

Познавательный журнал для хороших людей

НАУКА

из первых рук

www.scfh.ru

3⁽⁸³⁾ • 2019



МАСТЕР
СВЕТОДИОДОВ

МЕНДЕЛЕЕВ:
ПУТЬ К ЗАКОНУ

МОЛЕКУЛЯРНОЕ
СКОРОЧТЕНИЕ

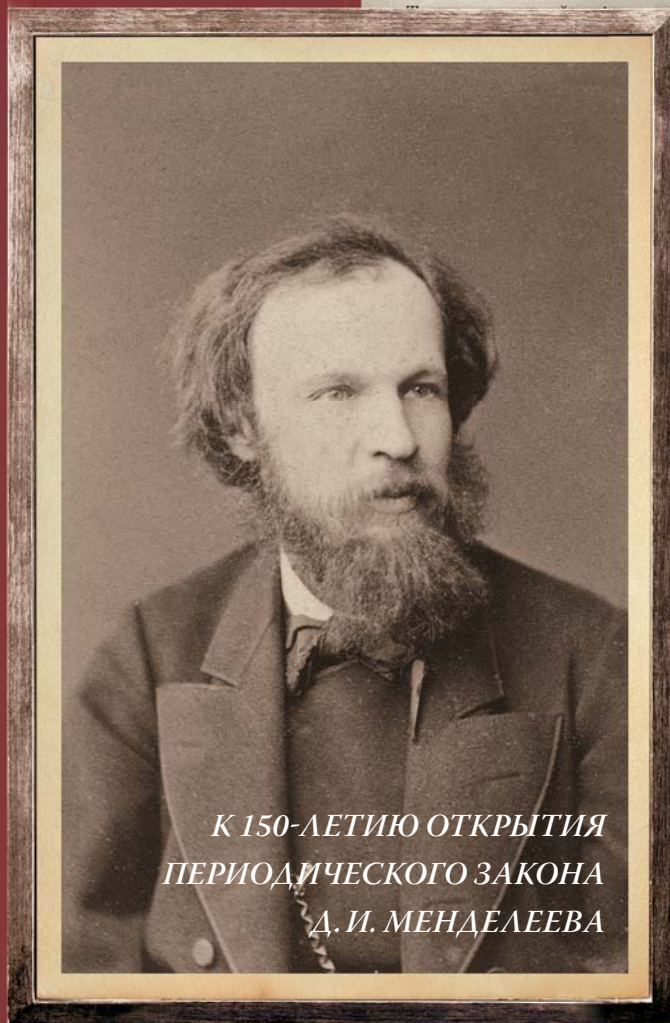
НОВОЕ
В ТЕРАПИИ
РАКА

История

«Певчей»

Хромосомы





К 150-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ
ПЕРИОДИЧЕСКОГО ЗАКОНА
Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА

ментовъ на основаніи электрическихъ же какъ и на основаніи способности удовлетворяетъ естественному многимъ изъ нихъ, и такъ какъ и ихъ, такъ называемой, атомности ихъ допущеніяхъ, а потому оно и группу столь различные элементы, но считать предложенныя до сихъ искусственныя, т. е. основанныя знакахъ. Распредѣленіе элементовъ въ томъ видѣ, какъ оно было въ 1869 году, удовлетворяетъ требованіямъ существовавшія; но однако оно пред- ка: вопервыхъ — тотъ, что часть ле элементы, уранъ и индій не въ этой системѣ, а потому можно периодической зависимости свойствъ зацій въ основѣ предложенной мною цностью, какая должна составлять ной системы; а вовторыхъ, въ той югда наиболее удобною для выра- ложенное мною распредѣленіе эле- сопоставленіе такихъ двухъ группъ аллы и галоиды, которые по хими- отличны между собою. Одни суть словъ, а другіе — самыхъ рѣзкихъ я съ небольшимъ количествомъ ки- бнымъ; одни образуютъ соединенія ютъ такихъ соединеній. Эти два не- въ, которая была предложена мною время уже могутъ быть устранены

«Менделеев прекрасно понимал значимость сделанного им открытия. Но предстояло еще убедить в этом других, для чего следовало прежде всего познакомить отечественных и, что особенно важно, зарубежных химиков с открытым им законом и созданной на его основе системой элементов. Это было важно и с приоритетной точки зрения»

И. С. Дмитриев «МЕНДЕЛЕЕВ: ПУТЬ К ЗАКОНУ.
Об истории открытия Периодического закона»

на стр. 64

Д. И. Менделеев,
1869 г.

Первая страница
статьи
Д. И. Менделеева

Архив
Д. И. Менделеева.
Т. 1. С. 54

«...Докторская диссертация Менделеева 1865 г. действительно была «дискурсом о соединении спирта и воды». Это был шедевр физика-экспериментатора, который пытался выяснить, что можно узнать о взаимодействии молекул с помощью прецизионных измерений плотности и теплового расширения смеси разных количеств алкоголя и воды»

В. Д. Шильцев «МЕНДЕЛЕЕВ И ВОДКА:
синергия науки и мифа»

на стр. 80

На первой странице
обложки:

Снегирь, певчая
птица из отряда
воробьинообразных.
Фото О. Андреевкова

3. 2019
научно-популярный журнал



НАУКА

из первых рук



В НОМЕРЕ:

«Дмитрий Иванович, пора заняться работать» – так академик Н. Н. Зинин с афористической краткостью выразил настороженное отношение к Д. И. Менделееву многих представителей российского химического сообщества

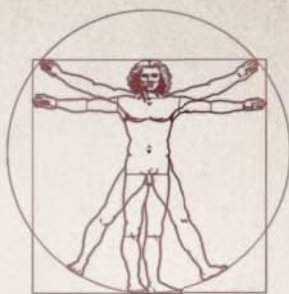
В раковых клетках, поврежденных химиотерапией, активируются «спящие» гены, помогающие опухоли выжить и приобрести устойчивость к лекарствам

Каждые несколько лет под вулканом Стромболи формируется новый магматический канал взамен «старого» – это приводит к необычно мощным извержениям

Клеточные белки, ищущие повреждения в ДНК, оптимизируют и комбинируют механизмы поиска, чтобы находить «мишень» за наименьшее время и без потерь энергии

Благодаря созданию синего светодиода эффективность и срок службы источников белого света десятикратно выросли

Познавательный журнал
для хороших людей



Редакционная коллегия

главный редактор
акад. *Н.Л. Добрецов*
заместитель главного редактора
акад. *В.В. Власов*
заместитель главного редактора
акад. *Г.Н. Кулипанов*
заместитель главного редактора
Л.М. Панфилова
заместитель главного редактора
И.А. Травина
акад. *И.В. Бычков*
акад. *М.А. Грачев*
акад. *А.П. Деревянко*
акад. *А.В. Латышев*
д.ф.-м.н. *Г.В. Майер*
акад. *В.Н. Пармон*
акад. *Н.П. Похиленко*
чл.-кор. *М.П. Федорук*
д.ф.-м.н. *В.Д. Шильцев*
чл.-кор. *А.Н. Шиплюк*
акад. *М.И. Эпов*

Редакционный совет

акад. *Н.А. Колчанов*
акад. *А.Э. Конторович*
чл.-кор. *А.Л. Кривошапкин*
акад. *М.И. Кузьмин*
чл.-кор. *И.Ю. Кулаков*
акад. *В.И. Молодин*
д.б.н. *М.П. Мошкин*
чл.-кор. *С.В. Нетесов*
д.ф.-м.н. *А.Р. Оганов*
И.О. Орлов
чл.-кор. *Н.В. Полосьмак*
акад. *В.К. Шумный*
д.и.н. *А.Х. Элерт*

Над номером работали

к.б.н. *Л. Овчинникова*
Л. Панфилова
к.б.н. *М. Перепечаева*
А. Харкевич
К. Шмугурова
А. Мистрюков

«Естественное желание хороших
людей – добывать знание»

Леонардо да Винчи

Периодический научно-популярный журнал

Издается с января 2004 года

Периодичность: 6 номеров в год

Учредители:

Сибирское отделение Российской
академии наук (СО РАН)

Институт физики полупроводников
им. А.В. Ржанова СО РАН

Институт археологии и этнографии
СО РАН

Лимнологический институт СО РАН

Институт геологии и минералогии
им. В.С. Соболева СО РАН

Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН

Институт нефтегазовой геологии
и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН

ООО «ИНФОЛИО»

Издатель: ООО «ИНФОЛИО»

Адрес редакции и издателя:
630090, Новосибирск,
ул. Золотодолинская, 11
Тел.: +7 (383) 238-37-20, 238-37-25
e-mail: lidia@info-press.ru
e-mail: zakaz@info-press.ru

www.scfh.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство ПИ № ФС77-37577
от 25 сентября 2009 г.

ISSN 1810-3960

Тираж 1 000 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «ИД „Вояж“» (Новосибирск)

Дата выхода в свет 14.08.2019

Свободная цена

Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции

© Сибирское отделение РАН, 2019

© ООО «ИНФОЛИО», 2019

© Институт физики полупроводников
им. А.В. Ржанова СО РАН, 2019

© Институт археологии и этнографии
СО РАН, 2019

© Лимнологический институт СО РАН,
2019

© Институт геологии и минералогии
им. В.С. Соболева СО РАН, 2019

© Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
СО РАН, 2019

© Институт нефтегазовой геологии
и геофизики им. А.А. Трофимука
СО РАН, 2019

Дорогие друзья!

Периодическая таблица химических элементов, наверное, один из самых привычных школьных атрибутов по всему миру. Она появилась 150 лет назад благодаря российскому химику Д. И. Менделееву, который 17 февраля 1869 г. отправил первую версию таблицы в печать и разослал ее своим отечественным и зарубежным коллегам.

Генеральная Ассамблея ООН объявила 2019 год Международным годом Периодической таблицы химических элементов, чтобы отметить заслуги нашего выдающегося химика. Менделеев не просто заметил, что все химические элементы выстраиваются в определенном порядке, как увидели и многие другие исследователи, но открыл сам закон периодичности, позволивший предсказывать свойства новых, еще неизвестных элементов по их расположению в таблице.

Интересы Д. И. Менделеева впечатляют широтой и разнообразием. Его интересовали метрология, почвоведение, сельское хозяйство и даже экономика – от таможенных тарифов до развития нефтяной промышленности. По его мнению, «быть химиком не значит еще вовсе чуждаться заводов и фабрик».

Известное высказывание ученого – «Широко простирает химия руки свои в дела человеческие» – можно ставить эпиграфом к химии XXI в. Американский профессор, номинант на Нобелевскую премию 2018 г., руководитель лаборатории программы мегагрантов и выпускник Нижегородского университета Валерий Фокин так оценил роль химии в современной науке: «Химия вездесуща. Оставаясь самостоятельной наукой, она очень хорошо взаимодействует с большинством научных дисциплин, которые раньше даже не считались с ней смежными. “Молекулярные” науки, к которым в первую очередь относится химия и физика, на самом деле являются двигателем всех процессов, которые происходят в биологии, материаловедении и других областях, включая даже гуманитарные науки и цифровые технологии».

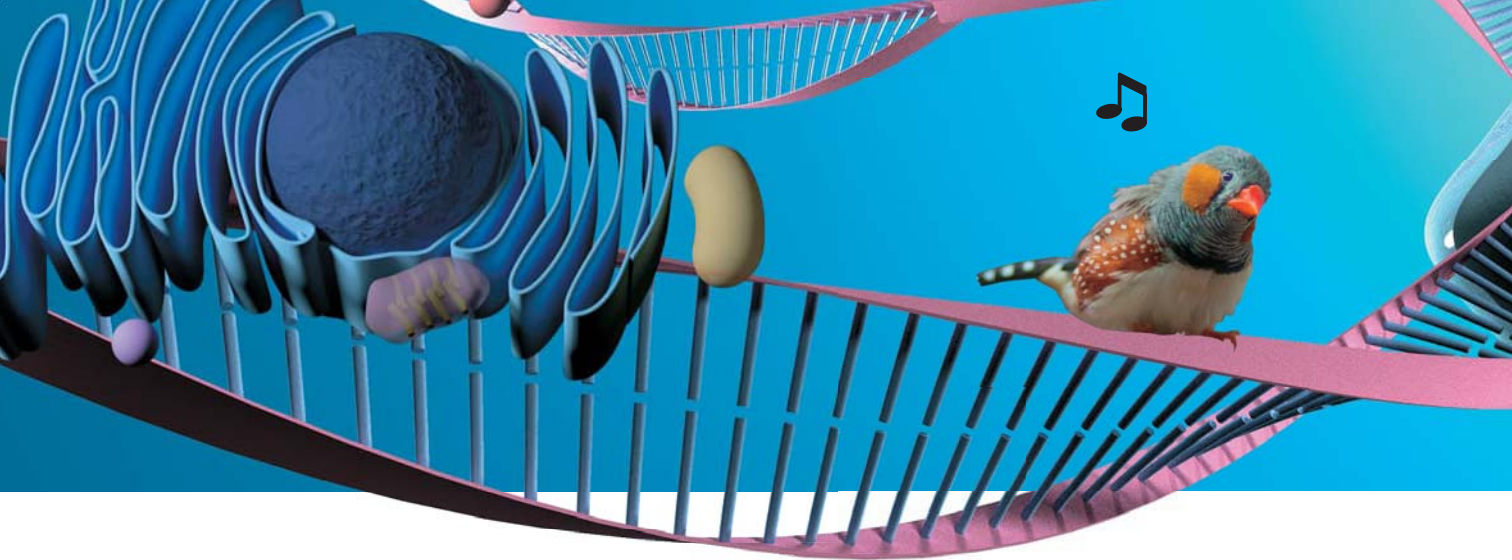
Трудно переоценить роль химии в развитии современной медицины. Этому посвящены статья нового выпуска, созданная по материалам выступлений на III Международной конференции «Наука будущего» (май 2019 г., Сочи) ведущих ученых российского происхождения, руководителей лабораторий, созданных по программе президентских мегагрантов. Так, благодаря работам коллектива, которым руководит профессор Университета Южной Каролины (США) российского



происхождения Игорь Ронинсон, были обнаружены небольшие молекулы, которые препятствуют возникновению лекарственной устойчивости и метастазирования у раковых опухолей. Для этого были проанализированы сотни тысяч различных химических соединений. Эти молекулы-ингибиторы, подавляющие транскрипционное перепрограммирование раковых клеток, легко синтезировать. Клинические испытания этих перспективных препаратов проводятся в тесном сотрудничестве с российской компанией «Биокад» (Санкт-Петербург).

Возвращаясь к Менделееву, напомним, что народная молва приписывает ему изобретение и другого исконно русского продукта – водки, смеси 40 частей алкоголя и 60 частей воды. В новом выпуске журнала В. Д. Шильцев, выпускник Новосибирского государственного университета и специалист по ускорительной физике, в 2001–2006 гг. возглавлявший Тэватрон в Фермилабе (США), рассказал, насколько революционной в 1865 г. была кандидатская диссертация Менделеева о соединении спирта с водой. Этот труд был шедевром экспериментатора, который без современных микроскопов и методов с высокой точностью изучил силу взаимодействия молекул смеси разных количеств спирта с водой, указав наиболее стабильные ассоциации. Например, из трех молекул воды и одной – спирта при 46% спирта по массе. Но в диссертации не было ни слова о том, что 40% (по объему) водка является в каком-либо аспекте оптимальной, хотя она действительно обладает некоторыми замечательными характеристиками, такими как высокая вязкость. Автор статьи даже провел вместе с дочерью простые домашние измерения с оптическим спиртометром, чтобы опровергнуть еще одну легенду про водку, о которой читатели узнают, прочитав статью в нашем журнале.

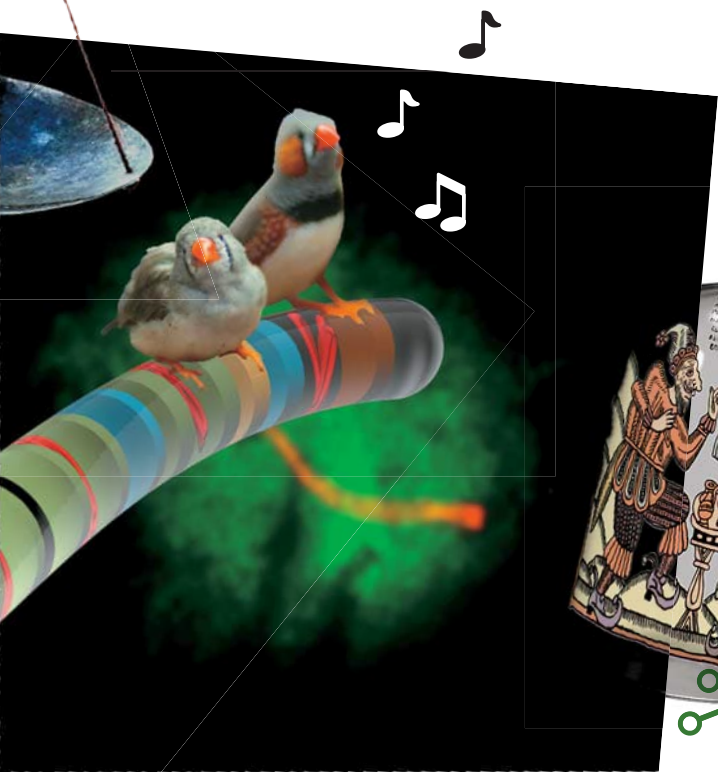
Академик Н. Л. Добрецов,
главный редактор



Нобелевский лауреат **ХИРОСИ АМАНО**: «Я работаю **ПО 18 ЧАСОВ В ДЕНЬ** – и это абсолютная правда! Даже по субботам и воскресеньям...». **С. 6**

Каждые два года нам приходится менять свои сотовые телефоны, так как за это время **ЧИСЛО ТРАНЗИСТОРОВ** на микросхеме **УДВАИВАЕТСЯ**, уже достигнув **МИЛЛИАРДНЫХ** значений. **С. 10**

У всех исследованных учеными **ПЕВЧИХ** птиц в половых клетках обнаружили «**ЛИШНЮЮ**» **ХРОМОСОМУ** с **НЕИЗВЕСТНОЙ** функцией. **С. 24**



.01

ГОРИЗОНТЫ НАУКИ

- 06 «Мастер светодиодов» Хироши Аmano
10 **А. В. Латышев**
Сегодня и завтра нанозлектроники

