

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 4. С. 86–96

НАСЛЕДИЕ

Научная статья

УДК 574/578 : 576.1 + 58.001

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf321799>

# К 80-летию со дня рождения профессора Томаса Кавалье-Смита (1942–2021)

© 2022. И. В. Змитрович<sup>1</sup>, В. В. Перелыгин<sup>2</sup>, М. В. Жариков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В. Л. Комарова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Иван Викторович Змитрович, [iv\\_zmitrovich@mail.ru](mailto:iv_zmitrovich@mail.ru)

**АННОТАЦИЯ.** Этот очерк посвящен известному биологу-эволюционисту Томасу Кавалье-Смиту, одному из основоположников мегасистематики эукариот. Его теоретические работы затрагивают различные аспекты происхождения клетки и эволюции генома, а основным делом жизни стало усовершенствование мегасистемы эукариот. Труды Кавалье-Смита характеризовались детальной проработкой данных из различных дисциплин, включая клеточную биологию, биохимию, молекулярную эволюцию, протистологию, микробиологию и палеонтологию. Он обладал энциклопедическим кругозором, живым умом и был чужд догматизма. Его своеобразный познавательный метод состоял в выдвижении и последующем тестировании провокативных тезисов. Теоретическое наследие Кавалье-Смита оказало влияние на несколько поколений исследователей и ландшафт современной теоретической биологии. Жизненный путь Кавалье-Смита представляет прекрасный пример бесконечной преданности делу, самоотдачи и чувства профессионального долга.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** высшие таксоны эукариот; концепция архезой; концепция «поздних интронов»; мегасистематика; происхождение эукариот; протистология; системы Кавалье-Смита; теория серийного эндосимбиоза; эволюция генома эукариот; эукариотогенез

## ВВЕДЕНИЕ

21 октября 2022 года исполнилось 80 лет со дня рождения профессора Томаса Кавалье-Смита (Thomas Cavalier-Smith) – всемирно известного «биолога-энциклопедиста», эволюциониста, цитолога и протистолога (рис. 1). Он не дожидаясь своего юбилея полтора года – 19 марта 2021 года его не стало. Теоретические исследования Т. Кавалье-Смита охватывали такие области биологии как эукариотогенез, эволюция генома, морфологическая и филогенетическая диверсификация эукариот. Наиболее известными биологам самых разных направлений являются его работы в области мегасистематики. Теоретическое наследие Кавалье-Смита оказало влияние на современный ландшафт эволюционной биологии. И сегодня, в связи с юбилейной датой, мы пытаемся это наследие вместить.

### Вехи биографии

Т. Кавалье-Смит родился 21 октября 1942 году в Лондоне, но вскоре его семья переехала в сельскую местность недалеко от Норвича. Он учился в Норвичской гимназии, а затем уехал в Кембридж, где получил степень бакалавра естественных наук в Кембриджском университете (1961–1964 гг.). Научным руководителем его диссертации, посвященной развитию органелл у зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* [1] которую он писал на кафедре биофизики Королевского колледжа Лондона в 1964–1967 гг., был выдающийся биофизик сэра Джон Рэндалл. В ходе работы над диссертацией Кавалье-Смит сделал несколько открытий в области клеточной биологии (в частности, описал феномен слияния хлоропластов) – все они были опубликованы в последующие годы, в том числе в журнале *Nature* [2].

В 1967 году Т. Кавалье-Смит вошел в группу Дэвида Лэка на факультете клеточной биологии Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке в качестве приглашенного научного сотрудника с докторской степенью. Отделение возглавлял лауреат Нобелевской премии Джордж Паладе, незадолго до прихода в группу Кавалье-Смита пригласивший на работу нового преподавателя Гюнтера Блобеля, изучавшего внутриклеточную сигнализацию. Неясно, в какой степени два молодых преподавателя взаимодействовали в тот период, но последующая работа Блобеля по пептидам таргетного действия и мембранной наследственности, а также его идеи о происхождении клетки оказали значительное влияние на познавательный интерес Кавалье-Смита.

В 1969 году Кавалье-Смит получил должность преподавателя на кафедре биофизики в Королевском колледже Лондона. В этот период у него было больше преподавательских и административных обязанностей, чем позднее в его карьере. С 1982 по 1989 годы он начинает читать лекции по клеточной биологии и биохимии. Совместно с Морисом Уилкинсом он вел курс «Общественная значимость биологических наук», отражающий его идейные установки.

В конце 1980-х гг. Форд Дулиттл основал «Программу эволюционной биологии», спонсируемую Канадским институтом перспективных исследований. Цель программы заключалась в том, чтобы прояснить ранние этапы эволюции жизни на Земле и максимально разрешить базальную область «древа жизни». В рамках этой

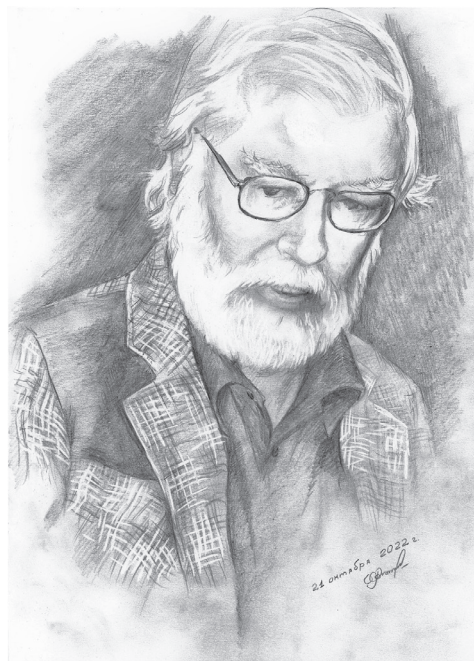


Рис. 1. Кавалье-Смит (1942–2021). Художник – Мустафаева Ольга  
Fig. 1. Cavalier-Smith (1942 – 2021). Painter – Mustafayeva Olga

программы в 1989 году Кавалье-Смит был принят на кафедру ботаники Университета Британской Колумбии в Ванкувере на должность со значительно сокращенными преподавательскими обязанностями. Здесь ему удалось создать лабораторию, полностью оборудованную для микроскопии, клеточной и молекулярной биологии, филогенетического анализа. Вначале лабораторные исследования были сосредоточены в основном на культивировании и характеристике новых протистов и секвенировании гена малой субъединицы рибосомальной РНК (SSU rRNA). В течение нескольких лет он также получал значительную грантовую поддержку международных совместных проектов, в том числе по секвенированию пластидного (нуклеоморф) генома криптозоанты *Guillardia theta*. Только в 1994 году были опубликованы первые результаты экспериментальных работ, однако за первые несколько лет работы в этой лаборатории Кавалье-Смит написал около двух десятков теоретических работ различной тематики (о происхождении клетки, происхождении прокариот и эукариот, об эволюции цитоскелета, интронов, органелл, вторичного метаболизма у бактерий и др.).

