мамазулунов Н.Х., ¹Хабибуллаев С.М.

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент,
e-mail: y_nosir@rambler.ru;

²Андижанский государственный университет, Андижан,

Цель исследования – оценка особенностей течения экспериментального диабета у крыс с разным фенотипом по показателям функциональной активности детоксикации в печени. Фенотипирование экспериментальных животных по активности монооксигеназной системы печени проводилось на основании длительности наркотического сна, вызванного введением нембутала (внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг массы тела). На основании результатов крысы были разделены на три группы – быстрые, средние и медленные метаболизеры. Моделирование сахарного диабета животным проводилось однократным введением аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в 0,4 мл цитратного буфера. Анатомо-физиологические и показатели углеводного обмена были изучены до (контроль) и на 7, 14 и 21-е сутки (опыт) введения аллоксана. Выявлено, что быстрые метаболизеры при диабете быстрее набирают вес, у них потребление корма и воды, а также значение диуреза больше, чем у средних и медленных метаболизеров. При развитии диабета у крыс с быстрым метаболизмом наблюдается значительная гипергликемия и существенное снижение содержания гликогена в печени, а также инсулина и С-пептида в крови по сравнению с крысами со средним и особенно медленным метаболизмом. Смертность крыс с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете в среднем в 2,2 раза превышает смертность крыс со средним и медленным метаболизмом. Результаты позволили сделать заключение о значительной уязвимости быстрых метаболизеров при сахарном диабете.

Ключевые слова: фенотип по типу микросомального окисления, аллоксановый диабет, анатомо-физиологические показатели, показатели углеводного обмена, толерантность к глюкозе

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL DIABETES IN RATS WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF MICROSOMAL OXIDASE ACTIVITY

¹Yuldashev N.M., ²Mamazulunov N.Kh., ¹Khabibullaev S.M.

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent,
e-mail: y_nosir@rambler.ru;

²Andizhan State University, Andizhan

The aim of the study was to evaluate the features of the course of experimental diabetes in rats with different phenotypes in terms of the functional activity of detoxification in the liver. Phenotyping of experimental animals based on the activity of the liver monooxygenase system was carried out based on the duration of narcotic sleep caused by the administration of nembutal (intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg body weight). Based on the results, the rats were divided into 3 groups – fast, medium, and slow metabolizers. Diabetes mellitus was simulated in animals by a single injection of alloxan monohydrate (Sigma, USA) at a dose of 150 mg/kg in 0.4 ml of citrate buffer. Anatomical, physiological, and carbohydrate metabolism parameters were studied before (control) and on days 7, 14, and 21 (experimental) of alloxan administration. It was found that fast metabolizers gain weight faster in diabetes, their intake of feed and water, as well as their diuresis value are higher than those of medium and slow metabolizers. With the development of diabetes in rats with a fast metabolism, significant hyperglycemia and a significant decrease in the content of glycogen in the liver, as well as insulin and C-peptide in the blood, are observed compared with rats with an average and, especially, slow metabolism. The mortality rate of rats with rapid metabolism in alloxan diabetes is on average 2.2 times higher than that of rats with medium and slow metabolism. The results allowed us to conclude that rapid metabolizers are significantly vulnerable in diabetes mellitus.

Keywords: phenotype by type of microsomal oxidation, alloxan diabetes, anatomical and physiological parameters, indicators of carbohydrate metabolism, glucose tolerance

Введение

Известно, что распространение сахарного диабета приобретает пандемический характер. По данным Всемирной диабетической федерации в мире в 2021 г. 537 млн чел. болели сахарным диабетом [1]. Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение сахарного диабета, все же еще остается ряд неизученных аспектов его

патогенеза. Так как сахарный диабет относится к метаболическим заболеваниям, то интерес представляет состояние метаболизирующей системы организма. Одной из ведущих метаболизирующих систем организма является цитохром P-450 зависящая монооксигеназная система, локализованная в эндоплазматическом ретикулуле печени, где осуществляется метаболизм ряда

эндо- и ксенобиотиков [2; 3]. В литературе имеются сведения о состоянии монооксигеназной системы печени при сахарном диабете [4; 5]. Однако активность монооксигеназной системы печени индивидуальна для каждого организма, и поэтому остается вопрос об особенностях развития сахарного диабета у организмов с разной активностью монооксигеназной системы печени.

Цель исследования – оценка особенностей течения экспериментального сахарного диабета у крыс с разным фенотипом по показателям функциональной активности детоксикации в печени.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 110 белых крысах-самцах согласно руководству «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council» [6]. Протокол опытов рассмотрен и был одобрен Этическим комитетом МЗ РУз (№ 7/26-1053а от 18.10.2024).

Главным методом определения активности печеночной цитохром Р-450 зависимой монооксигеназной системы является фенотипирование в условиях *in vivo* [7, с. 302]. Фенотипирование экспериментальных животных по активности монооксигеназной системы печени проводили на основании нембуталового теста. Животным нембутал вводился внутривенно в дозе 40 мг/кг массы тела. Время наркотического сна рассчитывалось в минутах, и на основании результатов крысы были разделены на три группы – быстрые, средние и медленные метаболизеры.

Через две недели после нембуталового теста у животных моделировался сахарный диабет. За день до начала моделирования диабета крысам вводился 4%-ный раствор аскорбиновой кислоты. Это способствует большей выживаемости крыс при развитии у них гипергликемии [8]. Для моделирования сахарного диабета животным однократно вводился аллоксан моногидрат (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в 0,4 мл цитратного буфера.

Анатомо-физиологические показатели и показатели углеводного обмена изучались до (контроль) и на 7, 14 и 21-е сутки (опыт) введения аллоксана. Вес экспериментальных животных определялся на автоматических весах фирмы HERMES high technology (Ганновер, ФРГ) (максимальный вес 1200 г). Для определения потребления корма и воды экспериментальными животными каждая крыса содержалась в отдельной клетке, количество корма и воды измерялось на порционных весах CAS SWN (США) до и через 24 ч после того, как крыса

помещалась в клетку. Расход корма и воды рассчитывался на 100 г веса крысы за 1 ч их употребления и результаты были выражены в мг*ч/100 г и мкл*ч/100 г соответственно. Для оценки диуреза крысам в желудок вводилась вода в объеме равном 2% их веса. Далее для сбора мочи животные содержались в метаболических клетках в течение 4 часов. Результаты выражались в мл*4 ч/100 г массы тела.

Кровь у крыс до и в выбранные сроки опыта бралась из хвостовой вены с помощью иглы размером G-24 [9] и собиралась в пробирки с гепарином. Для получения плазмы кровь центрифугировалась в центрифуге ЕВА 200 (компания Hettich) со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин.

В плазме крови содержание глюкозы определялось с помощью реагентов Human (ФРГ) на автоматическом анализаторе Humastar 100. Содержание инсулина и С-пептида определялось с помощью реагентов Rat Insulin, ELISA Kit и Rat C-Peptide ELISA Kit (США) на иммуноферментном анализаторе Mindray MR 96A (КНР). На 21-е сутки у подопытных крыс был проведен тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Для этого у крыс вечером отбирался корм, утром бралась кровь и с помощью асептического зонда вводился в желудок 20% раствор глюкозы в разовой дозе 2 мл/кг. Затем у животных снова бралась кровь через 30, 60, 90 и 120 мин. Содержание глюкозы в пробах определялось вышеуказанным способом, и на основании результатов строилась кривая «концентрация глюкозы – время» и рассчитывалась площадь под этой кривой. Содержание гликогена в печени определялось с помощью антронового реактива также на 21-е сутки опыта.

Числовые результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ для статистического анализа в Excel. Различия в числах между разными группами считались статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты показали, что продолжительность наркотического сна у крыс общей популяции варьирует от 76 до 418 мин (рис. 1, а). При этом продолжительность сна общей популяции крыс составила $216,36 \pm 16,67$ мин. Анализ гистограммы результатов позволил разделить общую популяцию на три группы: быстрые метаболизеры (продолжительность сна – 76–98 мин, среднее значение – $91,11 \pm 2,35$ мин), средние метаболизеры (продолжительность

сна – 110–150 мин, среднее значение – $130,29 \pm 3,80$ мин) и медленные метаболизеры (продолжительность сна – 183–418 мин, среднее значение – $313,54 \pm 15,10$ мин) (рис. 1, б). Различия между группами оказались статистически значимыми ($P < 0,001$) (рис. 2).

Обычно при моделировании диабета в эксперименте путем введения аллоксана смертность среди подопытных животных составляет от 30 до 60% [10]. Расчет уровня смертности в общей популяции крыс на 21-е сутки опыта показал, что она составляет 39% (рис. 3). Однако между различными группами наблюдались сильные различия в уровне смертности: у крыс с быстрым метаболизмом смертность составила 60%, а у крыс в группах со средним и медленным метаболизмом – 32 и 25% соответственно.

У крыс при аллоксановом диабете снижение массы тела в динамике имело некото-

рые особенности между различными фенотипами по детоксикационной способности.

Так, у крыс с быстрым метаболизмом, в отличие от крыс со средним и медленным метаболизмом, наблюдалось более интенсивное его снижение (табл. 1). На 21-й день диабета животные с быстрым, средним и медленным метаболизмом имели вес на 21,8; 16,9 и 13,6% ниже исходного уровня, соответственно. Результаты экспериментов показывают, что потеря веса у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете более выраженная, чем у животных со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении потребления корма при аллоксановом диабете у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом уже на 7-й день опыта наблюдалось резкое увеличение показателей во всех группах по сравнению с исходными значениями (табл. 1).

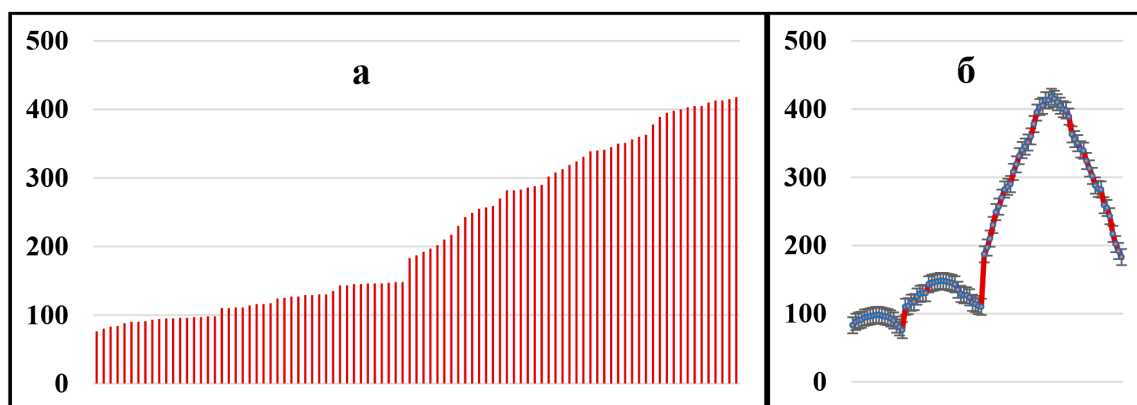


Рис. 1. Гистограмма продолжительности нембуталового сна (в мин) (а) и распределение по отдельным группам (б) в общей популяции испытуемых крыс, ось ординат – продолжительность нембуталового сна, мин

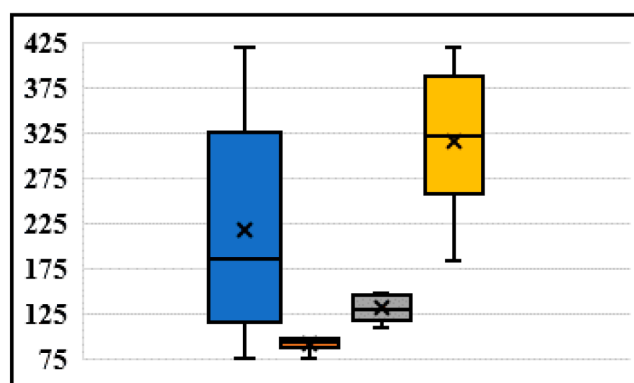


Рис. 2. Статистика отдельных групп общей популяции экспериментальных животных по продолжительности нембуталового сна (ящик с усами): ось ординаты – мин; синий – общая популяция; коричневый – быстрые метаболизеры; серый – средние метаболизеры; желтый – медленные метаболизеры; усы ящика – верхняя и нижняя границы, верхняя и нижняя границы ящика – верхний и нижний квартили, линия внутри ящика – медиана, X – средняя величина

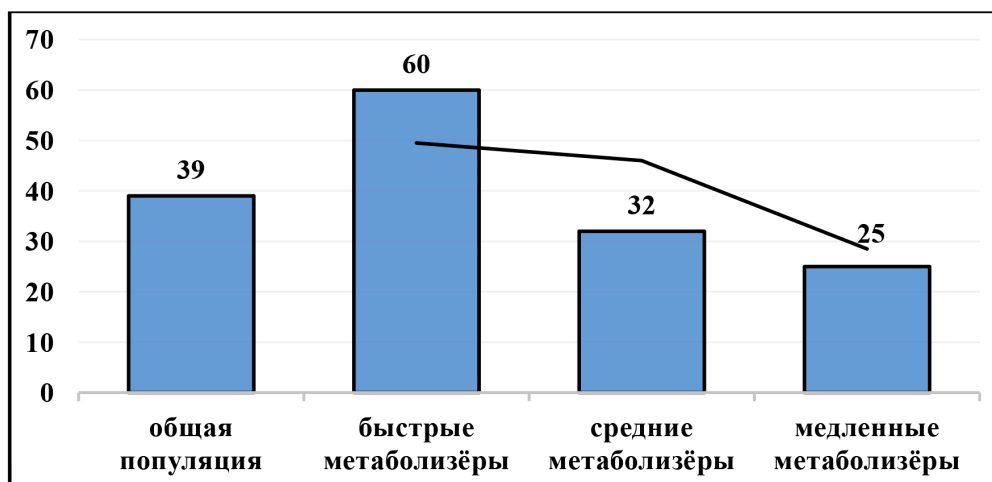


Рис. 3. Уровень смертности при аллоксановом диабете у крыс с различными фенотипами по детоксикационной способности печени, кривая – линия тренда

Таблица 1

Некоторые анатомо-физиологические индикаторы развития аллоксанового диабета у крыс с разным фенотипом по активности метаболизирующей функции печени

Показатели	Фенотип	Периоды опыта			
		Исходное	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Вес, г	Быстрый	217±7,98	203,4±6,48	186,8±5,89*	169,65±6,55*
	Средний	221,7±12,35	213,14±11,59	200,14±10,88	184,14±10,01*
	Медленный	232,2±9,36	222,38±8,72	213,5±8,39 ^a	200,7±7,89 ^a
Потребление корма, мг*ч/100 г	Быстрый	331,09±21,84	607,54±42,80*	713,9±49,66*	853,13±76,74*
	Средний	336,97±20,55	533,71±37,77*	602,27±42,73*	697,48±49,50*
	Медленный	332,75±20,06	487,29±31,47 ^a	527,61±34,23 ^a	585,58±37,96 ^a
Потребление воды, мкл*ч/100 г	Быстрый	454,10±51,34	804,96±78,30*	950,76±91,05*	1163,15±141,44*
	Средний	438,62±42,25	703,33±69,57*	797,9±79,21*	926,69±91,90*
	Медленный	438,64±42,23	646,55±58,14 ^a	702,93±63,34 ^a	783,14±70,57 ^a
Диурез, мл*ч/100 г	Быстрый	1,28±0,17	2,62±0,39*	3,09±0,46*	3,80±0,72*
	Средний	1,20±0,09	2,25±0,18*	2,56±0,20*	2,97±0,23*
	Медленный	1,21±0,09	2,02±0,15*	2,19±0,16*	2,45±0,18*

Примечание. * – $P < 0,05$ по сравнению с исходным показателем, а – $P < 0,05$ по сравнению с показателем быстрых метаболizеров.

При этом показатели быстрых, средних и медленных метаболizеров были соответственно на 83,5; 58,4 и 46,4% выше, чем в исходных условиях. В оставшиеся дни эксперимента также наблюдалось увеличение потребления корма: на 14-й день аллоксанового диабета показатели быстрых, средних и медленных метаболizеров были выше исходных показателей на 115,6; 78,7 и 58,6% соответственно, а на 21-й – на 157,7; 107,0 и 76,0% соответственно. Следовательно, результаты свидетельствуют о том, что потребление корма животными

с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении потребления воды в условиях аллоксанового диабета у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом замечено, что показатели всех групп резко увеличиваются по сравнению с исходными показателями уже на 7-й день опыта (табл. 1). При этом показатели быстрых, средних и медленных метаболizеров были соответственно на 77,3; 60,4 и 47,4%

выше, чем в начале опыта. В оставшиеся дни также наблюдалось увеличение потребления воды. Например, на 14-й день аллоксанового диабета показатели быстрых, средних и медленных метаболизмов были выше, чем исходные показатели, на 109,4; 81,9 и 60,3% соответственно, а на 21-й – на 156,1; 111,3 и 78,5% соответственно.

Результаты экспериментов показывают, что потребление воды животными с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

При изучении диуреза при аллоксановом диабете у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом показатели всех групп в 1,5–2 раза превышали исходные показатели на 7-й день опыта (табл. 1). При этом показатели крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были соответственно на 104,7; 87,5 и 66,9% выше, чем исходные показатели на 7-й день опыта. На 14-й день опыта показатели крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 141,4; 113,3 и 81,0% соответственно выше исходных показателей, а на 21-й – на 196,9; 147,5 и 102,5% соответственно.

Результаты показали, что диурез у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно выше по сравнению с животными со средним и особенно медленным метаболизмом. При этом разница между животными с быстрым и медленным метаболизмом была почти в 2 раза.

Таким образом, полученные результаты показали, что у крыс с быстрым метаболизмом в динамике аллоксанового диабета снижение массы тела, повышение потребления корма и воды, а также падение скорости диуреза значительно выше, чем у крыс с умеренным и медленным метаболизмом. Выявленные при этом различия оказались статистически значимыми, и они свидетельствуют о том, что тяжесть сахарного диабета в некоторой степени зависима от функционально-метаболического состояния организма, включая исходное метаболическое состояние печени.

Величины показателей углеводного обмена крыс, различающихся по функциональной активности детоксикации в печени, представлены в табл. 2. Результаты показали, что при аллоксановом диабете уровень глюкозы в крови у крыс с быстрым метаболизмом на 7-й день эксперимента был на 149,7% выше исходного уровня (табл. 2). При этом у животных со средним и медленным метаболизмом этот показатель был на 120,5 и 122,9% выше исходного показателя соответственно. На 14-й день диабета уровни глюкозы в крови у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 186,8; 149,3 и 140,7% соответственно выше исходных показателей. И, наконец, на 21-й день диабета уровни глюкозы в крови у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом были на 270,5; 188,0 и 176,2% соответственно выше исходных показателей.

Таблица 2

Показатели углеводного обмена при аллоксановом диабете у крыс с разным фенотипом по активности метаболизирующей функции печени

Показатели	Фенотип	Периоды опыта			
		исходное	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	Быстрый	3,42±0,12	8,54±0,40*	9,81±0,27*	12,67±0,45*
	Средний	3,51±0,20	7,74±0,24*	8,75±0,27*,a	10,11±0,26*,a
	Медленный	3,32±0,18	7,40±0,21*,a	7,99±0,24*,a,b	9,17±0,19*,a,b
Гликоген, мг/100 г ткани	Быстрый	716,30±10,37	–	–	283,05±10,04*
	Средний	735,22±9,79	–	–	313,97±8,54*,a
	Медленный	694,64±11,35 ^b	–	–	395,58±8,80*,a,b
Инсулин, pg/ml	Быстрый	82,1±6,95	37,50±2,09*	26,80±1,73*	22,33±1,44*
	Средний	71,65±6,67	42,05±1,57*	34,58±1,29*,a	28,81±1,08*,a
	Медленный	82,55±8,41	47,38±2,20*,a	37,08±0,92*,a	30,90±0,77*,a
С-пептид, ng/ml	Быстрый	2,85±0,27	2,32±0,13*	1,41±0,09*	1,18±0,08*
	Средний	2,65±0,36	2,38±0,06*	1,99±0,09*,a	1,66±0,08*,a
	Медленный	2,93±0,40	2,60±0,06*,a,b	2,08±0,08*,a	1,73±0,07*,a

Примечание. * – $P < 0,05$ по сравнению с исходным показателем, а – $P < 0,05$ по сравнению с показателем быстрых метаболизмов, б – $P < 0,05$ по сравнению с показателем средних метаболизмов.

Результаты свидетельствуют о том, что уровень глюкозы в крови у животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете выше, чем у животных со средним и особенно медленным метаболизмом.

Результаты изучения количества гликогена в печени экспериментальных животных показали, что на 21-й день заболевания во всех группах наблюдается снижение его уровня. При этом у быстрых, средних и медленных метаболизированных животных уровень гликогена в печени был на 60,5; 57,3 и 43,1 % соответственно ниже исходных показателей (табл. 2). Содержание гликогена в печени крыс со средним уровнем метаболизма было статистически значимо на 10,9 % выше, чем у крыс с быстрым метаболизмом. А содержание гликогена в печени крыс с медленным метаболизмом было статистически значимо выше, чем у крыс с быстрым и средним метаболизмом, на 39,8 и 26,0 % соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что скорость распада гликогена у крыс с медленным метаболизмом при сахарном диабете значительно ниже, чем у крыс с быстрым и средним метаболизмом.