.02

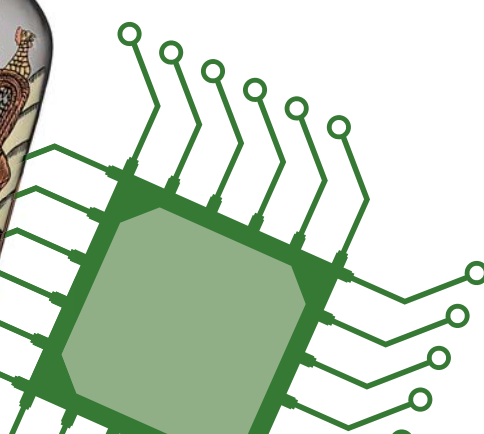
НАУКИ О ЖИЗНИ

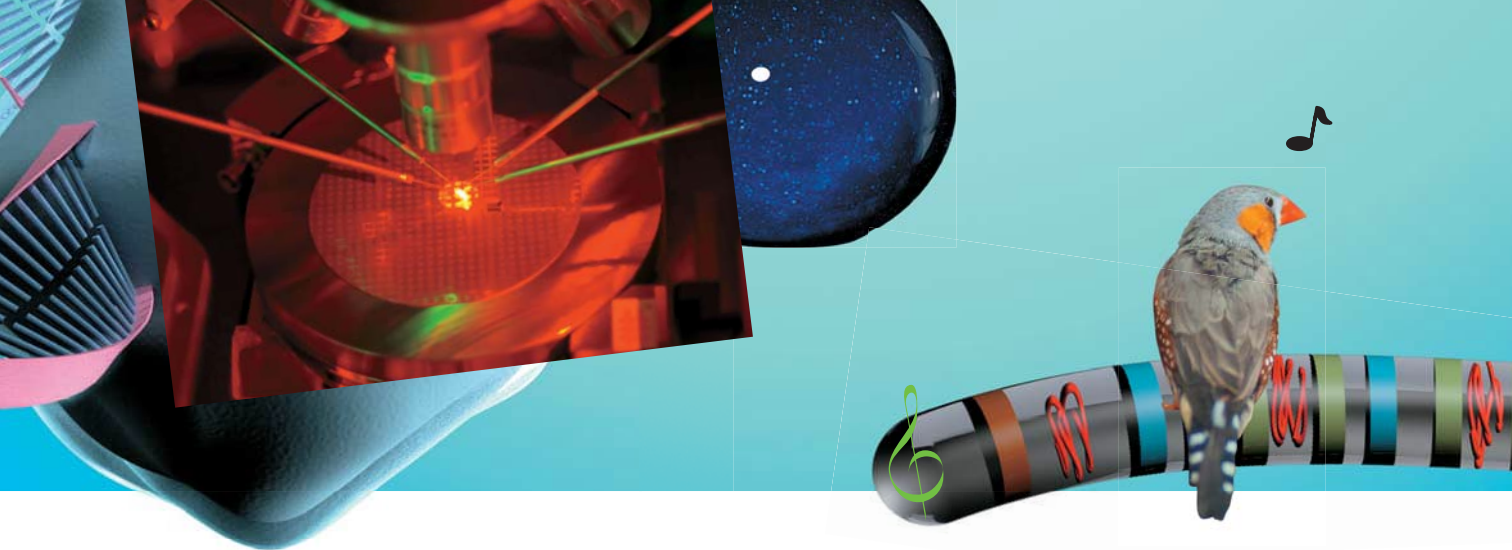
- 24 **П. М. Бородин, А. А. Торгашева, Л. П. Малиновская, Н. Б. Рубцов, С. А. Галкина, Д. М. Ларкин**
История «певчей» хромосомы
44 **Д. О. Жарков**
Молекулярное скорочтение: как белки ищут мишени в ДНК
52 **И. Б. Ронинсон**
Ингибиторы генетического перепрограммирования – новое слово в терапии рака

.03

ИСТОРИЯ НАУКИ

- 64 **И. С. Дмитриев**
Менделеев: путь к Закону
Об истории открытия
Периодического закона
80 **В. Д. Шильцев, Е. В. Шильцева**
Менделеев и водка:
синергия науки и мифа





Вопреки мифу, русская водка приобрела **СОРОКАГРАДУСНУЮ КРЕПОСТЬ** не благодаря Д. И. Менделееву, а **ЗАКОНОДАТЕЛЬНО** – для **КОМПЕНСАЦИИ** выдыхания «**КРЕПКОГО ВИНА**» при хранении и транспортировке. **С. 80**

Человечество ищет «**ОРУЖИЕ**» против **ТИФА** с античных времен, но пока самым **НАДЕЖНЫМ СРЕДСТВОМ** против него остается **ПРИВИВКА**. **С. 112**

.04

ПРИРОДНЫЕ КАТАСТРОФЫ

96 *И. Ю. Кулаков, Л. Скафри*
Стромболи – вулкан с горячим сицилийским характером

.05

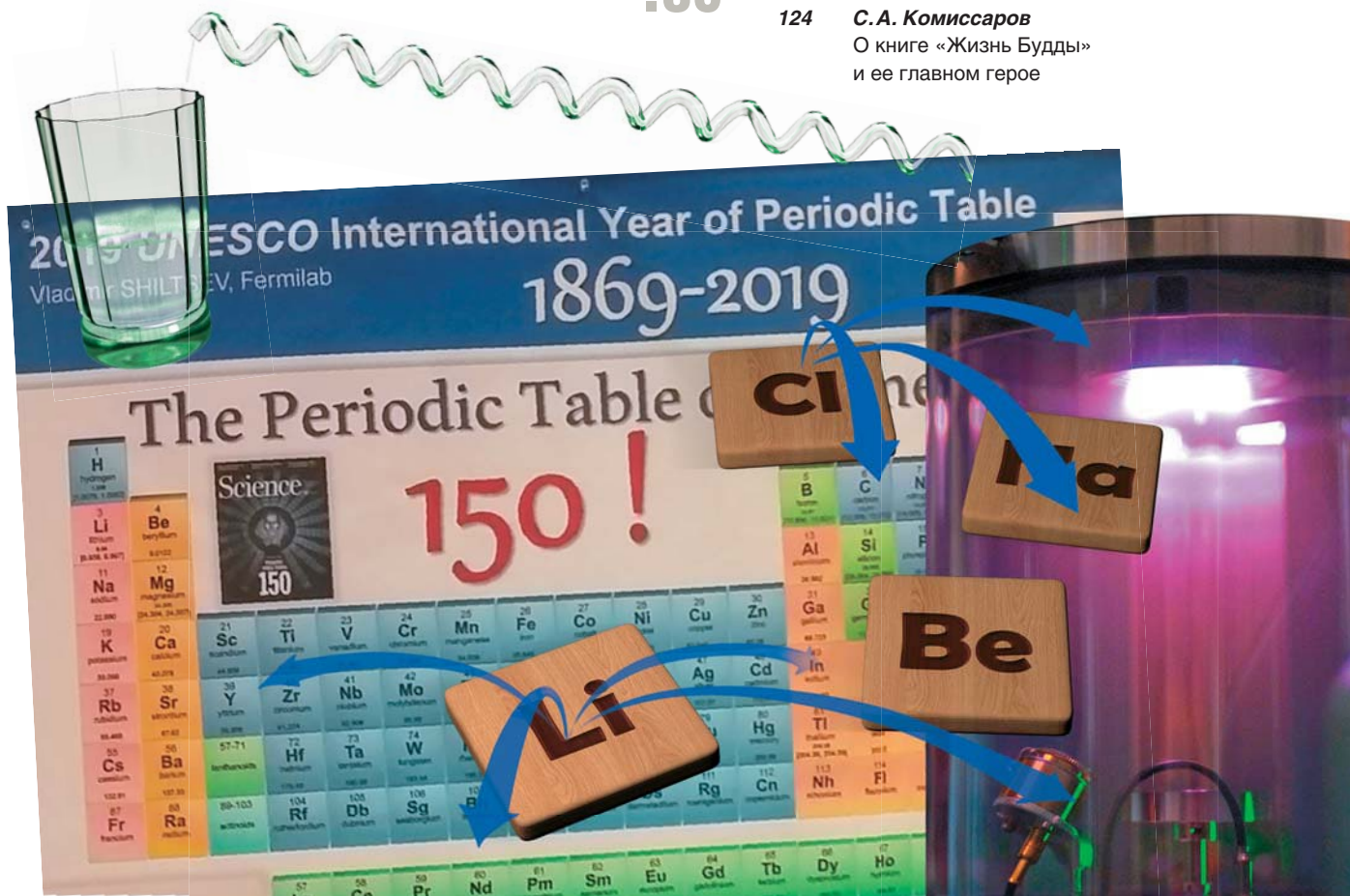
ЧЕЛОВЕК

112 *М. А. Глухарев*
Брюшной тиф – зловецкий спутник человечества

.06

КНИЖНАЯ ПОЛКА

124 *С. А. Комиссаров*
О книге «Жизнь Будды» и ее главном герое



«Мастер светодиодов»

ХИРОСИ АМАНО

В марте 2019 г. новосибирский Академгородок по приглашению Новосибирского государственного университета и Института физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН посетил нобелевский лауреат Хироши Аmano, профессор Нагойского университета (Япония). Профессор Аmano прочитал в НГУ лекцию об истории открытия синих светодиодов и связи фундаментальной науки с инновациями. После лекции он познакомился с работой Аналитического технологического исследовательского центра «Высокие технологии и наноструктурированные материалы». Результатом визита стала программа дальнейшего взаимодействия новосибирских и японских ученых по 15 направлениям, представляющим взаимный интерес, а также достигнута договоренность об обмене студентами и аспирантами

Хироши Аmano с руководством и сотрудниками университета. НГУ, 2019 г. (фото справа)

Ключевые слова: Нобелевская премия, синий светодиод, микроэлектроника.

Key words: Nobel Prizes, blue light-emitting diode, microelectronics

В 2015 г. в одном из интервью ваша жена сказала, что в Японии лауреат Нобелевской премии и его семья – национальные герои. Что это значит – стать национальным героем? Как изменилась ваша жизнь?

Х. Аmano: Все зависит от возраста. Например, наши нобелевские лауреаты, профессора молекулярный биолог Ё. Осуми и иммунолог Т. Хондзё уже на пенсии, им больше 70 лет, и они не работают. Но в случае меня или профессора Т. Кадзита, специалиста в области космической физики, ситуация совсем иная – мы еще не достигли пенсионного возраста. Поэтому мы должны работать еще больше! В одном из своих интервью я говорил, что работаю до 18 часов в день – и это абсолютная правда! Даже по субботам и воскресеньям я прихожу на работу, чтобы решать задачи. Так было раньше, и сейчас ничего не изменилось.

Как вам удается поддерживать столь высокую работоспособность?

Х. Аmano: У меня нет никакого особого метода – думаю, от этого моя работоспособность бы только понизилась. Мне не нужно отдыхать, делать перерывы. Как только я вижу цель, я стараюсь достичь ее как можно быстрее. В этом моя страсть.

Нобелевская премия по физике 2014 г. за изобретение ярких синих светодиодов была присуждена трем японским ученым: И. Акасаки, Х. Аmano и Ш. Накамура. Работа лауреатов посвящена решению фундаментальных задач о квантовых структурах малой размерности в твердых телах на примере нитрида галлия. Она произвела революцию в освещении, позволив создать яркие и энергосберегающие источники белого света, получившие всеобщее распространение

Расскажите о самых ярких или, возможно, драматических эпизодах вашей работы над созданием синих светодиодов?

Х. Аmano: Я просто сосредоточился на получении степени PhD, и все. [Смеется] Мне нужно было вырастить кристаллы нитрида галлия высочайшего качества. Если бы мне не удалось получить нитрид галлия р-типа, я не получил бы PhD. Так что в моем случае не было никакой драмы, я просто сконцентрировал все свое внимание на синих светодиодах во время работы над диссертацией. Не очень-то интересно. [Смеется]

Принимали ли вы и ваши коллеги непосредственное участие во внедрении этих научных результатов в практику?

Х. Аmano: Сам я в этом не участвовал, хотя эта проблема волновала меня, когда я еще был студентом. Я понимал, что участвую в изобретении, но не в инновации. В моем понимании, изобретение и инновация – это разные вещи. Инновация – это изменение в мироустройстве, в социальной системе. Когда мы опубликовали результаты по высококачественным кристаллам и нитриду галлия р-типа, к этому исследованию подключилось много компаний и отдельных людей. И вот они-то добились успеха, произвели продукт.

Как японские студенты выбирают себе тему и учителя? И почему вы выбрали именно синие светодиоды?

Х. Аmano: Они могут выбирать свободно. Каждый профессор представляет список тем – есть много профессоров и много тем. Так я, например, нашел тему проф. И. Акасаки по синим светодиодам. Наши студенты совершенно обязательно, даже для получения степени бакалавра, должны заниматься реальными научными исследованиями.



В те годы я интересовался микропроцессорными системами (микроЭВМ), мониторы были на основе электронно-лучевой трубки (ЭЛТ). Очень большие, потребляли очень много электричества. Я подумал, если я смогу создать синие светодиоды, то смогу найти более элегантное, более интеллектуальное решение для экрана. Это и пробудило во мне интерес к синим светодиодам. Я верил в успех этой работы.

Расскажите о коллективе, в котором вы работали, о взаимоотношениях с коллегами.

Х. Аmano: В состав лаборатории под руководством проф. Акасаки входил один доцент, помощник профессора по исследовательской работе, а также много студентов. Много важных идей и предложений я получил именно от доцента. Работа в этом коллективе была очень полезной для меня с точки зрения свободы обсуждений и творческих идей. Что касается финансирования, то мы были очень бедные [Смеется]. Совсем нищие. Когда я начинал исследования по нитриду галлия, общее финансирование составляло полтора миллиона в год в переводе на российские рубли. А только на покупку оборудования нам требовался миллион долларов. Мы не могли купить необходимое оборудование, поэтому студенты, и я в том числе, сами его создавали.

Что вы можете сказать о вашем сегодняшнем положении? Открыл ли статус нобелевского лауреата новые финансовые возможности для реализации ваших идей?

Х. Аmano: Финансовые возможности для реализации моих идей сейчас другие, но и задачи ведь тоже изменились. Например, я сейчас думаю о будущем энергетики Японии и других стран. У России здесь все отлично, у вас много нефти и газа. У Японии же нет ничего. Энергоэффективность – это одна из задач. Еще нам нужно увеличить долю возобновляемых энергоресурсов, таких как солнечная энергия, энергия ветра и геотермальных вод. И не только в целях снижения выбросов углекислого газа, но и для создания собственной энергосистемы. Сейчас внутри страны мы производим всего 6% необходимой нам энергии, остальное Япония импортирует, в том числе из России. Другая проблема – атомная энергетика, люди не хотят возобновлять работу атомных станций. Так что мы сейчас разрабатываем новую энергетическую программу, которая требует много



Первым японским нобелевским лауреатом стал физик-теоретик Хидэки Юкава, который получил премию в 1949 г., спустя немногим более полувека после ее учреждения. С тех пор Нобелевской премией были награждены еще 25 японских ученых. Сейчас по числу нобелевских лауреатов Япония входит в первую пятерку стран мира после США, Великобритании, Германии и Франции

В Аналитическом технологическом исследовательском центре «Высокие технологии и наноструктурированные материалы». НГУ, 2019 г.

В публикации использованы фото С. Зеленского и Р. Мельгунова

вложений. Мы, конечно же, получаем финансирование от государства, но этих денег недостаточно.

Вы не могли бы, в частности, оценить перспективы работ по увеличению мощности полупроводниковых лазеров?

Х. Аmano: Преимущество лазеров состоит в их способности фокусировать энергию в очень малом пространстве. И мы думаем не только о производственных задачах, таких как локальный нагрев и резка материалов, но и об использовании лазеров для электропередачи. Наши коллеги, к примеру, сейчас пытаются создать очень мощные синие лазеры для электропередачи путем излучения, которые позволят сократить использование медных проводов. Эффективность синих полупроводниковых лазеров сегодня остается на уровне 40%, но мы и наши коллеги стремимся повысить ее до 80% и более. Тогда мы сможем легко осуществлять электропередачу беспроводным способом. Это все необыкновенно увлекательно.

Можно ли говорить о пределах возможностей полупроводниковых структур как источников когерентного светового излучения?

Х. Аmano: Сейчас эффективность полупроводниковых лазеров на основе арсенида галлия составляет на практике более 80%. Возможно, нам удастся реализовать такой же уровень для лазеров на основе нитрида галлия. Больше 80% сделать не так-то просто. [Смеется] Еще одна проблема связана с принимающей энергосистемой. С передачей энергии все в порядке – эффективность передатчика ограничена джоулевым нагревом, а также давлением. Наименьшая эффективность у приемника, на уровне 30% или еще меньше. У нас есть проект по увеличению его эффективности.

Что Вы порекомендуете российским студентам?

Х. Аmano: Уровень знаний по физике студентов НГУ очень высок – гораздо выше, чем у многих других. Если такие специалисты задумают внести вклад в развитие человечества или связать науку и технологии, то социальная система радикально изменится. Так что моя рекомендация состоит в следующем: наука сама по себе очень интересна и очень важна, но если студенты будут думать о приложениях своих научных знаний, то, возможно, сама российская действительность изменится в лучшую сторону.





Сегодня и завтра нанозлектроники

Ключевые слова: микро- и нанозлектроника, транзистор, фотолитография, молекулярно-лучевая эпитаксия, поверхность кристалла, моноатомная ступень.

Key words: micro and nanoelectronics, transistor, photolithography, molecular beam epitaxy, crystal surface, monoatomic step



А. В. ЛАТЫШЕВ

С самого своего рождения микро- и наноэлектроника развивается такими бешеными темпами, как никакая другая отрасль. И все это происходит буквально на наших глазах. К примеру, каждые два года мы в принципе должны выбрасывать свои сотовые телефоны и покупать новые, потому что элементная база реально меняется в два раза. Эту эмпирическую закономерность установил один из основателей корпорации Intel, Г. Мур в середине 1960-х гг. Согласно «закону» Мура, каждые два года число транзисторов на микросхеме удваивается. И этот «закон» до сих пор успешно работает, хотя с 2008 г. темп роста немного замедлился



ЛАТЫШЕВ Александр Васильевич – академик РАН, доктор физико-математических наук, директор Института физики полупроводников им. А. В. Ржанова (Новосибирск). Автор и соавтор 250 научных работ, из них 6 монографий и 9 патентов

© А. В. Латышев, 2019

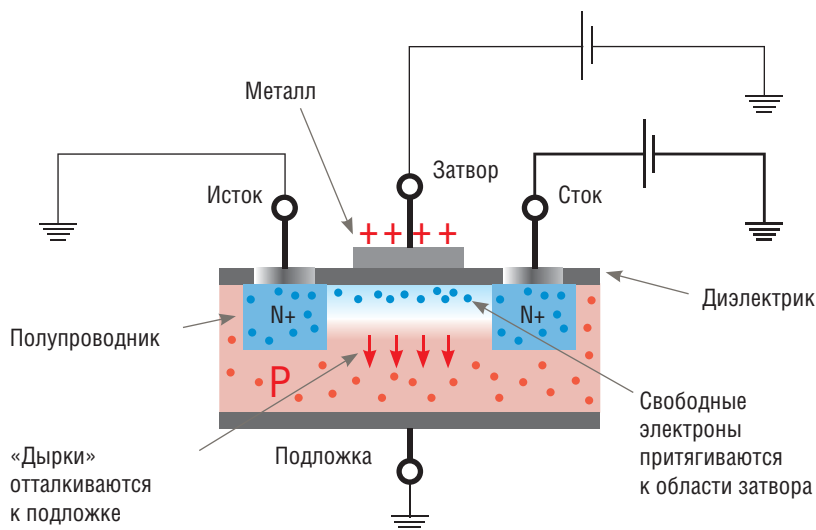
Сейчас количество транзисторов на одном чипе, одной ячейке микросхемы компьютера характерного размера 1 см^2 , достигает несколько десятков миллиардов. Согласно данным официальной статистики, к 2015 г. минимальный размер транзистора по сравнению с 1971 г. уменьшился в 715 раз! Если бы, к примеру, железная дорога развивалась такими темпами, то мы бы сейчас от Москвы до Новосибирска доезжали за 4 минуты.