Важной вехой биографии Кавалье-Смита начала 1990-х гг. стал брак с коллегой Эмой Чао, которая разделяла его страсть к изучению протистов. Она была аккуратным экспериментатором и хорошим рисовальщиком. Так полюбившиеся читателю лапидарные схемы Кавалье-Смита, иногда приправленные «зловещими» изображениями жгутиконосцев, принадлежат руке «миссис Кавалье-Смит». Весь последующий период (до безвременной кончины Кавалье-Смита) они путешествовали по экзотическим районам мира, знакомясь с разнообразной природой и посещали коллег. Вместе они выделили, культивировали и описали много новых для науки видов протистов.

Во время своих многочисленных путешествий Кавалье-Смит несколько раз посетил Россию. В частности, при поддержке Королевского общества Англии по программе научного обмена с СССР он посетил Институт биологии внутренних вод (г. Борок, Ярославская обл.). Также он принимал участие во II Международном симпозиуме по биологии свободноживущих гетеротрофных жгутиконосцев (14–20 августа 1994 года, г. Санкт-Петербург, Россия), V Европейском конгрессе протистологов и X Европейской конференции по биологии инфузорий (23–27 июля 2007 года, г. Санкт-Петербург). После последнего из упомянутых симпозиума он со своей командой совершил исследовательскую поездку на оз. Байкал, в ходе которой было выделено много новых интересных видов простейших, в частности, глоссомонады и вампирелиды [3].

В 1999 году Кавалье-Смит получил престижную профессорскую стипендию Совета по исследованию окружающей среды на факультете зоологии Оксфордского университета, поэтому в 2000 году он и Эма Чао переехали в Великобританию. Начался «оксфордский период» творчества Кавалье-Смита – наиболее продуктивный в научном отношении. В этот период сам Кавалье-Смит, Эма Чао и члены их команды выделили десятки новых представителей протистов из разных регионов мира, а также опубликовали множество статей о молекулярно-систематическом анализе этих организмов. В этот период Кавалье-Смит приглашал ученых – экспертов по различным группам протистов из разных стран. Секвенирование рРНК и микроскопия продолжали оставаться основой его лабораторных исследований. Когда в 2010-х гг. стали широко доступны технологии секвенирования нового поколения, группа Кавалье-Смита начала генерировать данные о транскриптомах многих из недавно описанных организмов и, в дополнение к рРНК-филогении, проводила мультипротеиновый филогеномный анализ. Помимо получения первичных данных, Кавалье-Смит продолжал писать теоретические статьи, объединяя свои молекулярные деревья с данными из множества других источников. Он постоянно пересматривал свои более ранние схемы, выступая против конкурирующих сценариев других авторов и своих собственных более ранних идей. В 2013 году Кавалье-Смит перенес первичную операцию по удалению опухоли, после чего официально закрыл свою лабораторию в Оксфордском университете, при этом темп его публикаций почти не изменился. В 2016 году Кавалье-Смит и Эма Чао переехали в Корнуолл, где, когда он не работал над своими статьями или не читал лекции по всему миру, они на участке рядом с их домом посадили более двухсот деревьев и кустарников, превратив его в своеобразный заповедник. У Томаса Кавалье-Смита осталась жена и дети – Джейн, Нил и Роуз.

#### Эволюция научных идей

**Эукариогенез.** Первые годы после защиты диссертации Кавалье-Смита относятся к «премолекулярному» периоду в филогенетике. В эти годы продолжали конкурировать различные гипотезы, основанные на данных морфологии в широком смысле (включая данные трансмиссионной электронной микроскопии). Те, кто застал этот период, помнят, что в условиях недостатка экспе-

риментальных данных многие диспутанты брали себе «в союзники» философов и методологов науки (Оккама, Поппера). Чтобы утвердиться в области теоретической биологии, Кавалье-Смит решил высказаться по наиболее популярному вопросу начала 1970-х г. г. – «теории серийного эндосимбиоза», возрожденная Линн Маргелис в 1967 году. В СССР данная теория была представлена общественности и подробно проанализирована академиком А. Л. Тахтаджяном [4]. В своей полемической статье на страницах журнала *Nature*, Кавалье-Смит [5] утверждал, что теория серийного эндосимбиоза недостаточно обоснована, а эукариот выводил в духе Клейна и Кронквиста от общего фотосинтетического предка, причем продумал подробную гипотетическую последовательность эволюции различных органелл, привлекая данные своей диссертации и молекулярной генетики тех лет. Как и Л. Маргелис, завершавшая свои «эволюционные сценарии» авторской системой живого, Кавалье-Смит также обсудил предполагаемые филогенетические отношения среди существующих эукариот и представил соответствующую своей гипотезе филогенетическую классификацию. Эта полемическая статья принесла Кавалье-Смиту первую известность, но он не останавливался на достигнутом.

К концу 1970-х г. г. основной тематикой теоретических исследований Кавалье-Смита становятся эволюция эукариотной клетки, эволюция генома и «древо жизни». В этот период стали известны первые нуклеотидные последовательности рРНК хлоропластов и митохондрий, подтверждающие эндосимбиотическое происхождение этих органелл и их родство со свободноживущими прокариотами. Однако Кавалье-Смит поначалу упорствовал. В статье 1981 года [6, 7] он пишет: «Симбиоз, казалось бы, предлагал способ довольно быстрого и глубокого преобразования клетки из одного типа в другой. Но даже если бы обе органеллы произошли эндосимбиотически, это никоим образом не помогло бы объяснить происхождение эукариотической клетки, поскольку это оставило бы не объясненным каждую из 22 общих особенностей эукариот» (Я. И. Старобогатов в работе 1995 года практически повторил эту аргументацию, добавив еще, что теория серийного эндосимбиоза нефальсифицируема в смысле Поппера) [8].

