

ДОЛГОЖИТЕЛЬ-ПАРАЗИТ, ПРОДЛЕВАЮЩИЙ ЖИЗНЬ ХОЗЯИНА. ЖЕМЧУЖНИЦА *Margaritifera margaritifera* ВЫКЛЮЧАЕТ ПРОГРАММУ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ У ЛОСОСЯ *Salmo salar*

© 2005 г. В. В. Зюганов

Представлено академиком В.П. Скулачевым 14.01.2005 г.

Поступило 19.01.2005 г.

Тихоокеанский лосось рода *Oncorhynchus* (сем. *Salmonidae*), неизбежно умирающий после первого же в жизни нереста, является ярким примером природного феномена, названного феноптозом – запрограммированной смерти особи – как способа очистки сообщества организмов от ставших лишними индивидуумов посредством включения ими программы собственной гибели [10]. Все без исключения виды рода *Oncorhynchus* – кета, горбуша, кижуч, чавыча, нерка, сима и другие – масово гибнут в результате ускоренного старения (прогерии) вскоре после окончания длительной анадромной миграции из океана в реку на нерестилище и вымета икры. Их смерть не связана с перерасходом энергии, так как даже когда кета и горбуша нерестятся в совсем коротких речках – ключах, где течение едва заметно, рыбы все равно умирают в двухнедельный или месячный срок после нереста. Гибель происходит вследствие включения особой биохимической программы, в которой ключевую роль играет продукция стероидных гормонов, в частности гормона стресса кортизола. Ускоренное старение тихоокеанских лососей можно предотвратить, если у неполовозрелых рыб удалить гонады или надпочечники. Тогда жизненный цикл чавычи продлевается в два раза: с 4 до 8 лет [9, 8]. Биологический смысл самоубийства родителей–лососей состоит в том, что тела рыб служат источником пищи для речных беспозвоночных, которые в свою очередь поедаются маленькими лососями [13]. Важными сигналами к включению программы прогерии служит переход лососей из морской воды в пресную, вымет половых продуктов, стрессы от конfrontаций на нерестилищах.

В природе, однако, обнаруживается удивительный пример, когда биохимическая программа пострепродуктивного самоубийства атлантического лосося (семги) *Salmo salar* может выключиться под

воздействием симбиотического организма – тканевого паразита эпителия жабр лосося – личинки пресноводной жемчужницы *Margaritifera margaritifera*. Тем самым предельная продолжительность жизни лососей – хозяев жемчужницы в процессе коэволюции продлевается до 13 лет, и лососи оказываются способными нерестится многократно – от 2 до 6 раз.

В данной статье на примере системы “моллюск–рыба” мы представим доказательства того, что паразит одновременно может ингибировать старение хозяина и стимулировать неспецифическую устойчивость к стрессам, т.е. регулировать продолжительность жизни. Эти многолетние данные были получены в ходе разработки биотехнологии восстановления исчезающего вида жемчужницы и приведены в табл. 1, 2.

Пресноводная жемчужница (сем. *Margaritiferidae*, отряд *Unionoida*) – наиболее долгоживущий вид из беспозвоночных животных, достигающий максимального возраста 200 лет [3, 14]. Палеонтологические данные указывают, что жемчужница и лососи рода *Salmo* (семга и кумжа) совместно эволюционировали в Европе 8 млн лет, с плиоценом, и современный ареал моллюска вписывается в ареалы этих видов рыб [12].

К XXI веку в Европе несколько десятков воспроизводящихся популяций *M. margaritifera* остались в России, странах Фенноскандии и Шотландии. Во время изучения в разных водоемах северо-запада России особенностей развития личинок (глохи迪ев) жемчужницы на жабрах молоди и взрослых рыб атлантического лосося мы обратили внимание на то, что зараженные личинками производители–лососи не умирают после нереста осенью и не скатываются в море, а продолжают жить в реке без признаков прогерии до следующего лета [12]. При этом дикие лососи вынашивают на жабрах в зимний период до 2–7 тыс. мелких (диаметром 50–70 мкм) глохи迪ев жемчужниц на 1 рыбу. К лету у этих похудевших, но проворных рыб обычно сохраняется нормальный агрессивный рефлекс – атаковать блесну спиннингиста.