Все дело в том, что в микроэлектронике скорость процесса связана с геометрическим размером. Если у вас переключается транзистор большого размера, это аналогично тому, что вы заливаете и выливаете воду в бассейн – быстро не получится. А если взять, скажем, капелючку, то ее можно «перебрасывать» с гораздо большей частотой. Так и здесь: чем меньше размер транзистора, меньше емкость, тем быстрее идут процессы. И когда размеры уменьшаются в два раза, частота наших процессов возрастает вдвое. Все тот же «закон» Мура.

Работа на будущее

Что позволило добиться таких успехов? В микроэлектронике есть критическая технологическая операция, связанная с задачей уменьшения линейных размеров элементов микросхем. Другими словами, получение структур с настолько малыми размерами, какие мы еще можем нарисовать. Одна из наиболее распространенных технологий «рисования» – *литография*. В полиграфии так называют способ печати, при котором краска с плоской печатной формы (камня) переносится под давлением на гладкую поверхность (бумагу).

Фотолитография в микро- и наноэлектронике – это формирование в специальном чувствительном слое, нанесенном на поверхность подложки, *рельефной маски*



У этого МДП-транзистора с индуцированным каналом N-типа есть только два состояния: открыт – закрыт

МИР В ДВОИЧНОМ КОДЕ

Все, чем мы сегодня пользуемся, – связь, компьютер, интернет – все это обеспечивает маленькая структура, которая называется транзистор. Биполярный транзистор, полупроводник, стандартная МДП-структура, металл-диэлектрик-полупроводник. У него есть два состояния: когда вы прикладываете напряжение на базу, то он, в зависимости от полярности, то пропускает, то не пропускает ток. Есть ток – нет тока, открыто – закрыто. По сути, это двоичный цифровой код «1–0», который сегодня используют все компьютеры.

На пластине кремния собирают чип из миллиардов транзисторов, соединенных определенным образом. Когда мы нажимаем клавишу (например, чтобы набрать какую-нибудь букву), один транзистор подает сигнал другим, и они начинают «общаться» на языке «двоичного кода», в результате чего формируется определенная комбинация состояний, которая сохраняется в памяти. Процессы переключения транзисторов увидеть невооруженным глазом нельзя – это сложные разветвленные многоуровневые коммуникации электронных переключателей, которые не видны и в оптический микроскоп. В первой коммерческой микросхеме кроме кремния использовались несколько химических элементов, сейчас – практически вся таблица Менделеева

(рисунка), повторяющего топологию микросхемы. Используется практически тот же процесс, что и при проявке фотографий. Как будто на одну и ту же подложку экспонируют несколько фотопленок, поочередно их проявляют, протравливают, в образовавшиеся окна фотослоя напыляют подходящий материал, затем удаляют неэкспонированный фотослой – так получают микросхему. Только травят уже не в жидкости, а в газах или в плазме. Сейчас этот технологический процесс совершенствуется с огромной скоростью.

Когда однажды мне пришлось общаться с сотрудниками *Intel*, я узнал, что у них в размерном диапазоне уже есть задел на 15 лет вперед! То есть на самом деле они уже сейчас могли бы сделать огромный прорыв в изготовлении микросхем, но тогда у них не было бы «запаса» на будущее. Уже существуют



1971

2015

\$351

стоимость процессора

\$393

1,3 млрд

\$150

цена 1000 транзисторов

\$0,0003

2300

количество транзисторов

1300 000 000

10 000 нм

минимальный размер элемента

14 нм

Стоимость транзисторов

Количество транзисторов

\$0,015

\$0,014

\$0,002

\$0,0005

2300

275 000

\$5,5 млн

\$0,00005

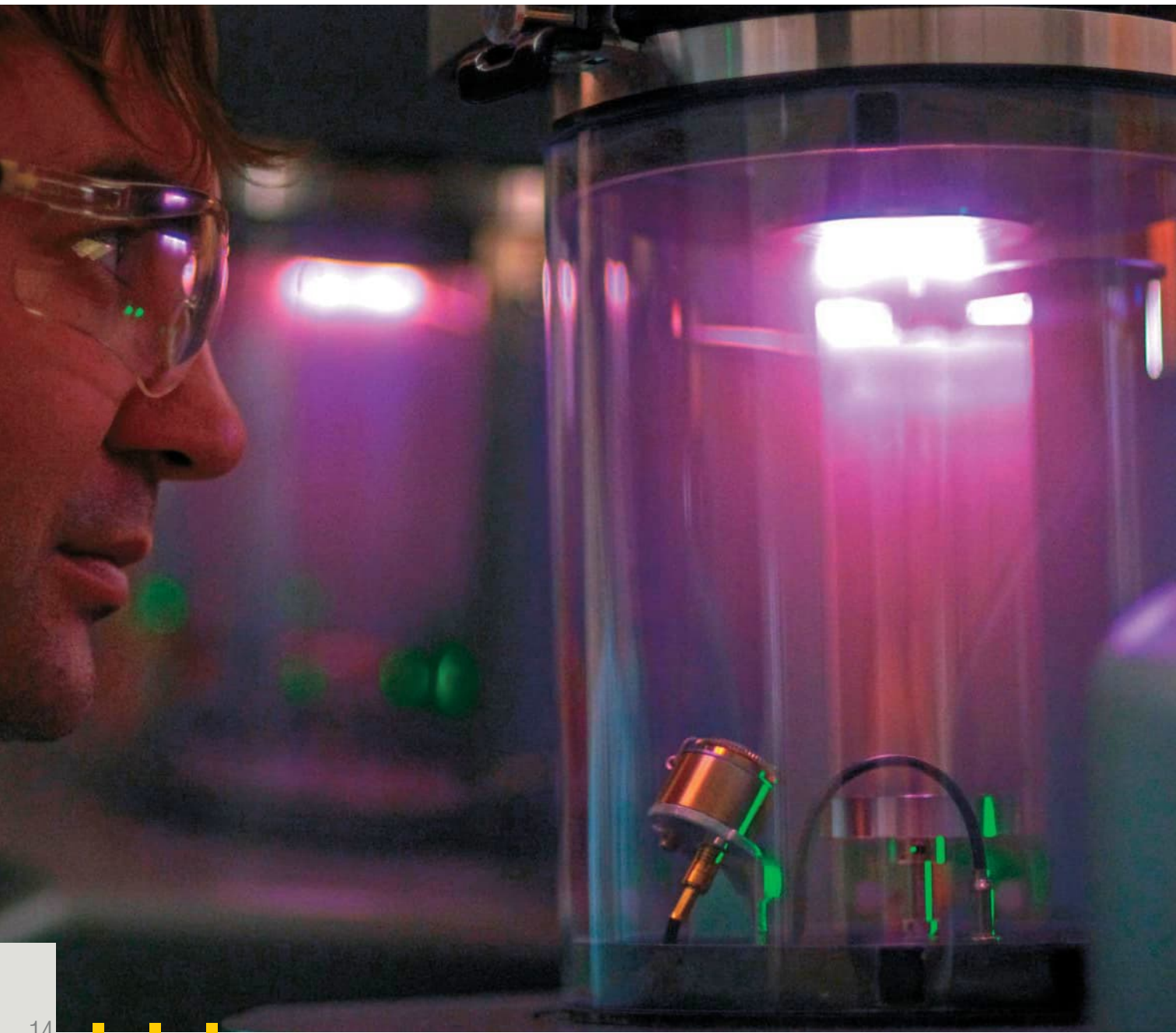
\$0,0000005

400 млн

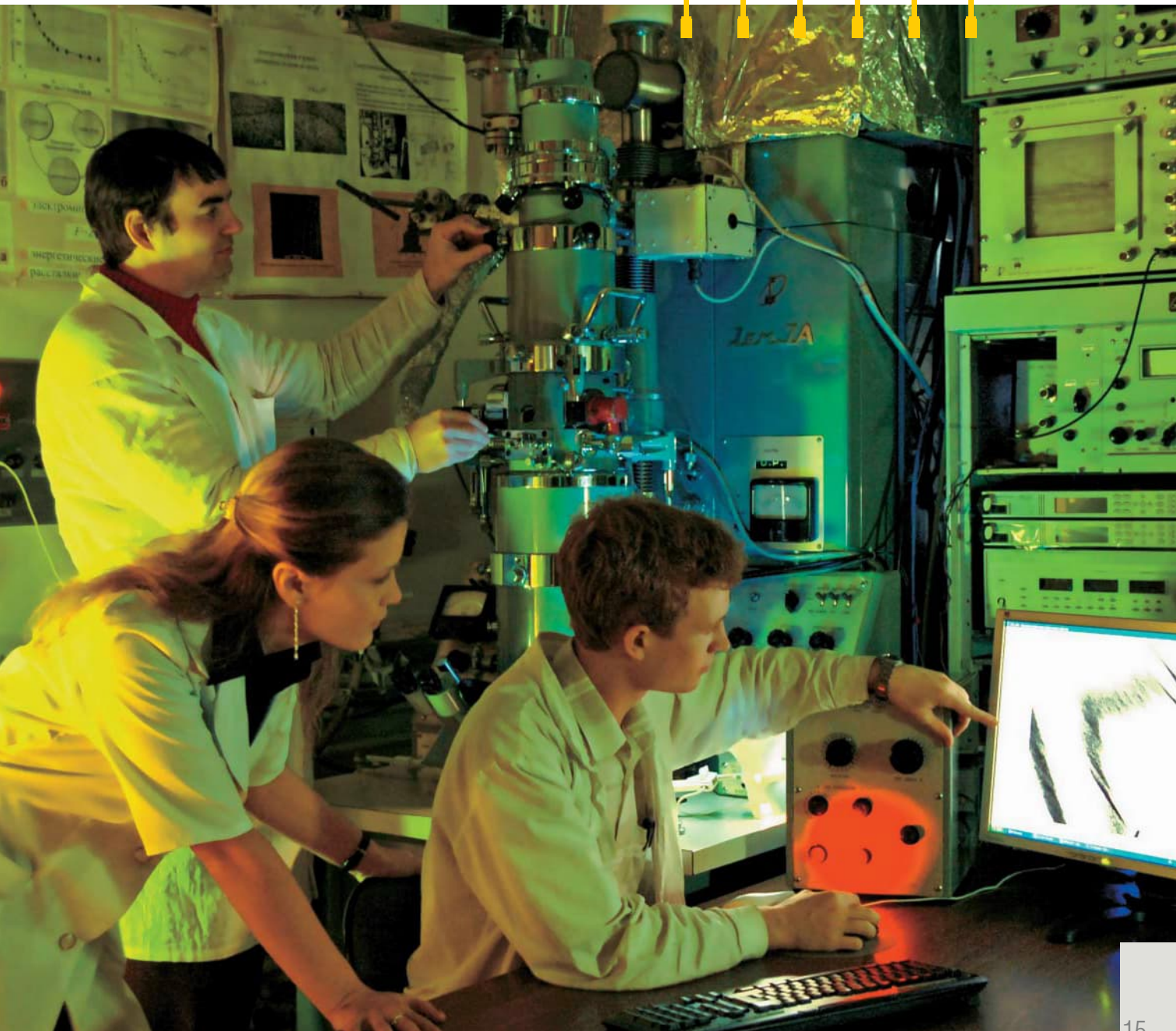
\$0,0000003

1965 1970 1975 1980 1985 1995 2005 2015





В новосибирском Институте физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН проводятся исследования в рамках основных тенденций развития полупроводниковой электроники. К ним относятся работы по уменьшению размера транзисторов и увеличению степени их интеграции, разработка новых материалов на основе гетероэпитаксиальных полупроводниковых структур и однослойных пленок толщиной в один атомный слой. Активно идет работа по развитию электронной компонентной базы на новых физических принципах. Также проводятся работы, относящиеся к переходу от двумерной к трехмерной схемотехнической архитектуре полупроводниковой электроники

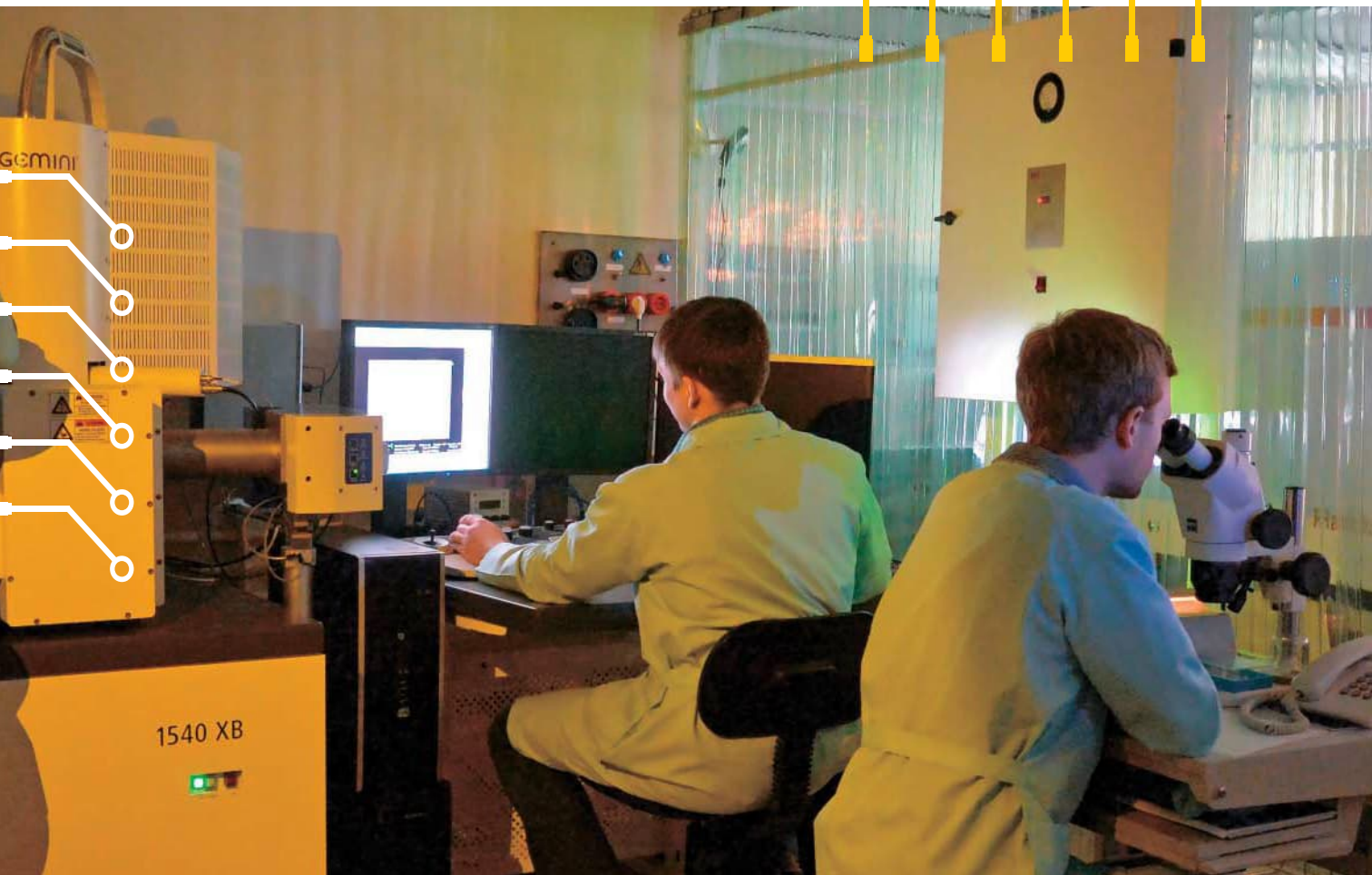


коммерческие фабрики, где производят кремниевые элементы размером 5 и 7 нм. В перспективе же идет к размеру одного атома!

Но мы забежали вперед, а на самом деле создание новой микросхемы начинается с ее разработки в дизайн-центре. До производства микросхемы инженеры проектируют будущий компьютер, созданный пока еще на виртуальной микросхеме – стараются работать на опережение. И только после этого начинается само производство, тесты, испытания, исправление ошибок...

Так появляются все новые и новые поколения работающих микросхем.

Человеческий мозг содержит около 200 млрд нервных клеток, которые соединяются друг с другом сотнями триллионов синапсов. Каждый такой синапс содержит около тысячи молекулярных «переключателей», своего рода аналоговых транзисторов. Один человеческий мозг по сложности равен примерно всей современной мировой ИТ-инфраструктуре (Micheva *et al.*, 2010). При сохранении таких темпов развития микроэлектроники



в 2035 г. одна микросхема будет содержать уже триллион транзисторов. И если так пойдет дальше, а я не вижу причин для остановки, то искусственный интеллект вполне может стать реальностью...

Единственное, в чем микросхемы пока точно проигрывают человеку, это в электропитании. С точки зрения потребления энергии мы намного более экономичны. Если создать искусственный мозг наподобие человеческого, то на его поддержание потребуются гигаватты энергии. Понадобятся атомные электростанции, которые будут работать всего лишь на один искусственный мозг, эквивалентный мозгу одного человека. Поэтому сейчас в этой области очень остро стоит задача уменьшения энергопотребления.

Да будет синий!

Разработки в области физики полупроводников позволили не только развить современную элементную базу информационных технологий, но и совершить прорыв в области энергосбережения, решив глобальную задачу – освещения.

Самый простой способ получить свет – это разжечь костер. Много света, но и много тепла. Потом придумали электрическую лампочку с вольфрамовой спиралью в вакууме, накаливая до высокой температуры. Получили свет и вновь – тепло. Снова колоссальные потери энергии. Затем придумали энергосберегающие лампы с ртутьсодержащими элементами. Благодаря электрическому разряду в парах ртути возникает низкотемпературная плазма, которая преобразуется в ультрафиолетовое излучение. А люминофор, покрывающий внутреннюю поверхность трубки, преобразует его уже в видимый свет. У этих ламп до 75% энергии излучается в виде света. Это большой плюс, но есть и минусы. Например, мерцание.

Человеческая мысль не стояла на месте – появились светодиодные лампы. Полупроводниковый диод в принципе не нагревается. Нагрев – паразитное явление, связанное с тем, что мы не умеем делать хорошие полупроводники, в первую очередь это относится к границам раздела полупроводника. Но даже с учетом этой проблемы полупроводниковые элементы нагреваются много меньше, чем элементы других ламп.



Проведение электронно-микроскопических и литографических работ в ИФП им. А. В. Ржанова СО РАН

Как известно, в полупроводниках есть два типа носителей противоположного заряда: p – «дырки» (положительного), n – электроны (отрицательного). Когда, приложив напряжение, мы создаем p - n -переход, то дырки пойдут в одну сторону, электроны – в другую. На границе раздела они могут встречаться и аннигилировать. При этом свет может выделяться, а может и нет. Рекомбинация может быть как излучательной, так и безызлучательной. И во втором случае вы ничего не увидите.