Исследование уровня инсулина в крови крыс с быстрым метаболизмом показало, что он был на 54,3; 67,4 и 72,8 % ниже исходного уровня на 7, 14 и 21-е дни аллоксанового диабета соответственно (табл. 2). У средних метаболизированных животных этот показатель был ниже исходного на 41,3; 51,7 и 59,8 % соответственно срокам исследования. Наконец, содержание инсулина в крови у медленных метаболизированных животных было на 42,6; 55,1 и 62,6 % ниже исходного показателя соответственно. Результаты показывают, что при аллоксановом диабете уровень ин-

сулина в крови животных с быстрым метаболизмом значительно ниже по сравнению с показателями средних и особенно медленных метаболизированных животных.

В крови крыс с быстрым метаболизмом уровень С-пептида оказался ниже исходного уровня на 18,6; 50,3 и 58,6 % соответственно на 7, 14 и 21-е дни аллоксанового диабета (табл. 2). У средних метаболизированных животных этот показатель был ниже исходного на 10,2; 24,9 и 37,4 % соответственно дням исследования. Наконец, содержание С-пептида в крови у медленных метаболизированных животных было на 11,3; 29,0 и 41,0 % ниже исходного показателя на 7, 14 и 21-е сутки аллоксанового диабета соответственно. Результаты показали, что содержание С-пептида в крови животных с быстрым метаболизмом при аллоксановом диабете значительно ниже по сравнению с показателями животными со средним и особенно медленным метаболизмом.

На 21-й день эксперимента была изучена толерантность к глюкозе у крыс с разными фенотипами. Результаты показали, что чувствительность к инсулину у подопытных животных значительно снижена. Эта закономерность наблюдалась у крыс как с быстрым (рис. 4, а), так и со средним (рис. 4, б) и медленным (рис. 4, в) метаболизмом.

Для сравнения результатов в цифровом формате была рассчитана площадь под кривой уровня глюкозы. Результаты показали, что на 21-й день опыта площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» у животных с аллоксановым диабетом была выше на 51,1; 50,6 и 48,5 % исходного показателя у крыс с быстрым, средним и медленным метаболизмом соответственно (рис. 5).

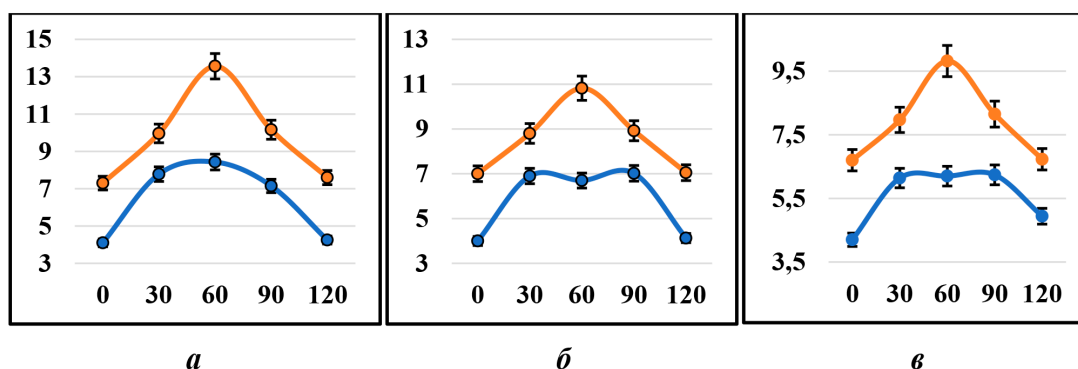


Рис. 4. Тест на толерантность к глюкозе при аллоксановом диабете у крыс с различными фенотипами по активности микросомальных оксидаз: а – крысы с быстрым метаболизмом, б – крысы со средним метаболизмом, в – крысы с медленным метаболизмом, красная кривая – животные с аллоксановым диабетом на 21-й день, синяя кривая – показатель интактных животных, ось ординат – концентрация глюкозы, ммоль/л, ось абсцисс – время, мин

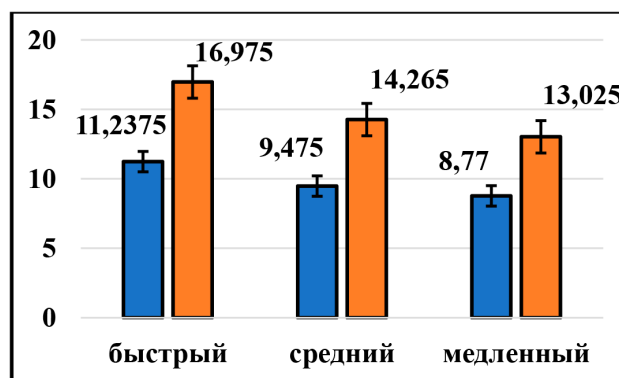


Рис. 5. Значения площадей под кривой «концентрация глюкозы – время» при аллоксановом диабете у животных с различными фенотипами по активности микросомальных оксидаз: синий столбик – исходный показатель, оранжевый столбик – 21-й день эксперимента, линия ординат – ммоль*ч/л

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что существуют определенные различия в анатомо-физиологических показателях и показателях углеводного обмена организма крыс в зависимости от интенсивности у них детоксикационной функции печени. Результаты показали, что при аллоксановом диабете крысы с быстрым метаболизмом теряют вес быстрее по сравнению с крысами со средним и особенно медленным метаболизмом, потребляя больше пищи и воды, а также у них наблюдается более сильный диурез. При аллоксановом диабете именно у этой группы крыс изменения в углеводном обмене были более выраженными, чем в других группах. При моделировании сахарного диабета введением аллоксана смертность у быстрых метаболизаторов была в 1,88 и 2,40 раза выше, чем у средних и медленных метаболизаторов соответственно. Результаты показывают, что у крыс с быстрым метаболизмом сахарный диабет протекает тяжелее, чем у крыс со средним и медленным метаболизмом.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардогов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова И.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы специализи-

рованной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. // Сахарный диабет. 2023. Спецвыпуск 2. Т. 26. С. 1–157. DOI: 10.14341/DM13042.

2. Cook D.J., Finnigan J.D., Cook K., Black G.W., Charnock S.J. Cytochromes P450: History, Classes, Catalytic Mechanism, and Industrial Application // Advances in protein chemistry and structural biology. 2016. Vol. 105. P. 105–126. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.07.003.

3. Esteves F., Rueff J., Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism – A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family // Journal of Xenobiotics. 2021. Vol. 11, Is. 3. P. 94–114. DOI: 10.3390/jox11030007.

4. Elfaki I., Mir R., Almutairi F.M., Duhier F.M.A. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2018. Vol. 19, Is. 8. P. 2057–2070. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057.

5. Gravel S., Chiasson J.L., Dallaire S., Turgeon J., Michaud V. Evaluating the impact of type 2 diabetes mellitus on CYP450 metabolic activities: protocol for a case-control pharmacokinetic study // BMJ open. 2018. Vol. 8, Is. 2. P. 1–5. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020922.

6. Janet C. Garber. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. 246 p. DOI: 10.17226/12910.

7. Барковский Е.В. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учебное пособие / Под ред. А.А. Чиркина. Минск: Высшая школа, 2013. 491 с.

8. Osasenaga Macdonald Ighodaro, Abiola Mohammed Adeosun, Oluseyi Adeboye Akinloye. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies // Medicina. 2017. Vol. 53, Is. 6. P. 365–374. DOI: 10.1016/j.medic.2018.02.001.

9. Васильева С.В., Карпенко Л.Ю., Душенина О.А. Поиск оптимальных способов забора крови у лабораторных крыс в условиях хронического опыта // Генетика и разведение животных. 2022. № 4. С. 56–60. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-4-56-60.

10. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 2. С. 109–118. DOI: 10.17816/JOWD682109-118.

УДК 577.352.465

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ТАНИНОВ ГЕКСАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ И ГЕПТАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ

¹Абдулхакова Г.В., ¹Комилов Э.Ж., ¹Асраров М.И.,
¹Эргашев Н.А., ²Махмудов Р.Р.

¹Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана
имени Мирзо Улугбека, Ташкент, e-mail: nazira.2713@mail.ru;

²Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент

Цель исследования – экспериментальное изучение терапевтического действия гидролизующихся танинов, активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также митохондриальной дисфункции при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом. В качестве дубильных веществ использовались гексагаллоилглюкоза и гептагаллоилглюкоза, выделенные из листьев *Pistacia vera* L., представителя семейства Anacardiaceae. Исследования включали подкожное введение 50% раствора четыреххлористого углерода, смешанного с оливковым маслом в соотношении 1:1, в дозе 0,5 мл/кг в сутки в течение трех дней. Опыты проводились на шести группах, а именно: группа I – интактные, группа II – токсический гепатит, группа III – токсический гепатит + гексагаллоилглюкоза (10 мг/кг), группа IV – токсический гепатит + гексагаллоилглюкоза (30 мг/кг), группа V – токсический гепатит + гептагаллоилглюкоза (10 мг/кг), группа VI – токсический гепатит + гептагаллоилглюкоза (30 мг/кг). В ходе экспериментов определяли активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также функциональные показатели митохондрий печени (состояние неспецифических Ca^{2+} -зависимых, активность аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов). При проведении фармакотерапии гексагаллоилглюкозой и гептагаллоилглюкозой отмечено снижение активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы по отношению к токсическому гепатиту. Кроме того, было показано, что танины ингибируют открытие переходной поры проницаемости в митохондриях печени крыс, отравленных четыреххлористым углеродом. В условиях интоксикации наблюдалось снижение активности АТФ-зависимых K-каналов митохондрий печени крыс, однако гексагаллоилглюкозные и гептагаллоилглюкозные танины проявили активность, приводящую к стабилизации АТФ-зависимых калиевых каналов.

Ключевые слова: танины, токсический гепатит, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, митохондрии печени, аденозинтрифосфат-зависимый калиевый канал, митохондриальная проницаемость, переходная пора

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF HEXAGALLOYL-GLUCOSE AND HEPTAGALLOYL-GLUCOSE TANNINS

¹Abdulkhakova G.V., ¹Komilov E.Zh., ¹Asrarov M.I.,
¹Ergashev N.A., ²Makhmudov R.R.

¹Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan
named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, e-mail: nazira.2713@mail.ru;

²Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The study aims to experimentally investigate the therapeutic effect of hydrolyzable tannins, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase enzyme activity, and mitochondrial dysfunction in toxic hepatitis caused by carbon tetrachloride. Hexagalloylglucose and heptagalloylglucose isolated from the leaves of *Pistacia vera* L., a representative of the Anacardiaceae family, were used as tannins. The studies included subcutaneous administration of a 50% carbon tetrachloride solution mixed with olive oil in a 1:1 ratio at a dose of 0.5 ml/kg per day for three days. The experiments were conducted on 6 groups, namely: group I – intact, group II – toxic hepatitis, group III – toxic hepatitis + hexagalloyl glucose (10 mg/kg), group IV – toxic hepatitis + hexagalloyl glucose (30 mg/kg), group V – toxic hepatitis + heptagalloyl glucose (10 mg/kg), group VI – toxic hepatitis + heptagalloyl glucose (30 mg/kg). During the experiments, the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, as well as the functional indices of liver mitochondria (the state of nonspecific Ca^{2+} -dependent pores, the activity of adenosine triphosphate-dependent potassium channels) were determined. During pharmacotherapy with hexagalloyl glucose and heptagalloyl glucose, a decrease in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase enzymes with toxic hepatitis was noted. In addition, it was shown that tannins inhibit the opening of the permeability transition pore in the liver mitochondria of rats poisoned with carbon tetrachloride. Under intoxication conditions, a decrease in the activity of ATP-dependent K-channels in the liver of rats was observed, but hexagalloyl glucose and heptagalloyl glucose tannins showed activity leading to stabilisation of ATP-dependent potassium channels.

Keywords: tanins, toxic hepatitis, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver mitochondria, adenosine triphosphate-dependent potassium channel, mitochondrial permeability, transition pore

Введение

Тетрахлорметан (CCl_4) образует гепатотоксичные метаболиты с участием фермента CYP2E1, что приводит к развитию

как острых, так и хронических заболеваний печени [1]. В последнее время для изучения гепатопротекторных свойств часто используют растительные дубильные вещества

в условиях токсического гепатита (ТГ). Показано, что среди биологически активных веществ танины обладают высокой гепатопротекторной активностью [2]. Обычно при гепатитах, особенно при ТГ, определяют и изучают количество ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови [3], поскольку повышение этих ферментов является основным признаком гепатита. В некоторых литературных источниках сообщается, что в условиях ТГ активности неспецифической Ca^{2+} -зависимой поры (mitochondrial permeability transition pore – mPTP) и АТФ-зависимого калиевого канала (миток_{АТФ}-канал) [4; 5], локализованные во внутренней мембране митохондрий печени, сильно изменяются.

Цель исследования – изучить влияние гидролизуемых танинов растения *Pistacia vera* L. на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови, а также на состояние mPTP и миток_{АТФ}-канала митохондрий печени крыс.

Материалы и методы исследования

Гексагаллоил-глюкоза (ГексаГГ) и гептагаллоил-глюкоза (ГептаГГ), которые относятся к группе гидролизуемых танинов, были выделены из листьев *Pistacia vera* L., их чистота составила более 90%.

У экспериментальных животных ТГ вызывали с использованием небольших модификаций метода Е.С. Шилкиной [6]. При этом ТГ у экспериментальных животных вызывали путем подкожного введения в брюшную полость 0,5 мл/кг раствора CCl_4 один раз в сутки в течение трех дней, а не один раз в четыре дня как у Е.С. Шилкиной. Исследования проводились в шести группах, а именно:

- группа I – интактный контроль,
- группа II – ТГ-контроль,
- группа III – ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг),
- группа IV – ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг),
- группа V – ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг)
- и группа VI – ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг).

Также проводилась фармакокоррекция ТГ у животных путем перорального введения танинов в течение восьми дней. Все процедуры, проводимые с животными, соответствуют требованиям Декларации Совета Европейского союза 86/609/ЕЕС и протокола по биоэтике Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана с № BRC/IBB-N44/2024/75-1. Лабораторные животные, использованные в исследованиях, были утилизированы службой биологической утилизации отходов.

Исследование проводили на белых беспородных крысах массой 180–200 г. Мито-

хондрии из печени крыс выделяли по методу дифференциального центрифугирования [7]. Среда выделения содержала 250 мМ сахарозу, 1 мМ ЭДТА, 10 мМ трис-НСl, pH 7,4. На первом этапе центрифугирование проводили на угловом роторе в центрифуге РС-6МЦ при скорости 1500 об/мин в течение 7–8 мин. На втором этапе центрифугирование проводили в течение 15 мин при скорости 6000 об/мин. Митохондрии суспендировали в среде выделения без ЭДТА в соотношении 10:1. Во время эксперимента суспензия митохондрий хранилась в ледяной бане. Белок определяли по методу биурета с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови определяли с помощью тест-набора Cypress Diagnostica (Бельгия) с целью оценки гепатопротекторной активности у крыс с экспериментальной моделью ТГ, получавших танины. У животных брали кровь, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 12 мин, отделяли сыворотку крови и исследовали биохимические показатели [3].

Анализ состояния mPTP проводился с помощью оценки скорости Ca^{2+} -зависимого набухания митохондрий путем регистрации светорассеяния митохондриальной суспензии при 540 нм [8]. Инкубационная среда следующая: сахароза – 200 ммоль, KH_2PO_4 – 1 ммоль, сукцинат – 5 ммоль, ЭДТА – 20 мкмоль, HEPES – 20 ммоль, трис-НСl – 20 ммоль, ротенон – 2 мкмоль, pH – 7,2 и белок митохондрий 0,3 – 0,4 мг/мл.

Активность миток_{АТФ}-канала в митохондриях измеряли по динамике изменения оптической плотности на длине волны 540 нм. Содержание белка митохондрий в среде составило 0,3–0,4 мг/мл. Инкубационная среда была следующей: 125 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 5 мМ сукцинат, 1 мМ MgCl_2 , 2,5 мМ K_2HPO_4 , 2,5 мМ KH_2PO_4 , 0,005 мМ ротенон и 0,001 мМ олигомицин, pH 7,4.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Origin 6.1 с вычислением средней арифметической величины (M), стандартной ошибки (m) и показателя достоверности (p) с использованием t-теста Стьюдента. Величину $p < 0,05$ рассматривали как показатель статистически значимых различий.

Результаты исследования и их обсуждение

Дисфункция митохондрий является одним из основных механизмов, приводящих к патологии печени.

В условиях ТГ цитохромы CYP2E1, CYPB1, CYP32, а также CYP3A превра-

щают CCl_4 в трихлорметильный радикал CCl_3^* . Этот радикал реагирует с кислородом, образуя трихлорметилпероксирадикал CCl_3OO^* , который атакует и расщепляет полиненасыщенные жирные кислоты, инициируя цепную реакцию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9]. Известно, что в условиях ТГ в организме развиваются основные патогенные механизмы, вызывающие функциональные и органические изменения в печени: воспаление, дисфункция цитохрома P450 и окислительный стресс [10]. Также было показано, что ТГ вызывает увеличение количества H_2O_2 и МДА в митохондриях, уменьшая количество глутатиона и активность Мп-СОД [11].

Известно, что при заболеваниях ТГ повышается активность ферментов АЛТ и АСТ в крови. По полученным результатам представлены экспериментальные данные по влиянию дубильных веществ ГексаГГ и ГептаГГ на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс с ТГ (таблица).

При коррекции ТГ исследуемыми танинами наблюдалось значительное снижение активностей сывороточных ферментов крови АЛТ и АСТ.

В экспериментах активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови intactных крыс (группа I) составила $32,6 \pm 1,5$ и $44,6 \pm 1,1$ ед/мл. У лабораторных животных с ТГ (группа II) активность АЛТ составила $126,2 \pm 4,7$ ед/мл, а АСТ – $142,6 \pm 4,3$ ед/мл. У животных с ТГ активность ферментов АЛТ и АСТ увеличилась в 3,9 и 3,2 раза соответственно по сравнению с intactной группой. У лабораторных животных III группы активность АЛТ в сыворотке крови составила $90,3 \pm 3$ ед/мл, что в 1,4 раза ниже, а уровень АСТ – $97,5 \pm 2,4$ ед/мл, что в 1,5 раза ниже, чем у животных II группы. В IV группе активность АЛТ составила $62,5 \pm 4$ ед/мл, то есть снизилась в 2 раза, а уровень АСТ составил $75,3 \pm 1,1$ ед/мл, снизился в 1,9 раза. В последующих экспериментах определялась

активность АЛТ и АСТ в крови V и VI групп лабораторных животных. У животных V группы активность АЛТ составила $88,4 \pm 1,6$ ед/мл, что в 1,4 раза ниже, чем в II группе, а уровень АСТ – $96,7 \pm 1,5$ ед/мл, что в 1,5 раза ниже. У животных VI группы обнаружилось, что активность АЛТ составила $55,1 \pm 1,4$ ед/мл, снизилась в 2,3 раза, а активность АСТ снизилась в 1,7 раза ($82,5 \pm 2,5$ ед/мл).

Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ, выделенные из *Pistacia vera* L., снижают активность ферментов АЛТ и АСТ в крови экспериментальных животных с ТГ.

В последующих экспериментах было изучено состояние РТР митохондрий печени крыс в условиях ТГ и фармакотерапии с танинами (рис. 1).

В условиях ТГ было обнаружено резкое увеличение проницаемости РТР в митохондриях печени. Это патологическое состояние, которое приводит к образованию АФК и усилению процесса ЛПО в мембранах митохондрий. В условиях ТГ танины ГексаГГ и ГептаГГ в дозах 10 и 30 мг/кг корректировали дисфункцию митохондрий печени. Согласно этим исследованиям, у животных III группы открытие РТР митохондрий печени ингибировалось на $9,2 \pm 1,9\%$, у животных IV группы – на $32,9 \pm 2,4\%$, у животных V группы – на $27,8 \pm 3,7\%$ и у VI группы животных – на $51,9 \pm 5,2\%$. Это свидетельствует о том, что танины ГексаГГ и ГептаГГ ингибируют открытие РТР митохондрий и корректируют нарушения митохондриальной функции в условиях ТГ.

Из результатов эксперимента можно понять, что увеличение отека митохондрий при патологических состояниях напрямую связано с переходом РТР в открытое состояние. Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ могут ингибировать проницаемость РТР в митохондриях печени в условиях ТГ, тем самым переводя мРТР в закрытое состояние.