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова
Российской Академии наук, Москва

Таблица 1. Сравнение выживаемости двух групп производителей лосося *S. salar*, (экспериментально зараженных и незараженных личинками жемчужницы) в садках после воздействия трех типов стрессов

Сравниваемы группы рыб	Асфиксия		Oжог жабр	Раны от крючков
	выжило на 5-е сутки (%)	выжило на 5-е сутки (%)	выжило на 25-е сутки (%)	выжило на 25-е сутки (%)
Незараженные	0 из 60 (0)*	0 из 60 (0)*	60 из 72 (83)*	
Зараженные	32 из 60 (53)*	8 из 60 (13)*	70 из 72 (97)*	

Примечание. Звездочка – отличие достоверно у сравниваемых групп (зараженные – незараженные), $P < 0.05$.

Таблица 2. Сравнение двух групп мальков рыб – диких пестряток лосося *S. salar*: инфицированных личинками жемчужницы (главном русло р. Варзуга) и неинфицированных по наличию грибковых поражений кожи (сапролегния) и опухолей кожи (эпителиома)

Год	Место обитания	Средняя плотность		Число просмот- ренных рыб	Общее число вскрытых рыб/число рыб инфици- рованных личинками моллюска рыб	Число личинок моллюс- ков на одну рыбу		Число рыб больных са- проле-гнией и опухолями. В скобках % от пойман- ных рыб
		взрослых моллюсков экз./100 кв. м.	мальков рыб экз./100 кв.м.			среднее	минимум– максимум	
1997	Главное русло	854	114	1050	250/250	1267	430–4020	0 (0)
1997	Притоки	0	125	975	50/0	0	0	20 (2)*
1999	Главное русло	790	167	1108	100/96	716	470–2160	0 (0)
1999	Притоки	0	117	630	50/0	0	0	6 (1)*
2001	Главное русло	820	151	570	200/200	860	65–2850	0 (0)
2001	Притоки	0	136	450	60/0	0	0	14 (3)*
2003	Главное русло	598	98	548	100/94	168	92–1850	0 (0)
2003	Притоки	0	95	354	50/0	0	0	17 (5)*

Примечание. Звездочка – отличие достоверно у сравниваемых групп мальков лосося (жители главного русла – жители болотистых притоков). $P < 0.05$.

В бассейне Белого моря летняя экологическая форма лосося проводит в реках один год (с июня по июнь следующего года), а осенняя форма – почти два года (например, с августа 2002 г. до июня 2004 г.). Таким образом, осенняя форма лосося может вынашивать личинок жемчужниц дважды за один визит из моря в реку. Летом обе формы производителей лососей скатываются в море и только после этой миграции большинство рыб в море погибает от истощения. Наиболее сильные рыбы выживают. Доля повторно и трехкратно размножающихся рыб составляет 10–40%. Отмечаются случаи 5- и 6-кратного нереста [4].

Биологический смысл подавления программы старения рыб, зараженных личинками жемчужницы, состоит в следующем. Личинки растут в жабрах рыбы и увеличиваются в размерах до 10 раз. Им требуется для завершения паразитической фазы около 1500 градусо-дней. В холодных речках северной Европы годовая сумма градусо- дней составляет 1750, так что личиночная фаза моллюска оказывается очень длинной: 300–350 сут. В отличие от паразитического гельминта – червя лигулы,

физически убивающего промежуточного хозяина – рыбку, чтобы попасть в окончательного хозяина – птицу, паразитическому моллюску критически важно чтобы жизнь хозяина не оборвалась и не оказалась короче личиночной стадии моллюска, т.е. 8–11 мес. Жемчужница заботится, чтобы лосось-хозяин (взрослый производитель и молодь-пестрятка), принявший на жабры порцию личинок осенью, не умер от быстрого старения, а прожил в здоровом состоянии как можно дольше – как минимум до следующего лета, с тем чтобы маленький моллюск успел завершить свой долгий метаморфоз в жабрах рыбы, покинуть хозяина и перейти к свободному образу жизни на дне реки. За миллионы лет коэволюции моллюск-симбионт выступал как фактор движущего отбора на увеличение приспособленности и долголетия хозяина и вполне мог внедрить в геном хозяина часть своих “генов долголетия”, например, генов, контролирующих устойчивость к голоданию или асфиксии [15].

Следует отметить, что у самих жемчужниц, даже старых, до недавнего потепления климата не

было отмечено болезней, паразитов и опухолей. Скорее всего особи почтенного возраста погибают не от старческих болезней, а из-за непрерывного аллометрического роста, ведущего к чрезмерному утяжелению раковины к концу жизни [2].