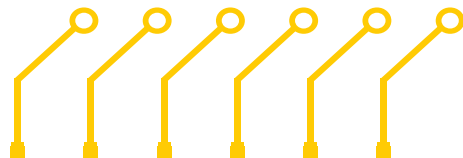
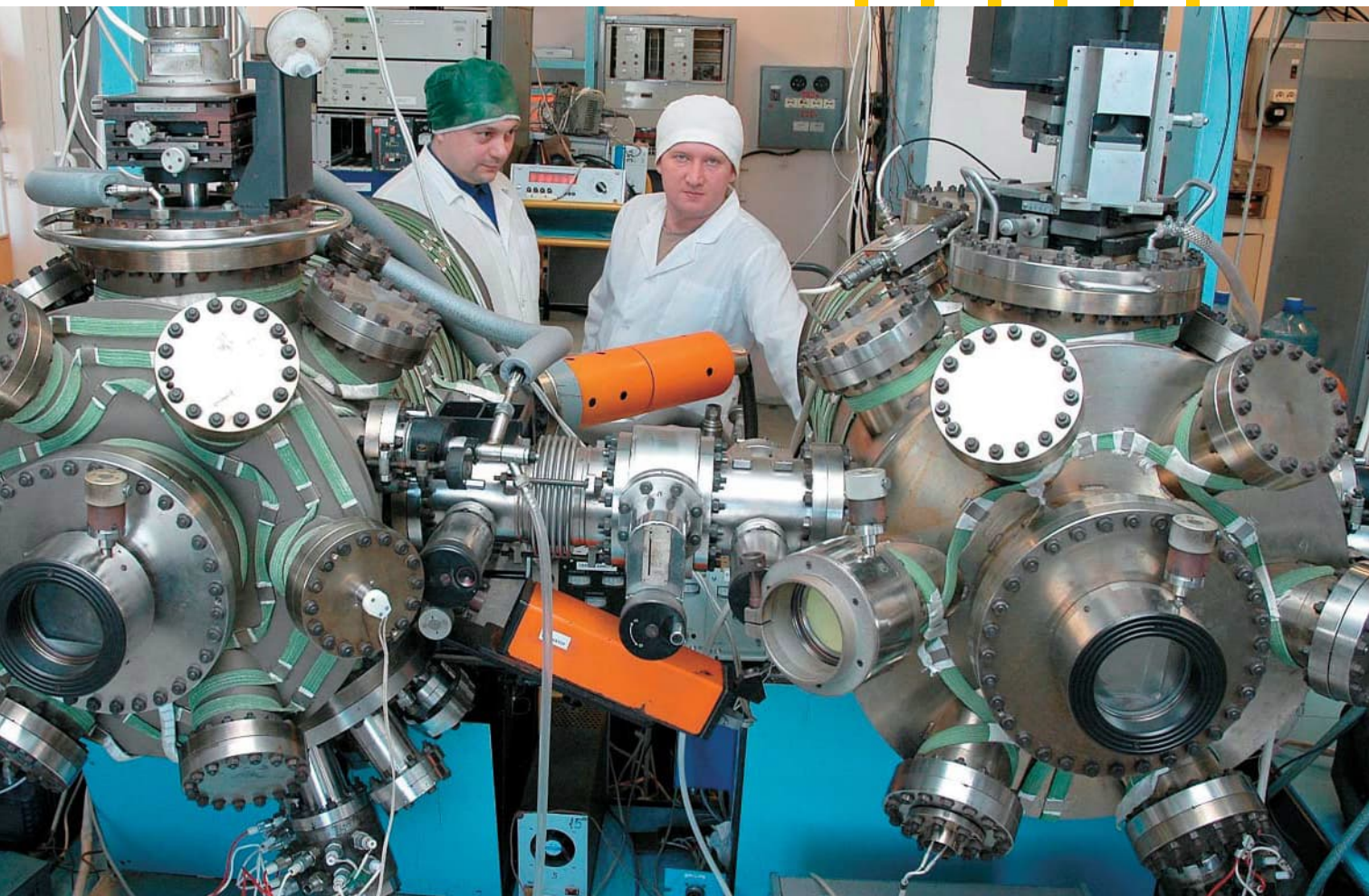
Чтобы появился свет, надо, чтобы у полупроводника была такая ширина запрещенной зоны, чтобы образовавшиеся фотоны имели длину волны, видимую глазу. Проблема в том, что такие материалы слишком дороги,



либо для них имеются еще какие-то ограничения, например, квантовая эффективность, внутренняя и внешняя. Внутренняя – это сколько фотонов появилось при аннигиляции одной пары на границе раздела. При этом эту границу нужно еще «доташить» до края полупроводника, чтобы все засветилось, а дополнительные потери понизят эффективность. Если же в материале окажутся какие-то ненужные примеси или структурные дефекты, то вместо того, чтобы «делать свет», электронно-дырочные пары будут релаксировать другим способом.

В общем, все дело в материале полупроводника, который нужно тщательно подбирать. Именно в этом и была проблема создания синего светодиода. С красным светодиодом, а потом и с зеленым справились достаточно быстро, а вот синим занимались многие ученые, но безуспешно. Известные американские фирмы вложили в его разработку миллиарды долларов, но эти проекты были закрыты ввиду отсутствия результатов. Хироси Амано вспоминал, что, когда он в первый раз читал свой доклад о синем светодиоде, в зале было очень мало людей. Многие участники конференции просто не пришли, посчитав тему доклада бесперспективной.

Но японские ученые Исаму Акасаки, Хироси Амано и Сюдзи Накамура со всей присущей им настойчивостью продолжали внимательно и тщательно работать и, в конце концов, обнаружили ряд интересных явлений, способствующих созданию голубого светодиода.



По словам Аmano, помогла и случайность. Обычно исследователи работали по стандартному алгоритму: выращивали нитрид-галлиевую структуру, создавали контакты, подавали напряжение, проводили измерения, а потом несли образец на электронную микроскопию, чтобы посмотреть, какая структура получилась. Но однажды в обычном порядке работы произошел сбой: образец сначала просмотрели на электронном микроскопе и лишь потом провели измерения. И обнаружили колоссальное усиление *люминесценции* (светимости) структур. Только через некоторое время они поняли, что причиной стало воздействие электронного пучка. И действительно, они нашли опубликованные работы, где сообщалось, что люминесценция некоторых материалов, подвергнутых подобной бомбардировке электронами, становилась ярче.

Используя этот эффект, удалось создать новую генерацию полупроводниковых структур, которые были более эффективны, хотя сначала и ненамного. Они пошли дальше. Традиционно для таких материалов в качестве легирующей примеси использовался цинк

и селен, но Аmano предложил применить магний, и голубой диод стал работать гораздо лучше.

Однако технология воздействия электронным пучком была далека от идеальной, особенно с точки зрения промышленного производства. К тому же облучение высокоэнергетическим потоком электронов приводило к появлению радиационных дефектов, которые ухудшали свойства фотодиода. В результате японцы создали установку эпитаксиального роста многослойных нитрид-галлиевых структур, основанную на промышленной *МОС-гидридной эпитаксии* – химическом осаждении металлоорганических соединений. В этой установке, на создание которой группа Аmano потратила много сил, полупроводниковые структуры выращивались в газовой среде, а вместо облучения использовался термический отжиг.

В нашем Институте физики полупроводников мы разрабатываем методы получения наноструктур с принципиально новыми возможностями для нано- и оптоэлектроники, средств связи, информационных технологий, измерительной техники и пр. Эти работы

связаны с развитием технологии *молекулярно-лучевой эпитаксии* (МЛЭ) – одной из основных в современной физике полупроводников и полупроводниковой электронике. МЛЭ представляет собой процесс послойного, контролируемого *эпитаксиального роста* различных соединений на уровне одного монослоя. Резкие границы раздела создаются за счет низкой скорости роста и резкого изменения потоков в условиях атомарной чистоты материалов в сверхвысоком вакууме.

Развитие современных МЛЭ нанотехнологий открыло возможности конструирования методами зонной инженерии и инженерии наноструктур с электронным спектром и свойствами, определяемыми квантово-механической природой элементарных

Установка для молекулярно-лучевой эпитаксии (МЛЭ – напыление различных материалов на плоские подложки в условиях сверхвысокого вакуума) была изготовлена и работает в ИФП им. А. В. Ржанова СО РАН

возбуждений в твердом теле. Использование квантовых эффектов в полупроводниковых системах пониженной размерности – это принципиальная основа для повышения на несколько порядков степени интеграции, увеличения быстродействия и уменьшения потребляемой мощности полупроводниковых устройств в электронике нового поколения.

Все это – самые передовые полупроводниковые технологии создания низкоразмерных систем, но при этом и самые дорогостоящие. Японцы же ориентировались в первую очередь на промышленность, поэтому базировались на доступных, не требующих больших вложений методах. Поэтому их прорывной результат в виде «голубого луча» светодиода сразу же нашел широкое применение на практике.

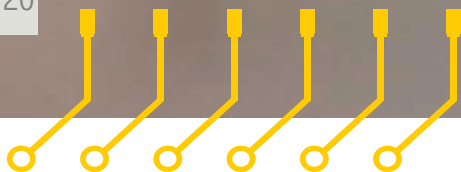
Когда синий светодиод стал реальностью, он совершил революцию. Появились матричные дисплеи разных конструкций, в которых использованы все три светодиода. Они могут стоять рядом – все равно наш глаз этого не различит. Нам будет казаться, что светится





Нобелевский лауреат Х. Аmano
в ИФП СО РАН. 2019 г.

20



одна точка, и в зависимости от пропорции красного, синего и зеленого мы увидим разные цвета. Сейчас, если научиться печатать подобные структуры дешево, как на бумаге, можно даже выпускать газету, которая будет чуть-чуть светиться.

При прогреве постоянным током до температуры сублимации кремния система атомных ступеней на поверхности Si(111) (справа, а) быстро трансформируется в кластеры – эшелоны ступеней, которые на ОЭМ-изображении появляются в виде широких темных полос (б). Это изменение морфологии поверхности обратимо путем смены направления электрического тока, пропускаемого через образец

Точка пересечения

С Хироши Аmano я познакомился в 2015 г., когда в качестве почетного гостя Международного форума технологического развития «Технопром» он посетил наш институт, где провел целый день. Тогда-то мы и выяснили, что в далекие 1990-е мы могли «пересечься» в Японии.

В те годы я принимал участие в крупном мегапроекте под руководством профессора К. Яги из Токийского технологического университета, посвященном изучению поверхности и границ раздела полупроводниковых гетероструктур. В проекте принимали участие несколько университетов, в том числе и Национальный университет Нагои, где работал Аmano. В рамках проекта проходило много научных мероприятий, и, возможно, на каком-то из них мы могли повстречаться...

В Японию же я приехал потому, что в то время там работала группа, которая занималась исследованием процессов на поверхности полупроводника. И они очень заинтересовались *эффектом эшелонирования атомных ступеней*, который мы тогда открыли. Нас с Аmano объединяет то, что мы оба хорошо понимаем, как важно все, что происходит на поверхности полупроводника во время его роста. Увидеть и проконтролировать эти процессы на атомном уровне гораздо легче в вакууме, а не в газовой фазе, где их трудно изучать детально. Конечно, есть еще моделирование, но в любом случае в этом направлении мы продвинулись дальше, чем наши японские коллеги. И когда Аmano впервые посетил наш институт, то был потрясен, увидев то, что мы делаем.

Фокус совместных интересов нашего института и организации, которую представляет Аmano, – низкоразмерные системы, двумерный электронный газ и т. д. Это область, в которой мы работаем и которая пересекается с областью научных интересов Аmano и его коллег. Нас же привлекает промышленная ориентированность исследований японских ученых. У нас в стране подобной тематикой занимается ограниченное число научных групп. И, за исключением нашего института, это, как правило, фундаментальные исследования, не имеющие никакого отношения к практике, – так легче добиться результата.

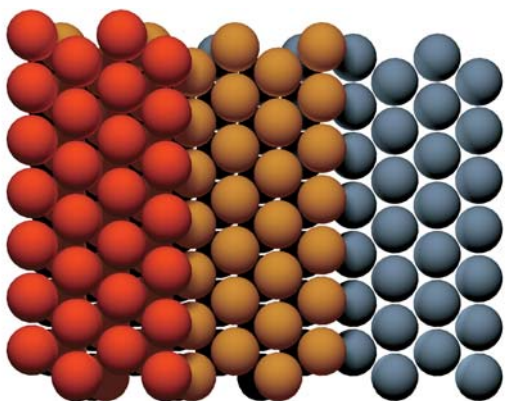


а

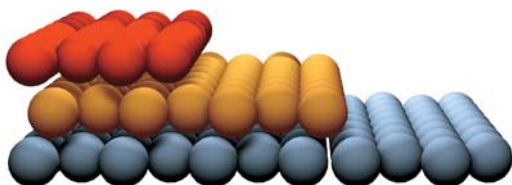


б

Вид сверху



Вид спереди



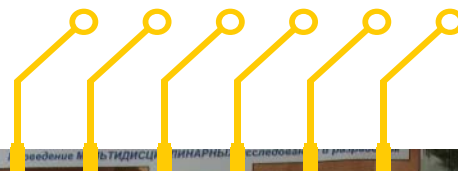
Атомные ступени на поверхности кремния формируются за счет выхода плотно упакованных атомами плоскостей кристаллической решетки. *Вверху* – схематическое изображение различных видов встраивания атомов в ступень при их осаждении на поверхность

ЭФФЕКТ ЭШЕЛОНИРОВАНИЯ АТОМНЫХ СТУПЕНЕЙ

В кристалле все атомы строго упорядочены в виде трехмерной решетки в соответствии с типом химической связи. В простейшем случае такая решетка состоит из элементарных «кубиков», в углах и на гранях которых располагаются атомы. Теоретически кристалл можно разрезать так, чтобы получить в результате идеальную атомно-гладкую поверхность. Но реальная поверхность разрезанного кристалла будет состоять из кусочков атомно-гладких участков поверхности, разделенных атомными ступенями. Такая структура появляется за счет выхода на поверхность плоскостей кристаллической решетки, в которых повышена плотность атомов. В случае кремния расстояние между ступенями близко к размерам самого атома, поэтому ступени и называют «атомными».

При прогреве постоянным током до температур сублимации система атомных ступеней на чистой поверхности кремния становится нестабильной (Латышев, Асеев и др., 1988; Латышев, Красильников и др., 1988; Lатышев *et al.*, 1989; 1991; 1994). При определенных условиях она очень быстро трансформируется в кластеры ступеней, или эшелоны по аналогии с железнодорожным составом. Это состояние обратимо.

Позже стало ясно, что возникновение подобного нанорельефа является общим проявлением процесса самоорганизации поверхности, поскольку наблюдается в самых разных условиях: при эпитаксии, росте кристаллов и даже внутри твердого тела при твердофазной кристаллизации. А поскольку физические свойства объектов с размерами от 1–100 нм могут фантастически отличаться от их макроаналогов, это явление может быть использовано для создания приборов и устройств, работающих на других физических принципах. По: (Латышев, Федина, 2015)



Аmano руководит своим центром, где сейчас проводятся исследования с *нитрид-галлиевыми* гетероструктурами, которыми мы тоже занимаемся. Вырастить подобные кристаллы очень трудно – требуются громадные давления, чуть ли не 30 атмосфер. Но можно выращивать их тонким монокристаллическим слоем с помощью эпитаксиальных методов, о которых говорилось выше и которыми мы хорошо владеем. Пока у японцев результаты не слишком впечатляющие, но они понимают, что их можно улучшить за счет применения методов молекулярно-лучевой эпитаксии.

Сам Аmano сейчас отходит от классических светодиодов – его больше интересует область их практического применения. Например, в ультрафиолетовых облучателях для воды. Для Японии это очень актуальная проблема, так как пресной воды там мало, а благодаря потеплению климата обострилась проблема бактериального загрязнения воды. Требуется постоянное обеззараживание, а пока самый простой, доступный и не очень приятный способ – обыкновенная хлорка.

Еще один интерес – беспроводное энергоснабжение с помощью микроволнового излучения, например,

Профессор Х. Аmano вместе с российским коллегой, академиком А. В. Латышевым, директором ИФП СО РАН. Слева – К. Аmano, супруга проф. Аmano

на основе все тех же нитрид-галлиевых гетероструктур. Предполагается, что с помощью СВЧ мы сможем подзаряжать суперконденсаторы в наших мобильных устройствах. Ведь если из современного телефона вытащить аккумулятор, сколько он будет весить? Основной вес наших сотовых телефонов приходится на батарею и защитное стекло. Ведь, благодаря успехам полупроводниковой электроники, самое главное в них – микросхема – практически ничего не весит...

Завершая визит в научную столицу Сибири, Хироси Аmano увез пакет конкретных предложений о взаимовыгодном сотрудничестве с новосибирскими учеными. Его основные пункты были прописаны еще в прошлом году в меморандуме, заключенном между Нагойским университетом и Институтом физики полупроводников СО РАН. Они касаются наших работ по низкоразмерным системам на основе

материалов АЗВ5, А2В6 и четвертой группы (германий, кремний), а также исследований атомных процессов на поверхности и границах раздела полупроводников и анализа дефектов в эпитаксиальных структурах.

Также была заключена договоренность об обмене студентами по программам мобильности между Новосибирским государственным университетом и Нагойским университетом. Это очень важно, так как эволюция научных школ невозможна без движения и даже турбуленции. Это понимаем мы, это понимает «мастер» светодиодов Аmano. Сам он сейчас ищет пути сделать свой светодиод многократно мощнее, чтобы многократно расширить его возможности приносить пользу человечеству.