Влияние ГексаГГ и ГептаГГ на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс в модели ТГ (Ед/мл)
(* – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

№	Группы	АЛТ (Ед/мл)	АСТ (Ед/мл)
1	I группа – intactный контроль	$32,6 \pm 1,5$	$44,6 \pm 1,1$
2	II группа – ТГ-контроль	$126,2 \pm 4,7^{***}$	$142,6 \pm 4,3^{***}$
3	III группа – ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг)	$90,3 \pm 3^{***}$	$97,5 \pm 2,4^{**}$
4	IV группа – ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг)	$62,5 \pm 4^{***}$	$75,3 \pm 1,1^{***}$
5	V группа – ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг)	$88,4 \pm 1,6^{***}$	$96,7 \pm 1,5^{**}$
6	VI группа – ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)	$55,1 \pm 1,4^{***}$	$82,5 \pm 2,5^{***}$

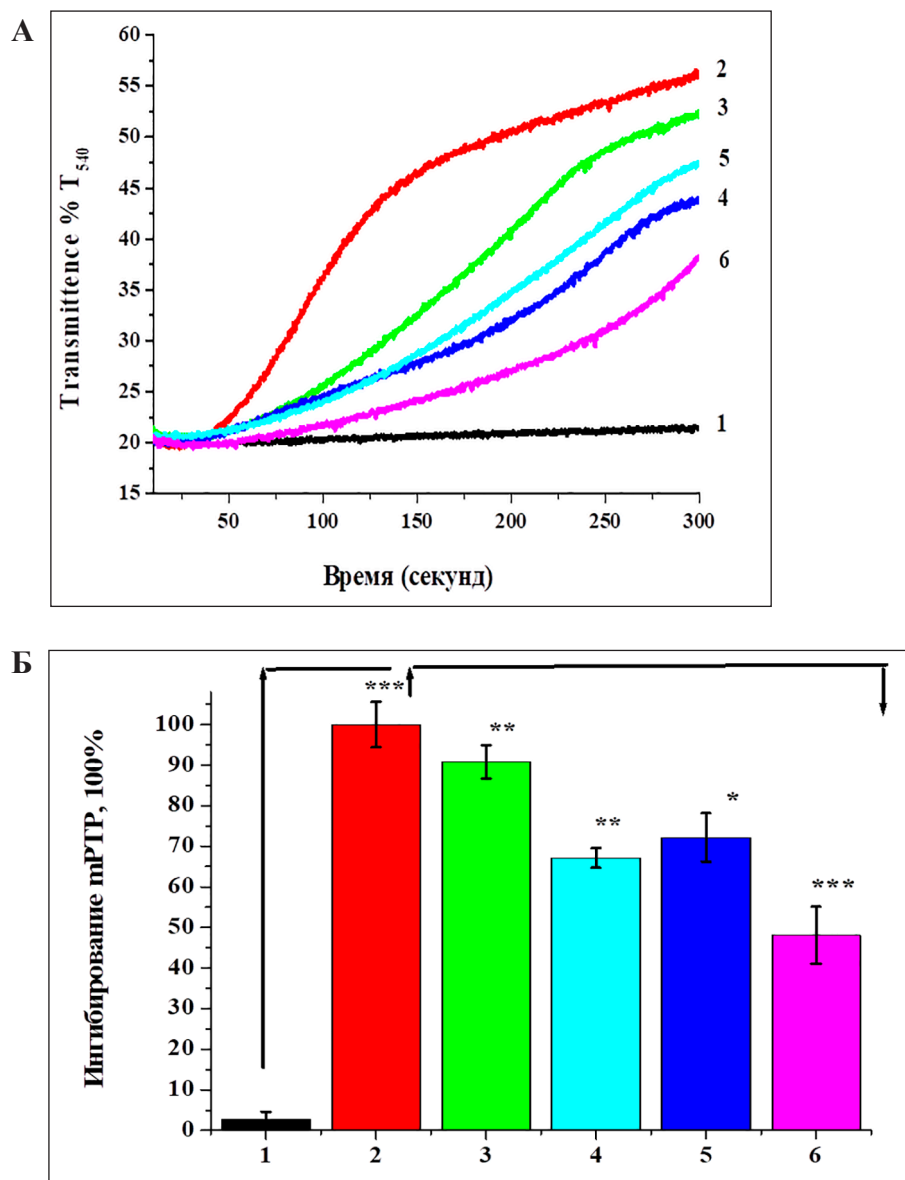


Рис. 1. Влияние танинов ГексаГГ и ГептаГГ на состояние РТР митохондрий печени при ТГ:

А – оригинальная запись; Б – статистически обработанные данные:

1) интактный контроль; 2) ТГ – контроль; 3) ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг);

4) ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг); 5) ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг); 6) ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)

(* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ оказывают стабилизирующее действие на мембрану митохондрий печени крыс при ТГ и ингибируют открытие РТР, что дает возможность использовать их в гепатопротекторных целях. Также полученные результаты, а именно коррекция нарушений проницаемости mPTP при интоксикации с CCl_4 с растительными танинами, открывают новые молекулярные аспекты создания эффективных гепатопротекторов. Потому что митохондриальная РТР

играет важную роль в физиологических и патологических процессах клеток. Проницаемость митохондрий переходит в высокопроницаемое состояние при различных патологиях, включая ТГ. При остром отравлении печени CCl_4 также развиваются некроз, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, приводящие к печеночной недостаточности [12].

В последующих экспериментах *in vivo* также была исследована активность K_{ATP} каналов в митохондриях печени (рис. 2).

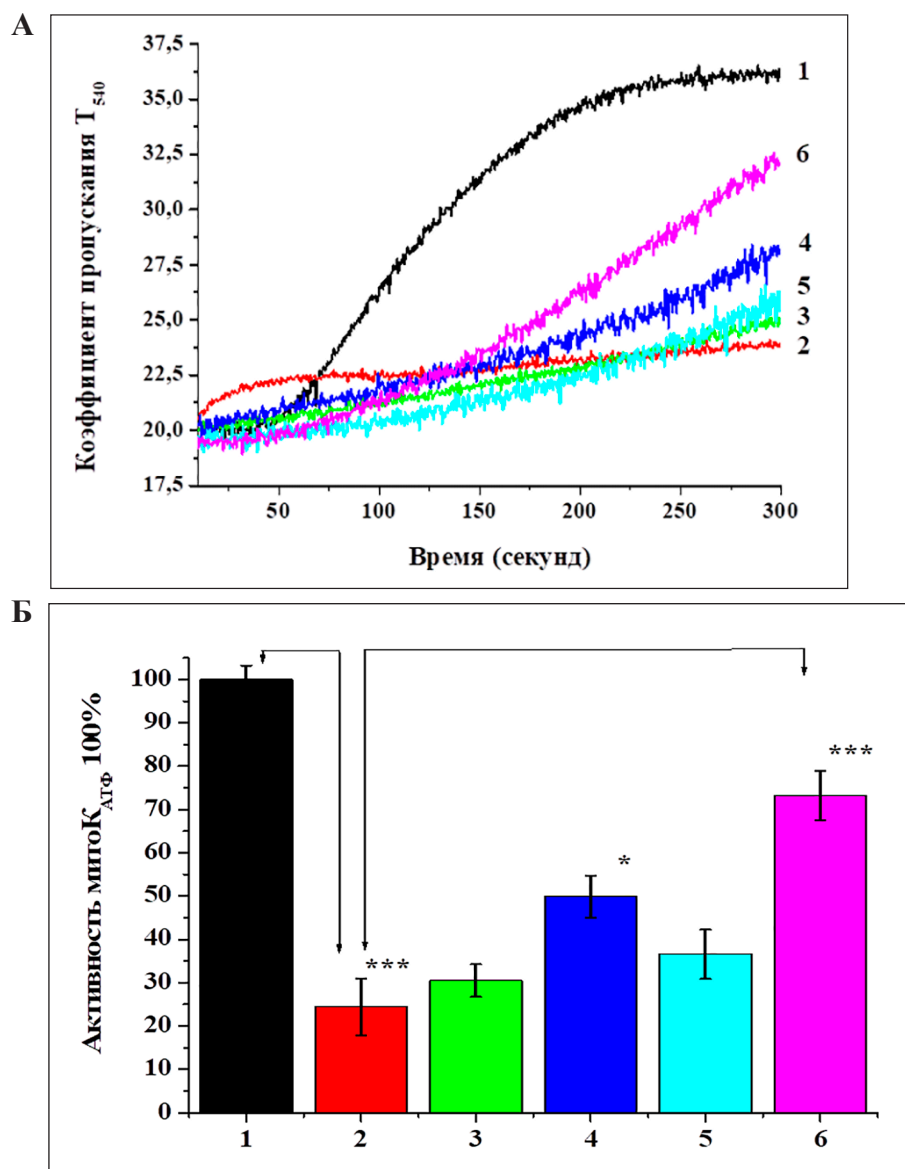


Рис. 2. Влияние ГексаГГ и ГептаГГ на миток K_{ATP} -канал митохондрий печени крыс при ТГ:

А – оригинальная запись; Б – статистически обработанные данные:

1) интактный контроль; 2) ТГ – контроль; 3) ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг);

4) ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг); 5) ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг); 6) ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)

(* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

Полученные результаты показали, что в условиях патологии (II группа) митохондрии печени крыс набухали незначительно, что свидетельствует об ингибировании активности проницаемости печени крыс в условиях интоксикации. При этом ингибирование активности проницаемости митохондрии печени составило $75,6 \pm 6,5\%$, по сравнению с животными I группы.

Проницаемость мембран митохондрий в печени крыс, получавших танины при ТГ, была выше, чем митохондрии печени крыс II группы. Так, доза 10 мг/кг танина ГексаГГ

увеличивала проницаемость на $8,1 \pm 3,7\%$, а доза 30 мг/кг – на $33,6 \pm 4,9\%$ по сравнению с крысами с ТГ. Дозы танина ГептаГГ 10 мг/кг и 30 мг/кг увеличивали проницаемость у крыс группы с ТГ на $16,3 \pm 5,7$ и $64,6 \pm 5,6\%$ соответственно. Это означает, что ГептаГГ действует на мембраны митохондрии более активно, чем ГексаГГ.

Таким образом, в результате интоксикации организма с CCl_4 лабораторных животных открываются поры перехода проницаемости митохондрий. Длительное открытие mPTP приводит к гибели клетки. Однако

имеются данные об ингибировании mPTP путем открытия митоK_{АТФ}-канала [13]. МитоK_{АТФ}-канал, расположенный во внутренней митохондриальной мембране, блокирует открытие mPTP, защищая клетку от гибели. В результате нарушение потока ионов через внешнюю и внутреннюю мембраны может привести к изменению окислительно-восстановительного состояния, мембранного потенциала и снижению биоэнергетической эффективности [14].

Заключение

После лечения ГексаГГ и ГептаГГ в дозах 10 и 30 мг/кг в условиях ТГ активность АЛТ и АСТ в крови сравнивали с показателями ТГ группы II. Согласно полученным результатам, активность АЛТ была снижена у животных VI группы, а активность АСТ – у животных IV группы, демонстрируя активность, близкую к таковой у животных I группы.

ГексаГГ и ГептаГГ при пероральном введении в дозе 30 мг/кг массы тела ингибировали переход митохондриальной проницаемости в печени крыс. Среди исследованных танинов было обнаружено, что группа VI способна стабилизировать митохондриальную мембрану.

В митохондриях печени крыс в условиях ТГ наблюдалось снижение проницаемости мембран для ионов K⁺. Однако было обнаружено, что танины ГексаГГ и ГептаГГ в дозе 30 мг/кг увеличивают проницаемость мембран митохондрий для ионов K⁺ по сравнению с группы II крыс. Среди исследованных танинов ГептаГГ в группе VI оказала наибольшее активирующее влияние на проницаемость для ионов K⁺.

Список литературы

1. Ezhilarasan D., Karthikeyan S., Najimi M., Vijayalakshmi P., Bhavani G., Rani M.J. Preclinical liver toxicity models: advantages, limitations and recommendations // *Toxicology*. 2025. Vol. 511. P. 154020. DOI: 10.1016/j.tox.2024.154020.
2. Koka S.S., Gayakwad D., Mahajan Sh., Dwivedi S., Singh A., Shidhaye S., Darwhekar G.N. An insight on mechanism of hepatoprotective herbs containing tannins // *Naturalista campano*. 2024. Vol. 28 (1). P. 2492–2505. URL: <https://museonaturalistico.it/index.php/journal/article/view/494> (дата обращения: 28.03.2025).
3. Mallayeva M.M. Certain biochemistry of blood in toxic hepatitis (ALT, AST, alkaline phosphatase and total protein amount) determination of the effect of polyphenols. *Texas Journal of Medical Science*. 2024. Vol. 33. P. 52–59. URL: <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/download/5401/4428/5208> (дата обращения: 28.03.2025).
4. Mallayeva M.M., Mustafakulov M.A. The effect of polyphenol compounds on Ca²⁺-induced mitochondrial porotage (mPTP) in toxic hepatitis // *American Journal of Applied Science and Technology*. 2024. Vol. 4 (10). P. 126–135. DOI: 10.37547/ajast/Volume04Issue10-20.
5. Belyaeva E.A. Modulators of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel affect cytotoxicity of heavy metals: action on isolated rat liver mitochondria and AS-30D ascites hepatoma cells // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023. Vol. 256. P. 114829. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114829.
6. Шилкина Е.С. Циркадные годовые ритмы функциональных показателей печени в условиях токсической нагрузки у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 7. С. 56–61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsirkadnye-godovye-ritmy-funktsionalnyh-pokazateley-pecheni-v-usloviyah-toksicheskoy-nagruzki-u-krys> (дата обращения: 30.03.2025).
7. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation // *Cancer Res*. 1951. Vol. 11. P. 1–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14792549/> (дата обращения: 20.03.2025).
8. He L., Lemasters J.J. Regulated and unregulated mitochondrial permeability transition pores: a new paradigm of pore structure and function // *FEBS Lett*. 2002. Vol. 512. P. 1–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11852041/> (дата обращения: 30.03.2025).
9. Weber L.W.D., Bol M., Stampf A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // *Crit Rev Toxicol*. 2003. Vol. 33 (2). P. 105–136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12708612/> (дата обращения: 29.03.2025).
10. Malaguarnera G., Cataudella E., Giordano M., Nunnari G., Chisari G., Malaguarnera M. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18 (22). P. 2756–2766. DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2756.
11. Zhou J., Zhang Y., Li S. и др. Dendrobium nobile Lindl. alkaloids-mediated protection against CCl₄-induced liver mitochondrial oxidative damage is dependent on the activation of Nrf2 signaling pathway // *Biomed Pharmacother*. 2020. Vol. 129. P. 110351. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110351.
12. Bala S., Calenda C.D., Catalano D. et al. Deficiency of miR-208a exacerbates CCl₄-induced acute liver injury in mice by activating cell death pathways // *Hepato Commun*. 2020. Vol. 4 (10). P. 1487–1501. DOI: 10.1002/hep4.1540.
13. Behera R., Sharma V., Grewal A.K., Kumar A. Mechanistic correlation between mitochondrial permeability transition pores and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in ischemia reperfusion // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 162. P. 114599. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114599.
14. Szabo I., Zoratti M., Biasutto L. Targeting mitochondrial ion channels for cancer therapy // *Redox Biology*. 2021. Vol. 42. P. 101846. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101846.

УДК 631.48

УЧЕТ И ОЦЕНКА СВОЙСТВ ОРОШАЕМЫХ ПЕСЧАНЫХ ПУСТЫННЫХ ПОЧВ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ (НА ПРИМЕРЕ ЖОНДОРСКОГО РАЙОНА)

Сатторова М.М.*Бухарский государственный университет, Бухара, e-mail: mahfuza.sattorova@mail.ru*

В статье рассматривается исследование, проведенное с целью оценки качества почвы орошаемых земель Жондорского района Бухарской области. В ходе исследования были определены морфологическое и химическое строение, механический состав, содержание гумуса, фосфора, калия, уровень засоленности и состав солей. Засоленность и механический состав почвы оказывают значительное влияние на её плодородие. Также были исследованы различные формы солей в почве, такие как хлориды и сульфаты, а также их количество. Результаты показали, что в большинстве участков содержание гумуса низкое, что приводит к снижению плодородия почвы. Исследования также показали важность оценки уровня засоленности почвы, так как засоленные почвы могут оказывать различное влияние в зависимости от региона, что, в свою очередь, влияет на рост растений. На основе полученных данных были разработаны рекомендации по улучшению состояния орошаемых земель, включая агро-мелиоративные мероприятия, такие как промывание почвы, внесение органических удобрений, а также очистка дренажных систем. Также подчеркивается важность учета механического состава и уровня засоленности почвы при её использовании, так как эти факторы играют ключевую роль в обеспечении высокого урожая. Кроме того, использование удобрений и промывание почвы помогут снизить засоленность и повысить её плодородие. Данное исследование создает основу для разработки стратегий по снижению засоленности и повышению плодородия почвы.

Ключевые слова: механический состав, гумус, водорастворимые соли, бонитет, засоленность, структура почвы, мелиорация, дренаж, катионы кальция и магния, водные ресурсы

ACCOUNTING AND ASSESSMENT OF THE PROPERTIES OF IRRIGATED SANDY DESERT SOILS IN THE BUKHARA REGION (ON THE EXAMPLE OF THE ZHONDOR DISTRICT)

Sattorova M.M.*Bukhara State University, Bukhara, e-mail: mahfuza.sattorova@mail.ru*

The article discusses a study conducted to assess the soil quality of irrigated lands in the Jondor district of the Bukhara region. The study identified the morphological and chemical structure, mechanical composition, humus content, phosphorus, potassium levels, salinity, and salt composition. Soil salinity and mechanical composition have a significant impact on its fertility. Various forms of salts in the soil, such as chlorides and sulfates, as well as their quantity, were also studied. The results showed that in most areas, the humus content is low, which leads to a decrease in soil fertility. The research also highlighted the importance of assessing soil salinity levels, as saline soils can have varying effects depending on the region, which, in turn, influences plant growth. Based on the obtained data, recommendations were made for improving the condition of irrigated lands, including agro-meliorative measures such as soil leaching, the introduction of organic fertilizers, and the cleaning of drainage systems. The importance of considering the mechanical composition and salinity levels of the soil when using it is also emphasized, as these factors play a key role in ensuring high yields. Furthermore, the use of fertilizers and soil leaching will help reduce salinity and improve fertility. This study forms the basis for developing strategies to reduce salinity and enhance soil fertility.

Keywords: mechanical composition, humus, water-soluble salts, bonitet, salinity, soil structure, melioration, drainage, calcium and magnesium cations, water resources

Введение

Постановлением Президента Республики Узбекистан от 10 июня 2022 года № ПП-277 «О мерах по созданию эффективной системы борьбы с деградацией земель» определены важные меры и задачи по предупреждению деградации земель в Узбекистане и ликвидации ее последствий [1; 2]. В этой связи необходимо провести глубокие фундаментальные и инновационные исследования, ориентированные на детальное изучение особенностей орошаемых земель в разных почвенно-климатических условиях страны, анализ эволюционных изменений в почвах, восстановление и улучшение их

плодородия, защиту почв и эффективное использование земельных ресурсов [3]. В данном Постановлении приведены прогнозные показатели, направленные на снижение и предотвращение процессов деградации земель в 2022-2025 годах. Среди них значится уменьшение площади засоленных земель с 1902,3 тыс. га в 2022 году до 1809 тыс. га к 2025 году. Также планируется сокращение территории с низким содержанием гумуса (менее 1%) с 2413,7 тыс. га до 1524,3 тыс. га [4]. Кроме того, предполагается расширение площади, отведенной под создание зеленых насаждений на сельскохозяйственных землях, с 5,0 тыс. га до 10,2 тыс. га [5; 6].

На протяжении многих лет в результате неправильного и неэффективного использования земельных ресурсов, особенно орошаемых почв, интенсивного их использования в сельском хозяйстве без учета особенностей свойств почв и их мелиоративных групп, нерегулярного и неконтролируемого полива, особенно на орошаемых землях, повысился уровень грунтовых вод, усилились процессы засоления и заболачивания, сложились различные деградационные условия [7; 8]. Опустынивание, эрозия и засоление почв на орошаемых землях, ухудшение плодородия, недостаток гумуса и элементов питания растений в почвах и снижение их биологической активности, уплотнение пахотных недр, техногенное и агрогенное загрязнение и другие условия представляют серьезную угрозу для сельского хозяйства [9; 10]. С 1991 года были разработаны правовые основы для эффективного и рационального использования земельных ресурсов страны, включая почвы, а также их охраны. Особое внимание уделяется организации рационального использования почв, которые имеют важное значение среди природных ресурсов, особенно в сельскохозяйственных угодьях. Важнейшими задачами правительства стали защита почв, улучшение их мелиоративно-экологического состояния, сохранение и повышение плодородия [11; 12].

Цель исследования. Исследование направлено на комплексный анализ процессов и изменений, происходящих на орошаемых почвах Республики Узбекистан, с целью улучшения их экологического состояния, сохранения природных ресурсов и повышения плодородия почв, включая выявление особенностей песчаных пустынных почв, характерных для различных почвенно-климатических зон, с акцентом на Бухарский оазис, анализ эволюционных изменений и деградационных процессов этих почв, а также разработку методов защиты от засоления и деградации с целью эффективного управления земельными ресурсами и устойчивого агропроизводства.