К 1981 году Кавалье-Смит признал эндосимбиотическое происхождение хлоропластов (но не митохондрий) и предложил сценарий аутогенного происхождения эукариот от фотосинтезирующей пурпурной несерной бактерии (то есть альфа-протеобактерии). Он утверждал, что цитоплазматические мембраны в этой линии дали начало внутренним мембранным компартментам, включая митохондрии, ядро, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Вслед за Роджером Станьером, Кавалье-Смит утверждал, что первостепенное значение для происхождения эукариот имела эволюция фагоцитоза. Эта концепция мало менялась на протяжении всей жизни Кавалье-Смита [9] (рис. 2), хотя в последней его крупной теоретической статье 2020 года «неотига» фактически признается в качестве клады [10].

Первые «экспериментальные» системы. Первые системы Кавалье-Смита представляли синтез фрагментов систем Джеффри [11], Эдвардса [12] и Тейлора [13]. Каждая из них содержала и необычный «авторский жест»

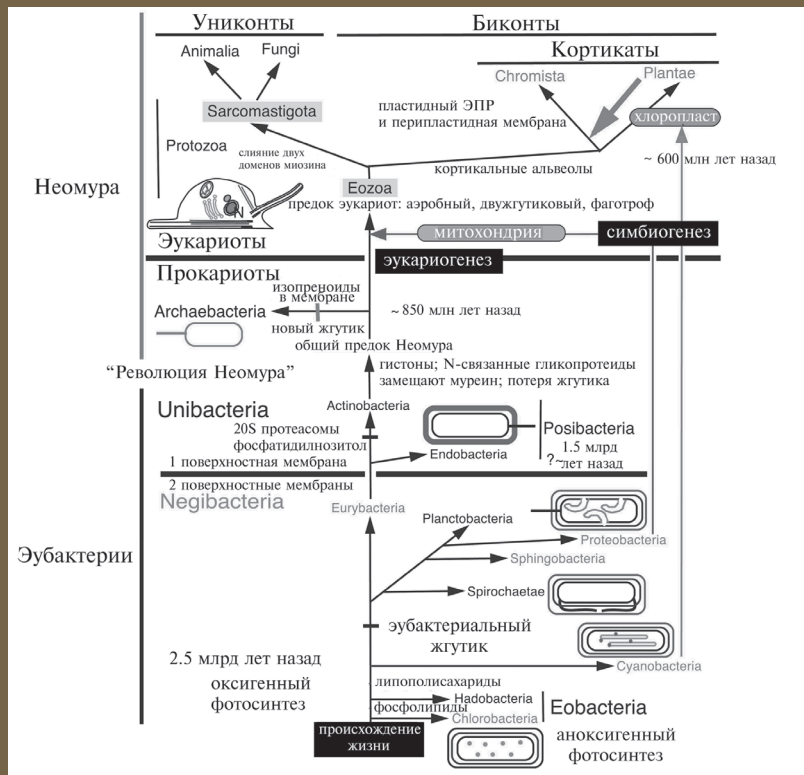


Рис. 2. Диверсификация типов прокариотных клеток и главный рубеж живого – прокариоты/эукариоты – по Кавалье-Смиту [9]. Серой вертикальной линией обозначена неформальная (не филогенетическая) группировка «неомура», стрелками – прямая филиация таксонов и органелл (симбиогенез), поперечными засечками – основные ароморфозы в эволюции прокариот и эукариот

Fig. 2. Diversification of cell body plans of prokaryotic cells and the main life boundary (prokaryotes/eukaryotes) according to Cavalier-Smith [9]. The gray vertical line indicates an informal (non-phylogenetic) “neomura” grouping, the arrows indicate the direct phyliation of taxa and organelles (symbiogenesis), and the cross-strokes indicate the main progressive events in evolution

в области филогенетики. В 1978 г. такого рода жестом было постулирование Кавалье-Смитом [14] безжгутиковой природы первых эукариот и выведение их из красных водорослей (как следствие, выведение из красных водорослей и высших грибов, что некоторые исследователи допускали, опираясь на данные электронной микроскопии, обобщенные Демуленом) [15]. Система эта имела следующий вид (не все названия автором латинизированы):

надцарство *Eukaryota*

- царство *Aconta*
- *Rhodophyta*
- зигомицеты
- аскомицеты
- базидиомицеты
- *Acrasida*
- царство *Haptophyta*
- царство *Cryptophyta*
- царство *Heterokonta*
- *Eustigmatophyta*
- хлоромонады
- *Xanthophyta*
- двужгутиковые (оомицетные) грибы
- *Muchomycetes*

- гифохитриевые грибы
- *Phaeophyta*
- *Chrysophyta*
- хитридиевые грибы
- *Actinopoda*
- *Foraminifera*
- амебофлагелляты
- диатомеи
- царство *Corticoflagellata*
- динофлагелляты
- *Metamonadina*
- *Ciliata*
- *Sporozoa*
- *Choanoflagellata*, губки
- опалиниды, *Mesozoa*
- эуметазои
- царство *Euglenoida*
- *Euglenophyta*
- *Kinetoplastida*
- царство *Chlorophyta*
- хлорофитные водоросли
- *Prasinophyta*
- *Bryophyta*
- *Tracheophyta*

Смысловым ядром системы 1981 года [16] было постулирование Кавалье-Смитом происхождения всех эукариот от высших (безжгутиковых) грибов:

надцарство *Eukaryota*

- царство *Eufungi*
- царство *Ciliofungi*
- царство *Animalia*
- царство *Biliphyta*
- царство *Viridiplantae*
- царство *Euglenozoa*
- царство *Protozoa*
- царство *Cryptophyta*
- царство *Chromophyta*

Некоторые исследователи чрезмерно серьезно отнеслись к новому тезису Кавалье-Смита. Так, в своей работе [17], А.Е. Васильев собрал воедино сведения о примитивных чертах клетки высших грибов. Несмотря на то, что сегодня мы склонны считать эти черты результатом морфофункциональной «рационализации» грибной клетки, эта уникальная сводка до сих пор не утратила свою ценность. Однако, выдвигая свой тезис, Кавалье-Смит имел целью, прежде всего, обозначить объект для последующего «мозгового штурма», т. е. осознавал элемент провокативности того или иного жеста. Это – своеобразный познавательный метод Кавалье-Смита, объясняющий ту легкость, с которой ученый оставлял свои прежние «сценарии».