Литература

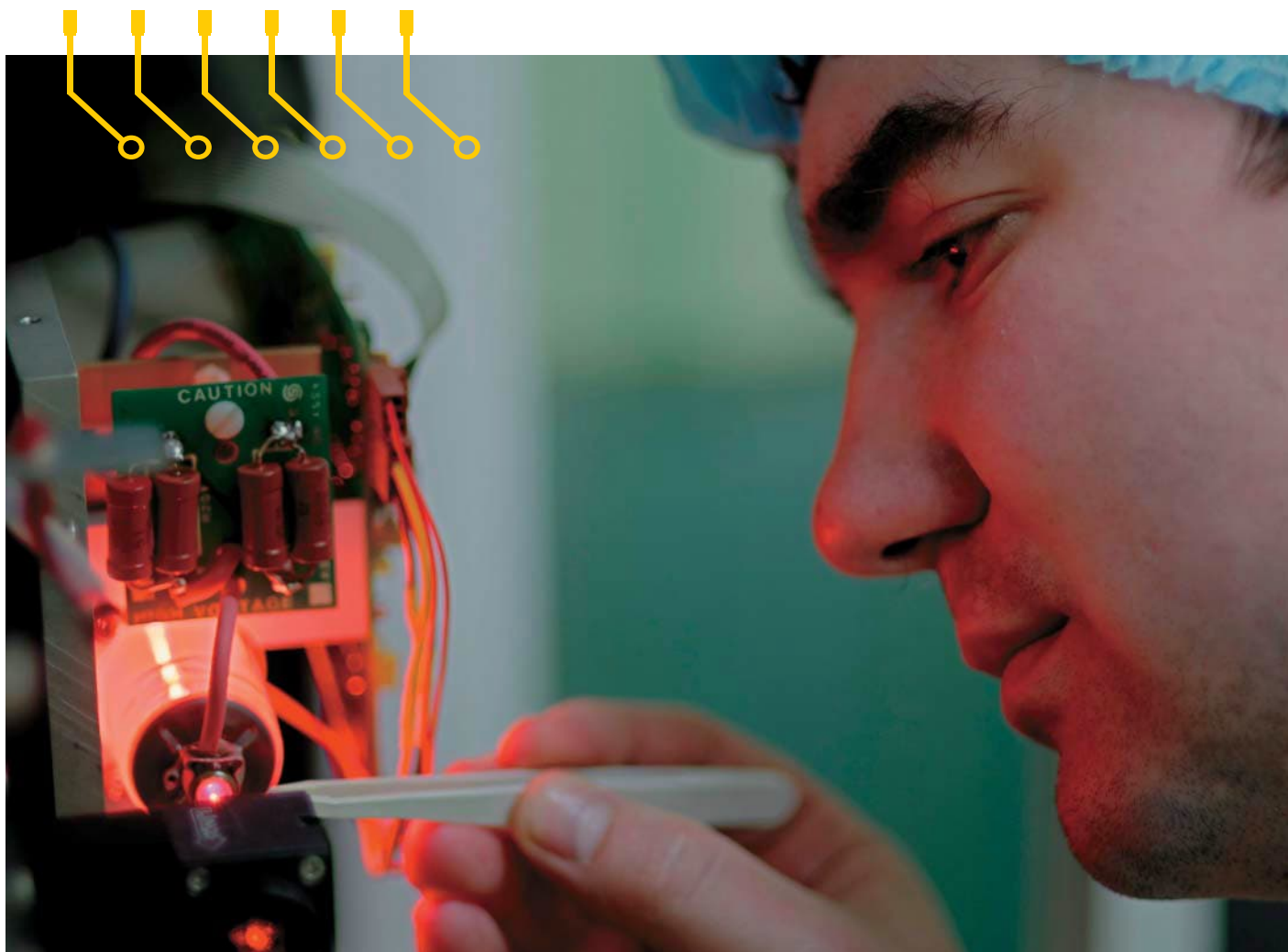
Асеев А.Л. *Нанотехнологии: вчера, сегодня, завтра* // НАУКА из первых рук. 2008. Т. 23. № 5. С. 24–41.

Латышев А.В., Асеев А.Л. *Моноатомные ступени на поверхности кремния*. Новосибирск: издательство СО РАН, 2006. 242 с.

Латышев А.В., Фелина Л.И. *Прогулка по атомным ступеням, или Как перейти от фундаментальных исследований на поверхности к измерениям в мире нано* // НАУКА из первых рук. 2015. Т. 60. № 6. С. 48–59.

Latyshev A. V., Aseev A. L., Krasilnikov A. B., Stenin S. I. *Transformations on clean Si(111) stepped surface during sublimation* // Surf. Sci. 1989. V. 213. N. 1. P. 157–169.

В публикации использованы фото С. Зеленского, Д. Щеглова, В. Яковлева и Р. Мельгунова





П. М. БОРОДИН,
А. А. ТОРГАШЕВА,
Л. П. МАЛИНОВСКАЯ,
Н. Б. РУБЦОВ,
С. А. ГАЛКИНА,
Д. М. ЛАРКИН

История «ПЕВЧЕЙ» хромосомы

Ключевые слова:
хромосомы,
эволюция, певчие
птицы, половые
клетки, мейоз, геном.

Key words:
chromosomes,
evolution, songbirds,
germ cells, meiosis,
genome

Дорожите своими исключениями!
Не прячьте их, держите их всегда на виду.
Уильям Бэтсон

Павел Бородин: Открытие исключительной хромосомы

В начале моей научной карьеры мой учитель академик Д. К. Беляев дал мне странное задание: просмотреть генетические журналы и найти там все случаи неправильного наследования признаков – исключения из законов Менделя. Д. К. тогда обдумывал идею «дремлющих» генов и искал модели для ее проверки. Я много чего нашел. Одно из исключений – неправильное наследование гена *Fused* у мышей – мы потом использовали как модель для пробуждения генов (Belyaev, Ruvinsky, Borodin, 1981). Другие исключения я потом описал в своей книге «Этюды о мутантах» (1983).

Наверное, сказался эффект импринтинга, но и дальше, читая научные журналы, я искал исключения. Конечно, я не мог пройти мимо истории о лишней хромосоме у *зебровой амадины*, которую открыли в Аргентине 21 год назад (Pigozzi, Solari, 1998).

Хромосомный набор (*кариотип*) клеток тела (*соматических* клеток) амадины хорошо изучен. У нее, как и у многих птиц и рептилий, 40 пар хромосом, из них 10 пар относительно крупных макрохромосом и 30 пар очень мелких микрохромосом. Кариотип самый обычный как для певчих птиц, так и птиц вообще.

Но лишняя хромосома зебровой амадины была совсем не обычной. Она присутствовала только в половых клетках, где была самой крупной макрохромосомой. Но в соматических клетках ее не было. Поэтому Пиггоцци и Солари назвали ее *хромосомой половых клеток* (ХПК).

В *ооцитах*, предшественниках яйцеклеток, она обычно присутствовала в двух экземплярах, редко – в одном. Парные ХПК самок вели себя почти как обычные хромосомы. В начале *мейоза* (клеточного деления, в результате которого число хромосом уменьшается вдвое) они находили друг друга, конъюгировали по всей длине и рекомбинировали, обмениваясь друг с другом своими участками. Единственная странность была в том, что эти обмены почти всегда находились на концах хромосом, в то время как в остальных хромосомах обмены могли возникать в любой точке. У одной из самок,



БОРОДИН Павел Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), профессор кафедры цитологии и генетики Новосибирского государственного университета. Основатель и организатор «Недели Дарвина» в НГУ, «Дней Дарвина» и Публичных лекций в ИЦИГ. Член редколлегий журналов «Природа», «Вавиловский журнал генетики и селекции». Автор книги «Кошки и гены»



© П. М. Бородин,
А. А. Торгашева,
Л. П. Малиновская,
Н. Б. Рубцов,
С. А. Галкина,
Д. М. Ларкин, 2019



Зебровая амадина – это певчая птица из семейства австралийских вьюрковых ткачиков. Она уже давно стала лабораторной моделью для исследования физиологии и поведения птиц и самым обычным обитателем зооуголков и зоомагазинов.
 Фото М. Кулешина

исследованных Пигоцци и Солари, была всего одна ХПК, которая, естественно, ни с чем не конъюгировала и не рекомбинировала.

Все самцы несли в своих *сперматоцитах*, предшественниках сперматозоидов, одну ХПК. Да и ту они «доносили» только до первого деления мейоза: во время или после этой стадии она вываливалась из клеток.

Препараты сперматоцитов были усеяны маленькими плотными шариками – телами выброшенных ХПК. В результате в сперматозоидах эта хромосома уже отсутствовала. При этом все половые клетки, ооциты и незрелые сперматоциты всех исследованных амадин имели хотя бы одну ХПК. Значит, они получали ее от самок. Почему же у самцов всегда одна, а у самок, как правило, две?

Пигоцци и Солари придумали сложную схему наследования ХПК, по которой она передается потомкам в одной копии через самок (Pigozzi, Solari, 2005). Согласно этой схеме, она есть в зиготе и в эмбриональных стволовых клетках, а потом все клетки, кроме предшественников половых клеток, ее утрачивают. Чтобы объяснить, откуда берется вторая ХПК у самок в ооцитах, Пигоцци и Солари предположили, что она там удваивается, а в сперматоцитах остается в одиночестве.

Научное сообщество записало эту замечательную хромосому в длинный список биологических исключений и на том успокоилось. Пять лет назад Мария Пигоцци нашла точно такую же хромосому у *японской амадины* (del Priore, Pigozzi, 2014). Но от этого ХПК не перестала быть исключительной – эти амадины очень близкие родственники.



Анна Торгашева: Первая ласточка

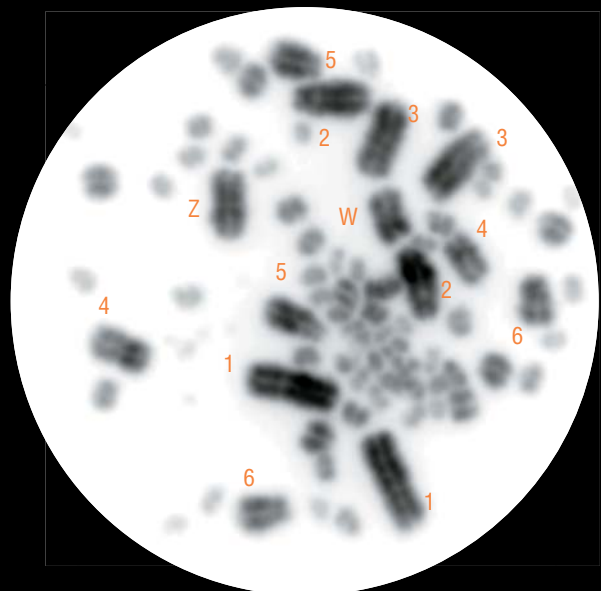
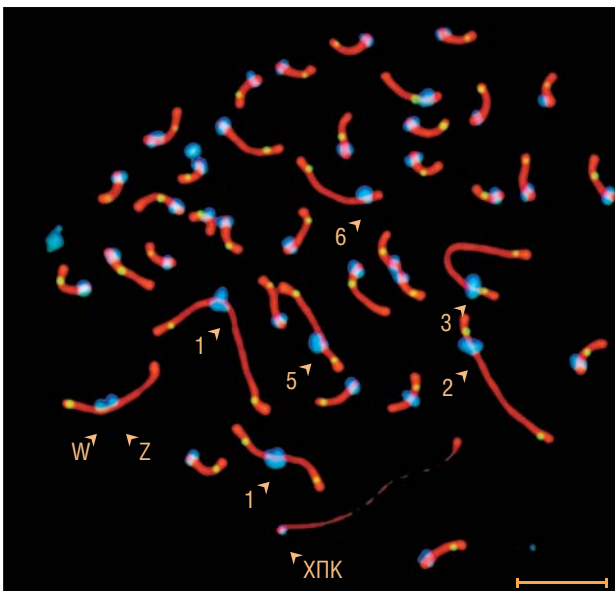


ХПК амадин так и оставалась исключением – до 25 июня 2015 г., когда я нашла ее у ласточки-береговушки. Я не искала эту хромосому. Делала свою часть проекта по анализу частоты и распределения рекомбинации в геномах птиц. Вместе с Еленой Кизиловой и Мариной Родионовой из нашего института мы выделяли из яичников птиц половые клетки на ранней стадии мейоза, готовили из них препараты и окрашивали хромосомы с использованием антител к белкам мейотических хромосом.

Хромосомы всех птиц, которых я исследовала до этого, выглядели абсолютно нормально. Эта же хромосома у самки береговушки выглядела абсолютно неправильно. Она была больше всех остальных хромосом, и она была без пары. Сначала я подумала, что это одна из половых хромосом – у некоторых птиц они образуют очень причудливые конфигурации. Но нет, у этой береговушки была нормальная пара ZW. И была эта ненормальная хромосома.

Когда я показала ее фото П. М., он возопил: «Это ХПК! Это ХПК!» – и дал статью про зебровую амадину. Наша хромосома выглядела точно так же, как ХПК амадины. Она была одной из самых больших хромосом, в одном экземпляре у самцов и обычно в двух – у самок (хотя самая первая самка имела непарную ХПК, почему я ее и заметила). Я попросила Екатерину Башеву приготовить хромосомные препараты из костного мозга береговушек. На этих препаратах большой непарной хромосомы не было. Инна Пристяжнюк сделала препараты из культуры фибробластов – не было и там. Эта хромосома была только в половых клетках. Да, это была ХПК. У ласточки-береговушки.

ТОРГАШЕВА Анна Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Лауреат медали и премии РАН за работу «Сравнительный анализ рекомбинационных характеристик геномов млекопитающих»



Мейотическая клетка самки ласточки-береговушки (слева) содержит большую «лишнюю» хромосому (ХПК), которой нет в ее соматических клетках (справа). Цифрами обозначены шесть первых макрохромосом в порядке уменьшения размера, буквами Z и W – половые хромосомы. Фото Е. Башевой

Любовь Малиновская: Интимная жизнь ХПК

Вскоре после открытия ХПК у береговушек я пришла в лабораторию П. М. и мне доверили детальное исследование мейоза птиц. По моим первым впечатлениям, ХПК береговушек вела себя точно так же, как ХПК амадин. У самок с двумя копиями ХПК мы наблюдали их полную *конъюгацию* (сближение) во время первой стадии мейоза, а точки *рекомбинации* (обмена) участков хромосом находились точно в тех же районах, что и у амадины, – на обоих концах ХПК.

Даже доля самок с одной копией ХПК была у них точно такой же, как у амадин (13%), хотя береговушки были из разных природных популяций, а амадины – из зоомагазина. У всех таких самок одиночная ХПК не пыталась ни сближаться, ни рекомбинировать с хромосомами основного набора.

Поэтому когда я взялась за анализ половых клеток самцов, я не ожидала увидеть ничего нового. ХПК на препаратах распластанных ядер этих клеток часто представляет собой спутанную в клубок нить, в отличие от ровных и хорошо растянутых обычных хромосом. Порой я находила клубки вдвое большего размера, чем обычно, но списывала это на особенности приготовления препаратов. Бывает, что ХПК на разных препаратах различается по степени окрашенности.

Сомнения стали закрадываться, когда такие клетки стали попадаться все чаще. В какой-то момент я ясно увидела два сигнала *центромеры*, участка, связывающего сестринские хроматиды. Не поверила, тщательно отконтрастировала фотографии и увидела две четкие различимые нити, ясно указывающие на наличие не одной, а целых двух копий ХПК в одной клетке!

Сразу кричать об этом я не стала, сначала пересмотрела все предыдущие фотографии и набрала несколько десятков таких клеток. Сомнений больше не было. То, что я видела, это не особенности приготовления препаратов, не случайный «занос» копии ХПК из соседней клетки. Почти все самцы были мозаиками по числу копий ХПК. Доля сперматоцитов с двумя ХПК варьировала от 4 до 60%.

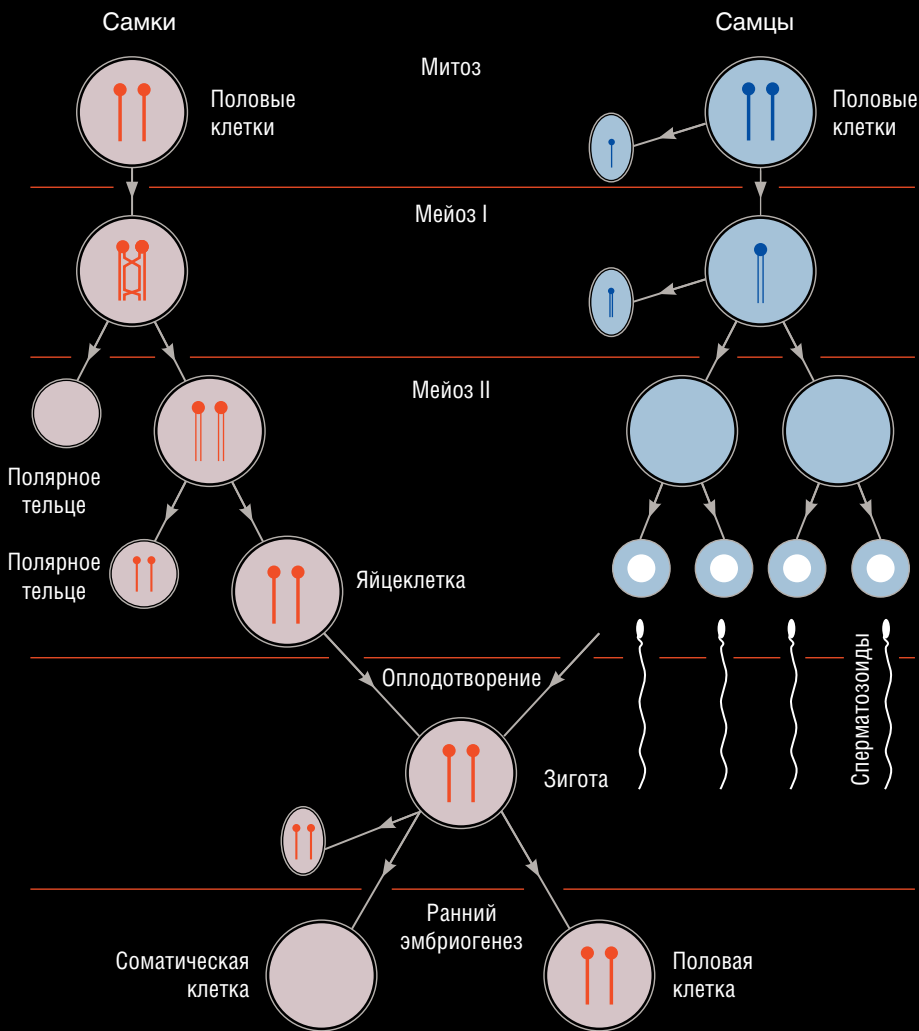
Откуда вообще могли взяться мозаики? Согласно модели Пиготци и Солари и самцы, и самки наследуют одну копию ХПК от матери. У самок она удваивается во всех предшественниках половых клеток, у самцов – лишь в некоторых. Мы предполагаем, что самцы и самки наследуют одну либо две копии ХПК от матери. Самки с двумя копиями честно несут их до конца и передают своим потомкам. Самцы же, получившие от матери две копии, часто теряют одну из них в ряду обычных клеточных поколений, а другую – уже в первом делении мейоза.



МАЛИНОВСКАЯ Любовь Петровна, аспирант ФЕН Новосибирского государственного университета. Научные интересы: цитогенетика мейоза, эволюция, хромосомные перестройки

Как бы то ни было, из наших данных следовало, что и у ласточек-береговушек, и у амадин ВСЕ половые клетки несут как минимум одну ХПК. У самцов она сохраняется до середины мейотического деления, у самок – до его конца. Ни одной яйцеклетки без ХПК мы не обнаружили.





Альтернативное объяснение наличия ХПК в половых клетках птиц. И самцы, и самки наследуют либо одну, либо две копии ХПК от матери. Самки, которые унаследовали две копии, несут их до конца и передают своим потомкам. Самцы, получившие от матери две копии, часто теряют одну из них в ряду клеточных поколений. Вторую они теряют уже в первом делении мейоза

Что общего у камышовки (слева), чижа (в центре) и береговушки (справа): все они умеют петь, и у них есть ХПК





Анна Торгашева: ХПК у других

Итак, ХПК береговушки выглядела точно так же, как ХПК амадин. И вела себя точно так же. Значит ли это, что она имела уже у общего предка береговушки и амадины, который жил 35 млн лет назад (Kumar *et al.*, 2017)? И была унаследована в практически неизменном виде всеми его потомками? Тогда она должна быть у многих других певчих птиц, которых ни много ни мало 5 тыс. видов. Почему же ее до сих пор не видели ни у кого, кроме двух видов амадин и одного вида ласточек? Да потому, что никто ее не искал. Потому что никто никогда не анализировал их половые клетки.