Материалы и методы исследования

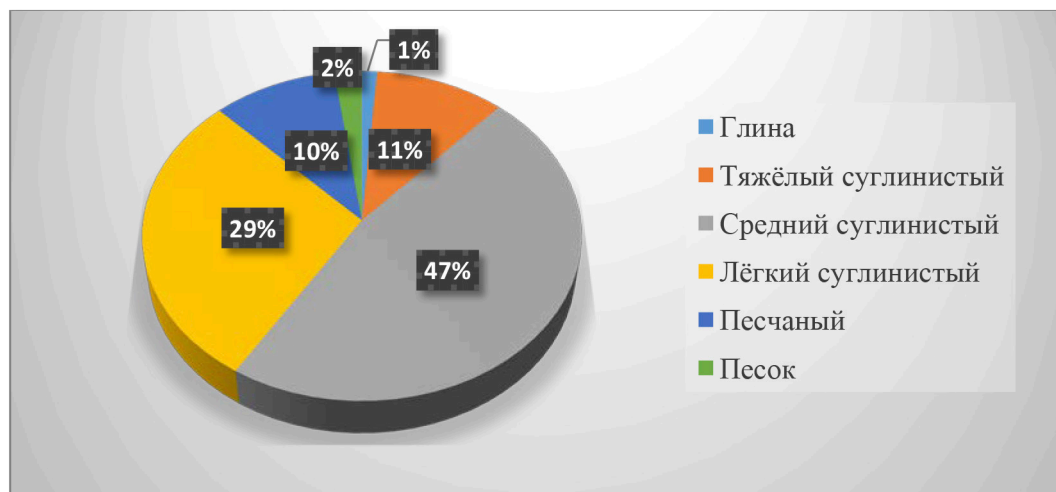
Исследования проводились в подготовительных, полевых, лабораторных и камерных условиях по общепринятым в почвоведении стандартным методам, в исследовании использовались химико-аналитические методы; математико-статистический анализ полученных данных с помощью программы Microsoft Excel рассчитывали на основе метода дисперсии с использованием [13]. С целью изучения эффективно-

сти использования информационных технологий при оценке качества почв определялись затраты времени на исследование каждого участка и массива. Эти данные получены на основе математико-статистического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическое строение, другие отличительные признаки почвенных разрезов, взятых с территории Жондорского района Бухарской области, были зафиксированы в полевой книге, а из основных разрезов были взяты образцы почвы для химического анализа. По всем полученным данным анализа, необходимым для определения качественной оценки почв (бонитета баллов): механический состав почв, содержание гумуса (перегноя), подвижного фосфора, обменного калия и водорастворимых солей, степень засоленности, типы, глубина залегания гипсовых и каменно-гравийных слоев, количественные показатели, степень выщелачивания и уплотнения и другие данные были обобщены путем сравнительного анализа [13]. При качественной оценке орошаемых почв учитывают механический состав, степень и типы засоления, каменистость, гипсованность, эрозионные процессы, выщелачивание, содержание гумуса, питательных элементов и ряд других свойств, а также оценивают (проводят) почвы по 100-балльной замкнутой шкале. Разделение почв на агропроизводственные (кадастровые) группы – плохие, средние, низкие, средние, хорошие и очень хорошие земли (классы) – позволяет, прежде всего, вести сельскохозяйственное производство научно обоснованным способом, правильно подбирать агротехнические и мелиоративные мероприятия [14; 15]. При оценке почв оценивают в 100 баллов орошаемые почвы, обладающие лучшими, благоприятными свойствами, высокой продуктивностью (плодородием), при расчете бонитетных баллов применяют понижающие коэффициенты в случае отступления от оптимальных показателей.

Наибольшее распространение на территории района имеют луговые почвы свежееорошаемого типа, по механическому составу преимущественно легкие, тяжелые, средние суглинки, супесчаные, песчаные и частично глинистые [16]. По механическому составу из указанных почв 347,3 га относятся к глинистым, 2953,4 га – к тяжелосуглинистым, 13304,7 га – к среднесуглинистым, 8128,5 га – к легкосуглинистым, 2830,3 га – к суглинистым и 626,9 га – к песчаным. На рисунке показан механический состав почв (рисунок).



*Механический состав орошаемых почв Жондорского района Бухарской области [16]
в расчете на гектар*

Основная шкала строится по генетической группе и механическому составу почв, так как свойства почв тесно связаны с процессами их возникновения и развития, а также с механическим составом. В зависимости от их количества и качества к значимым с агрономической точки зрения свойствам относятся коэффициенты бонитировки, которые используются при оценке уровня плодородия почв. Процессы, протекающие в почвах в условиях орошаемого земледелия, в том числе в Бухарской области, изменчивы, многие свойства почвы меняются за короткий промежуток времени и остаются неустойчивыми. В связи с этим при выборе места для оценки учитываются такие свойства почвы, которые менее изменчивы и тесно связаны с урожайностью сельскохозяйственных культур. В условиях орошаемого земледелия Бухарской области такой особенностью почвы является ее механический состав и степень засоления. Механический состав почвы – это свойство почвы, унаследованное от ее родительского вида. Вместе с тем эти свойства во многом определяют плодородие изучаемой почвы. При характеристике плодородия почв одним из основных показателей в Бухарской области является ее механический состав и степень засоления. При этом водо-воздушная проницаемость на таких почвах плохая. Напротив, легкие почвы имеют низкий запас питательных веществ и водно-солевых ресурсов, характеризуются фильтрационной способностью и низким уровнем процесса аэрации.

Почвы, распространенные на территории Жондорского района, распространены

в зоне субтропических пустынь Среднеазиатской провинции, сведения о содержании в них гумуса, подвижного фосфора и обменного калия приведены в таблице.

Агрохимические исследования, проведенные на территории Жондорского района, свидетельствуют о крайне низкой обеспеченности почв органическим веществом. Установлено, что значительная часть обследованных земель (88,3%, что соответствует 24 899,1 га) характеризуется очень низким содержанием гумуса – менее 1%. Ещё 11,7% площади (3 292,0 га) имеют низкое содержание гумуса на уровне 1,1–2,0%. Такая агрохимическая характеристика указывает на деградацию почвенного покрова и снижение его плодородия, что влечёт за собой необходимость внедрения рациональных систем удобрения, включая применение как традиционных, так и альтернативных (местных и нетрадиционных) органических и органоминеральных удобрений.

Засоленные почвы классифицируются по типу (по качеству содержания солей) в основном по анионам. По степени засоления почвы делятся на группы: слабые, средние, сильные и очень сильные. Эти уровни определяются средним количеством солей: в засоленных почвах – в слое 0-30 см, в сильно засоленных и очень сильно засоленных почвах – в более глубоком слое с максимальным накоплением солей. При оценке уровня засоления по одному показателю почва относится к средnezасоленным, а по сухому остатку – к слабозасоленным.

В таких случаях степень засоления почвы определяется по основному показателю данного вида засоления.

Количество гумуса и питательных веществ в орошаемых почвах,
распределенных на территории Жондорского района Бухарской области

Срез №	Глубина слоя, см	Гумус, %	P ₂ O ₅ mg/kg	K ₂ O mg/kg	Срез №	Глубина слоя, см	Гумус %	P ₂ O ₅ mg/kg	K ₂ O mg/kg
Массив «Бухара»									
Дельта реки Зарафшан, сложенная аллювиальными отложениями									
Орошаемые луговые пустынные почвы									
1	0-23	0,802	13,8	209	105	0-26	0,515	9,6	182
	23-46	0,698	9,0	185		26-53	0,391	7,0	170
	46-77	0,729	8,0	170		53-88	0,363	6,1	149
	77-123	0,550	6,1	161		88-125	0,303	4,8	132
Массив «Ибн Сина»									
Каракумская равнина, сложенная древними четвертичными отложениями									
Орошаемые луговые бесплодные почвы									
2	0-31	0,690	19,8	182	60	0-31	1,054	12,8	154
	31-52	0,725	9,0	170		31-84	1,007	11,5	139
	52-127	0,579	7,7	134		84-115	0,541	7,7	121
	127-154	0,530	4,1	127		115-157	0,449	6,7	103

Определение засоленности хлоридно-сульфатных и сульфатных почв более затруднено, так как связано с колебаниями содержания гипса в этих почвах. Отделение гипса влияет на общий сухой остаток, а также на концентрацию ионов SO₄. В таблице «Общее содержание солей» сначала указано минимальное количество гипса для описания этих почв, которое минимально переходит в водный раствор, а в скобках указано максимальное количество. Учитывая сложность определения степени засоленности почв по приведенным выше классификациям, ее определяют по количеству токсичных ионов SO₄ и Cl, а также по общему количеству токсичных солей. Чтобы найти общее количество токсичных солей, нужно перевести количество Cl в мг-эквиваленте и умножить на коэффициент 0,006, токсичное количество SO₄ в мг-эквиваленте умножается на коэффициент 0,077, затем результаты суммируются.

Результаты химического анализа различных изученных почв, состав, количество и качество солей в них были представлены в картограмме засоленности почв, составленной для хозяйства, и соответствующей экспликации с точными данными. Уровень засоленности почв определялся в основном количеством содержащихся в них хлорид-ионов, сульфат-ионов и сухого вещества. На большей части территории хозяйства тип засоленности – хлоридно-сульфатный. В почвах легкого механического состава тип засоленности хлоридно-сульфатный, в почвах тяжелого механического со-

става тип засоленности сульфатно-хлоридный и хлоридно-сульфатный. Основным источником засоленности сельскохозяйственных угодий являются грунтовые воды различной степени минерализации. Их испарение в жаркие дни приводит к образованию на орошаемых землях солончаков различной формы. Хотя общая площадь засоленности существенно не изменилась, произошли некоторые изменения в уровнях засоленности. Этот сток обусловлен накоплением растворимых солей в орошаемых почвах и их вымыванием. Поэтому это приводит к проведению работ по промывке солей в хозяйстве и замене сельскохозяйственных культур или внедрению других видов севооборота.

Оценка почв представляет собой сравнительную оценку качества почв и их естественного плодородия с учетом свойств и характеристик почв, во многом связанных с урожайностью сельскохозяйственных культур, а результаты выражаются в баллах [17].

Приведены сведения о гумусном состоянии аллювиальных луговых почв Бухарского оазиса и влиянии на него различных уровней засоленности и его типов. По мере увеличения количества водорастворимых солей в почве активность процессов гумификации снижается. Это особенно заметно на содовых и хлоридных засоленных и солончатых почвах. Это связано не только со снижением активности микроорганизмов, участвующих в процессе гумификации, но и с уменьшением накопления органических остатков в засоленных почвах. Следует

отметить, что данные агрономелиоративные мероприятия не учитывали последовательное строение почвенного разреза из слоев с различным механическим составом. Потому что, хотя механический состав верхних слоев почв одинаков, нижние части почвенного разреза состоят из средних или тяжелых песчаных частиц. Растворимым солям трудно выйти из почвенного профиля таких почв, и поэтому выщелачивание солей неэффективно. Для вымывания солей из таких почв скорость промывки солей следует увеличить на 25–30%. Если работы по промывке солей проводить в первой декаде ноября, то почва и поливная вода не успеют сильно остыть. Именно в этот период растворение солей в почве наблюдается значительно лучше, и создаются благоприятные условия для их стока из почвенного профиля в дрены. При недостатке поливной воды осенью промывку песчаных и песчано-солонцеватых почв целесообразно проводить также весной – в марте.

Проведенные исследования показали, что коэффициент использования сельскохозяйственных угодий в отдельных частях хозяйства достаточно низкий, так как часть орошаемых земель хозяйства расположена на равнине, а на некоторых полях, где отток стоковых вод значительно замедлен, их осушение не осуществляется в соответствии с требованиями. Поэтому необходимо обеспечить осушение коллекторов, канав и водостоков на этих территориях и полях. Для этого необходимо очистить дренажные системы, довести их дренаж и глубину до требуемого уровня, провести агрономелиоративные работы. Целью промывки почвы является выщелачивание солей из определенного почвенного профиля на участках полей с различной степенью засоленности и удаление их с орошаемых площадей. Изменение состава поглощающего комплекса засоленных почв и увеличение в нем доли катионов натрия и магния связано с ветровой миграцией солей со стороны Аральского моря. При промывании необходимо учитывать не только механический состав почвы и степень ее засоления, но также тип и химию засоления.

Заключение

Почвы, исследованные на территории Жондорского района Бухарской области, в основном состоят из легких и среднесуглинистых типов почвы. Эти почвы включают песчаные, глинистые и гравийные слои, а также присутствуют гипсовые и каменные слои. Структура почвы оказывает значительное влияние на процессы орошения и развитие растений.

Большинство исследованных почв имеет различные степени засоленности, включая слабозасоленные, средnezасоленные, сильно засоленные и очень сильно засоленные почвы. Засоленность почвы требует применения гидрометрического и гидравлического контроля, а также ограничивает способность почвы удерживать и эффективно использовать питательные вещества.

Количество гумуса (органических веществ) и питательных элементов (фосфор, калий и другие) в почвах определяет их качество и пригодность для сельского хозяйства. В исследуемом районе почвы с содержанием гумуса менее 1% требуют специальных мероприятий для их восстановления и улучшения.

Для снижения степени засоленности и улучшения качества почвы необходимо проводить мелиоративные работы, такие как промывание солончаков и оптимизация дренажных систем. Улучшение гидроэнергетического и гидравлического состояния почвы способствует более эффективному использованию водных ресурсов и повышению продуктивности сельскохозяйственных культур.

Эффективная работа ирригационных систем и сохранение экологического баланса имеют важное значение для повышения плодородия почвы. Использование чистой воды для орошения, а также применение соответствующих удобрений для растений способствует получению высоких урожаев в сельском хозяйстве.

Список литературы

1. Постановление Президента Республики Узбекистан от 10 июня 2022 года № ПП-277 URL: <https://lex.uz/en/docs/6058690> (дата обращения: 15.03.2025).
2. Абдирахимов Н.А., Калдыбаев С., Мамбетова Л.М. Оценка деградированных пастбищ бурых почв полупустынной зоны Казахстана // Почвоведение и агрохимия. 2020. № 4. С. 36–48.
3. Аюшева Е.Ч., Джапова Р.Р. Видовой состав и продуктивность фитоценозов, улучшенных путем фитомелиорации на бурых полупустынных почвах Калмыкии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14. № 1 (5). С. 1187–1190.
4. Каршибоев Х.Ш., Бобомуродов Ш.М., Баходиров З.А. Механический состав орошаемых болотно-луговых и луговых почв Бухарского оазиса // Научное обозрение. Биологические науки. 2024. № 1. С. 36–40.
5. Акимов В.В., Макенова С.К. Оценка современного состояния пастбищных угодий на основе анализа спутниковых данных // Вестник науки. 2021. № 2 (109). С. 3–19.
6. Артикова Х.Т., Юнусов Р., Истамова М. Описание орошаемых песчано-пустынных почв. Проблемы и научные решения в повышении плодородия почвы, ее сохранении, защите и восстановлении. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции. Бухара, 2018. С. 251–252.
7. Козиев Р.К., Абдурахманов Н.Ю. Эволюция и плодородие орошаемых почв. Ташкент: Навруз, 2015. 127 с.

8. Махкамова Д.Ю., Абдужалилова О.Х. Засоленность почв пустынной зоны, сизотовые воды и качественный состав // Вестник Хорезмской академии Мамуна. 2021. XIV. № 5. С. 129-133.
9. Маштыков К.В. Изменения пастбищной растительности пустынной зоны Республики Калмыкия // Вестник института. 2018. № 2 (37). С. 22-29. DOI: 10.24411/2071-7830-2018-10016.
10. Маштыков К.В. Сравнительная характеристика видового состава пастбищных фитоценозов пустынной зоны // Вестник института. 2021. № 1 (42). С. 36-44. DOI: 10.24412/2071-7830-2021-142-36-44.
11. Юлдашев Г., Исагалиев М. Влияние сбросных коллекторно-дренажных вод на агрогеохимические и экомелиоративные свойства луговых почв пустынной зоны // Известия РАН. Серия биологическая. 2016. № 3. С. 233–243.
12. Nabiyeva G.M., Nurgaliev N.A. Soil Erosion in Desert Region and Its Impact on Meliorative Condition // Biogeosystem Technique. 2024. № 11(1). P. 3-13. DOI: 10.13187/bgt.2024.3.
13. Namozov N., Tursinbayev T., Yuldoshev I., Yuldasheva S. Microflora of degraded desert-sandy soils in the case of Uzbekistan // Web of Conferences. 2021. P. 1-5. DOI: 10.1051/e3sconf/202124402007.
14. Турдалиев Ж.М., Ахмедов А.У., Санакулов С.Ф., Гелдиев О.А., Турдимуродов Д., Бурханова Н.Х. Описание и современное состояние орошаемых почв Жондорского района // Научное обозрение. Биологические науки. 2022. № 4. С. 50-55.
15. Sanakulov S., Turdaliev J., Bakhodirov Z., Sodikova G. Evaluation of fertility of irrigated soils in Uzbekistan // Web of Conferences. 2023. № 421. P. 01002, DOI: 10.1051/e3sconf/202342101002.
16. Сатторова М.М. Механический состав орошаемых песчаных пустынных почв, распространенных в Джандорском районе Бухарской области // Universum: химия и биология. 2024. № 5(119). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/17358> (дата обращения: 25.03.2025).
17. Собитов У.Т. Изменение площадей основных групп почв и степи их засоления под влиянием орошения и эволюционных преобразований // Тенденции развития науки и образования. 2018. № 35-4. С. 17-20.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.29

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
МЕТИЛИРОВАНИЯ И ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ****Касап Е.Ю., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Гришин Д.В.***ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Москва, e-mail: oparfenova22@gmail.com*

Совокупность метильных меток в геноме, иначе называемая метиломом, контролирует практически все генетические события, в том числе и такие, как транскрипция, репликация, рекомбинация, транспозиция, репарация, тканеспецифичная и моноаллельная экспрессия, защита от вирусного генетического материала. Это актуализирует периодический мониторинг исследований и систематизацию информации, касающейся определенных аспектов метилирования. По этой причине целью исследования явился научный обзор и анализ молекулярно-генетических характеристик, а также выявление современных научно-практических тенденций в области изучения различных форм метилирования и деметилирования нуклеиновых кислот. В итоговый обзор были включены статьи на русском и английском языках. Поиск тематической научной литературы на русском языке проводился в Научной электронной библиотеке elibrary.ru. Для отбора зарубежной научной литературы на английском языке проводили поиск по ключевым словам в международных библиографических базах Web of Science, Scopus и PubMed за период с 1990 по 2025 г. В результате становится очевидным, что метилирование является, пожалуй, главным эпигенетическим фактором, способным модулировать прочие биохимические модификации, носить перманентный характер и иметь значение не только на уровне онтогенеза, но и в рамках филогенеза, порой играя роль одного из факторов видообразования. При этом можно сделать вывод о том, что более глубокое исследование эпигенетических механизмов, таких как метилирование азотистых оснований цитозина и аденина в кодирующих и интактных участках генома, позволяет дать альтернативное объяснение особенностям развития целого ряда патофизиологических процессов, обнаруживающих наследуемый компонент, не проявляющий четкого менделевского паттерна наследования.

Ключевые слова: поддерживающее метилирование, спонтанное метилирование, метилтрансферазная активность, деметилирование, биохимические основы, биомедицинское значение

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122022800499-5).

**BIOLOGICAL ROLE AND PRACTICAL ASPECTS
OF DIFFERENT TYPES OF DEOXYRIBONUCLEIC
ACID METHYLATION AND DEMETHYLATION****Kasap E.Yu., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Grishin D.V.***Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, e-mail: oparfenova22@gmail.com*

The set of methyl tags in the genome, otherwise called methylome, controls almost all genetic events, including such as transcription, replication, recombination, transposition, repair, tissue-specific and monoallelic expression, and protection from the viral genetic material. This actualizes the periodic monitoring of studies and the systematization of information related to certain aspects of methylation. The purpose of the study was a scientific review and analysis of molecular-genetic characteristics, as well as to identify current scientific-practical trends in the study of various forms of methylation and demethylation of nucleic acids. The final review included articles in Russian and English. The search for thematic scientific literature in Russian was conducted in the "Scientific Electronic Library elibrary.ru". To select foreign scientific literature in English, a keyword search was conducted in the international bibliographic databases Web of Science, Scopus and PubMed for the period from 1990 to 2025. It becomes obvious that methylation is perhaps the main epigenetic factor capable of modulating other biochemical modifications, being permanent and important not only at the level of ontogenesis, but also within the framework of phylogenesis, sometimes playing the role of one of the factors of speciation. It can be concluded that a deeper study of epigenetic mechanisms, such as the methylation of the nitrogenous bases cytosine and adenine in coding and intact regions of the genome, allows us to provide an alternative explanation for the development of a number of pathophysiological processes that reveal an inherited component that does not exhibit a clear Mendelian inheritance pattern.

Keywords: maintaining DNA methylation, *de novo* DNA methylation, methyltransferase activity, demethylation, biochemical background, biomedical significance

The work was carried out within the framework of the program of fundamental scientific research in the Russian Federation for the long-term period (2021–2030) (No. 122022800499-5).

Введение

У разных групп организмов основной мишенью для метилирования является цитозин, доля модификации которого варьирует от 3 до 30%. Между тем до 3% аденина в геномах представителей разных таксономических рангов могут также подвергаться подобному преобразованию. Таким образом, очевидно, что клетки эукариот и прокариот имеют по меньшей мере две системы ферментативного метилирования нуклеиновых кислот (аденин- и цитозинспецифическую) и специальные механизмы, регулирующие функции генов через комбинаторную логику подобных модификаций генома [1]. В основе подобных механизмов лежит влияние на конформацию хроматина и экспрессию генов за счет изменения эффективности узнавания соответствующих последовательностей дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) ферментами нуклеинового обмена, гистонподобными белками и различными факторами транскрипции.

Метилирование может происходить как в смысловых, так и в некодирующих участках генома и характеризовать совершенно различные процессы. К смысловым относятся участки, несущие информацию о последовательности аминокислот структурно-функциональных белков организма (экзоны генов), в то время как некодирующими можно назвать цис- и трансрегуляторные элементы, интроны, ретротранспозоны, вирусные элементы, псевдогены, теломеры, тандемные повторы и т.п. Однако некодирующие участки также очень разнородны, поскольку среди них имеются как последовательности, непосредственно влияющие на процессы транскрипции и трансляции, так и интактные области так называемой «мусорной» ДНК.

Цель исследования – анализ современного взгляда на молекулярно-генетические характеристики и выявление актуальных научно-практических тенденций в области изучения процессов метилирования и деметилирования наследственного материала.

Задачи исследования: анализ современных взглядов на биохимические основы процесса метилирования и деметилирования нуклеиновых кислот, включающие формы метилтрансфераз и их субстратную специфичность, изучение информации, касающейся поддерживающей и спонтанной форм метилирования, определение общепризнанного и биомедицинского значения разных вариантов метилирования и деметилирования генов и их промоторных регионов.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплекс обширных теоретических исследований. С сентября 2024 г. по апрель 2025 г. проводился поиск и анализ научно-практической литературы по исследуемой теме. Всего для работы над статьей на цифровых международных и отечественных платформах (Научная электронная библиотека eLibrary.ru, PubMed, Web of Science, Scopus и др.) изучено и проанализировано, охватывая период с 1990 по 2025 г., более 460 научных трудов, из которых 50 наиболее актуальных и информативных были использованы в настоящей работе.