**Концепция архезоев.** К 1983 году Кавалье-Смит признал, что и митохондрии, и хлоропласты имеют симбиотическое происхождение (пусть и не считал это ключевым событием в происхождении эукариот). В его новой схеме общий прокариотический предок архебактерий и эукариот без клеточной стенки дал начало «эукариотической» «ядерно-цитоплазматической» линии, в которой впоследствии развились цитоскелет и эндомембранная система, обеспечивающие процесс фагоцитоза. При этом такие клеточные структуры, как аппарат Гольджи, пероксисомы и митохондрии, развивались уже после выработки собственно эукариотической организации. Он создает эукариотическое подцарство *Archezoa* для тех простейших, которые, как он предполагал, отделились от других эукариот до поглощения клеткой митохондрий и, таким образом, представляли примитивную ступень эукариотической организации [18]:

*Eukaryota*

- царство *Protozoa*
- *Archezoa*
- *Sarcomastigota*
- *Euglenozoa*
- *Choanociliata*
- царство *Animalia*
- *Parazoa*
- *Metazoa*
- царство *Fungi*
- *Ciliofungi*
- *Eufungi*
- царство *Plantae*
- *Biliphyta*
- *Viridiplantae*
- царство *Chromista*
- *Cryptophyta*
- *Chromophyta*

В конце 1980-х гг. группа *Archezoa* получила поддержку рРНК-филогенией, и, как следствие, всеобщее признание. Однако позднее целенаправленные поиски выявили в геноме различных «архезоев» белки митохондриального происхождения, т. е. было показано, что отсутствие митохондрий у «архезоев» вторично. Кавалье-Смит спокойно принял эту новую аргументацию и отказался от концепции *Archezoa*, как единого и первично лишённого митохондрий таксона.

**Эволюция генома эукариот.** В 1980-е гг. круг дискуссионных проблем, разрабатываемых Кавалье-Смитом, расширяется. Загадочные свойства эукариотического генома побуждали ряд исследователей публиковать сценарии выработки ряда его особенностей. В отличие от узких специалистов, писавших на подобные темы, Кавалье-Смит обладал энциклопедическими знаниями в области морфологии и биоразнообразия, эволюционной теории и клеточной биологии, которые и заложил в основу своего синтеза. Хотя он обращался ко многим аспектам эволюции генома, особенно важное влияние он оказал на представления об изменении размеров эукариотного генома и о происхождении сплайсосомных интронов.

Базовая концепция Кавалье-Смита в отношении размеров эукариотического генома заключалась в том, что объем клетки, объем ядра и содержание ДНК эукариот существенно скоррелированы. Он утверждал, что отбор в сторону увеличения размеров клеток должен вести к увеличению объема ядра – свойству, которое в значительной степени определяется содержанием ядерной ДНК. Если на организм действуют факторы, способствующие его редукции и уменьшению клеточного размера, потере органелл, на уровне генома также происходит элиминация всего лишнего. Если же отбор ведет к избыточности клеточных функций, то на уровне генома прекращается элиминация таких избыточно реплицирующихся его элементов, как транспозоны. Кавалье-Смит утверждал, что ДНК имеет «скелетную» функцию, детерминирующую размеры и архитектуру ядра, свидетельством чего является почти постоянное соотношение объема клетки и ядра, наблюдаемое у самых разных эукариот. В своих более поздних работах он утверждал, что это постоянное соотношение является результатом необходимости жесткой балансировки скорости синтеза и процессинга РНК в ядре и скорости синтеза белка в цитоплазме [19].

Происхождение сплайсосомных интронов, которые «расщепляют» гены, кодирующие эукариотические белки, – еще один дискуссионный вопрос, к обсуждению которого присоединился Кавалье-Смит. В конце 1970-х гг. Форд Дулиттл, Джеймс Дарнелл и Уолтер Гилберт отстаивали концепцию «ранних интронов», согласно которой интроны были остатками древних спейсеров между «минигенами» до последнего «универсального общего предка» клеточной жизни [20–22]. Эти «минигены» восходят к «миру РНК», в котором со временем развился сплайсинг, что позволило кодируемым фрагментам собираться в более крупные белки. С этой точки зрения, гены, кодирующие белок и лишённые интронов у прокариот, были результатом «оптимизации генома». Кавалье-Смит предложил альтернативную концепцию «поздних интронов», предполагающую, что сплайсосомные интроны развились во время происхождения эукариот

из «мутантного транспозона», который мог быть сплайсирован на уровне РНК. Механизмы устойчивости к этой мутации в дальнейшем позволили широко распространить пролиферацию и геномную экспансию интронов [23]. После долгих обсуждений в литературе основные положения теории «поздних интронов» получили широкое признание к началу 2000-х гг. В 2016 году было убедительно показано, что интроны в нескольких неродственных геномах водорослей размножились в качестве транспозонов почти так, как первоначально постулировалось Кавалье-Смитом [24].

**Критика концепции Вёзе.** В начале 1990-х гг. был дан новый импульс дискуссии о базальной дивергенции «древа жизни». В 1990 году Вёзе, Кандлер и Уилис [25] предложили сгруппировать первичные линии жизни в три «домена» – бактерии, археи и эукариоты – с корнем, расположенным между бактериями и двумя другими доменами. Эта классификация была быстро принята микробиологами, которые, вслед за Вёзе, использовали эту крупную разбивку на основе последовательностей рРНК. Но «традиционалисты», к которым на этот раз примкнул Кавалье-Смит, резко возражали против такого предложения. В письме в журнал *Nature* Кавалье-Смит [26] подверг критике работу Вёзе и соавторов за то, что она была основана на данных секвенирования лишь одного геномного кластера. Кроме того, схема Вёзе, по мнению Кавалье-Смита, не смогла отразить всю полноту различий между двумя фундаментальными подразделениями живого – прокариотами и эукариотами. Собственные схемы Кавалье-Смита с начала 1980-х гг. уже содержали идею о родстве «археобактерий» с нуклеоцитоплазмой эукариот (эту кладу он неофициально называл «неопига»). Тем не менее, признаваемым им в качестве наивысших было только два таксона: империя бактерий (с надцарствами археобактерий и эубактерий) и империя эукариот.