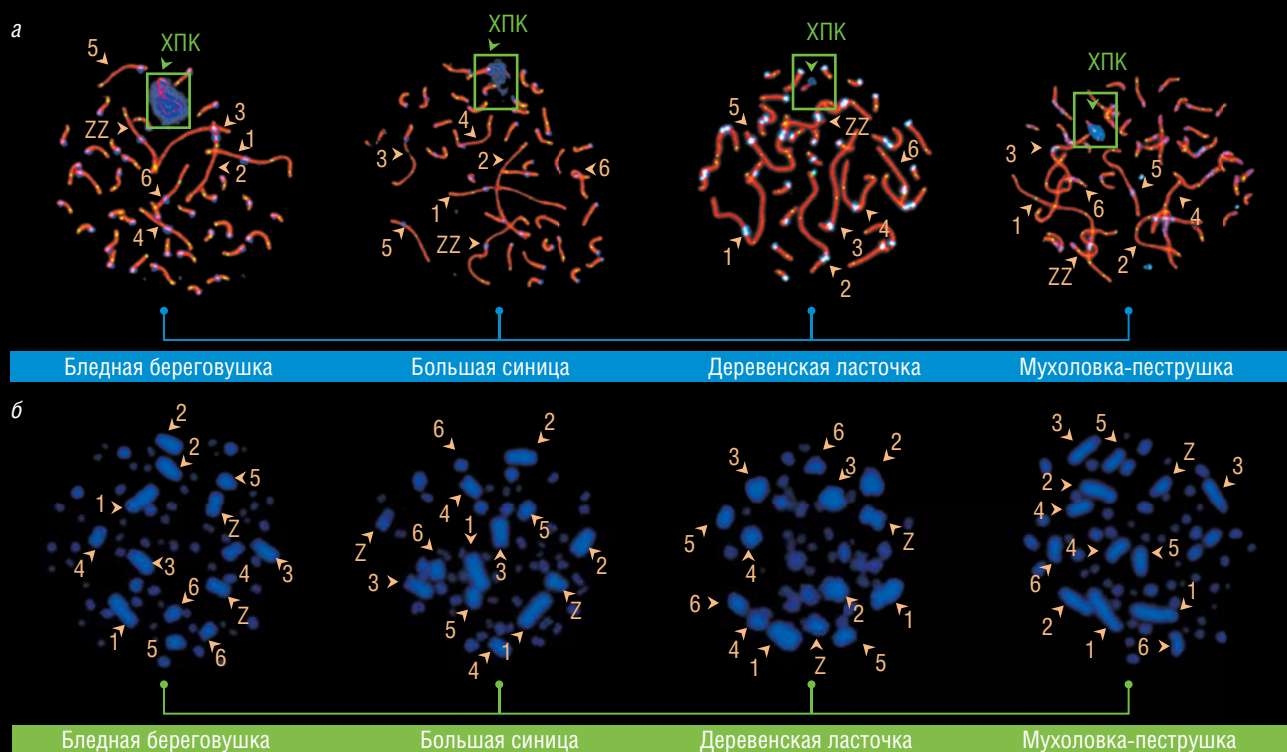
Мы решили это сделать и начали поиск с ближайших родственников береговушки. У ее самого ближайшего – *бледной береговушки* – мы нашли точно такую же ХПК. Это нас не очень удивило. Эти виды разошлись относительно недавно – всего 2 млн лет назад.

Следующим из доступных для нас видов была *деревенская ласточка*. Хотя про доступность – это как сказать. Чтобы ее добыть, мне пришлось взбираться по хлипкой лестнице под потолок высоченного гаража, а П. М. одной рукой держал лестницу, а другой хватался за сердце. А потом вообще отошел, чтобы сделать фотографию.

Здесь нас ждало разочарование. Не под потолком, а под микроскопом. У самок деревенской ласточки все было в порядке. Никаких лишних или непарных макрохромосом мы у них не обнаружили. Это было сильным аргументом против общего происхождения ХПК у двух видов ласточек, с одной стороны, и двух видов амадин – с другой. Однако нельзя было исключить, что деревенская ласточка сама является исключением из певчих птиц и утратила свою ХПК за 18 млн лет независимой от береговушек эволюции. Нужно было продолжить поиск в соседних ветвях родословного древа.

Большинство птиц для анализа мы получали от Елены Шнайдер из Сибэкоцентра. Это были погибшие или смертельно раненные птицы, которые попадали в их Центр реабилитации птиц. Весной 2016 г. Лена принесла нам погибшего самца *снегирия*. И в его половых клетках мы обнаружили ХПК. Она опять была самая большая и не имела пары. То есть точно такая же, как у амадин и береговушек. Но снегирь принадлежит совсем к другой ветви птичьего древа и практически одинаково эволюционно далек и от ласточек, и от амадин.

Стало ясно, что мы поторопились хоронить гипотезу общего происхождения. И мы начали ее систематическую проверку. Хотя какая уж там систематичность. Мы просто анализировали хромосомы всех птиц, которых нам приносили. И у большинства певчих птиц мы находили крупную ХПК, которой не было в их соматических клетках.



ХПК обнаружена в сперматоцитах бледной береговушки, большой синицы, деревенской ласточки и мухоловки-пеструшки (а), но в клетках костного мозга этих птиц она отсутствует (б). В отличие от самок, у самцов не имеет пары и окружена синим облаком антицентромерных антител. Цифрами обозначены макрохромосомы в порядке уменьшения размера, буквами Z и W – половые хромосомы. Фото Л. Малиновской и И. Пристяжнюк

Однако у некоторых видов никакой дополнительной макрохромосомы в половых клетках не было. И распределены по филогенетическому дереву они были без всякой логики. Мы не нашли ХПК у деревенской ласточки, а также *грача*, *щегла*, *канарейки*, *овсянки* и *мухоловки*. Это могло означать, что ХПК возникла единожды у общего предка всех певчих птиц, но некоторые виды ее потом утратили в процессе независимой эволюции. И ХПК не является такой уж необходимой и важной.

И тут, в очередной раз ломая голову над тем, что может быть общего у видов без ХПК, я вдруг поняла, что мы анализировали хромосомы только самок этих видов. А у самок, напомним, ХПК ведет себя в мейозе как самая обычная пара хромосом: конъюгирует, рекомбинирует... Что означает, что будь она любого другого размера, кроме самого большого, отличить ее от других спаренных микрохромосом будет невозможно. Но у самцов она будет заметной благодаря своей непарности, отсутствию сигналов рекомбинации и характерному диффузному облаку хроматина, с которым почему-то (мы пока не знаем почему) связываются антитела против центромера.

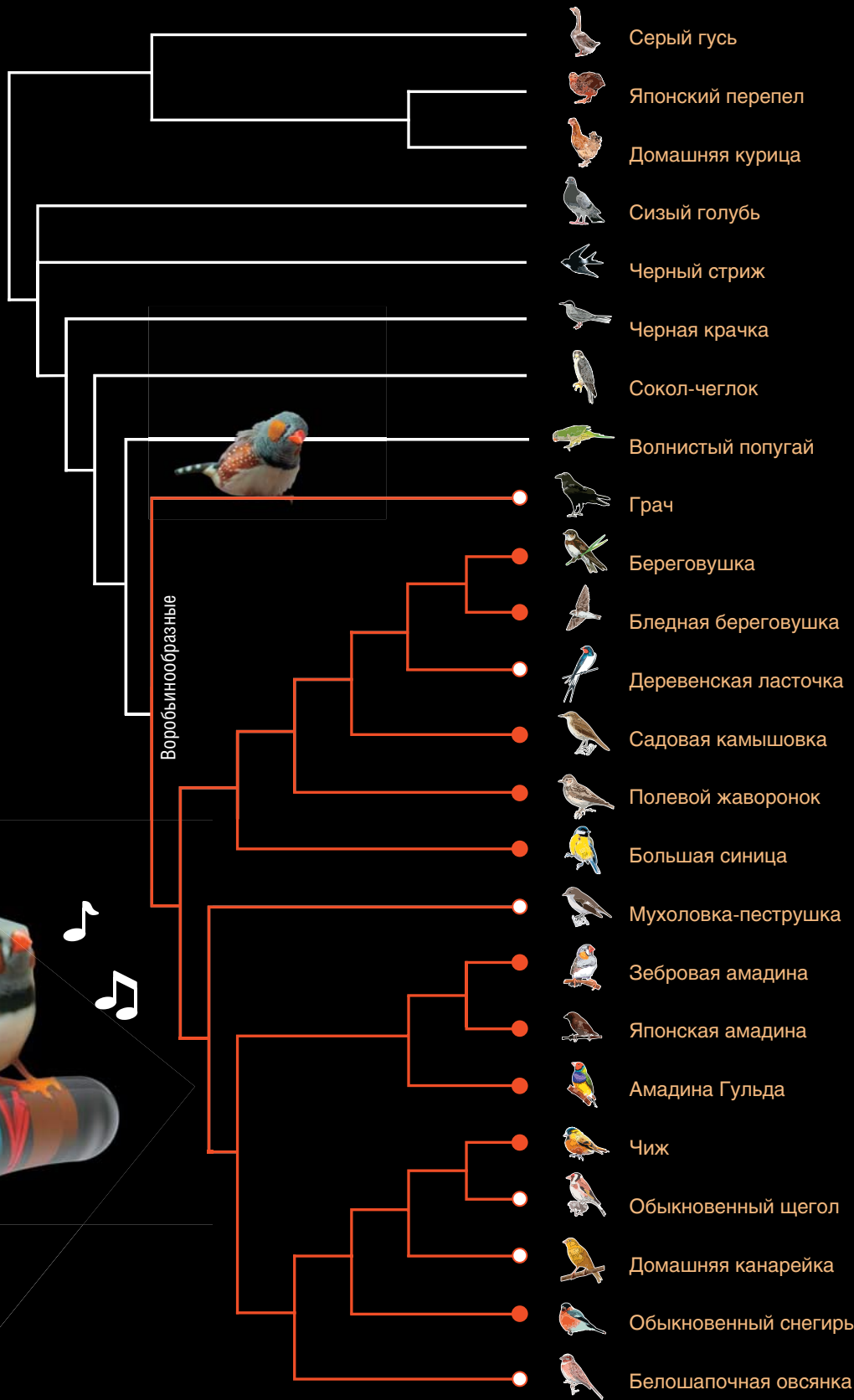
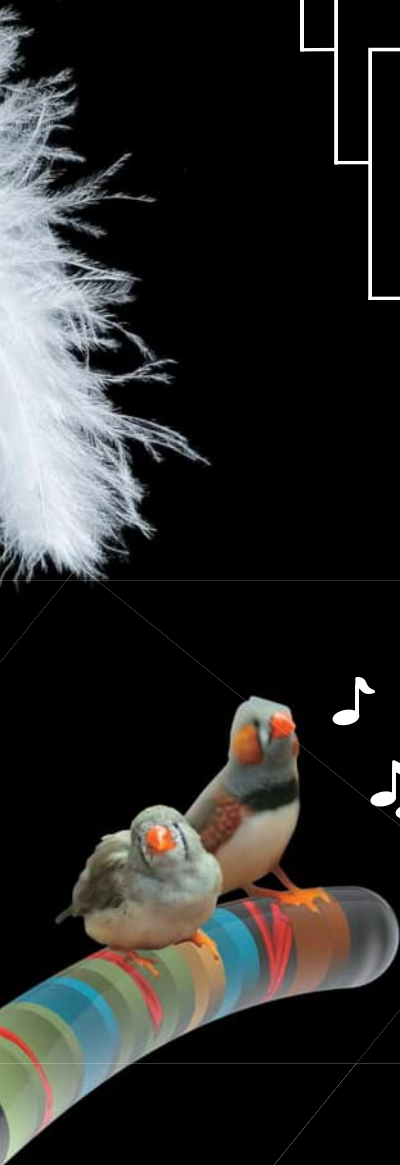
Тогда мы срочно стали искать самца деревенской ласточки. Поймать птицу удалось в одном заброшенном

кирпичном бараке. И?! Да, в сперматоцитах деревенской ласточки мы увидели непарную, очень маленькую хромосому. Нерекombинирующую, окруженную облаком антител. ХПК.

Такая же маленькая ХПК обнаружилась и у мухоловки, щегла, канарейки, овсянки, грача. Мы нашли ХПК у всех исследованных нами 14 видов певчих птиц. Плюс ХПК двух видов амадин, изученных до нас.

Итог: ХПК есть у 16 видов певчих птиц из 9 разных семейств. Вероятно, она есть у всех остальных 5 тыс. видов певчих птиц. Певчие птицы – это подотряд отряда *воробьинообразных* (Passeriformes). В этот отряд входит также подотряд *кричащих воробьинообразных*, или *тиранов* (Tyranni), насчитывающий около 1 тыс. видов, обитающих в основном в Южной Америке. Пути эволюции певчих и кричащих разошлись около 50 млн лет назад. Пока нам не удалось добыть ни одной «кричащей» птицы, поэтому мы не знаем, есть ли у них ХПК. А что известно о других птицах? Может, и у них есть ХПК, просто ее там до сих пор не нашли?

Мы внимательно рассмотрели все опубликованные фотографии мейотических хромосом у самцов птиц из разных отрядов. ХПК определенно нет у кур, перепелов и голубей. Эти три вида подробно





У мухоловки-пеструшки также обнаружена ХПК

У всех исследованных певчих птиц (отмечены красным) есть ХПК. У одних видов она большая (закрашенный кружок), у других – маленькая (незакрашенный кружок), но есть у всех. Ни у одной исследованной птицы за пределами отряда воробьинообразных (кружок отсутствует) ХПК нет

проанализировала еще Мария Пигоцци, и она бы увидела ХПК, если бы они там были. Мы изучили сперматоциты *гуся*, *крачки*, *стрижа*, *сокола-чеглока* и, наконец, *волнистого попугая* (попугаев считают ближайшими родственниками воробьинообразных). Ни у кого из них нет ничего похожего на ХПК.

Итак, ХПК не оказалось ни у одного из десяти исследованных видов, принадлежащих к пяти другим отрядам. Следовательно, она возникла один раз у общего предка всех певчих птиц, т. е. около 35 млн лет назад, либо около 50 млн лет назад у общего предка всех воробьинообразных (Kumar *et al.*, 2017). Что с ней происходило в течение этого времени? Мы знаем, что она меняла форму и размеры. Но как менялось ее содержание?

Нам нужен был молекулярный зонд для сравнения генетического содержания ХПК разных видов. За ним мы пошли через коридор к Николаю Борисовичу Рубцову, специалисту в микрохирургии хромосом.

Николай Рубцов: Зонд на ХПК

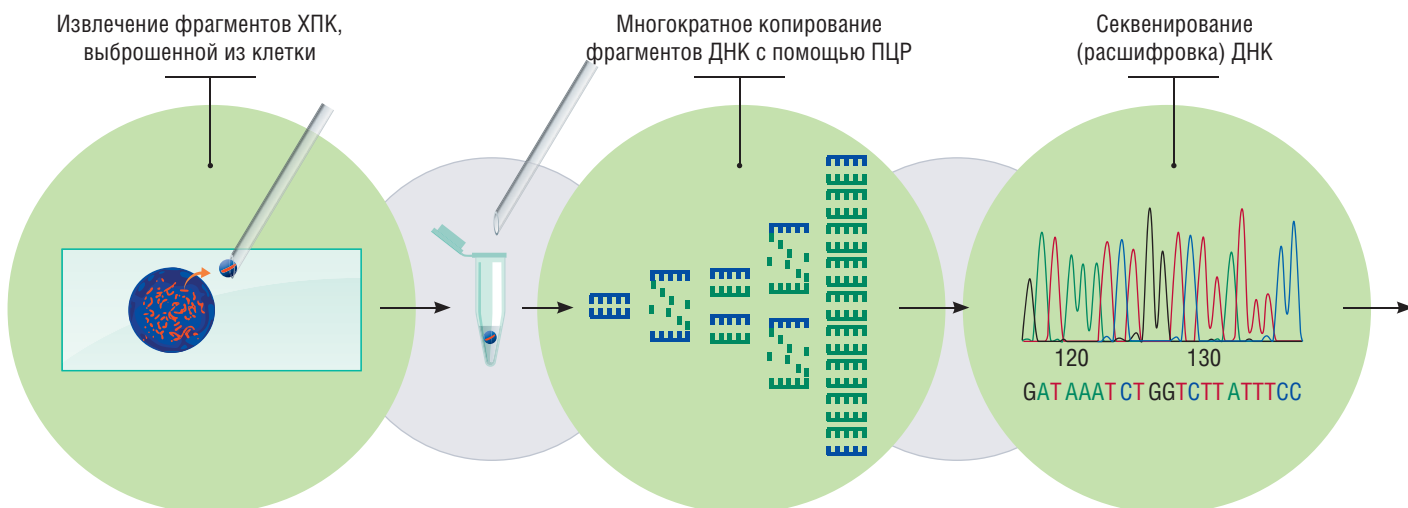
В своих исследованиях организации и эволюции хромосом меня всегда тянуло к исключениям. У человека – к сверхчисленным малым маркерным хромосомам, у других видов эукариот – к дополнительным В-хромосомам, вообще к различным проявлениям хромосомной нестабильности. Предложение П. М. вместе разобраться в том, что представляют собой ХПК, вызвало живой интерес. Я сразу подключился к изучению найденных ХПК с помощью отработанных в нашей лаборатории технологий микродиссекции хромосом и создания ДНК-библиотек из индивидуальных хромосом и хромосомных районов.

Сбор материала ХПК оказался не очень сложным делом. Обычно мне приходится проникать внутрь ядра, выбирать нужную хромосому или ее отдельный район, да так, чтобы при этом не зацепить соседние хромосомы. В случае ХПК я искал клетки, в которых она уже была выброшена из ядра и лежала рядом в виде шарика. С помощью электронного микроманипулятора иглой сдвигал ХПК на свободное место, подцеплял ее и под контролем микроскопа переносил в каплю специального раствора в носике пипетки, а затем в пробирку.



РУБЦОВ Николай Борисович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), профессор, заведующий кафедрой цитологии и генетики Новосибирского государственного университета. Член редколлегии журналов *Molecular cytogenetics*, «Генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции»

Из этого материала мои коллеги Кира Задесенец и Татьяна Карамышева выделяли ДНК и *амплифицировали* (многократно копировали) ее с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Полученный материал мы использовали для секвенирования и анализа генетического содержания ХПК. Из этого же материала сделали *ДНК-зонд*, который представлял собой набор небольших фрагментов ДНК этой хромосомы размером около 400 пар нуклеотидов, представленных миллионами копий. Эти фрагменты были помечены *флуорохромами* (красителями с люминисцентными свойствами).