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические основы метилирования нуклеиновых кислот

Метилирование ДНК представляет собой обратимую ковалентную реакцию ферментативного переноса метильной группы с донора S-аденозил-L-метионина на акцепторы: C-5 или N-4 положения цитозина и N-6 положение аденина (рис. 1). Процесс катализируется сложными ферментами, известными как ДНК-метилтрансферазы или ДНК-метилазы (DNA MTase, DNMT) [2, 3].

В противовес метилазам действуют ферменты, называемые деметилазами. К основным участникам элиминирования метильной группы относятся белки семейства ТЕТ-диоксигеназ (Ten-Eleven-Translocation), превращающие 5-метилцитозин (5mC) в 5-гидроксиметилцитозин (5hmC), за счет добавления гидроксила по пятому положению пиримидинового кольца. Замена окисленных производных 5hmC на обычный цитозин происходит при участии фермента тимин-ДНК-гликозилазы (TDG). Наиболее часто 5hmC и его окисленные производные, как промежуточные стадии деметилирования, возникают у вирусов, в клетках некоторых структур мозга и в эмбриональных клетках позвоночных [4, 5]. В аналогичных реакциях деметилирования N6-метиладенина (6mA) участвуют ферменты ДНК-метиладениндеметилазы (DMAD), ортологичные семейству ТЕТ [6].

По отношению к субстрату ДНК-метилазы могут быть разделены на три группы:

- Dam (EC 2.1.1.72) – специфичные к N6-положению аденина;
- N4-Dcm (EC 2.1.1.113) – специфичные к N4-положению цитозина;
- C5-Dcm (EC 2.1.1.37) – специфичные к C5-положению цитозина.

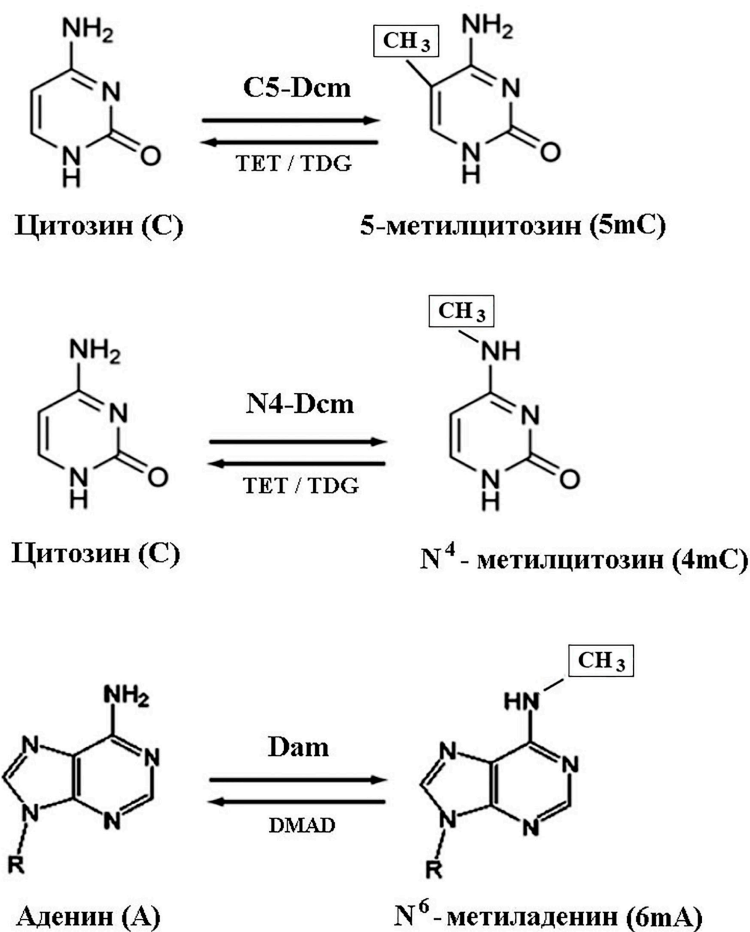


Рис. 1. Варианты метилирования ДНК, распространенные в живой природе
Источник: составлено авторами

Справедливости ради, первые две группы нельзя назвать классическими метилазами. В большей степени они могут быть отнесены к ферментам системы рестрикции-модификации, проявляющим сопутствующую метилтрансферазную активность.

Активность метилтрансфераз в клетках прокариот и эукариот, как и в клетках зрелых, эмбриональных и малигнизированных тканей может существенным образом отличаться. Метилирование при этом редко носит спонтанный, ненаправленный характер. Например, Dam, с высокой степенью специфичности, узнают аденин в последовательностях 5'-GpApUpC-3', 5'-GpGpApU-3' и 5'-UpRpUpApY-3' (R = A/G; Y = C/U; p – фосфат) [7, 8] и способны к метилированию *de novo*, в то время как ферменты Dcm обычно метилируют цитозин в совокупностях нуклеотидов 5'-CpG-3' и 5'-CpNpG-3' (где N – любой нуклеотид) в поддерживающем режиме, от одного клеточного деления к другому. Хотя в целом ряде случаев такие

гомологи Dcm, как DNMT1 и DNMT3A, демонстрируют способность к эффективному переносу метильных групп *de novo* [9]. Следует также отметить, что у растений описаны случаи, когда Dcm метилировали цитозин в нехарактерных динуклеотидах 5'-CpC-3', 5'-CpT-3' и 5'-CpA-3'. Вопрос о присутствии подобного варианта метилирования у человека и животных долгое время относился к разряду контroversий. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что такой тип метилирования встречается в нейронах и эмбриональных стволовых клетках млекопитающих, участвуя в дифференцировке плюрипотентных клеток и синаптогенезе [10].

До недавнего времени, считалось, что Dam и N4-Dcm – метилазы характерны только для прокариот, в то время как C5-Dcm-аналоги встречаются преимущественно в ядерных клетках. Но данные последних лет показали, что метилазы группы Dam присутствуют и у эукариот [7, 8].

По последним данным, 70% всех сайтов CpG в ДНК соматических клеток млекопитающих метилированы. Стоит отметить, что здесь речь идет о постнатальном периоде развития. В период же эмбриогенеза эти цифры существенно отличаются. К постоянно высокометилованным последовательностям у взрослого организма можно отнести мобильные генетические элементы, сателлитную ДНК, межгенные участки и первые экзоны определенных генов.

Подавляющее большинство CpG-динуклеотидов распределено по геному в виде одиночных динуклеотидов, оставшаяся же часть формирует особые зоны скопления – CpG-островки.

В геномах эукариот встречаются скопления CpG, уровень метилирования которых значительно ниже и не столь стабилен, чем в геноме в целом. Установлено, что такие группы CpG, или островки, находятся в промоторных зонах более чем 60% генов. CpG-островком в широком смысле называется участок ДНК длиной более 200 п.о. (пар оснований) с содержанием $(C + G) \geq 50\%$ и соотношением наблюдаемого числа CpG к произведению C и G на уровне более 0,6. CpG-островки обычно находятся в промоторной области и в первом экзоне белок-кодирующих генов млекопитающих, включая все гены домашнего хозяйства (англ. – housekeeping) и часть тканеспецифичных генов. Установлено, что в геноме человека присутствует более 45 тыс. CpG-островков [11]. Между тем одиночные динуклеотиды CpG, рассеянные по всему геному, также могут периодически метилироваться. В результате, если, в качестве примера, взять соматические клетки млекопитающих, то становится очевидно, что около 75% всех CpG в них метилированы [12].

Сайленсинг участка генома при гиперметилировании в большинстве случаев обеспечивается не только метильным кэпом, но и метилцитозин-связывающими белками, которые способны сорбироваться на метилированных CpG-динуклеотидах. Такие белок-нуклеотидные комплексы привлекают деацетилазу гистонов (HDAC) и многочисленные факторы, участвующие в ремоделировании хроматина.

Пожалуй, наиболее перспективным предметом для исследований представляется метилирование и деметилирование цис-/трансрегуляторных элементов генов, определяющее непосредственное регулирование функционального статуса гена и уровня экспрессии кодируемого им продукта без изменения в кодирующей последовательности.

Общебиологическое значение метилирования ДНК

Как уже отмечалось, нормальное физиологическое метилирование может быть условно разделено на два базовых варианта:

- поддерживающее метилирование,
- спонтанное (*de novo*) метилирование.

Первый вариант в некотором роде обуславливает «эпигенетическую наследственность», то есть сохранение уже имеющегося эпигенотипа или, иначе, наследуемого паттерна метилирования. Данный рисунок, по сути, ответственен за видоспецифический пейзаж включенных и исключенных генов. Именно его нарушение может приводить к возникновению онкологических заболеваний, нечувствительности к тем или иным гормонам и биомедиаторам, развитию артефактных рудиментов и атаксизмов и т.п.

Второй вариант, или спонтанное метилирование, обеспечивает «эпигенетическую изменчивость». Иначе говоря, уровень метилирования CpG в геноме имеет не только большое значение в сфере регулирования экспрессии генов, но также огромное эволюционное значение, поскольку оно увеличивает частоту спонтанных мутаций. Это связано с тем, что метилированный цитозин способен к дезаминированию с образованием остатков тимина (рис. 2). Динуклеотиды CpG в ряду поколений претерпевают транзицию в динуклеотиды TpG, что подтверждается недостаточной представленностью CpG в геномах эволюционно более поздних видов [13]. Устойчивая транзиция по охарактеризованному выше принципу, по всей видимости, происходит лишь в экстремальных условиях.

Известно, что дезаминирование неметилированного цитозина с образованием урацила часто встречается в ДНК погибающих клеток. Прижизненное же дезаминирование внеостровкового 5-метилцитозина связывают с работой цинкзависимых цитидиндеаминаз класса APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) (рис. 2) (подробнее см. в разделе «Метилирование и инфекционный процесс»). Такие изменения происходят через стадии образования 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) и 5-гидроксиметилурацила (5hmU) и могут завершиться появлением апириимидинового сайта (АП, AP), то есть участка в нуклеотидной последовательности, в котором прервана связь между остатком дезоксирибозы и пиримидиновым основанием, в то время как сахарофосфатный остов полностью сохранен.

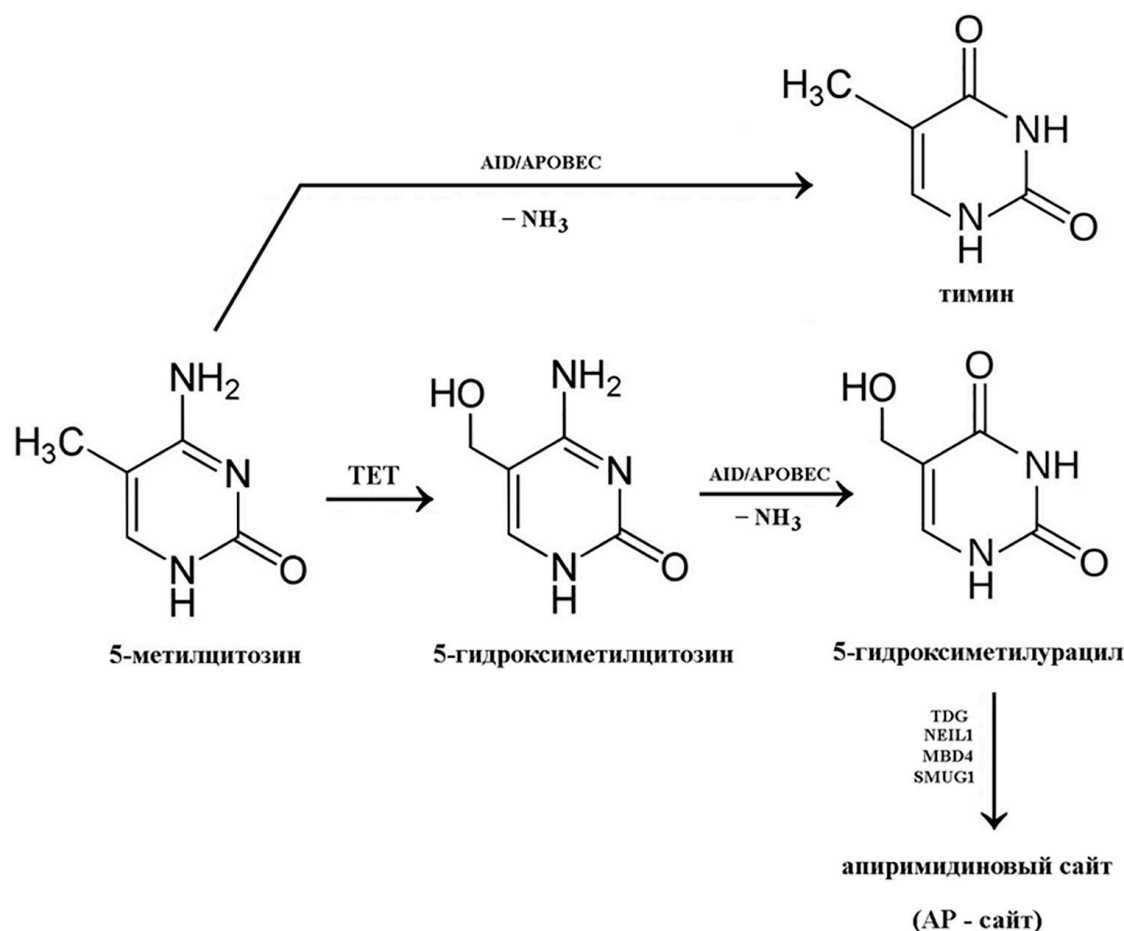


Рис. 2. Основные механизмы дезаминирования 5-метилцитозина
Источник: составлено авторами

Данные изменения чаще возникают при активации внутриклеточной защиты от вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) или ДНК, но если подобное изменение произошло в эукариотической ДНК, то такие модификации в норме достаточно быстро распознаются как опасные точковые мутации и нивелируются специальными внутриклеточными системами репарации, например с помощью фермента BER (base excision repair) [14].

Биомедицинское значение метилирования ДНК

Метилирование и инфекционный процесс

Известно, что при атаке различными патогенами как хозяйские клетки, так и сами инфекционные агенты зачастую претерпевают каскадные изменения в своих транскрипционной и эпигенетической программах, мобилизуя гены, необходимые для ключевых метаболических превращений.

Так, некоторые бактерии при внедрении в целевой многоклеточный организм начинают продуцировать активаторы транс-

крипции, мимикрирующие под эукариотические аналоги, направляя тем самым обменные процессы клеток хозяина в нужное им русло [15]. При этом не последнюю роль может играть сверхэкспрессия бактериальных метилаз, обуславливая формирование некоторых параметров вирулентности патогенных и условно-патогенных бактерий. Многие факторы транскрипции микробных клеток весьма чувствительны, например, к метилированию промотора *parVA* белка пилина [16]. Как известно, данный белок это не что иное, как основной структурный компонент фимбрий, обеспечивающих подвижность бактерий, хемотаксис, их проникновение в среды и ткани организма, образование биопленок и перенос генетического материала при конъюгации. Все перечисленные процессы относятся к мощным факторам вирулентности микроорганизмов.

Другое интересное наблюдение демонстрирует, что внедрение инфекционных агентов запускает деметилирование промоторных и энхансерных элементов уже в клетках хозяина, включая те из них, что ре-

гулируют активацию ключевых факторов транскрипции иммунных белков. Активная утрата метильных меток в геноме связана с общим эпигенетическим ремоделированием, включающим стойкое усиление меток активации ДНК-связывающих белков (метилование остатков лизина в гистонах), меток деметилования ДНК (5hmC) и в конечном счете увеличение стерической доступности целевых генов в хроматине иммунных клеток. Очевидно, что подобные изменения метилирования гистонов и ДНК в энхансерных участках играют ранее недооцененную роль эпигенетической иммунной памяти при регуляции прицельного транскрипционного ответа на инфекцию даже в непролиферирующих клетках [17].

Реакции метилирования и деметилования также чрезвычайно важны для сопротивления организма внедрению и активации вирусных агентов. Важную роль здесь играет ранее упомянутая цитидиндезаминаза APOBEC3G – часть большой системы адаптивного внутриклеточного иммунитета, направленного на ингибирование репликации вирусов и мобильных генетических элементов в эукариотическом геноме. Активность подобных ферментов проявляется, прежде всего, в узнавании и дезаминировании метилированного цитозина в урацил (C→U) в вирусной (-) цепи ДНК во время обратной транскрипции РНК-матрицы, что, в свою очередь, опосредует точковую мутацию гуанозина в аденозин (G→A) в (+) цепи ДНК, несущей информацию о функциональных белках вируса. Положительным моментом здесь является то, что некоторые из данных мутаций могут носить инактивирующий характер по отношению к вирусам или ретротранспозонам [18].

Метилирование ДНК при метаболических нарушениях

Метилирование играет важную роль в управлении работой ключевых генов, вовлеченных в обеспечение гомеостаза функциональных метаболитов клеток человека и животных. Например, метилирование промотора гена инсулина усиливается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Т2Д) и отрицательно коррелирует с экспрессией гена инсулина в островках Лангерганса поджелудочной железы [19]. Нарушения нормального баланса метилирования регуляторных элементов генов глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT4) и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами PPAR-γ-2, также обнаруживаются в этиологии возникновения инсулиновой резистентности и последующего развития Т2Д [10].

Международной исследовательской группой под руководством S. Wahl на примере прогнозирования развития Т2Д показано, что по характеру изменения метилирования можно предсказать риск развития этого патологического состояния, причем с большей уверенностью, чем по таким традиционным маркерам, как тип ожирения или содержание глюкозы в крови [20].

Метилирование ДНК выступает также одним из основных эпигенетических механизмов, играющих важную роль в инициации и распространении атеросклероза [21]. Имеются свидетельства о том, что смещение баланса выработки инсулина организмом в сторону его увеличения опосредованно способствует сверхэкспрессии некоторых разновидностей ДНК-метилтрансфераз, индуцирующих гиперметилование второй экзонной области гена рецептора к эстрогену ER-α. Это снижает экспрессию ER-α, тем самым нарушая гормональную регуляцию нормальной пролиферации гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, что лежит в основе развития атеросклеротических изменений стенок сосудов и капилляров [22].

Участие метилирования ДНК в развитии онкологических заболеваний

В качестве одной из причин возникновения целого ряда генетических заболеваний и злокачественных новообразований называется сбой эпигенетической программы регуляции активности генов, основанной на аномальных изменениях метилирования CpG-островков в регуляторных регионах, что приводит к их гиперактивации или полной инактивации [23].

В основе неопластических трансформаций могут лежать не только нарушения метилирования цитозина, определенную роль в этом процессе, по всей видимости, способно сыграть также аномальное метилирование остатков аденина в мРНК. Так, научные группы Wu и Meuer в ходе изучения большой выборки смысловых и интактных последовательностей геномной ДНК, а также мРНК пришли к выводу о том, что m6A сайтами в организме некоторых эукариот обогащены преимущественно ретротранспозоны, 3'-нетранслируемые области и последовательности, располагающиеся перед стоп-кодонами некоторых генов [24, 25]. Результаты последующих исследований показали, что специфическое ингибирование посттрансляционного метилирования аденина за счет сайленсинга N6-аденозин-метилтрансферазы (METTL3) – одного из важнейших представителей группы Dam – достаточно для продления циркадных ритмов и замедления созревания

ния первичного транскрипта, что есть необходимое условие для снижения пролиферативной активности различных клеток [26].

До недавнего времени бытовало мнение о том, что в основе развития большинства опухолей лежит гипометилирование про-тоонкогенов. Данные последних лет исключают столь однозначную интерпретацию. Многие события, связанные с деметилированием генов и их регуляторных областей, могут встречаться в совершенно здоровых клетках как молодых, так и стареющих организмов [27]. Но нельзя отрицать то, что гипометилирование приводит к изменению транскрипционной активности многих онкогенов. Взаимосвязь между гипометилированием и изменением экспрессии была показана для инсулиноподобного фактора роста второго типа, длинных диспергированных повторов LINE1, Alu элементов типа Yb8, центромерных повторов Sat-α и tandemных повторов NBL-2 при колоректальном раке, раке желудка и мочевого пузыря. В отличие от этого, при большинстве лейкозов не наблюдается существенных изменений в паттерне метилирования LINE1 и Alu Yb8, хотя метилирование NBL-2 и субтеломерных повторов D4Z4 может несколько возрастать [28].

Важным в развитии тех или иных опухолевых процессов выглядит понятие «горячих точек» метилирования, то есть локальных зон повышенной эпигенетической нестабильности. Например, участок хромосомы 11p – это известная «горячая точка» гиперметилирования CpG-островков в солидных опухолях, лейкомиях и вирус-ассоциированных опухолях [11].

Некоторые разновидности рака, включая рак желудка, характеризуются гиперметилированием генов-онкосупрессоров, таких как *CTNNB1*, *RASSF1A*, *APC* и *SFRP1* и генов-регуляторов транскрипции и клеточного цикла (*WT1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*, и *PRDM2*), а также промоторов некоторых компонентов канонического сигнального пути Wnt/β-катенин [29]. Например, результатом метилирования промоторного региона гена *DKK-3* (антагонист Wnt) становится избыточная активация Wnt-пути, нарушающая клеточную пролиферацию и дифференцировку, приводя к малигнизации [30].