**Зрелые системы.** Постоянным научным интересом Кавалье-Смита была реконструкция/ревизия филогенетического древа эукариот, включающая сценарии приобретения гетеротрофными одноклеточными формами фотосинтезирующего компонента путем первичного, вторичного и третичного эндосимбиоза.

Системы, которые получили наибольшее количество цитирования, опубликованы в его программных статьях 1993 и 1998 года [27, 28]:

Система 1993 года

- империя *Eukaryota*
- надцарство *Archezoa*
- царство *Archezoa*
- надцарство *Metakaryota*
- царство *Protozoa*
- • подцарство *Adictyozoa*
- • • подцарство *Dictyozoa*
- царство *Plantae*
- • подцарство *Viridiplantae*
- • • подцарство *Biliphyta*
- царство *Animalia*
- • • подцарство *Radiata*
- • • подцарство *Bilateria*
- царство *Fungi*
- царство *Chromista*
- • • подцарство *Chlorarachnia*
- • • подцарство *Euchromista*

Система 1998 года

- империя *Eukaryota*
- • царство *Protozoa*
- • • подцарство *Archezoa*
- • • подцарство *Neozoa*
- • • • инфрацарство *Sarcomastigota*
- • • • инфрацарство *Discicristata*
- • • • инфрацарство *Alveolata*
- • • • инфрацарство *Actinopoda*
- • царство *Animalia*
- • • подцарство *Radiata*
- • • подцарство *Myxozoa*
- • • подцарство *Bilateria*
- царство *Fungi*
- • • подцарство *Eomycota*
- • • подцарство *Neomycota*
- царство *Plantae*
- • • подцарство *Biliphyta*
- • • подцарство *Viridaeplantae*
- царство *Chromista*
- • • подцарство *Cryptista*
- • • подцарство *Chromobiota*
- • • • инфрацарство *Heterokonta*
- • • • инфрацарство *Haptophyta*

В отличие от первых «экспериментальных» систем, транслирующих необычные филогенетические идеи, системы Кавалье-Смита этого периода более адаптированы к консенсусным представлениям и дидактически более выверены. Принятие Кавалье-Смитом такого полифилетического царства как *Protozoa*, а также разнесение явно родственных грибов и животных по различным царствам, равно как и разные принципы выделения отделов у многоклеточных и одноклеточных организмов, получало в его работах очень сложное объяснение: таксон по Кавалье-Смиту имеет одновременно градиетскую и кладиетическую составляющие, причем у разных таксонов это соотношение различно. На самом же деле, как нам кажется, эти системы были не свободны от довлывших в биологическом обиходе представлений о «царстве животных» и «царстве грибов», сражаться с которыми Кавалье-Смиту уже не хотелось.

Наиболее примечательным было предложенное Кавалье-Смитом царство *Chromista* (до этого систематикам уже был известен «хромофитный цикл» Шадфо) [29], в котором, помимо гетеротрофов, представлен ряд групп водорослей, имеющих в составе пигментов хлорофилл *c*. В дополнение к этому необычному хлорофиллу эти пластиды несут дополнительные мембраны. Кавалье-Смит постулировал, что все сложные пластиды, содержащие хлорофилл *c*, произошли в результате вторичного эндосимбиотического поглощения нефотосинтезирующим протистом эукариотической водоросли. В течение последующих десятилетий объем царства *Chromista* подвергался Кавалье-Смитом пересмотру, а в качестве эукариотного эндосимбионта хромистов была указана одноклеточная красная водоросль.

**Дихотомия «униконты – биконты».** Рубеж тысячелетий был периодом больших изменений в понимании эволюции ранних эукариот. Отказ систематиков от такого таксона как *Archezoa* в сочетании с широко распространенным осознанием того, что большая часть рРНК-группировок эукариот, вероятно, была методологическим

артефактом («long branch attraction»), заставило многих, включая самого Кавалье-Смита, радикально переосмыслить эволюцию ранних эукариот. Исследования, проведенные в лаборатории Кавалье-Смита в начале 2000-х годов, включавшие анализ распределения специфических «слияний генов» по различным ветвям древа эукариот и изучению онтогенеза жгутикового аппарата в различных группах жгутиконосцев, привело к предложению нового корня эукариот между двумя мегаветвями – «одножгутиковые» (Unikonta) и «двужгутиковые» (Bikonta) [30]:

- Eukaryota
  - Bikonta
    - Apusozoa
    - Excavata
    - Rhizaria
    - Corticata
    - Plantae = Archaeplastida
    - Chromalveolata
      - Chromista
      - Alveolata
    - Unikonta
      - Amoebozoa
      - Opisthokonta
        - Choanozoa
        - Animalia
        - Fungi

Это разделение получило очевидную поддержку молекулярным филогенетическим анализом, хотя к тому времени было ясно, что слияние генов в различных группах эукариот жестко не соответствует этой схеме. В 2010 году сам Кавалье-Смит отказался от этого разделения, предложив вместо этого, корень эукариот внутри или рядом с группой протистов *Euglenozoa*, первоначально основываясь на отличительных особенностях митохондрий в этой группе [31]. Он отстаивал эту позицию до конца своих дней, несмотря на то, что другие специалисты ее не разделяли. Последняя широко известная его мегасистема имеет следующий вид [32]:

- Eukaryota
  - Corticata
  - Plantae
  - Chromista
    - Harosa
    - Rhizaria
    - Halvaria
    - Heterokonta
    - Alveolata
  - Macrobota
  - Haptista
  - Cryptista
  - scotokaryotes
  - Metamonada
    - ? Neolouka (*Malawimonas*)
    - Podiatas
    - Sulcozoa (*Varisulca*,? *Neolouka*, *Apusozoa*)
    - opisthokonts (*Animalia*, *Choanozoa*, *Fungi*)
    - Amoebozoa
    - Eozoa (~*Discoba*)
    - Eolouka
      - Jakobea
      - Tsukubamonadea
    - Percolozoa
    - Euglenozoa

Как видим, наиболее крупными подразделениями эукариот в этой версии системы являются кортикаты (эукариоты, характеризующиеся укрепленным внешним слоем клетки – группировка, более или менее соответствующая биконтам), скотокариоты (метамонады, униканты и родственные группы) и эозои (эвгленозои, якобиды и родственные группы). Это – прогрессивная система, учитывающая накопившиеся в прошлом десятилетии первые данные о филогеномике эукариот. Таким образом, Кавалье-Смит был чужд догматизма и открыт всему новому даже в преклонные годы.