Теперь рассмотрим возможные объяснения всех этих данных альтернативных гипотезы выключения старения. Например, можно было бы постулировать, что лососи *Salmo* живут дольше в Финноскандии, чем лососи *Oncorhynchus* на Сахалине, потому что на севере ниже температуры среды и замедлен обмен веществ. Но этому противоречит результат акклиматизации горбуши Сахалина на Белое море в 70-х годах: в тех же жемчужно-лососевых реках (Варзуга, Умба, Кереть и др.) горбуша погибала после нереста [3, 13], т.е. жизнь горбуши от низких температур не продлевалась. Значит, признак “посленерестовая гибель” у горбуши невозможно модифицировать простым понижением температуры.

Можно разобраться иначе: европейская жемчужница вовсе не продлевает жизнь хозяина, а просто пользуется более длинной речной фазой жизни атлантического лосося: личинки не спеша растут на хозяине, пока он жив. Но при такой трактовке образ жизни и поведение атлантического лосося после окончания размножения представляются достаточно бессмысленными: спрашивается, зачем потерявший после нереста 50% массы лосось (в пресной воде он не питается) бесцельно плавает в реке еще 8–9 месяцев? Ведь ему несомненно лучше скатиться по течению в море и там нагуляться на богатых кормом акваториях течения Гольфстрим, поскольку впереди его ждет новый нерест. Вряд ли природа допустила бы такую ненужную расточительность.

Продление жизни лосося в реке приобретает вполне понятный биологический смысл, если принять, что рыба – это “суррогатная мать” для зародышей моллюска, обеспечивающая им питание, рост, защиту и расселение. В свою очередь, личинка моллюска, по-видимому регулярно секрециирует в организм рыбы вещества, ингибирующие старение и стимулирующие стрессоустойчивость. Отметим, что взрослые моллюски обеспечивают маленьких лососей укрытиями на дне реки, обрастаниями (кормовой базой) и улучшают качество воды путем биофильтрации [13].

В экспериментах в садках обнаружилось, что паразит не только не наносит заметного ущерба, например, не нарушает формулу крови и двигательную активность сперматозоидов [12, 13], но и непосредственно оздоравливает своего хозяина, повышая устойчивость к неблагоприятным факторам среды. Например, у отнерестившегося “лошадого” лосося, инфицированного жемчужницей, наблюдалась неплохая выживаемость (5.3% по сравнению со стопроцентной летальностью

интактного лосося) при таких жестких стрессах, как асфиксия (45–60 с вне воды), или термический ожог жабр от горячих пальцев человека (13%). Выше на 14% также оказалась выживаемость лососей – носителей моллюска при ранениях тела рыбы крючками (табл. 1). Многолетние полевые исследования выявили, что не только у взрослых лососей, но и у молоди рыб жемчужница усиливает неспецифическую сопротивляемость к таким опасным заболеваниям, как опухоли-эпителиомы и грибковые поражения сапролегнией (табл. 2). Так, в реке Варзуга, где пока еще осталось в живых несколько десятков миллионов жемчужниц и порядка 10 млн мальков, молодь лосося обнаруживает невиданную в мире высокую плотность поселений – 100–170 рыб на 100 м² (обычная плотность 20–40 рыб). При жизни в таких перенаселенных местообитаниях лососи, имеющие территориально-оборонительное поведение, должны были бы находиться в хроническом стрессе из-за территориальных конфронтаций. Однако в действительности этого нет, и лососи-пестрятки хорошо уживаются друг с другом (не теряя при этом нормальной агрессивности) на нерестово-выростных угодьях без признаков истощения нервной системы.

То, что личинки жемчужницы оптимизируют нейроэндокринный контроль поведения лососей, подтверждается отсутствием заболеваемости молоди лосося в главном русле реки Варзуга, где обитает 90% пестряток. Здесь мальки живут в прозрачной воде среди колоний жемчужниц и практически все являются носителями глохидаев. Из просмотренных 3200 мальков за период 1997–2003 гг. при визуальном исследовании нами не было обнаружено ни одного малька с изъязвлениями кожи, эктопаразитами, опухолями кожи и грибковыми заболеваниями. В то же время в болотистых притоках обитает примерно 10% пестряток. Здесь имеются благоприятные кормовые условия, и мальки достигают более крупных размеров, чем в главном русле. Однако вода малопрозрачна, имеет коричневый “чайный” цвет и здесь отсутствуют колонии жемчужницы. В притоках эпидемиологическая ситуация не столь идеальная – более 50 мальков из 2400 просмотренных оказались пораженными опухолями кожи и грибком-сапролегнией (табл. 2).