Накопление β-катенина в клетках вследствие сбоя в регуляции данного сигнального пути может играть одну из ключевых ролей в развитии злокачественных образований печени, толстой кишки, поджелудочной железы, эндометрия, а также опухолей околощитовидных желез у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом [31, 32].

С другой стороны, гиперметилирование – также не всегда надежный маркер онкогенеза. Обширные экспериментальные данные указывают, например, на то, что до 90% генов, якобы гиперметирующихся *de novo* при некоторых раковых заболеваниях, на самом деле уже конститутивно репрессированы в нормальных тканях. Помимо этого, ряд неоплазий детерминирован исключительно лишь сочетанием гиперметилирования однокопийных генов онкосупрессоров и гипометилирования tandemных повторов [11, 33].

Следует особо отметить, что порой сам факт метилирования не выступает в качестве решающего при развитии той или иной патологии. В ряде случаев переход к негативному сценарию может быть обусловлен возрастающей вероятностью транзиций в динуклеотидах CpG по причине спонтанного дезаминирования 5-метилцитозина при воздействии солей тяжелых металлов, радиации, нарушении работы цитидиндезаминаз класса APOBEC и т.д. Например, в случае опухолей ассоциированных с изменением экспрессии онкосупрессора p53, частота подобных точковых мутаций достигает 25–50% [11, 34].

Таким образом, среди значимых процессов, с помощью которых метилирование может участвовать в формировании онкогенного фенотипа, целесообразно выделить следующие:

- нарушение работы ДНК-метилтрансфераз и цитидиндезаминаз (APOBEC),
- гипометилирование регуляторных элементов онкогенов и tandemных повторов,
- гиперметилирование регуляторных элементов онкосупрессоров,
- спонтанные точковые мутации вследствие дезаминирования CpG-динуклеотидов [11, 35].

Метилирование ДНК в неврологии и психиатрии

В аспекте проблематики настоящего обзора также привлекают внимание работы, касающиеся эпигенетических следов, лежащих в основе пластичности функционирования нервных клеток и их контактов, способствующей постоянному влиянию жизненного опыта на поведение и физиологию индивида, начиная от формирования долговременной памяти и заканчивая последствиями травм или приема психотропных препаратов [36].

Аномалии глобального метилирования хроматина, отдельных генов и регуляторных элементов могут играть определенную роль в познавательных способностях, формировании памяти и в этиологии развития многих форм психических заболеваний.

Динамика метилирования ДНК или ДНК-связывающих белков вызывает устойчивые изменения в паттернах экспрессии нескольких генов, вовлеченных в синаптическую пластичность, с помощью которой реализуется феномен памяти и обучения. К этим генам относятся гены нейротропного фактора мозга (BDNF), кальциневрина, протеиновой фосфатазы 1 (PP1) и гликопротеина рилина [37].

Указанные гены и их белковые продукты – важные терапевтические мишени при лечении различных заболеваний ЦНС. Так, показано, что включение L-метионина в схему лечения больных шизофренией для улучшения работы метаболизирующих дофамин ферментов, наоборот, обуславливает неожиданное обострение состояния таких пациентов. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что подобные рецидивы были связаны с изменением экспрессии гена белка рилина, колебания уровня которого коррелируют со степенью выраженности психотических проявлений при шизофрении, биполярном расстройстве и аутизме. В результате изучения был получен материал, анализ которого позволил заключить, что подобные колебания экспрессии рилина определенным образом связаны с гиперметилированием CpG островков промоторной области его гена в позициях между -139 и -134 [38].

Метилирование ДНК в судебной медицине

К исторически первым методам молекулярно-генетической дактилоскопии можно отнести метод ДНК-профилирования по мини- и микросателлитным последовательностям. Он стал незаменимым инструментом для специалистов, занимающихся расследованием различных преступлений и юридических споров. Данный метод имеет ограничения, основным из которых является присутствующая вероятность полного совпадения ДНК родных (не однояйцовых) братьев и сестер, составляющая 1:100000. Однако последовательности нуклеотидов в ДНК однояйцовых близнецов абсолютно идентичны. Это обстоятельство затрудняет работу криминалистов и судебных экспертов, работающих над выяснениями обстоятельств преступлений, в которых были замешаны близкие родственники или близнецы, что сопряжено с риском вынесения ошибочных оправдательных или обвинительных судебных решений.

Поэтому в последние годы в разных странах активизировались работы, направленные на преодоление указанных ограничений [39, 40]. Методы идентификации

ДНК близнецов разрабатывались и ранее. Самый точный из них сводится к полному секвенированию геномов обоих близнецов для идентификации мутаций, которые могли появиться в геноме одного из них. Если такая мутация обнаруживается, в собранном на месте преступления биологическом материале проводится ее прицельный поиск. Этот подход зачастую оказывается неприемлемым в реальных условиях работы, поскольку требует больших временных и финансовых затрат [40].

Прицельное метиломное профилирование кодирующих и некодирующих регионов ДНК представляет собой значительный прогресс в разработке сравнительно дешевого и быстрого метода выявления различий даже между генетически идентичными близнецами.

Поскольку на метилирование в раннем возрасте оказывают влияние не только внутренние особенности, но и некоторые факторы окружающей среды (питание, курение, радиационный фон и т.п.), поэтому изучение рисунка метилирования маркерных локусов ДНК, пожалуй, единственный метод, который потенциально способен отличить биоматериалы однояйцовых близнецов и даже предсказать те условия, в которых происходило становление их организма.

В ряде работ также было показано, что, например, промоторы некоторых генов стабильно наследуют отцовский, а не материнский рисунок метилирования, что говорит о наличии такого понятия, как отцовский метиломный импринтинг, который также весьма информативен с точки зрения «молекулярной дактилоскопии». Многочисленные исследования последнего десятилетия показывают, например, возможность определения пола посредством изучения метилирования макросателлитной последовательности DXZ4, ассоциированной с X-хромосомой [41]. Продемонстрировано, что данный ген гипометилирован на импринтированной X-хромосоме и гиперметилирован на активной X-хромосоме. Также показана возможность определения пола на основании изучения статуса метилирования гена HOXA4 в буккальном эпителии человеческой слюны. Данный ген был гиперметилирован у мужчин и преимущественно гипометилирован у женщин [42].

Метилирование ДНК и старение

Многочисленные исследования демонстрируют отчетливую коррелятивную связь между метилированием ДНК, старением и возрастными заболеваниями [43]. Атипичные паттерны метилирования регистрируются в смысловых и интактных последова-

тельность человеческого генома при физиологическом увядании и при таких возрастных патологиях, как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, остеоартроз и многих других [44, 45].

Не раз было продемонстрировано изменение метилирования повторов Alu, сопровождавшее возрастные изменения, причем статистически наиболее достоверное снижение уровня метилирования наблюдалось в интервале 34–68 лет [46]. Усиление регуляции ретропозиции Alu элементов при деметилировании прежде всего обуславливает ядерную цитотоксичность, которая связана с образованием стойких очагов повреждения ДНК и утратой способности к эффективной репарации в перичентрическом районе хромосом. Цитотоксичность активированных повторов имеет особое значение при старении стволовых клеток у взрослого человека. Поэтому подавление транскрипции Alu может восстановить пластичность клеток и способность их самообновления за счет воздействия на экспрессию так называемых «главных» регуляторов плюрипотентности (Nanog, Oct4 и др.) [47].

С точки зрения связи эпигенетических изменений с гериатрией особенно интересны наблюдения, проводившиеся за группами лабораторных мышей. Одна группа была рождена от старых самцов (>120 недель), в то время как другая – от молодых (< 120 недель). Проведенное тестирование показало, что потомки наследуют элементы метилового эпигенетического пейзажа отцов. При этом у мышей, рожденных от старых отцов, наблюдались нарушения в условнорефлекторных реакциях пассивного избегания, достоверное снижение продолжительности жизни, задержка активности и сенсомоторного развития по сравнению с мышами, рожденными от более молодых отцов. В то же время двигательная активность потомков и их способность к обучению были также значительно снижены у мышей, рожденных от очень молодых отцов (в возрасте 6 недель), по сравнению с теми, кто родился от отцов нормального возраста (≥ 12 недель) [48].

За последнее десятилетие в области геронтологии и гериатрии наметился существенный прогресс. Накопленный массив данных, касающихся возрастной динамики эпигенетических изменений, происходящих в различных участках генома, позволил выявить панель локусов, по рисунку метилирования которых с высокой точностью можно определить даже хронологический возраст человека [49]. При этом фактически было введено новое понятие «эпигенетических часов». Самым известным приме-

ром таковых хочется назвать часы Хорвата, представляющие, по сути, весьма точную методику оценки хронологического возраста, учитывающую 353 эпигенетических CpG-маркера в человеческом геноме, ставших фактически часовыми стрелками этого «механизма» [50]. На основании данной методики Хорват установил импровизированный «циферблат», включающий четыре основных критерия метилового возраста:

- во-первых, он близок к нулю в эмбриональных и плюрипотентных стволовых клетках;

- во-вторых, он коррелирует с номером пассажа клеток;

- в-третьих, он становится более релевантным в более позднем возрасте;

- в-четвертых, метод применим к тканям высших приматов, таким как, например, шимпанзе (которые используются в качестве модельных объектов в подобных исследованиях).

С каждым годом база данных по метиловым маркерам пополняется новыми локусами и паттернами, поэтому в «эпигенетических часах» со временем обязательно должны будут появиться «минутные» и даже «секундные» стрелки.

Заключение

Накоплено немало фактов, свидетельствующих о большом вкладе дефектов реакций метилирования и деметилирования в возникновение, развитие и исход многих патофизиологических состояний. При этом возникает необходимость систематизации и осмысления этой ценной информации. Анализ имеющейся литературы показывает наличие общей тенденции, заключающейся в стремлении привести логику метилирования к некоему простому правилу, гласящему, что, например, условием для развития возрастных заболеваний и подавляющего большинства опухолей служит сочетание гиперметилирования регуляторных элементов с общим гипометилированием остальных участков генома. Необходимо констатировать тот факт, что до сих пор не существует надежного правила касательно того, что же, собственно, является краеугольным камнем в структуре развития того или иного отклонения от нормы: гиперметилирование, гипометилирование либо какие-то их сочетания. Имеется множество примеров заболеваний, ассоциированных как с высоким, так и с низким уровнем метилирования, когда перенос метильных групп может оказывать не только активирующее, но и сайленсирующее влияние.

Между тем в большинстве случаев паттерны метилирования геномной ДНК в нор-

ме и при патологии существенным образом различаются. Наиболее достоверную выраженность эти различия принимают в случае изменения метилирования цис- и трансрегуляторных элементов, таких как промоторы, энхансеры, 3'-нетранслируемые области, транспозоны и т.п.

По всей видимости, в данном случае не последнюю роль должно играть и то, какие функциональные белки в конечном счете активируются или, наоборот, деактивируются при подобном воздействии (онкогены или онкосупрессоры), влияя на пролиферацию, способность к аресту клеточного цикла или на способность клеток вступать в апоптоз.

Последовательная расшифровка «эпигенетического кода», несомненно, должна стать не менее важной вехой в биомедицинской науке, чем была расшифровка кода генетического. Это в перспективе позволит предоставлять более точный прогноз на ранних стадиях развития заболеваний, осуществлять эффективную диагностику и разрабатывать адекватные схемы лечения.

Список литературы

1. Mondo S.J., Dannebaum R.O., Kuo R.C., Louie K.B., Bewick A.J., LaButti K., Haridas S., Kuo A., Salamov A., Ahrendt S.R., Lau R., Bowen B.P., Lipzen A., Sullivan W., Andreopoulos B.B., Clum A., Lindquist E., Daum C., Northern T.R., Kunde-Ramamoorthy G., Schmitz R.J., Gryganskyi A., Culley D., Magnuson J., James T.Y., O'Malley M.A., Stajich J.E., Spatafora J.W., Visel A., Grigoriev I.V. Widespread adenine N6-methylation of active genes in fungi // *Nature Genetics*. 2017. Vol. 49, Is. 6. P. 964–968. DOI: 10.1038/ng.3859.
2. Liang Z., Geng Y., Gu X. Adenine Methylation: New Epigenetic Marker of DNA and mRNA // *Molecular Plant*. 2018. Vol. 11, Is. 10. P. 1219–1221. DOI: 10.1016/j.molp.2018.08.001.
3. Chen H., Shu H., Wang L., Zhang F., Li X., Ochola S.O., Mao F., Ma H., Ye W., Gu T., Jiang L., Wu Y., Wang Y., Kamoun S., Dong S. Phytophthora methylomes are modulated by 6mA methyltransferases and associated with adaptive genome regions // *Genome Biology*. 2018. Vol. 19, Is. 1. P. 181. DOI: 10.1186/s13059-018-1564-4.
4. Cui X.L., Nie J., Ku J., Dougherty U., West-Szymanski D.C., Collin F., Ellison C.K., Sieh L., Ning Y., Deng Z., Zhao C.W.T., Bergamaschi A., Pekow J., Wei J., Beadell A.V., Zhang Z., Sharma G., Talwar R., Arensdorf P., Karpus J., Goel A., Bissonnette M., Zhang W., Levy S., He C. A human tissue map of 5-hydroxymethylcytosines exhibits tissue specificity through gene and enhancer modulation // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, Is. 1. P. 6161. DOI: 10.1038/s41467-020-20001-w.
5. Maulik U., Sen S., Mallik S., Bandyopadhyay S. Detecting TF-miRNA-gene network based modules for 5hmC and 5mC brain samples: a intra- and inter-species case-study between human and rhesus // *BMC Genetics*. 2018. Vol. 19. P. 9. DOI: 10.1186/s12863-017-0574-7.
6. Yao B., Li Y., Wang Z., Chen L., Poidevin M., Zhang C., Lin L., Wang F., Bao H., Jiao B., Lim J., Cheng Y., Huang L., Phillips B.L., Xu T., Duan R., Moberg K.H., Wu H., Jin P. Active N6-Methyladenine Demethylation by DMAD Regulates Gene Expression by Coordinating with Polycomb Protein in Neurons // *Molecular Cell*. 2018. Vol. 71, Is. 5. P. 848–857. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.005.
7. Arribas-Hernández L., Brodersen P. Occurrence and Functions of m6A and Other Covalent Modifications in Plant mRNA // *Plant Physiology*. 2020. Vol. 182, Is. 1. P. 79–96. DOI: 10.1104/pp.19.01156.
8. Bochtler M., Fernandes H. DNA adenine methylation in eukaryotes: Enzymatic mark or a form of DNA damage? // *Bioessays*. 2021. Vol. 43, Is. 3. P. e2000243. DOI: 10.1002/bies.202000243.
9. Zhang Z.-M., Lu R., Wang P., Yu Y., Chen D., Gao L., Liu S., Ji D., Rothbart S.B., Wang Y., Wang G.G., Song J. Structural basis for DNMT3A-mediated de novo DNA methylation // *Nature*. 2018. Vol. 554. P. 387–391. DOI: 10.1038/nature25477.
10. Lee J.H., Park S.J., Nakai K. Differential landscape of non-CpG methylation in embryonic stem cells and neurons caused by DNMT3s // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 11295. DOI: 10.1038/s41598-017-11800-1.
11. Кабанов И.Н., Тищенко Л.И. Изменение метилирования ДНК повторяющихся последовательностей и однокопийных генов при онкологических и некоторых других заболеваниях человека // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014. № 3. С. 62–83. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-metilirovaniya-dnk-povtoryayuschisya-posledovatelnostey-i-odnokopiynyh-genov-pri-onkologicheskikh-i-nekotorykh-drugih?ysclid=mbjmh5q5u482939977> (дата обращения: 05.04.2025).
12. West A.E. The neuronal epigenome is special // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024. Vol. 25, Is. 1. P. 6. DOI: 10.1038/s41580-023-00656-1.
13. Aliaga B., Bulla I., Mouahid G., Duval D., Grunau C. Universality of the DNA methylation codes in Eucaryotes // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, Is. 173. DOI: 10.1038/s41598-018-37407-8.
14. Admiraal S.J., O'Brien P.J. Base excision repair enzymes protect abasic sites in duplex DNA from interstrand cross-links // *Biochemistry*. 2015. Vol. 54, Is. 9. P. 1849–1857. DOI: 10.1021/bi501491z.
15. Qin W., Scicluna B.P., van der Poll T. The Role of Host Cell DNA Methylation in the Immune Response to Bacterial Infection // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 696280. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696280.
16. Byrne A.S., Bissonnette N., Tahlan K. Mechanisms and implications of phenotypic switching in bacterial pathogens // *Canadian Journal of Microbiology*. 2025. Vol. 71. P. 1–19. DOI: 10.1139/cjm-2024-0116.
17. Pacis A., Tailleux L., Morin A.M., Lambourne J., MacIsaac J.L., Yotova V., Dumaine A., Danckaert A., Luca F., Grenier J.C., Hansen K.D., Gicquel B., Yu M., Pai A., He C., Tung J., Pastinen T., Kobor M.S., Pique-Regi R., Gilad Y., Barreiro L.B. Bacterial infection remodels the DNA methylation landscape of human dendritic cells // *Genome Research*. 2015. Vol. 25, Is. 12. P. 1801–1811. DOI: 10.1101/gr.192005.115.
18. Milewska A., Kindler E., Vkovski P., Zeglen S., Ochman M., Thiel V., Rajfur Z., Pyrc K. APOBEC3-mediated restriction of RNA virus replication // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, Is. 1. P. 5960. DOI: 10.1038/s41598-018-24448-2.
19. Rönn T., Ofori J.K., Perfilyev A., Hamilton A., Pirce K., Eichelmann F., Garcia-Calzon S., Karagiannopoulos A., Stenlund H., Wendt A., Volkov P., Schulze M.B., Mulder H., Eliasson L., Ruhrmann S., Bacos K., Ling C. Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14, Is. 1. P. 8040. DOI: 10.1038/s41467-023-43719-9.
20. Wahl S., Drong A., Lehne B., Loh M., Scott W.R., Kunze S., Tsai P.C., Ried J.S., Zhang W., Yang Y., et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity // *Nature*. 2017. Vol. 541. P. 81–86. DOI: 10.1038/nature20784.
21. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis // *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 2019. Vol. 47, Is. 1. P. 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.
22. Min J., Weitian Z., Peng C., Yan P., Bo Z., Yan W., Yun B., Xukai W. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis // *Cardiovasc Diabetologia*. 2016. Vol. 15, Is. 1. P. 156. DOI: 10.1186/s12933-016-0471-9.