### Общественное признание

В конце тысячелетия работы Кавалье-Смита начали получать признание в мировом масштабе. Он опубликовал более 250 научных трудов в журналах с высоким рейтингом, и к концу 1990-х годов был избран в Канадское королевское общество и Лондонское королевское общество. В 2004 году он получил Международную премию по биологии, врученную императором Японии, а в 2007 году были присуждены медали от Линнеевского общества и Лондонского зоологического общества. Вследствие эксцентричного вхождения в теоретическую биологию, Кавалье-Смит обрел чрезвычайную популярность и, по свидетельству очевидцев, его присутствие составляло главную «изюминку» научных конференций. Один из его учеников Эндрю Роджер следующим образом описывает участие Кавалье-Смита в научных конференциях [33]: «Во время пленарных докладов Том сидел в первом ряду, усердно делал записи и первым задавал вопросы, высказывал возражения и хвалил докладчиков. Он часто энергично спорил, но его критика всегда была отстраненной от личности докладчика. Он всегда посещал стендовые сессии, оживленно обсуждая проекты студентов и указывая на то, как их работа вписывается в более широкую эволюционную картину. За едой он точно так же общался со всеми на самые разные темы, а дружеские споры часто продолжались до поздней ночи. Презентации, проводимые Кавалье-Смитом, были чрезвычайно насыщенными и пытаться следовать за ними было почти невозможно, подобно тому, как пытаться догнать мчащийся поезд, который уже проехал мимо станции. В прошлом, когда использовались диапроекторы, он предварительно рисовал или копировал диапозитивы для своих презентаций, и часто наставлял их друг на друга. Поскольку схемы часто менялись, многие из них были исправлены, удалены некоторые мелкие детали, и добавлены новые фрагменты. После перехода на программу PowerPoint многие ожидали, что станет проще следить за выступлениями Тома, но этого не произошло. Его презентации стали еще более сложными, с использованием анимации, рисунков, выполненных от руки, и микрофотографий, которые наставлялись друг на друга. Темп, с которым он менял свои сценарии, был настолько быстр, что за летний период в ходе нескольких конференций участники могли увидеть эволюцию его идей в недельном масштабе, а порой даже в ходе одной сессии». Сотрудников собственных лабораторий Кавалье-Смит воспитывал в атмосфере меритократии и демократизма, приглашал молодых исследователей на дискуссионные сессии, в ходе которых проводились многочисленные «мозговые штурмы» в связи с решаемыми проблемами.

мыми коллективом проблемами реконструкции филогенеза различных групп эукариот. По-видимому, Кавалье-Смит был одним из наименее эгоцентричных лидеров своего уровня».

Хотя интересы Кавалье-Смита не ограничивались какой-либо одной группой организмов, именно Международное общество эволюционной протистологии и Международное общество протистологов стали основными хранителями наследия этого ученого.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будучи блестящим и продуктивным экспериментатором, Кавалье-Смит запомнится, прежде всего, как биолог-теоретик. Начиная работать в «спекулятивный» «премолекулярный период», он пережил «молекулярную революцию» и застал современный период полнотелых сравнений организмов, а его построения разных лет несут печать тектонических изменений методологического аппарата теоретической биологии. Он смело бросал вызов современным ему устоявшимся представлениям и остался непревзойденным «спекулятивным би-

ологом» на рубеже XX и XXI столетий. Многие из идей, выдвинутых им, стали широко приняты и теперь вошли в учебники, в то время как другие не были признаны в его жизни, но, возможно, будут проверены будущими поколениями или трансформированы в соответствии с новыми данными, полученными в результате проверки его «провокативных тезисов». Несколько десятков таксонов, описанные Кавалье-Смитом, используются зоологами, ботаниками, микологами и микробиологами [34].

Опыт работы Кавалье-Смита учит исследователей быть смелыми в выдвижении гипотез, проверять их, подвергать сомнению уже установленные «истины», объединять данные из разных источников, а главное – иметь достаточно смелости, чтобы изменить свое мнение, когда появляются новые факты. Жизненный путь Кавалье-Смита является великолепным примером преданности делу, самоотдачи и чувства профессиональной ответственности. Сочетание глубокого аналитического мышления, высокой работоспособности и открытости к новому делают его вдохновляющим примером для начинающих исследователей в самых разных областях.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cavalier-Smith T. Organelle development in *Chlamydomonas reinhardtii*. PhD thesis. Cambridge, 1967.
2. Cavalier-Smith T. Electron microscopic evidence for chloroplast fusion in zygotes of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Nature*. 1970. V. 228. P. 333–335.
3. Smirnov A. V., Zlatogursky V. V., Karpov S. A. et al. In Memoriam: Professor Thomas Cavalier-Smith, FRS, FRSC (1942–2021). *Protistology*. 2021. 15(1): 46–48.
4. Тахтаджян А.Л. (Takhtadjan) Четыре царства органического мира // *Природа*. 1973. № 2. С. 22–32.
5. Cavalier-Smith T. The origin of nuclei and eukaryotic cells. *Nature*. 1975. V. 256. P. 463–468.
6. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? *Bio Systems*. 1981. V. 14. P. 461–484.
7. Cavalier-Smith T. The origin and early evolution of the eukaryotic cell. In: Carlile M. J., Collins J., Moseley B. E. B. (eds). *Molecular and cellular aspects of microbial evolution*. Cambridge University Press, 1981, Cambridge, pp. 33–84.
8. Starobogatov Ya. I. The position of flagellated protists in the system of lower eukaryotes. *Cytology*. 1995. V. 37. P. 1030–1035.
9. Cavalier-Smith T. Deep phylogeny, ancestral groups and the four ages of life. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2010. V. 365. P. 111–132. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0161>
10. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020. V. 257 (3). P. 621–753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
11. Jeffrey C. Thallophytes and kingdoms – a critique. *Kew. Bull.* 1971. V. 25. P. 291–299.
12. Edwards P. A classification of plants into higher taxa based on cytological and biochemical criteria. *Taxon*. 1976. V. 25. P. 529–542.
13. Taylor F. G. R. Problems in the development of an explicit hypothetical phylogeny of the lower eukaryotes. *BioSystems*. 1978. Vol. 10. P. 67–89.
14. Cavalier-Smith T. The evolutionary origin and phylogeny of microtubules spindles and eukaryotic flagella. *BioSystems*. 1978. V. 1. P. 93–114.
15. Demoulin V. The origin of Ascomycetes and Basidiomycetes. The case for a red algal ancestry. *Bot. Rev.* 1974. V. 40. P. 315–345.
16. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? *Bio Systems*. 1981. V. 14. P. 461–484.
17. Васильев А. Е. (Vasiliev) О примитивных чертах организации грибной клетки и происхождении эукариотов // *Бот. журн.* 1985. Т. 70. № 9. С. 1145–1156.
18. Cavalier-Smith T. A 6-kingdom classification and a unified phylogeny. In: H.E.A. Schenk, W. Schwemmler (eds). *Endocytobiology II*. De Gruyter, Berlin, 1983, pp. 1027–1034.
19. Cavalier-Smith T. Kingdom Protozoa and its 18 phyla. *Microbiol. Rev.* 1993. V. 57. P. 953–994. <https://doi.org/10.1128/mr.57.4.953-994.199>
20. Doolittle W. F. Genes in pieces: Were they ever together? *Nature*. 1978. V. 272. P. 581–582. <https://doi.org/10.1038/272581a0>.