С ХПК зебровой амадины хорошо гибридизуется меченный зеленым флуорохромом ДНК-зонд, сделанный на ее же хромосоме (а). И гораздо хуже – зонд на ХПК японской амадины (б). Чем больше эволюционная дистанция между видами, тем ниже сходство между их ХПК и, соответственно, процент гибридизации. Зонд гибридизуется не только с ХПК, но и с отдельными районами хромосом основного набора, где имеются исходные копии последовательностей, находящихся в ХПК (например, на 3-й хромосоме).

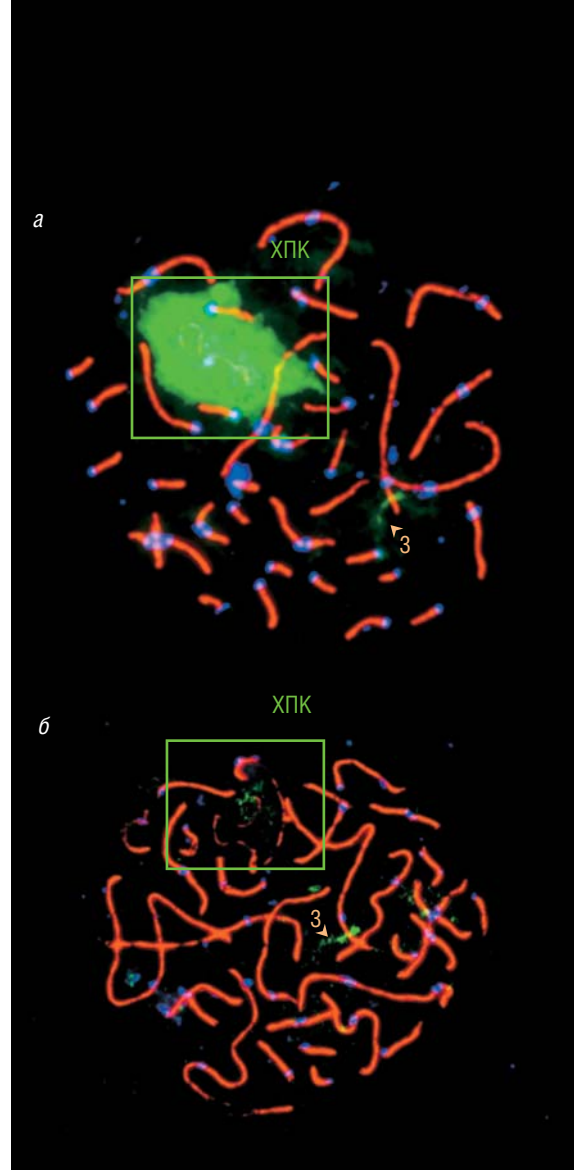
Фото К. Задесенец и Т. Карамышевой

Таким образом у нас в руках оказались зонды к ХПК четырех видов птиц (зебровой и японской амадин, бледной береговушки и чижа), которые можно было наносить на препараты хромосом разных видов. После денатурации и ренатурации меченые фрагменты ХПК должны были связываться (*гибридизоваться*) с *гомологичными* («родственными») им районами хромосом образца. Эти районы можно увидеть, используя люминесцентный микроскоп.

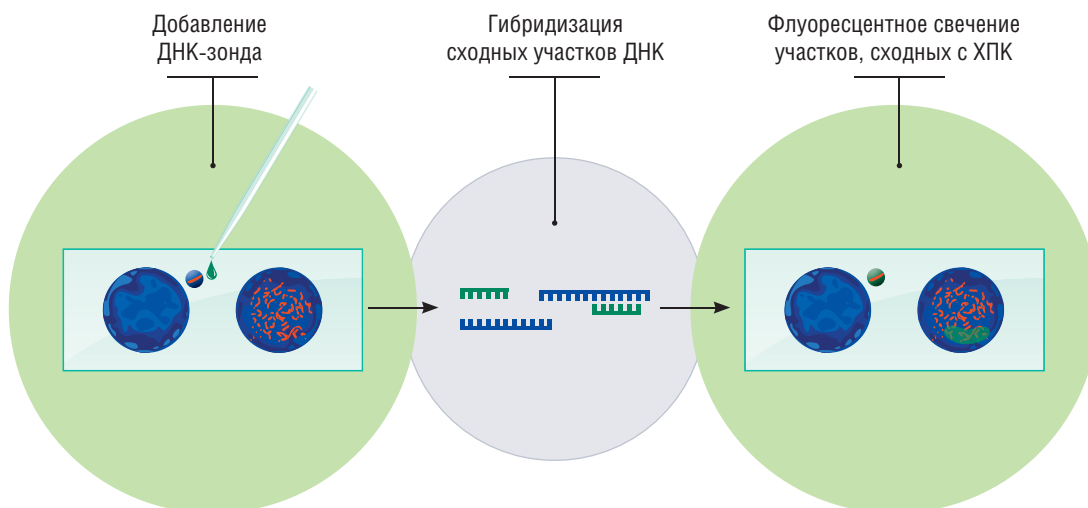
Зонды предназначались как для опознания ХПК в любом состоянии, в любой клетке, на любой стадии клеточного цикла, так и для анализа ее генетического состава. С их помощью можно было сравнивать ХПК разных видов, искать гомологии между ХПК и участками основного генома.

Как и ожидалось, ДНК выброшенной ХПК гибридизовалась с ХПК, находящейся внутри половых клеток. Кроме того, мы наблюдали явные сигналы гибридизации с некоторыми районами хромосом основного набора. Это означало, что в ХПК имеются копии этой ДНК. Интересно, что ХПК разных видов содержали копии из разных мест генома.

Да и в целом ХПК сильно отличались друг от друга по генетическому составу. Так, генетический материал ХПК зебровой амадины гибридизовался лишь с половиной ХПК японской амадины и почти совсем не связывался с ХПК ласточек. Это означало, что между ними очень мало сходства. Но, с другой стороны, ДНК-зонд большой ХПК бледной береговушки метил маленькую ХПК деревенской



ласточки, что доказывает их общее происхождение. Этому мы были особенно рады, потому что получили наконец молекулярное доказательство, что маленькие ХПК – это таки ХПК.





ХПК в растущих ооцитах выглядит как обычная хромосома. Это две оси конденсированного хроматина гомологичных хромосом, от которых отходят многочисленные петли. Могут наблюдаться две-три хиазмы (перекресты хромосомных осей, следы произошедшей на более ранней стадии рекомбинации) (а). ХПК в ядре ооцита на стадии ламповых щеток гибридизуется с ДНК зонда на ХПК, давая зеленое свечение (б)

ГАЛКИНА Светлана Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета. Научные интересы: геномы и хромосомы птиц, цитогенетика мейоза

Светлана Галкина: «Ламповые щетки» из ХПК

Летом 2015 г. на кафедре генетики Санкт-Петербургского университета зазвонил телефон. Это был П. М.: «Мы нашли у ласточек-береговушек ХПК. Только никому про это не говорите! Она такая же, как у амадины. И Николай Борисович сделал нам зонды на ХПК и ласточки, и амадины. Было бы замечательно посмотреть, как она выглядит в растущих ооцитах и что там она делает».

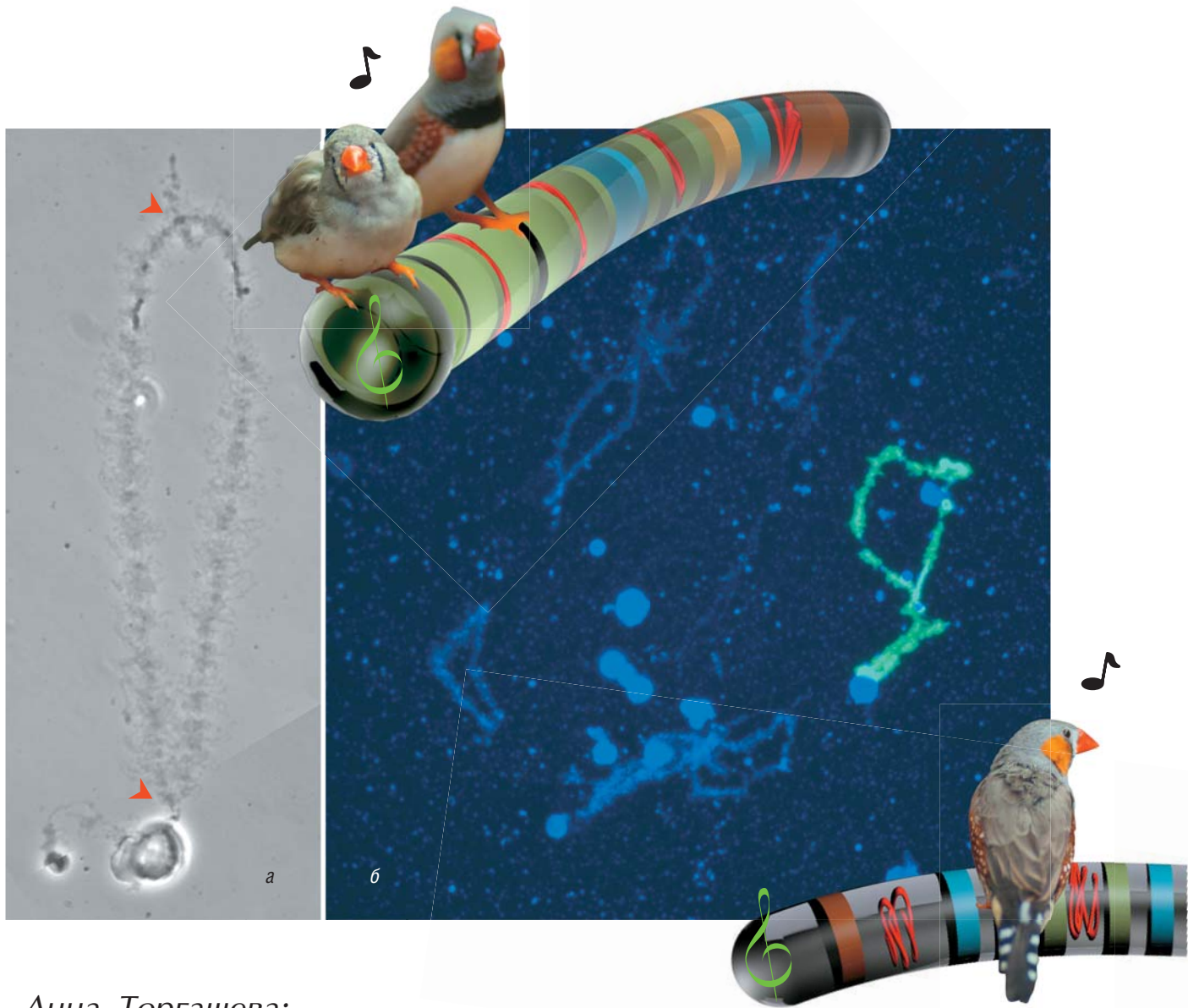
Про дополнительную хромосому в половых клетках зебровой амадины я узнала довольно давно, поскольку область моего научного интереса – организация хромосом в ядрах растущих ооцитов птиц. У птиц ооцит в процессе роста накапливает желток и дорастает до гигантских размеров – становится яйцом. В начале его созревания на хромосомах синтезируется огромное количество РНК – молекул нуклеиновых кислот, служащих матрицами для производства белков либо выполняющих регуляторную функцию.

Хромосомы при этом становятся похожими на ершики для мытья посуды – так в XIX в. выглядели щетки для мытья керосиновых ламп, поэтому с момента первого описания их называют *хромосомами типа ламповых щеток*. На этой стадии они достигают гигантских (по меркам клеточного мира) размеров – до одной-двух десятых миллиметра. Ими можно манипулировать при

немножком увеличении микроскопа и вручную. Методика приготовления препаратов хромосом-ламповых щеток птиц технически не очень сложна, но требует опытных рук и наметанного глаза, чтобы среди желтка различить прозрачное ядро, окруженное лишь слегка опалесцирующей ядерной оболочкой.

Первые препараты «ламповых щеток» из ооцитов амадин мы приготовили еще в 2010 г. На них мы увидели самую большую хромосому и предположили, что это и есть ХПК. Конечно, мы ожидали, что ХПК на этой стадии должна как-то выделяться своим внешним видом – ведь она же особенная! Но оказалось, что эта пара самых больших хромосом на стадии ламповых щеток выглядит совершенно так, как обычные хромосомы на этой стадии развития ооцита. Как доказать, что это именно ХПК? Препараты сфотографировали, а файлы с фотографиями бездоказательной хромосомы сложили в архив – оказалось, на шесть лет. Нам нужен был зонд на эту хромосому, но тогда у нас его не было.

Когда Н. Б. прислал нам свой зонд, мы с Алсу Сайфитдиновой и Лерой Володькиной сделали новые препараты и провели его гибридизацию на препарате амадины. Мы получили прямое доказательство того, что та подозрительная хромосома действительно является ХПК на стадии ламповых щеток и ведет себя как любая другая хромосома на этой стадии – активно считывает информацию с ДНК на РНК. Но вот какие конкретно генетические последовательности?



Анна Торгашева: Из чего состоит ХПК

Перед нами встал главный вопрос: из чего состоит ХПК? Что за гены в ней находятся? Что там еще, кроме генов? Как геном ХПК соотносится с основным геномом? Насколько сходны и в чем различны ХПК разных видов? Чтобы ответить на эти вопросы, мы секвенировали ДНК, которую Николай Борисович добыл из выброшенных ХПК зебровой и японской амадин, чижа и бледной береговушки.

К сожалению, особенности этого метода таковы, что в анализ попадают не все участки ДНК хромосомы. Поэтому получить ее полную последовательность невозможно. Тем более, как мы уже знали из результатов перекрестной гибридизации, ХПК содержит много повторенных участков. А это дополнительно осложняет задачу.

Поэтому мы стали сравнивать последовательности, полученные в результате секвенирования, с известными

последовательностями генома зебровой амадины. Таким способом мы, конечно, не могли узнать, есть ли в ХПК уникальные гены. Но зато могли увидеть то общее, что есть у нее с ДНК хромосом основного набора.

Выяснилось, что ХПК каждого вида содержит копии небольших (до 2,5 тыс. пар оснований) участков основного генома, повторенные от десятков до нескольких тысяч раз. И у каждого вида разные. Очень похоже на то, что мы видели при гибридизации. Вероятно, в разных линиях птиц в ХПК независимо размножились разные последовательности, когда-то туда скопированные.

Что же было в этих районах? К сожалению, ничего особенного. В основном не кодирующие участки генов (*интроны*) и межгенные области. Впрочем, кодирующие участки тоже попадались. Но значительно реже и не целиком.



ЛАРКИН Денис Михайлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), доцент Королевского ветеринарного колледжа Университета Лондона по курсу «Сравнительная геномика». Ассоциированный редактор *Journal of Heredity*, член редколлегии журналов *Animal Biotechnology* и *Journal of Life and Environmental Sciences*

Денис Ларкин: В свете эволюции птичьего генома

Говорить, что птичий геном «уныло консервативный», это все равно, что назвать Солнце скучным. Пусть на свете есть миллиарды других звезд, и многие из них светят даже лучше, но только толку нам от этого чуть. Так и с геномом птиц. Действительно, по сравнению с «сумасшедшими» геномами млекопитающих у птиц он консервативен и степенен. С другой стороны, если ваш геном настолько эффективен, что позволяет вам летать (наяву, а не во сне), то зачем его сильно менять? Так ведь можно и упасть.

Чтобы научиться летать, птицам пришлось пожертвовать большей частью *мобильных генетических элементов*, а именно они являются драйверами эволюции у животных (Kazazian, 2004). У млекопитающих эти мобильные элементы чего только ни делают: и новые гены формируют, и регуляцию старых меняют, и хромосомы перестраивают. И все это для того, чтобы млекопитающие могли выживать и адаптироваться к постоянно меняющимся условиям среды. Кто не смог – извини.

Со стороны может показаться, что в геноме птиц по сравнению с млекопитающими ничего не происходит. Но это не так. Эволюционный процесс не останавливается, потому что остановка – это немедленная (по меркам эволюции примерно за 1 млн лет) гибель. Уместно вспомнить слова, сказанные Алисе Черной Королевой: «Здесь приходится бежать со всех ног, чтобы только остаться на том же месте! Если же хочешь попасть в другое место, тогда нужно бежать по меньшей мере вдвое быстрее». Так и с эволюцией. Приходится постоянно меняться только для того, чтобы казаться неизменным в изменчивом мире. А чтобы измениться, надо делать это еще быстрее.

Вот здесь и возникает некий птичий парадокс: чтобы летать, лучше не меняться, но чтобы не исчезнуть с лица Земли, меняться надо. Надо сказать, что птицы хорошо усвоили урок своих старших братьев – вымерших динозавров. Чтобы выжить в неблагоприятных условиях, нужно быть маленькими и по возможности не преодолевать (адаптироваться), а убежать (улететь) от серьезных трудностей. Но тогда возникает риск проиграть уже не окружающей среде, а другим животным: по суровым правилам эволюции два вида не могут обитать в одной и той же экологической нише. Кому-то обязательно придется потесниться.

Если посмотреть на все разнообразие птиц, то окажется, что из примерно 10 тыс. видов половина – это птицы певчие. Поэтому очень бы хотелось связать ХПК с таким изобилием.

Мы с коллегами давно установили, что у млекопитающих в местах хромосом, в которых их сумасшедшие геномы рвутся, чтобы образовать новые структуры (и, соответственно, новые виды), находятся гены, явно связанные с наиболее выдающимися особенностями этих видов. Например, у жвачных это гены-дефенсины, защищающие их от токсинов, которые производят мириады микробов, обитающих в рубце. У свиней – гены, отвечающие за вкусовое восприятие, благодаря чему этих животных можно кормить любой малопривлекательной едой, а они будут только довольно хрюкать и жиреть.