23. Kaplun D.S., Kaluzhny D.N., Prokhortchouk E.B., Zhenilo S.V. DNA Methylation: Genomewide Distribution, Regulatory Mechanism and Therapy Target // *Acta Naturae*. 2022. Vol. 14, Is. 4. P. 4–19. P. DOI: 10.32607/actanaturae.11822.
24. Meyer K.D., Saletore Y., Zumbo P., Elemento O., Mason C.E., Jaffrey S.R. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons // *Cell*. 2012. Vol. 149, Is. 7. P. 1635–1646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003.
25. Wu T.P., Wang T., Seetin M.G., Lai Y., Zhu S., Lin K., Liu Y., Byrum S.D., Mackintosh S.G., Zhong M., Tackett A., Wang G., Hon L.S., Fang G., Swenberg J.A., Xiao A.Z. DNA methylation on N(6)-adenine in mammalian embryonic stem cells // *Nature*. 2016. Vol. 532, Is. 7599. P. 329–333. DOI: 10.1038/nature17640.
26. Fustin J.M., Doi M., Yamaguchi Y., Hida H., Nishimura S., Yoshida M., Isagawa T., Morioka M.S., Kakeya H., Manabe I., Okamura H. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock // *Cell*. 2013. Vol. 155, Is. 4. P. 793–806. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.026.
27. Sun D., Luo M., Jeong M., Rodriguez B., Xia Z., Han-nah R., Wang H., Le T., Faull K.F., Chen R., et al. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce self-renewal // *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14. P. 673–688. DOI: 10.1016/j.stem.2014.03.002.
28. Kim Y., Wen X., Jeong S., Cho N.Y., Kim W.H., Kang G.H. Combinatory low methylation statuses of SAT- α and L1 are associated with shortened survival time in patients with advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2019. Vol. 22, Is. 1. P. 37–47. DOI: 10.1007/s10120-018-0852-8.
29. Canale M., Casadei-Gardini A., Ulivi P., Arechederra M., Berasain C., Lollini P.L., Fernández-Barrena M.G., Avila M.A. Epigenetic Mechanisms in Gastric Cancer: Potential New Therapeutic Opportunities // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Is. 15. P. 5500. DOI: 10.3390/ijms21155500.
30. Kafka A., Bukovac A., Brglez E., Jarmek A.M., Poljak K., Brlek P., Žarković K., Njirić N., Pečina-Šlaus N. Methylation Patterns of DKK1, DKK3 and GSK3 β Are Accompanied with Different Expression Levels in Human Astrocytoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, Is. 11. P. 2530. DOI: 10.3390/cancers13112530.
31. Khalil H., Tazi M., Caution K., Ahmed A., Kanneganti A., Assani K., Kopp B., Marsh C., Dakhllallah D., Amer A.O. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages // *Epigenetics*. 2016. Vol. 11, Is. 5. P. 381–388. DOI: 10.1080/15592294.2016.1144007.
32. Westin G. Molecular genetics and epigenetics of nonfamilial (sporadic) parathyroid tumours // *Journal of Internal Medicine*. 2016. Vol. 280, Is. 6. P. 551–558. DOI: 10.1111/JOIM.12458.
33. Keshet I., Schlesinger Y., Farkash S., Rand E., Hecht M., Segal E., Pikarski E., Young R.A., Niveleau A., Cedar H., Simon I. Evidence for an instructive mechanism of de novo methylation in cancer cells // *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38. P. 149–153. DOI: 10.1038/ng1719.
34. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis // *Cancer Research*. 1994. Vol. 54. P. 4855–4878. PMID: 8069852.
35. Kaneda A., Tsukamoto T., Takamura-Enya T., Watanabe N., Kaminishi M., Sugimura T., Tatematsu M., Ushijima T. Frequent hypomethylation in multiple promoter CpG islands is associated with global hypomethylation, but not with frequent promoter hypermethylation // *Cancer Science*. 2004. Vol. 95, Is. 1. P. 58–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03171.x.
36. Liu C., Jiao C., Wang K., Yuan N. DNA Methylation and Psychiatric Disorders // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2018. Vol. 157. P. 175–232. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.01.006.
37. Magwai T., Shangase K.B., Oginga F.O., Chiliza B., Mpofana T., Xulu K.R. DNA Methylation and Schizophrenia: Current Literature and Future Perspective // *Cells*. 2021. Vol. 10, Is. 11. P. 2890. DOI: 10.3390/cells10112890.
38. Kho S.H., Yee J.Y., Puang S.J., Han L., Chiang C., Rapisarda A., Goh W.W.B., Lee J., Sng J.C.G. DNA methylation levels of RELN promoter region in ultra-high risk, first episode and chronic schizophrenia cohorts of schizophrenia // *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2022. Vol. 8, Is. 81. DOI: 10.1038/s41537-022-00278-0.
39. Lee H.Y., Lee S.D., Shin K.J. Forensic DNA methylation profiling from evidence material for investigative leads // *BMB reports*. 2016. Vol. 49, Is. 7. P. 359–369. DOI: 10.5483/bmbrep.2016.49.7.070.
40. Stewart L., Evans N., Bexon K.J., van der Meer D.J., Williams G. Differentiating between monozygotic twins through DNA methylation-specific high-resolution melt curve analysis // *Analytical Biochemistry*. 2015. Vol. 476. P. 36–39. DOI: 10.1016/j.ab.2015.02.001.
41. Dumbovic G., Forcales S.V., Perucho M. Emerging roles of macrosatellite repeats in genome organization and disease development // *Epigenetics*. 2017. Vol. 12, Is. 7. P. 515–526. DOI: 10.1080/15592294.2017.1318235.
42. Lee H.Y., Park M.J., Choi A., An J.H., Yang W.I., Shin K.J. Potential forensic application of DNA methylation profiling to body fluid identification // *International Journal of Legal Medicine*. 2012. Vol. 126, Is. 1. P. 55–62. DOI: 10.1007/s00414-011-0569-2.
43. Kulis M., Merkel A., Heath S., Queiros A.C., Schuyler R.P., Castellano G., Beekman R., Raineri E., Esteve A., Clot G., Verd-aguer-Dot N., Duran-Ferrer M., Russiñol N., Vilarrasa-Blasi R., Ecker S., Pancaldi V., Rico D., Agueda L., Blanc J., Richardson D., Clarke L., Datta A., Pascual M., Agirre X., Prosper F., Alignani D., Paiva B., Caron G., Fest T., Muench M.O., Fomin M.E., Lee S.T., Wiemels J.L., Valencia A., Gut M., Flicek P., Stunnenberg H.G., Siebert R., Küppers R., Gut I.G., Campo E., Martín-Subero J.I. Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation // *Nature Genetics*. 2015. Vol. 47. P. 746–756. DOI: 10.1038/ng.3291.
44. Chuang Y.H., Lu A.T., Paul K.C., Folle A.D., Bronstein J.M., Bordelon Y., Horvath S., Ritz B. Longitudinal Epigenome-Wide Methylation Study of Cognitive Decline and Motor Progression in Parkinson's Disease // *Journal of Parkinson's Disease*. 2019. Vol. 9, Is. 2. P. 389–400. DOI: 10.3233/JPD-181549.
45. Wang W., Yu Y., Hao J., Wen Y., Han J., Hou W., Liu R., Zhao B., He A., Li P., Fan Q., Wu C., Wang S., Wang X., Ning Y., Guo X., Zhang F. Genome-wide DNA methylation profiling of articular cartilage reveals significant epigenetic alterations in Kashin-Beck disease and osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25, Is. 12. P. 2127–2133. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.002.
46. Thongsroy J., Patchsung M., Mutirangura A. The association between Alu hypomethylation and severity of type 2 diabetes mellitus // *Clinical Epigenetics*. 2017. Vol. 9. P. 93. DOI: 10.1186/s13148-017-0395-6.
47. Wang J., Geesman G.J., Hostikka S.L., Atallah M., Blackwell B., Lee E., Cook P.J., Pasaniuc B., Shariat G., Halperin E., Dobke M., Rosenfeld M.G., Jordan I.K., Lunyak V.V. Inhibition of activated pericentromeric SINE/Alu repeat transcription in senescent human adult stem cells reinstates self-renewal // *Cell Cycle*. 2011. Vol. 10, Is. 17. P. 3016–3030. DOI: 10.4161/cc.10.17.17543.
48. Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A. Epigenetics and the Origins of Paternal Effects // *Hormones and Behavior*. 2011. Vol. 59, Is. 3. P. 306–314. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018.
49. Jain N., Li J.L., Tong L., Jasmine F., Kibriya M.G., Demanelis K., Oliva M., Chen L.S., Pierce B.L. DNA methylation correlates of chronological age in diverse human tissue types // *Epigenetics & Chromatin*. 2024. Vol. 17, Is. 1. P. 25. DOI: 10.1186/s13072-024-00546-6.
50. Piferrer F., Anastasiadi D. Age estimation in fishes using epigenetic clocks: Applications to fisheries management and conservation biology // *Frontiers in Marine Science*. 2023. Vol. 10. P. 1062151. DOI: 10.3389/fmars.2023.1062151.

СТАТЬЯ

УДК 575:636.71

АНАЛИЗ ГАПЛОТИПОВ ГЕНОВ ЛОКУСА DLA КЛАССА II У СОБАК РАЗНЫХ ПОРОД

¹Сафарова М.Х., ²Кан С.В., ²Душанова Г.А.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, e-mail: smuxlisa@gmail.com;

²Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова, Самарканд

Главный комплекс гистосовместимости является ключевым элементом иммунной системы млекопитающих и служит модельной системой для изучения механизмов поддержания генетического разнообразия в популяциях. Гены комплекса демонстрируют высокий уровень полиморфизма, особенно в участках, кодирующих пептид-связывающие домены, что обеспечивает широкий спектр распознавания антигенов и адаптацию к патогенам. В данной работе представлено исследование полиморфизма генов класса II локуса DLA (Dog Leukocyte Antigen) у четырех пород собак российского разведения: самоедской лайки, сибирского хаски, русского черного терьера и боксера. С использованием методов молекулярной биологии, включая ПЦР, секвенирование и биоинформатический анализ, была охарактеризована аллельная вариабельность генов DRB1, DQA1 и DQB1. Установлены различия в численности и частотах аллелей между породами, что может отражать как особенности селекционного отбора, так и степень изоляции популяций. Полученные данные подчеркивают важность учета генетического разнообразия при планировании разведения собак и позволяют использовать собак как модельный объект для иммунных и трансплантационных исследований. Работа вносит вклад в понимание популяционной генетики иммунных генов у домашних животных и их потенциальной роли в ветеринарной медицине.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости собак, гаплотипы, полиморфизм

ANALYSIS OF HAPLOTYPES OF DLA CLASS II LOCUS GENES IN DOGS OF DIFFERENT BREEDS

¹Safarova M.Kh., ²Kan S.V., ²Dushanova G.A.

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, e-mail: smuxlisa@gmail.com;

²Samarkand State University named after Sharof Rashidov, Samarkand

The Major Histocompatibility Complex is a key component of the mammalian immune system and serves as a model system for studying the mechanisms of maintaining genetic diversity in populations. MHC genes exhibit a high level of polymorphism, particularly in regions encoding peptide-binding domains, which ensures a broad spectrum of antigen recognition and adaptation to pathogens. This study presents an investigation of class II gene polymorphism at the DLA (Dog Leukocyte Antigen) locus in four Russian-bred dog breeds: Samoyed Laika, Siberian Husky, Russian Black Terrier, and Boxer. Using molecular biology techniques including PCR, sequencing, and bioinformatics analysis, allelic variability of the DRB1, DQA1, and DQB1 genes was characterized. Differences in allele numbers and frequencies among the breeds were identified, which may reflect the effects of selective breeding as well as the degree of population isolation. The results highlight the importance of considering genetic diversity in dog breeding programs and support the use of dogs as a model organism for immunological and transplantation research. This work contributes to the understanding of population genetics of immune genes in domestic animals and their potential role in veterinary medicine.

Keywords: canine major histocompatibility complex, haplotypes, polymorphism

Введение

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) представляет собой область генома, содержащую гены, критически важные для иммунного ответа. Классические гены ГКГ кодируют специализированные гликопротеины, выполняющие функцию презентации антигенов – как эндогенных, так и экзогенных – на клеточной поверхности для распознавания Т-лимфоцитами и NK-клетками. Наиболее примечательной характеристикой генов ГКГ является их исключительный полиморфизм: в природных популяциях описаны десятки и даже сотни аллельных вариантов. Максимальное разнообразие наблюдается в пептид-связывающем домене PBS (peptide binding sites),

особенно в участках непосредственного контакта с антигеном. Эволюционный анализ свидетельствует об адаптивной природе этого полиморфизма, доказательством являются преобладание несинонимичных замен в PBS, повышенные значения коэффициентов отбора и сохранение аллельного разнообразия в течение длительного эволюционного времени. Уникальное сочетание высокого полиморфизма с породоспецифичным распределением аллелей делает гены ГКГ идеальной моделью для изучения механизмов поддержания генетического разнообразия в популяциях под действием естественного отбора [1].

Гены главного комплекса гистосовместимости человека *HLA* подразделяются

на три основных класса и локализованы на 6-й хромосоме. Гены класса I ответственны за презентацию антигенов, локализованных в цитоплазме, гены класса II осуществляют презентацию антигенов, находящихся во внеклеточной среде или внутриклеточных везикулах, тогда как гены класса III вовлечены в процессы воспалительного ответа [2].

Сходство иммунных систем человека и млекопитающих, включая развитие аналогичных патологий при их нарушениях, делает животных ценными моделями для исследований. Домашняя собака *Canis lupus familiaris* является одним из наиболее перспективных видов для таких исследований. Изучение генов главного комплекса гистосовместимости собаки *DLA* (*dog leucocyte antigen*) относится к началу 1960-х гг. [3]. В этих работах была установлена главная биологическая роль антигенов собаки в процессе отторжения или приживления аллогенных тканевых трансплантатов [4]. Эти работы вызвали большой интерес в плане изучения главного комплекса гистосовместимости и рассмотрения собаки как модели для разработки методов трансплантации органов и тканей человека [5].

Локус лейкоцитарного антигена *DLA* у собак, содержащий большое количество функциональных генов иммунной системы, расположен на 12-й хромосоме [6]. *DLA* собак играет важную роль в системе иммунного ответа и состоит из трех районов, обозначаемых как класс I, класс II и класс III. Схема организации *DLA* собак представлена на рис. 1. Гены *DLA* принадлежат к пер-

вым двум классам и вовлечены в регуляцию участия антигенов в иммунной системе. Было идентифицировано 4 гена, входящих в класс I локуса *DLA* собаки. Это *DLA-12*, *DLA-64*, *DLA-79*, *DLA-88* [7]. Для каждого из перечисленных генов обнаружено разное число аллелей, причем 3 из них, *DLA-12*, *DLA-64*, *DLA-79*, имеют 17, 9 и 8 аллелей, соответственно, а для гена *DLA-88* описано 139 аллельных вариантов [8–10].

Структура локуса *DLA* класса II включает 4 гена: *DRA1*, *DRB1*, *DQA1* и *DQB1*. Ген *DRA1* является мономорфным, в то время как гены *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* полиморфны и включают 181 *DRB1*, 30 *DQA1* и 86 *DQB1* аллельных вариантов [12]. Полиморфизм локуса *DLA* ограничен внутри одной породы, но существуют значительные различия в аллельных вариантах и их частотах встречаемости у представителей разных пород собак [13]. Локус *DLA* класса III у домашних собак содержит гены ортологи системы комплемента, цитокинам и белкам теплового шока, которые полностью соответствуют по структуре и функции генам *HLA* класса III у человека.

Актуальность изучения ограниченного разнообразия гаплотипов генов локуса *DLA* класса II у чистопородных собак возрастает в связи с расширением практики породного разведения в географически изолированных популяциях, поскольку данный фактор может иметь существенное клинико-эпидемиологическое значение.

Целью исследования была оценка полиморфизма генов класса II локуса *DLA* среди собак пород российского разведения.

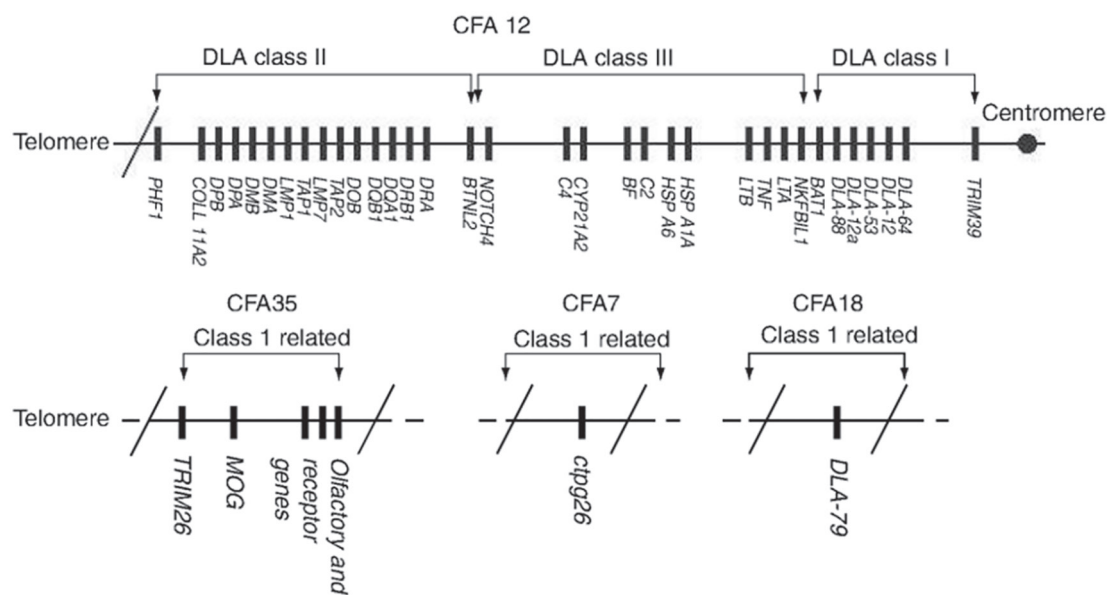


Рис. 1. Хромосомная локализация и взаимное расположение генов главного комплекса гистосовместимости *DLA* классов I, II, III [11]

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на образцах буккального эпителия, полученного от собак четырех пород российской селекции. Отбор пород для анализа проводили исходя из двух ключевых критериев: необходимости первичной молекулярно-генетической характеристики и наличия литературных данных о взаимосвязи полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости с иммунопатологиями у различных пород собак. Так были отобраны представители четырех пород, среди которых самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер. Для проведения исследования использовали по 12 образцов ДНК клинически здоровых особей каждой породы, предоставленных ветеринарной клиникой «Зооген». При формировании выборки соблюдали гендерный баланс, включив равное количество особей каждого пола.

Методы, примененные в исследовании: выделение геномной ДНК, амплификация и анализ генов локуса DLA, секвенирование и статистический анализ ампликонов, построение филогенетических деревьев по методу Байеса.

Выделение геномной ДНК

Экстракцию ДНК из образцов буккального эпителия проводили методом ферментативного лизиса с температурной денатурацией [14]. Протокол включал: инкубацию проб при 65 °C для лизиса клеток; сорбцию нуклеиновых кислот на силикатной матрице; серию отмывок для удаления белковых примесей; элюцию ДНК в ТЕ-буфере (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0); финальную очистку методом центрифугирования (10,000 ×g).

Амплификация и анализ генов локуса DLA

Для ПЦР-анализа были разработаны специфические праймеры, фланкирующие полиморфные регионы генов: *DRB1* (322 п.н.), *DQA1* (347 п.н.) и *DQB1* (300 п.н.). Амплификацию проводили с универсальным T7-праймером, рекомендованным для секвенирования высокогетерозиготных участков. Полученные ампликоны подвергали электрофоретическому разделению в 2% агарозном геле с последующей визуализацией в УФ-свете.

Секвенирование и статистический анализ ампликонов

По завершении ПЦР-амплификации продукты реакции были направлены в Ресурсный центр СПбГУ для проведения сек-

венирования по методу Сенгера. Определение нуклеотидных последовательностей генов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* выполняли с использованием прямых и обратных праймеров и стандартного протокола терминаторного секвенирования. Для каждой из исследуемых пород было проанализировано по 12 индивидуальных ПЦР-амплификатов, что в сумме составило 48 сиквенсов на ген. Биоинформатический анализ включал визуализацию хроматограмм в программе Chromas 2.6.6, выравнивание полученных последовательностей с референсными геномами и идентификацию аллельных вариантов по базе данных IPD-MHC [15]. Для определения частот гаплотипов применяли подход, описанный Кеннеди с соавт., в котором частоту гомозиготных особей вычисляли как отношение числа гомозигот к общему количеству исследованных животных в породной группе. Частоту гетерозигот определяли аналогичным образом [10, 11, 13].

Построение филогенетических деревьев по методу Байеса

Для выявления эволюционных взаимосвязей между аллельными вариантами генов локуса DLA (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) класса II был проведен комплексный Байесовский филогенетический анализ с использованием алгоритма, предложенного Джарвисом с соавт. [16]. Анализ включал построение отдельных филогенетических реконструкций для каждого исследуемого гена в рамках каждой анализируемой породы.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам секвенирования образцов ДНК, полученных от собак четырех исследованных пород: самоедской лайки, сибирского хаски, русского черного терьера и боксера – был проведен анализ аллельного разнообразия генов класса II локуса DLA (рис. 2).

При сравнительном анализе числа аллелей по отдельным генам в пределах каждой из пород следует отметить, что у самоедской лайки максимальное число аллелей, 12, отмечено для гена *DQB1*. Такое же число аллелей для этого гена обнаружено в породе русский черный терьер, а схожее число аллелей, 12, обнаружено для гена *DRB1* в породе сибирский хаски. Эти два гена характеризуются наибольшей изменчивостью по числу аллелей, по сравнению с геном *DQA1* во всех четырех породах. В частности, у самоедской лайки и русского черного терьера было выявлено 4 и 5 аллелей соответственно, а для сибирского хаски и боксера – 8 и 7 аллелей соответственно.