21. Darnell J. E. J. Implications of RNA-RNA splicing in evolution of eukaryotic cells. *Science*. 1978. V. 202. P. 1257–1260.
22. Gilbert W. The exon theory of genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1987. V. 52. P. 901–905.
23. Cavalier-Smith T. Intron phylogeny: a new hypothesis. *Trends Genet*. 1991. V. 7. P. 145–148.
24. Huff J., Zilberman D., Roy S. Mechanism for DNA transposons to generate introns on genomic scales. *Nature*. 2016. V. 538. P. 533–536. <https://doi.org/10.1038/nature20110>
25. Woese C. R., Kandler O., Wheelis M. L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *PNAS*. 1990. V. 87 (12). P. 4576–4579. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4576>
26. Cavalier-Smith T. Bacteria and eukaryotes. *Nature*. 1992. V. 356. P. 570. <https://doi.org/10.1038/356570a0>
27. Cavalier-Smith T. Evolution of the eukaryotic genome. In: Broda P., Oliver S. G., Sims P. (eds). *The eukaryotic genome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993a, 333–385.
28. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biol. Rev.* 1998. V. 73. P. 203–266.
29. Chadeffaud M. Les cellules nageuses des Algues dans l'embranchement des Chromophycées. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*. 1950. V. 231. P. 788–790.
30. Cavalier-Smith T. Megaphylogeny, cell body plans, adaptive zones: causes and timing of eukaryote basal radiations. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2009. V. 56 (1). P. 26–33. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00373.x>
31. Cavalier-Smith T. Kingdoms Protozoa and Chromista and the eozoan root of the eukaryotic tree. *Biol. Lett.* 2010. V. 6 (3). P. 342–345. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2009.0948>
32. Cavalier-Smith T., Chao E. E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista. *Molec. Phylog. Evol.* 2015. 93: 331–362. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.07.004>
33. Roger A. J. Thomas Cavalier-Smith (1942–2021). *Current Biology*. 2021. V. 31. N16. P. R977–R981. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.009>
34. Змитрович И. В., Перельгин В. В., Жариков М. В. Номенклатура и ранговая корреляция высших таксонов эукариот: монография. Москва: ИНФРА-М, 2022. 183 с. (*Folia Cryptogamica Petropolitana*. № 8).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иван Викторович Змитрович** – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия, [iv\\_zmitrovich@mail.ru](mailto:iv_zmitrovich@mail.ru)

**Владимир Вениаминович Перельгин** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [vladimir.pereligin@pharminnotech.com](mailto:vladimir.pereligin@pharminnotech.com)

**Михаил Владимирович Жариков** – магистрант кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [zharikov.mihail@pharminnotech.com](mailto:zharikov.mihail@pharminnotech.com)

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

Статья поступила в редакцию 10.12.2022 г., одобрена после рецензирования 22.12.2022 г., принята к публикации 30.12.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 4. P. 86–96

HERITAGE

Original article

# To the 80<sup>th</sup> anniversary of Professor Thomas Cavalier-Smith (1942–2021)

© 2022. Ivan V. Zmitrovich<sup>1</sup>, Vladimir V. Perelygin<sup>2</sup>, Mikhail V. Zharikov<sup>2</sup><sup>1</sup>Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Ivan V. Zmitrovich, iv\_zmitrovich@mail.ru

**ABSTRACT.** The present essay is dedicated to one of the most famous evolutionary biologists of recent decades, Thomas Cavalier-Smith, one of the founders of eukaryotic megasystematics. His theoretical work was devoted to various aspects of the origin of the cell and the evolution of the genome, and the main thing was the improvement of eukaryotic megasystematics. Cavalier-Smith's thinking style was characterized by a detailed elaboration of data from various disciplines, including cell biology, biochemistry, molecular evolution, protistology, microbiology, and paleontology. He had an encyclopedic outlook, a lively mind and was alien to dogmatism. His peculiar cognitive method was to put forward and then test extravagant evolutionary hypotheses. The theoretical heritage of Cavalier-Smith has influenced several generations of researchers and the landscape of modern theoretical biology. The life of Cavalier-Smith is a perfect example of endless dedication and a sense of professional duty.