Личинки жемчужницы замедляют рост, созревание и продлевают длительность речного периода жизни молоди лосося. Рассмотрим, как это происходит на примере крупнейшей в Европе популяции атлантического лосося реки Варзуга. Специфика гидрологического режима реки (мелководность, отсутствие озер, изобилие болот в водосборе, мелкий нерестовый грунт и др.) обусловила формирование стада в основном из небольших рыб, массой 2–5 кг. Кроме того, селективный промысел неводами в XX в. “выбил”

крупных рыб старших возрастных групп. Тем не менее у этого стада до сих пор сохраняется неожиданно сложная возрастная структура (12 возрастных категорий). Наблюдаются следующие возрасты взрослых рыб (число лет в реке + число лет в море): 2 + 1+, 2 + 2+, 2 + 3+, 3 + 1+, 3 + 2+, 3 + 3+, 4 + 1+, 4 + 2+, 4 + 3+, 5 + 1+, 5 + 2+, 5 + 3+. Ихиологи давно уже обратили внимание на то, что в р. Варзуга молодь лосося скатывается из реки в море при значительно меньшей длине тела (10 см), чем в соседних реках (12–14 см). При этом высказывалось удивление: почему не наблюдается элиминации таких мелких и, казалось бы не готовых к обитанию в пелагиали моря рыб при их резком переходе из реки в море [3]. Наши многолетние данные по возрастной структуре мигрирующих летом вниз по течению посеребрившихся мальков-покатников (смолтов) указывают, что покатники из болотистых притоков скатываются в море уже в возрасте 2–3 лет, в то время как мальки из главного русла живут на колониях моллюска до 3–5 лет и только в этом возрасте покидают реку. В целом под влиянием жемчужницы средняя продолжительность жизни молодых лососей в реке до ската в море значительно больше, чем таковая в притоках (соответственно 3.3 и 2.5 г.). Именно минимальный срок в 0.8 г. (около 300 сут) требуется молодому моллюску, чтобы полностью завершить свою паразитическую стадию в рыбе. На некоторых крупных колониях жемчужницы среди покатников лосося доля рыб с возрастом 4–5 лет составляет 70% и средняя продолжительность речного периода жизни лосося достигает рекордных 3.8 г. Иммунологические аспекты отношений “паразит – хозяин” отношений в системе “жемчужница – рыба” изучались европейскими коллегами [7, 11] и нами [12, 13]. Оказалось, что хозяин способен определять и оставлять в живых безопасную дозу паразитов. Слабых глохидиев, медленно образующих цисты, иммунная система рыб убивает, однако успешные глохидии уверенно преодолевают иммунный ответ рыбы [12], о чем свидетельствуют факты повторных инвазирований мальков лосося личинками жемчужницы в Норвегии [11] и Шотландии [7] и успешного заражения взрослых лососей в российских “жемчужных” реках [13]. Выяснилось также, что паразитическая личинка, в свою очередь, умеет не только стимулировать клетки жабр хозяина к миграции и пролиферации во время процесса инкапсулирования. По завершению метаморфоза личинки моллюск является причиной массовых некрозов клеток хозяина: во время выхода из многослойной капсулы он разрывает стенки цисты. Однако уже в течение 1–2 сут после выхода паразита из лосося тысячи опустевших цист с рваными краями быстро рассасываются [12], что можно объяснить стимуляцией апоптоза и последующей регенерации в поврежденных тканях

жабр. Нами ни в природных условиях, ни в экспериментах на рыбоводных заводах не отмечены случаи вторичных инфекций в жабрах рыб, покинутых глохидиями.