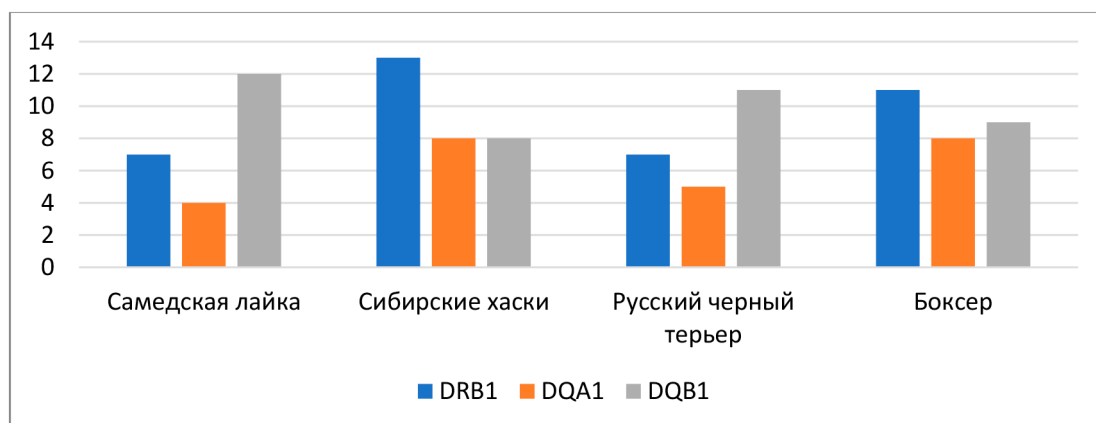


Рис. 2. Число аллелей по генам *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* у собак пород российского разведения
 Источник: составлено авторами

Таблица 1

Породоспецифичные гаплотипы по генам *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* локуса *DLA* пород самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер, боксер российской селекции (выделены характерные гаплотипы)

№ собаки	DRB1	DQA1	DQB1
Самоедская лайка			
1	DRB1*040:01	DQA1*022:01	DQB1*019:01 DQB1*054:02
2	DRB1*015:01	DQA1*006:01	DQB1*019:01 DQB1*SAM1
3	DRB1*015:01	DQA1*022:01	DQB1*019:01 DQB1*054:02
4	DRB1*015:01	DQA1*006:01	DQB1*019:01 DQB1*SAM2
5	DRB1*015:01	DQA1*006:01	DQB1*019:01 DQB1*SAM3
6	DRB1*015:01	DQA1*006:01	DQB1*019:01 DQB1*054:02
7	DRB1*SAM3	DQA1*006:01	DQB1*057:01 DQB1*SAM4
8	DRB1*001:01 DRB1*009:01	DQA1*022:01 DQA1*014:01:1	DQB1*036:01 DQB1*SAM6
9	DRB1*SAM1 DRB1*SAM2	DQA1*001:01	DQB1*002:01 DQB1*SAM5
10	DRB1*015:01	DQA1*006:01 DQA1*001:01	DQB1*019:01 DQB1*SAM7
Сибирский хаски			
1	DRB1*015:01	DQA1*010:01	DQB1*019:01
2	DRB1*HAS1 DRB1*HAS2	DQA1*009:01 DQA1*010:01	DQB1*023:01 DQB1*020:01
3	DRB1*040:01	DQA1*010:01	DQB1*019:01
4	DRB1*040:01 DRB1*015:02	DQA1*022:01 DQA1*010:01	DQB1*019:01 DQB1*HAS1
5	DRB1*040:01 DRB1*001:01	DQA1*022:01 DQA1*HAS2	DQB1*019:01 DQB1*HAS2
6	DRB1*040:01	DQA1*010:01	DQB1*019:01
7	DRB1*040:01	DQA1*010:01	DQB1*019:01

Окончание табл. 1

№ собаки	DRB1	DQA1	DQB1
8	DRB1*040:01 DRB1*HAS5	DQA1*024:01:1 DQA1*HAS3	DQB1*019:01 DQB1*029:01
9	DRB1*049:01 DRB1*HAS6	DQA1*024:01:1 DQA1*HAS3	DQB1*019:01 DQB1*HAS4
10	DRB1*015:01	DQA1*006:01	DQB1*023:01
11	DRB1*05701 DRB1*HAS3	DQA1*024:01:1 DQA1*HAS3	DQB1*019:01 DQB1*HAS3
12	DRB1*049:02 DRB1*HAS4	DQA1*010:01 DQA1*HAS1	DQB1*HAS4
Русский черный терьер			
1	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*004:01
2	DRB1*018:01 DRB1*001:01	DQA1*010:01 DQA1*RBT1	DQB1*005:04 DQB1*RBT3
3	DRB1*001:05 DRB1*RBT1	DQA1*003:01 DQA1*005:01:1	DQB1*048:02 DQB1*RBT1
4	DRB1*005:01 DRB1*006:01	DQA1*005:01:1 DQA1*003:01	DQB1*HAS1 DQB1*RBT2
5	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*RBT4
6	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*004:01
7	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*HAS1
8	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*004:01
9	DRB1*001:01 DRB1*020:01	DQA1*003:01 DQA1*004:01	DQB1*048:02
10	DRB1*001:01	DQA1*003:01	DQB1*004:01
11	DRB1*001:01 DRB1*006:01	DQA1*003:01 DQA1*005:01:1	DQB1*004:01 DQB1*028:01
12	DRB1*001:01 DRB1*006:01	DQA1*003:01 DQA1*004:01	DQB1*038:02 DQB1*RBT5
Боксер			
1	DRB1*015:02	DQA1*006:01	DQB1*023:01
2	DRB1*015:02	DQA1*006:01 DQA1*BOX3	DQB1*023:01
3	DRB1*004:01 DRB1*013:01	DQA1*014:01:1 DQA1*BOX4	DQB1*015:01 DQB1*002:01
4	DRB1*015:02	DQA1*006:01	DQB1*023:01
5	DRB1*015:02 DRB1*013:01	DQA1*BOX3 DQA1*BOX4	DQB1*058:01 DQB1*BOX4
6	DRB1*004:03 DRB1*BOX1	DQA1*014:01:1 DQA1*002:01	DQB1*BOX1 DQB1*BOX5
7	DRB1*015:02 DRB1*BOX2	DQA1*006:01 DQA1*001:01	DQB1*023:01 DQB1*002:01
8	DRB1*004:02 DRB1*BOX3	DQA1*014:01:1 DQA1*BOX4	DQB1*BOX1 DQB1*BOX2
9	DRB1*015:02 DRB1*BOX4	DQA1*006:01 DQA1*010:01	DQB1*015:01 DQB1*BOX3
10	DRB1*004:02 DRB1*BOX5	DQA1*014:01:1 DQA1*BOX4	DQB1*BOX1 DQB1*BOX5
11	DRB1*015:02 DRB1*BOX6	DQA1*006:01 DQA1*001:01	DQB1*058:01 DQB1*BOX4
12	DRB1*015:02 DRB1*004:01	DQA1*006:01 DQA1*002:01	DQB1*023:01 DQB1*015:01

Источник: составлено авторами.

Средний уровень полиморфизма характеризует ген *DRB1* самоедской лайки (7 аллелей) и русского черного терьера (6 аллелей), а также генов *DRB1*, *DQB1* и *DQA1* боксера (9, 9 и 7 аллелей соответственно).

На основании анализа полиморфизма трех генов класса II локуса *DLA* можно заключить, что порода самоедская лайка и русский черный терьер оказываются генетически выровненными по генам *DRB1* и *DQA1*, но полиморфными по гену *DQB1*. Что касается пород сибирский хаски и боксер, то гены *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* у них относительно выравнены генетически, за исключением гена *DRB1* у сибирского хаски. Можно предположить, что в случае аборигенных пород отечественного разведения сниженное разнообразие аллелей этих генов связано с изолированностью локальной популяции и сопутствующим инбридингом при разведении в ней собак. Особо следует выделить породу русский черный терьер, которая своим происхождением связана с российским питомником «Красная звезда».

В исследованиях, так же как и в работе зарубежных коллег, среди 85 из общего числа выявленных аллелей 40 аллелей были впервые охарактеризованы (табл. 1). Появление новых неохарактеризованных аллелей свидетельствует о высоком уровне полиморфизма генов *DRB1*, *DQB1* и *DQA1* локуса *DLA*. Из-за сложности депонирования новых аллелей в базе IPD-MHC дальнейшая характеристика и присвоение названий является задачей ближайшего будущего. Название новой аллели в данной работе включает название гена, сокращенное название породы собак и порядковый номер аллельного варианта в исследуемой выборке. В последующем планируется осуществить депонирование вновь выявленных аллелей в базе данных ISAG.

Для популяционных исследований информация о гаплотипах ГКГ обладает существенными преимуществами по сравнению с частотами аллелей одного локуса. Это связано с тем, что отсутствие рекомбинации между генетическими локусами в ГКГ обеспечивает поддержание определенных гаплотипов. В результате анализа гаплотипов был обнаружен 61 гаплотип в локусе *DLA*, при этом по 14 из них относятся к породе самоедская лайка и русский черный терьер, 16 гаплотипов принадлежат сибирскому хаски, а 17 – боксеру (табл. 1). Анализ встречаемости разных гаплотипов в четырех исследуемых породах собак позволяет выделить гаплотипы, преимущественно встречающиеся у собак одной породы. Так, к породоспецифичным гаплотипам можно отнести *DRB1*015:01-DQA1*006:01-DQB1*019:01*,

*DRB1*040:01-DQA1*010:01-DQB1*019:01*, *DRB1*001:01-DQA1*003:01-DQB1*004:01*, *DRB1*015:02-DQA1*006:01-DQB1*023:01*, которые характерны для собак породы самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер соответственно. Наименьшая частота встречаемости гаплотипов составила 0,05 для породы сибирский хаски, а для собак породы русский черный терьер, самоедская лайка и боксер частоты гаплотипов были одинаковые – 0,08. Существование определенных гаплотипов в отдельных породах может быть аргументировано благодаря хорошо известной информации о генетической структуре класса II локуса *DLA*, в котором 3 гена расположены в хромосоме 12 в непосредственной близости друг от друга, что значительно снижает частоту рекомбинаций между ними.

В настоящей работе не удалось выявить общих гаплотипов по аллелям трех генов класса II *DLA* среди собак всех четырех пород. Следует обратить внимание на высокую частоту встречаемости гаплотипа *DRB1*001:01-DQA1*003:01* по двум генам в породе русский черный терьер – 9 из 14 гаплотипов для этой породы (табл. 1). Это может указывать на относительно молодой возраст породы, а также демонстрирует явление нарушения равновесия по сцеплению. Вновь выявленные аллели локуса *DLA* в отдельных породах собак в данном исследовании расширили круг гаплотипов по сравнению с уже известными. К ним можно отнести гаплотип *DRB1*001:01-DQA1*003:01-DQB1*RBT4*, который встретился у одной собаки породы русский черный терьер из 12, гаплотип *DRB1*004:02-DQA1*014:01:1-DQB1*BOX1*, встретившийся дважды в породе боксер из 12 исследованных особей.

Еще одной характеристикой генетической изменчивости четырех описываемых пород является показатель гетеро- и гомозиготности по генам *DLA* (табл. 2). Сравнение частоты гомозиготных собак разных пород по гену *DRB1* демонстрирует, что максимальная частота отмечается в породе самоедская лайка (0,8), далее у русского черного терьера она составляет 0,5 и сравнима с этой частотой встречаемость гомозиготных собак в породе сибирский хаски (0,42). Наименьшая частота гомозиготных собак характерна для породы боксер (0,25). По гену *DQA1* распределение гомозиготных собак по четырем породам полностью повторяет отмеченную картину для гена *DRB1*. Что касается гена *DQB1*, то распределение частот гомозиготных собак в разных породах резко отличается от предыдущих случаев. Не встретились гомозиготные собаки в породе самоедская

лайка, сходная частота встречаемости гомозигот по этому гену была обнаружена для пород сибирский хаски и русский черный терьер (0,5–0,6). Показатель гомозиготности для собак породы боксер оказался неизменным (0,25). Объяснением наблюдаемой изменчивости по частотам гомозиготных собак в разных породах служат две причины: разная степень давления отбора внутри породы при разведении, а также время, прошедшее с момента создания породы.

С целью поиска связей между аллелями каждого из изученных генов, а также выяснения возможных межпородных связей аллелей генов *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* локуса *DLA* у собак пород самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер было проведено построение филогенетических деревьев, результаты которого приведены на рис. 3–5. Был использован метод Байеса, который позволяет определить вероятное дерево родственных связей между организмами на основе имеющихся данных относительно характеристик ДНК или белков, а также моделей эволюционных изменений. Построение филогенетических деревьев осуществлялось поэтапно, включая построение деревьев на основе аллельного разнообразия по каждому изучаемому гену в пределах отдельной породы. После этого были построены филогенетические деревья для каждого конкретного гена с привлечением данных по четырем изученным породам. Вероятные клады на филогенетических деревьях на рисунках отмечены овалами.

Филогенетическое дерево по нуклеотидной последовательности гена *DRB1* для пород сибирский хаски, самоедская лайка, русский черный терьер и боксер представлено на рис. 3. Корнем этого дерева является аллель *DRB1_00103*. По результатам постро-

ения филогенетического дерева для аллелей гена *DRB1* пород самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер, можно выделить две породы – сибирский хаски и боксер, хотя это не относится ко всем аллелям данного гена. Данное филогенетическое дерево характеризуется сложной картиной взаимоотношения аллелей гена *DRB1*, в то же время можно отметить породную специфику отдельных аллелей.

Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидной последовательности гена *DQA1* для пород сибирский хаски, самоедская лайка, русский черный терьер и боксер, представлено на рис. 4. Корнем данного дерева является аллель *DQA1*012012*. Анализ данного филогенетического дерева не позволил продемонстрировать межпородное аллельное разнообразие по данному гену.

Филогенетическое дерево по нуклеотидной последовательности гена *DQB1* для пород сибирский хаски, самоедская лайка, русский черный терьер и боксер представлено на рис. 5.

Корнем этого дерева является аллель *DQB1_00803 H*. Аллели *DQB1_HAS2 H*, *DQB1_BOX1 B*, *DQB1_020_01 H*, *DQB1_029_01 H*, *DQB1_015_01 B* и *DQB1_RBT4_R* занимают базальное положение на дереве. Четыре породы, проанализированные по аллелям данного гена, демонстрируют межпородные различия. Это позволяет выделить отдельные клады аллелей для каждой породы. В частности, в кладу для боксера попадают аллели *DQB1_BOX2* и *DQB1_BOX5*, для самоедской лайки – *DQB1_SAM4* и *DQB1_SAM6*, для сибирского хаски – *DQB1_HAS3* и *DQB1_HAS4*, для русского черного терьера – *DQB1_RBT3* и *DQB1_RBT5*.

Таблица 2

Частота встречаемости гомозигот и гетерозигот по генам *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*

<i>DRB1</i>		<i>DQA1</i>		<i>DQB1</i>	
Частота абс. (отн.)		Частота абс. (отн.)		Частота абс. (отн.)	
гомозиготы	гетерозиготы	гомозиготы	гетерозиготы	гомозиготы	гетерозиготы
Самоеды					
8 (0,80)	2 (0,20)	8 (0,80)	2 (0,20)	0 (0)	10 (1)
Хаски					
5 (0,42)	7 (0,58)	5 (0,42)	7 (0,58)	6 (0,50)	6 (0,50)
Русский черный терьер					
6 (0,50)	6 (0,50)	6 (0,50)	6 (0,50)	7 (0,50)	5 (0,50)
Боксер					
3 (0,25)	9 (0,75)	2 (0,17)	10 (0,83)	3 (0,25)	9 (0,75)

Источник: составлено авторами.



Рис. 3. Филогенетическое дерево гена *DRB1* для представителей пород самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер
Источник: составлено авторами по методу Байеса



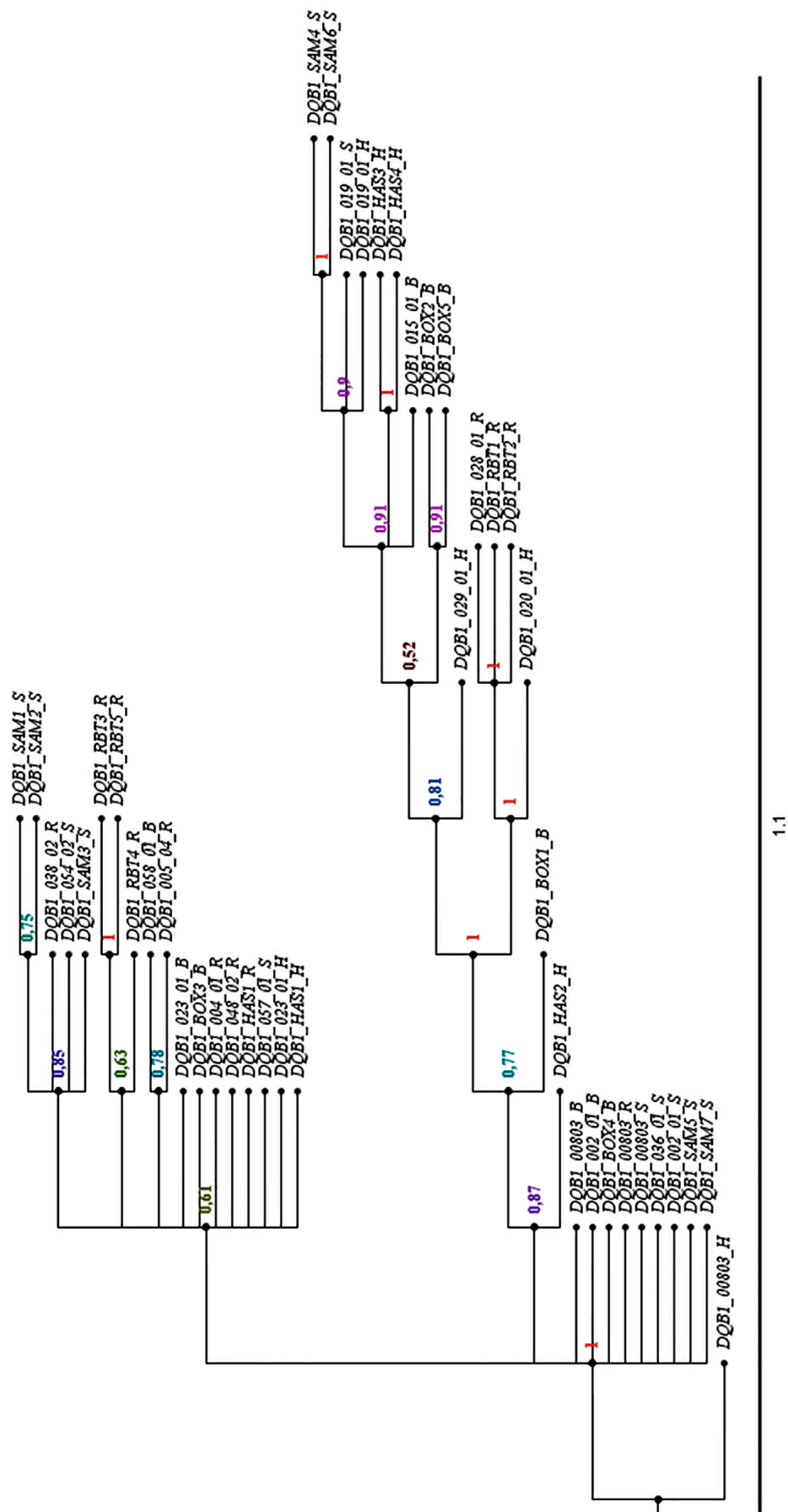


Рис. 5. Филогенетическое дерево гена DQB1 для представителей пород самоедская лайка, сибирский хаски, русский черный терьер и боксер
Источник: составлено авторами по методу Байеса

Расширение объема выборки позволит в дальнейшем продолжить поиск филогенетических связей между породами на примере аллельного разнообразия генов локуса *DLA*.

Заключение

Проведенный анализ полиморфизма генов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* класса II *DLA* позволил сделать первый шаг в первичной характеристике существующего разнообразия пород собак на примере самоедской лайки, сибирского хаски, русского черного терьера и боксера российского разведения. В перспективе полученные данные могут способствовать прогнозированию риска развития у собак отдельных пород аутоиммунных заболеваний и канцерогенеза с учетом известных ассоциаций конкретных гаплотипов с определенными заболеваниями. Поиск филогенетических связей по аллелям генов локуса *DLA* расширит понимание общей картины эволюции вида *Canis lupus familiaris* – собаки домашней и происхождение отдельных ее пород.

Список литературы

1. Radwan J., Babik W., Kaufman J., Lenz T., Winternitz J. Advances in the evolutionary understanding of MHC polymorphism // *Trends Genet.* 2020. Vol. 36 (4). P. 298–303. DOI: 10.1016/j.tig.2020.01.008.
2. Chul-Woo Pyo, Michael A. Harkey, et al. Genotyping of canine MHC gene DLA-88 by NGS reveals high frequencies of new allele discovery and gene duplication // *HLA.* 2022. Vol. 100 (5). P. 479–490. DOI: 10.1111/tan.14752.
3. Miyamae J., Okano M., Katakura F., et al. Large-scale polymorphism analysis of dog leukocyte antigen genes and haplotype diversity in Japanese breeds // *Cells.* 2023. Vol. 12 (2). P. 345. DOI: 10.3390/cells12050809.
4. Anderson H.M., Thomas R., Smith M.J., Kennedy L.J. The role of DLA class II genes in canine autoimmune diseases: A systematic review // *Immunogenetics.* 2023. Vol. 75 (2). P. 105–117. DOI: 10.1007/s00251-022-01258-9.
5. Teixeira L.J., Qiao J., Hsu C., et al. Canine leukocyte antigen class II gene diversity in disease resistance and susceptibility // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 780214. DOI: 10.3389/fimmu.2022.780214.
6. Kennedy L.J., Barnes A., Happ G.M., et al. Extensive interbreed, but minimal intrabreed variation of DLA class II alleles and haplotypes in dogs // *Tissue Antigens.* 2002. Vol. 59 (3). P. 194–204. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2002.590303.x.
7. Wang L., Li J., Wu J., et al. Polymorphism of MHC class II genes and canine susceptibility to autoimmune diseases: A meta-analysis // *Vet Sci.* 2022. Vol. 9 (7). P. 342. DOI: 10.3390/vetsci9070342.
8. Huang J., Qiao J., Hu X., Wang Y. Polymorphism of MHC class II genes in dogs and its association with autoimmune diseases // *J Vet Med Sci.* 2019. Vol. 81 (1). P. 10–18. DOI: 10.1292/jvms.18-0422.
9. Garafutdinov R.R., Chubukova O.V., et al. Modern approaches to DNA extraction and genetic barcoding in biomedical research // *Mol Biol (Moscow).* 2017. Vol. 51 (4). P. 621–629. DOI: 10.1134/S0026898417040066.
10. Miyamae J., Kulski J.K., Moritomo T., Shiina T., Okano M. Diversity and evolution of DLA genes in Japanese dog breeds // *Immunogenetics.* 2021. Vol. 73 (5). P. 325–337. DOI: 10.1007/s00251-021-01203-2.
11. Bi K., Lyu L., Guo D., et al. Insights into the canine MHC class II region through genome-wide analysis. *Genes (Basel).* 2020. Vol. 11 (6). P. 689. DOI: 10.3390/genes11060689.
12. Wagner J.L., Burnett R.C., Storb R. Genetic diversity of dog MHC class II DLA-DRB1 alleles in different breeds // *PLoS One.* 2017. Vol. 12(9). P. e0184063. DOI: 10.1371/journal.pone.0184063.
13. Tsai K.L., Clark L.A., Murphy K.E. Understanding hereditary diseases using the dog and human as comparative models // *Vet J.* 2016. Vol. 213. P. 68–75. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.11.021.
14. Plassais J., Kim J., Davis B.W., et al. Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection and variants influencing morphology // *Nat Commun.* 2019. Vol. 10 (1). P. 1489. DOI: 10.1038/s41467-019-09373-w.
15. Schmutz S.M., Dreger D.L. Genetic testing and interpretation in veterinary practice: A canine perspective // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018. Vol. 48 (6). P. 1127–1137. DOI: 10.1016/j.cvsm.2018.07.002.