**KEYWORDS:** Cavalier-Smith's systems; eukaryogenesis; eukaryotic genome evolution; higher taxa of eukaryotes; megasystematics; origin of eukaryotes; protistology; the concept of *Archezoa*; the concept of "introns late"; serial endosymbioses theory

## REFERENCES

1. Cavalier-Smith T. Organelle development in *Chlamydomonas reinhardtii*. PhD thesis. Cambridge, 1967.
2. Cavalier-Smith T. Electron microscopic evidence for chloroplast fusion in zygotes of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Nature*. 1970. V. 228. P. 333–335.
3. Smirnov A. V., Zlatogursky V. V., Karpov S. A. et al. In Memoriam: Professor Thomas Cavalier-Smith, FRS, FRSC (1942 – 2021). *Protistology*. 2021. 15(1): 46–48.
4. Takhtadjan A. L. Four kingdoms of the organic world. *Priroda*. 1973. N 2. P. 22–32 (in Russ.).
5. Cavalier-Smith T. The origin of nuclei and eukaryotic cells. *Nature*. 1975. V. 256. P. 463–468.
6. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? *Bio Systems*. 1981. V. 14. P. 461–484.
7. Cavalier-Smith T. The origin and early evolution of the eukaryotic cell. In: Carlile M. J., Collins J., Moseley B. E. B. (eds). *Molecular and cellular aspects of microbial evolution*. Cambridge University Press, 1981, Cambridge, pp. 33–84.
8. Starobogatov Ya.I. The position of flagellated protists in the system of lower eukaryotes. *Cytology*. 1995. V. 37. P. 1030–1035.
9. Cavalier-Smith T. Deep phylogeny, ancestral groups and the four ages of life. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2010. V. 365. P. 111–132. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0161>
10. Cavalier-Smith T., Chao E. Multidomain ribosomal protein trees and the planctobacterial origin of neomura (eukaryotes, archaeobacteria). *Protoplasma*. 2020. V. 257 (3). P. 621–753. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01442-7>
11. Jeffrey C. Thallophytes and kingdoms – a critique. *Kew. Bull.* 1971. V. 25. P. 291–299.
12. Edwards P. A classification of plants into higher taxa based on cytological and biochemical criteria. *Taxon*. 1976. V. 25. P. 529–542.
13. Taylor F. G. R. Problems in the development of an explicit hypothetical phylogeny of the lower eukaryotes. *BioSystems*. 1978. Vol. 10. P. 67–89.

14. Cavalier-Smith T. The evolutionary origin and phylogeny of microtubules spindles and eukaryotic flagella. *BioSystems*. 1978. V. 1. P. 93–114.
15. Demoulin V. The origin of Ascomycetes and Basidiomycetes. The case for a red algal ancestry. *Bot. Rev.* 1974. V. 40. P. 315–345.
16. Cavalier-Smith T. Eukaryote kingdoms: seven or nine? *Bio Systems*. 1981. V. 14. P. 461–484.
17. Vasiliev A. E. On the primitive features of fungal cell organization and the origin of eukaryotes. *Botanicheskiy zhurnal*. 1985. V. 70 (9). P. 1145–1156 (in Russ.).
18. Cavalier-Smith T. A 6-kingdom classification and a unified phylogeny. In: H. E. A. Schenk, W. Schwemmler (eds). *Endocytobiology II*. De Gruyter, Berlin, 1983, pp. 1027–1034.
19. Cavalier-Smith T. Kingdom Protozoa and its 18 phyla. *Microbiol. Rev.* 1993. V. 57. P. 953–994. <https://doi.org/10.1128/mr.57.4.953-994.199>
20. Doolittle W.F. Genes in pieces: Were they ever together? *Nature*. 1978. V. 272. P. 581–582. <https://doi.org/10.1038/272581a0>.
21. Darnell J.E.J. Implications of RNA-RNA splicing in evolution of eukaryotic cells. *Science*. 1978. V. 202. P. 1257–1260.
22. Gilbert W. The exon theory of genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1987. V. 52. P. 901–905.
23. Cavalier-Smith T. Intron phylogeny: a new hypothesis. *Trends Genet.* 1991. V. 7. P. 145–148.
24. Huff J., Zilberman D., Roy S. Mechanism for DNA transposons to generate introns on genomic scales. *Nature*. 2016. V. 538. P. 533–536. <https://doi.org/10.1038/nature20110>
25. Woese C. R., Kandler O., Wheelis M. L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *PNAS*. 1990. V. 87(12). P. 4576–4579. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4576>
26. Cavalier-Smith T. Bacteria and eukaryotes. *Nature*. 1992. V. 356. P. 570. <https://doi.org/10.1038/356570a0>
27. Cavalier-Smith T. Evolution of the eukaryotic genome. In: Broda P., Oliver S. G., Sims P. (eds). *The eukaryotic genome*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993a, 333–385.
28. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biol. Rev.* 1998. V. 73. P. 203–266.
29. Chadeffaud M. Les cellules nageuses des Algues dans l'embranchement des Chromophycées. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*. 1950. V. 231. P. 788–790.
30. Cavalier-Smith T. Megaphylogeny, cell body plans, adaptive zones: causes and timing of eukaryote basal radiations. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2009. V. 56 (1). P. 26–33. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00373.x>
31. Cavalier-Smith T. Kingdoms Protozoa and Chromista and the eozoan root of the eukaryotic tree. *Biol. Lett.* 2010. V. 6 (3). P. 342–345. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2009.0948>
32. Cavalier-Smith T., Chao E.E., Lewis R. Multiple origins of Heliozoa from flagellate ancestors: New cryptist subphylum Corbihelia, superclass Corbistoma, and monophyly of Haptista, Cryptista, Hacrobia and Chromista. *Molec. Phylog. Evol.* 2015. 93: 331–362. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.07.004>
33. Roger A. J. Thomas Cavalier-Smith (1942–2021). *Current Biology*. 2021. V. 31. N 16. P. R977–R981. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.009>
34. Zmitrovich I. V., Perelygin V. V., Zharikov M. V. Nomenclature and rank correlation of higher taxa of eukaryotes: monograph. *INFRA-M*, Moscow, 2022. 183 p. (*Folia Cryptogamica Petropolitana* N 8).

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ivan V. Zmitrovich** – D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia, [iv\\_zmitrovich@mail.ru](mailto:iv_zmitrovich@mail.ru)

**Vladimir V. Perelygin** – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, [vladimir.pereligin@pharminnotech.com](mailto:vladimir.pereligin@pharminnotech.com)

**Mikhail V. Zharikov** – Master of the Department of Industrial Ecology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, [zharikov.mihail@pharminnotech.com](mailto:zharikov.mihail@pharminnotech.com)

**The authors declare no conflicts of interests.**

The article was submitted December 10, 2022; approved after reviewing December 22, 2022; accepted for publication December 30, 2022.