Известно, что у лососевых рыб такие проявления репродуктивной функции, как импринтинг, хоминг, охрана территории и икры, взаимодействия между особями, находятся под контролем нервной и эндокринной систем [5]. У лососевых рыб одна и та же нейроэндокринная клетка, расположенная в гипоталамо-гипофизарной системе – преоптическом ядре гипоталамуса, способна вырабатывать одновременно эндорфины, энкефалины, нейротензины, субстанцию Р, аналоги тропных гормонов аденогипофиза [6]. По-видимому, симбиоз с глохидиями может каким-то образом понижать активность перевозбужденного после нереста гипоталамуса лосося, чтобы удержать оптимальный уровень продукции гипофизарных гормонов. Тем самым могло бы ингибироваться включение программы старения у рыбы. Уместно вспомнить, что тихоокеанский лосось погибает от повышения деятельности цепочки: гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников–увеличение гормона кортизола–атрофия тимуса (со снижением иммунитета)–повышение в крови сахара, жирных кислот, холестерина, гормона инсулина–смерть от инфарктов миокарда и почек и инсультов.

В.М. Дильман [1] был одним из первых, кто обратил внимание на то, что гормональные сдвиги при старении лосося и человека практически совпадают. Разница лишь в том, что у человека во много раз медленнее происходит то, что остро протекает у горбуши. Недавно на нерке из Колорадо (США) было показано, что отложение бетаамилоидных бляшек на нейронах мозга умирающего после нереста лосося поразительно напоминает течение болезни Альцгеймера у человека [8]. Нейроэндокринная и иммунная система у всех позвоночных животных, от лососей до человека, построена по единому проекту. Несомненно, что личинка жемчужницы каким-то образом нейтрализует старческие изменения в регуляторной системе лосося “гипоталамус–гипофиз–периферические эндокринные железы–гипоталамус”. Мы унаследовали от наших предков рыб принципы управления подкорковыми структурами. Если личинки жемчужницы научились отключать программу старения лосося, то почему бы и человеку не воспользоваться подобными механизмами, чтобы кардинально продлить свою жизнь. Недавно была высказана мысль о том, что старение досталось нам от предков как вредный атавизм и его преодоление означало бы отмену старости. Одним из подходов к решению этой заманчивой задачи мог бы быть поиск специфических ингибиторов запрограммированной смерти организма [10]. Возможно, выяснение того, как та же проблема была решена

эволюцией в случае симбиоза рыбы и моллюска, поможет достижению цели.

Автор благодарен В.П. Скулачеву за интересную дискуссию и критические замечания. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 05-04-48587).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дильман В.М.* Большие биологические часы. М.: Знание, 1986. 256 с.
2. *Зюганов В.В.* // Успехи геронтологии. 2004. № 14. С. 21–30.
3. *Калюжин С.М.* Атлантический лосось Белого моря: проблемы воспроизводства и эксплуатации. Петрозаводск: Петропресс, 2003. 263 с.
4. *Флеминг Я.* В кн.: Атлантический лосось. Спб.: Наука, 1998. С. 127–141.
5. *Христофоров О.Л., Мурза И.Г.* В кн.: Атлантический лосось. Спб.: Наука, 1998. С. 75–127.
6. *Ekengren B., Terlou M.* // Ann. Biol. Anim. Biochem. and Biophys. 1978. V. 18. № 4. P. 837–842.
7. *Hastie L., Young M.* // Hydrobiologia. 2001. V. 445. P. 109–119.
8. *Maldonado T.A., Jones R.E., Norris D.O.* // J. Neurobiol. 2002. V. 53. P. 21–35.
9. *Robertson O., Wexler B., Miller B.* // Circ. Res. 1961. V. 9. P. 826–834.
10. *Skulachev V.P.* In: Topics in Current Genetics. V. 3. Model systems in ageing. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, B.; 2003. P. 191–238.
11. *Wachtler K., Dreher-Mansur M., Richter T.* // Ecol. Stud. 2001. Bd. 145. S. 93–125.
12. *Ziuganov V., Zotin A., Nezlin L., Tretiakov V.* The Freshwater Pearl Mussels and Their Relationships with Salmonid Fish. Moscow: VNIRO Publ. House, 1994. 104 p.
13. *Ziuganov V., Beletsky V., Neves R. et al.* The Recreational Fishery for Atlantic Salmon and the Ecology of Salmon and Pearl Mussels in the Varzuga River North-west Russia. Blacksburg (Va): Virginia Tech, 1998. 92 p.
14. *Ziuganov V., San Miguel E., Neves R. et al.* // Ambio. 2000. V. 29. № 2. P. 102–105.
15. *Ziuganov V., Popkovitch E., Neves R. et al.* // World Congress. Malacology. Abstrs. Vienna: Vienna Units Malacologica, 2001. P. 405.