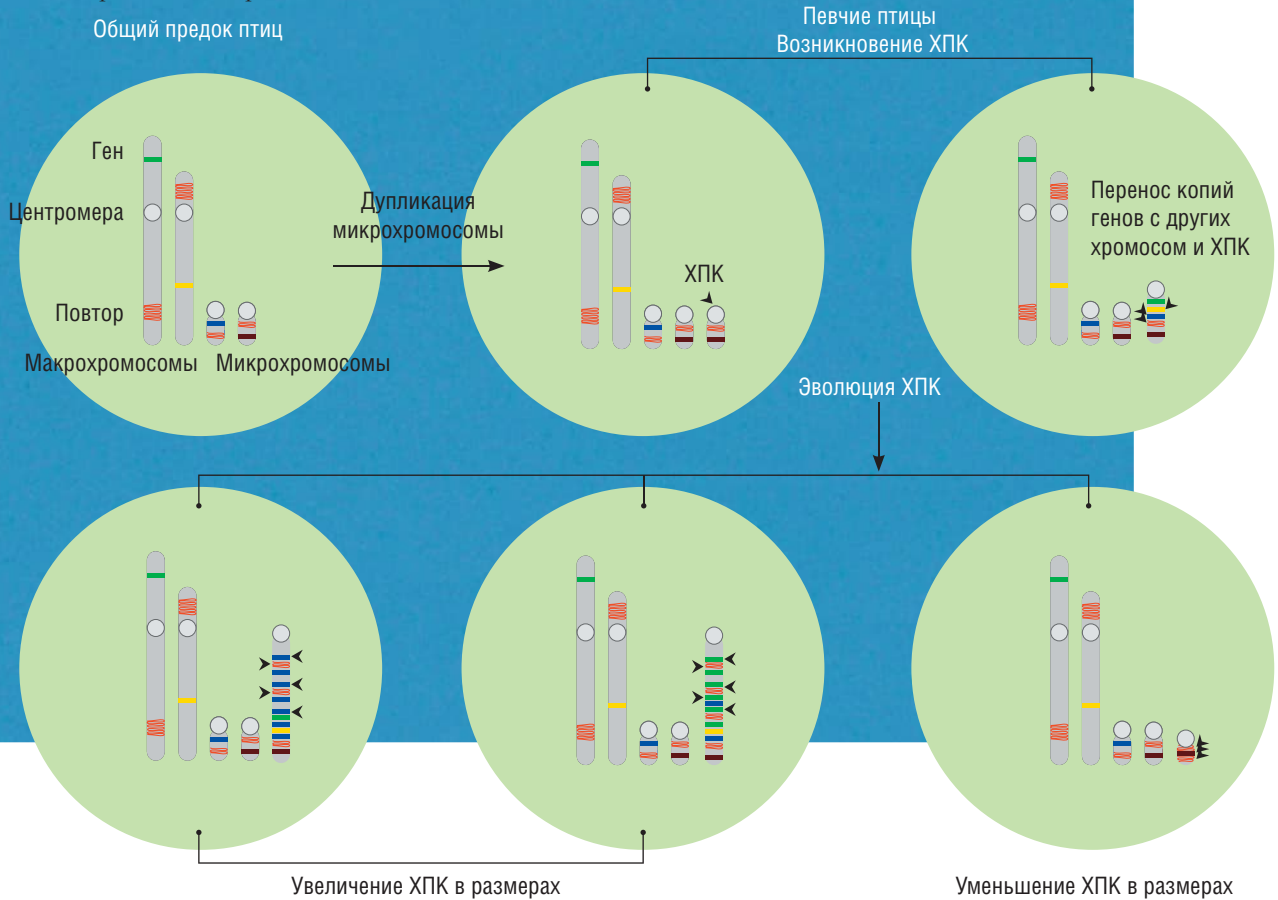
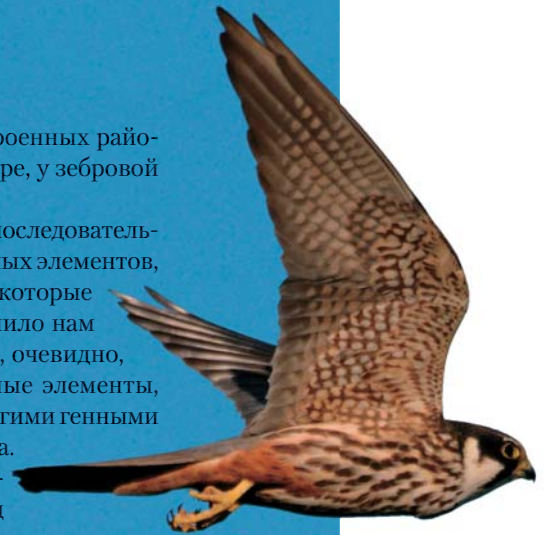
Теперь мы знаем, что в районах таких хромосомных перестроек у млекопитающих накапливаются мобильные генетические элементы, которые меняют экспрессию нужных генов (конечно же, абсолютно случайно, но естественный отбор не дремлет). У видов, у которых подобных перестроек нет, этого не происходит.

У птиц мобильных элементов мало, и менять им что-то сложнее. Поэтому когда П. М. сказал мне, что у него есть «расшифровки» фрагментов этой необычной хромосомы, моя первая мысль была проверить, не является ли ХПК кладбищем хромосомных «ошметков», которые образуются при перестройке хромосом. В этом случае они должны были быть похожи на ДНК

из районов перестроек в предковых геномах или тех же, но неперестроенных районов геномов других птиц. Оказалось, что сходства нет. По крайней мере, у зебровой амадины, а других геномов у нас не было.

Правда, выяснилась другая интересная деталь: даже у близких видов последовательности ХПК сильно различаются. Кроме того, в ХПК много тех мобильных элементов, которые были активны у предка певчих птиц, а мобильных элементов, которые были активны у общего предка всех птиц, – совсем мало. Это позволило нам датировать происхождение этой хромосомы еще одним способом. Ее, очевидно, не было у предка всех птиц, а немногочисленные древние мобильные элементы, по-видимому, перенеслись в ХПК из соматического генома вместе с другими генными последовательностями. А вот у общего предка певчих птиц она уже была.

Но остается открытым вопрос: как повлияла же ХПК на видообразование у певчих птиц? Ее большое разнообразие у разных видов птиц говорит о том, что певчие нашли отдушину, спасающую их от «унылости» основного генома, при этом его не трогая. Хотя недавно мы обнаружили, что примерно в то же время, когда появилась ХПК (около 40–35 млн лет назад), у певчих птиц вдруг начали значительно перестраиваться богатые генами маленькие хромосомы. Может, это сказалось влияние ХПК с ее «дублированными» кусками генома? Это нам еще только предстоит открыть. Или нет.



Наш сценарий возникновения и эволюции ХПК. Мы полагаем, что она появилась у общего предка в результате дупликации одной из микрохромосом. В ней случайно оказались гены, полезные для развития и функции половых клеток, и эта мутация была подхвачена естественным отбором. Затем в нее переносились копии различных генов и повторенных последовательностей ДНК с других хромосом и самой ХПК (разные в разных филогенетических линиях), и она увеличивалась в размерах. В некоторых линиях увеличения не происходило, или оно поворачивало вспять за счет делеций (потерь)



June 11, 2019 | vol. 116 | no. 24 | pp. 11555–12112

PNAS

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America www.pnas.org

Germline-restricted chromosome in songbirds



Historical impact of Sumatran tsunami
 Earliest known Oldowan stone tools
 Placental stem cells and heart regeneration
 Genomic basis of bumble bee mimicry

Павел Бородин: Как мы писали статью про ХПК

Первую ласточку мы «открыли» в июне 2015 г. К маю 2018 г. у нас уже был готов весь материал – пора было оформлять его в хорошую статью. На самом деле писать статью мы начали еще осенью 2016 г., когда у нас было всего две ласточки – береговушка и бледная береговушка, и первые результаты перекрестной гибридизации ДНК между ними и амадинами. Тогда мы твердо верили в недавнее и независимое возникновение ХПК в этих двух филогенетических линиях. А затем по мере поступления новых данных мы эту статью неспешно переписывали.

И все эти годы, просыпаясь по утрам, я первым делом лез в Гугл и набирал *GRC songbirds*. Меня не оставляло предчувствие, что нас опередят и кто-то обязательно опубликует статью под названием «А вы знаете, ХПК есть не только у зебровой амадины...».



Фото Е. Шнайдер

Наша птичка на обложке журнала *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2019). Фото снегиря для обложки нам подарила Елена Шнайдер. Публикуется с согласия издателя

3 мая 2018 г., когда у нас была написана версия № 33, в журнале *Current Biology* появилась статья американских исследователей под названием *Discovery of the First Germline-Restricted Gene by Subtractive Transcriptomic Analysis in the Zebra Finch, Taeniopygia guttata* («Открытие первого гена ХПК зебровой амадины путем вычитательного анализа транскриптома»)

(Biederman *et al.*, 2018). Авторы этой статьи обнаружили на ХПК зебровой амадины ген под названием *aSNAP*, а в основном геноме – исходную копию этого гена, которая кодирует белок, участвующий в процессе слияния плазматических мембран.

Зачем этот ген нужен ХПК – неизвестно, но его отличия от исходной копии оказались весьма значительны. Значит, он попал в ХПК очень давно. Последняя фраза этой статьи звучала так: «Из наших данных следует, что ХПК относительно стара и может присутствовать в большем числе филогенетических линий птиц, чем первоначально ожидалось». Как написал Дарвин в схожей ситуации: «Статья Уоллеса содержала ту же теорию, что и моя».

Поэтому, не дожидаясь советов Гукера с Лайелем, мы все бросили и за два месяца дописали наконец нашу статью. Как честные люди, мы отправили ее в тот же журнал, который опубликовал наше «письмо Уоллеса»: в *Current Biology*. Но они даже не послали ее на рецензию, а вернули через два дня, порекомендовав отправить в более специализированный журнал. Видимо, решив, что для их общепрофессионального журнала одной статьи про ХПК хватит на годы вперед.

Конечно, мы не стали посылать свое открытие в специализированный журнал. Еще чего. Она явно заслуживала общечеловеческого внимания. Но наш главный секрет был раскрыт уже в названии статьи – ХПК широко распространена среди певчих птиц. Поэтому мы немедленно загрузили статью на сайт препринтов *bioRxiv.org*. После этого мы составили список журналов, подходящих для публикации нашего открытия, и приступили к рассылке писем редакторам.

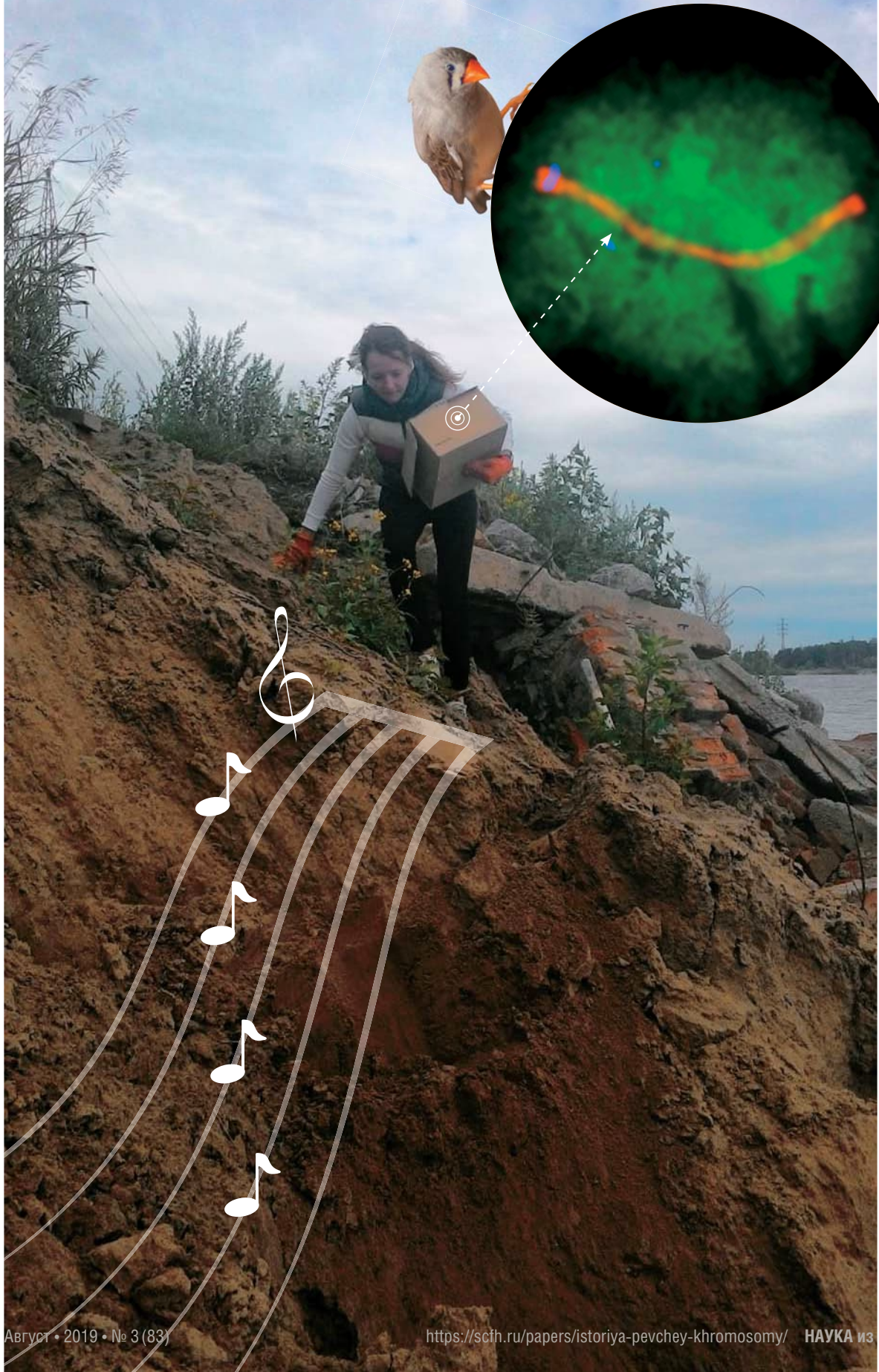
Пока мы коллекционировали отказы от разных журналов, на том же сайте *bioRxiv.org* появился препринт шведско-голландско-американо-германско-испанской группы под названием *Programmed DNA elimination of germline development genes in songbirds* («Запрограммированная элиминация ДНК генов, участвующих в развитии клеток зародышевой линии у певчих птиц») (Kinsella *et al.*, 2018).

Авторы этой статьи обнаружили, что:

- ХПК зебровой амадины по минимальным оценкам несет больше сотни генов, треть из которых в основном работает в яичниках, и только шесть – в семенниках. Продукты этих генов участвуют в процессах развития репродуктивной системы, особенно женской. А также в процессах клеточного развития, в том числе в дифференцировке нейронов.
- Исходные копии всех найденных генов ХПК присутствовали в основном геноме зебровой амадины и других птиц.
- Среди некоторых генов ХПК зебровой амадины есть два, которые, вероятно, были скопированы туда очень давно, еще до возникновения современного разнообразия певчих птиц, и с тех пор сильно изменились.

Из последнего следовало, что «возраст ХПК составляет десятки миллионов лет и она, вероятно, присутствует в геномах певчих птиц, что хорошо согласуется с недавним цитогенетическим препринтом». Это они ссылались на наш препринт, что с их стороны было честно и благородно.

Что меня больше всего восхищает в этой истории, так это то, что три независимые исследовательские группы практически одновременно с разных точек зрения и на разном материале пришли к одному и тому же заключению: ХПК широко распространена среди певчих птиц. Именно под таким названием в июне 2019 г., т. е. ровно через 4 года после «первой ласточки», нашу статью напечатал один из ведущих международных мультидисциплинарных журналов – *Proceedings of the National Academy of Sciences* (он же PNAS) (Torgasheva *et al.*, 2019). И вынес ее анонс на обложку.



Когда вышла наша статья, к нам пришла слава. Про нас написали *New Scientist*, *GenomeWeb*, «N+1», «Чердак», ТАСС, «Российская газета», «Газета.ру» и даже само «Пикабу». Но, как справедливо заметил О.И. Бендер, слава – это яркая заплатка на ветхом рубище певца. Из прессы мы узнали про себя много нового. Оказалось, мы открыли, что певчие птицы поют исключительно из-за нашей исключительной хромосомы, а без нее они бы не запели. А еще – что самки птиц от того и самки, что у них в яйцах есть лишняя хромосома.

Павел Бородин и Анна Торгашева: Вопросы на завтра

И, наконец, короткий список вопросов к ХПК.

Во-первых, когда, почему и как она выбрасывается из соматических клеток?

- Когда: насколько рано в ходе онтогенеза это происходит? Науке известно несколько случаев выбрасывания целых хромосом или их отдельных кусков из соматических клеток. Это явление под названиями *диминуция хроматина* и *программируемая элиминация ДНК* известно уже более ста лет. Оно описано у многих видов: аскарид, циклопов, листовых комариков, миног, миксин. В тех случаях, когда этот процесс исследовали, оказалось, что он происходит очень рано, иногда при самых первых делениях зиготы. Про птиц мы пока не знаем ничего.

- Почему (каков в этом адаптивный смысл): чтобы уменьшить размер генома соматических клеток и расходы на его поддержание? Чтобы удалить из соматических клеток гены, необходимые для раннего развития и бесполезные или даже вредные во взрослом организме? Может ХПК – это что-то вроде загрузочного диска?

- Как: ХПК пассивно отстаёт от других хромосом в ходе клеточных делений? Потому, что у нее хилая центромера и к ней плохо лепятся нити веретена деления? Или клетки активно выпихивают ее из ядра?

Во-вторых, когда она возникла? Мы знаем, что ХПК есть у всех певчих птиц и что ее нет у птиц за пределами отряда воробьинообразные. Но мы не знаем, есть ли она у кричащих воробьинообразных. Эти птицы населяют экзотические страны – Австралию, Южную Америку, Юго-Восточную Азию. В Сибирь они не залетают, в наших зоомагазинах их тоже нет. Если у них нет ХПК, это значит, что она возникла у общего предка всех певчих птиц около 35 млн лет назад. Если есть, это указывает на общего предка всех воробьинообразных и старит ХПК на 20 млн лет.

И, наконец, в-третьих: не эта ли исключительная во всех смыслах хромосома обеспечила феерическое разнообразие видов воробьинообразных птиц

и быструю эволюцию их форм и песен, прекрасных и удивительных? И если да, то как?

Вместо эпилога

Уильям Бэтсон: «Дорожите своими исключениями! Исключения похожи на грубую кирпичную кладку растущего здания, которая говорит о том, что предстоит еще многое сделать, и показывает, где будет следующая постройка»

Литература

- Бородин П. М. *Этюды о мутантах*. М.: Знание, 1983. 112 с.
- Bateson W. *The Method and Scope of Genetics*. 1908. 45 p.
- Belyaev D., Ruvinsky A. & Borodin P. *Inheritance of alternative states of the fused gene in mice* // *Journal of Heredity*. 1981. V. 72. P. 107–112.
- Biederman M. K., Nelson M. M., Asalone K. C. et al. *Discovery of the First Germline-Restricted Gene by Subtractive Transcriptomic Analysis in the Zebra Finch, Taeniopygia guttata* // *Curr Biol*. 2018. V. 28. N. 10. P. 1620–1627.
- del Priore L. & Pigozzi M. I. *Histone modifications related to chromosome silencing and elimination during male meiosis in Bengalese finch* // *Chromosoma*. 2014. V. 123. V. 3. P. 293–302.
- Itoh Y. & Arnold A. P. *Chromosomal polymorphism and comparative painting analysis in the zebra finch* // *Chromosom Res*. 2005. V. 13. N. 1. P. 47–56.
- Kazazian H. H. Jr. *Mobile elements: drivers of genome evolution* // *Science*. 2004. V. 303. N. 5664. P. 1626–1632.
- Kinsella C. M., Ruiz-Ruano F. J., Dion-Côté A-M. et al. *Programmed DNA elimination of germline development genes in songbirds* // *bioRxiv*. 2018. doi:10.1101/444364.
- Kumar S., Stecher G., Suleski M. & Hedges S. B. *TimeTree: A Resource for Timelines, Timetrees, and Divergence Times* // *Mol Biol Evol*. 2017. V. 34. N. 7. P. 1812–1819.
- Pigozzi M. I. & Solari A. J. *Germ cell restriction and regular transmission of an accessory chromosome that mimics a sex body in the zebra finch, Taeniopygia guttata* // *Chromosome Res*. 1998. V. 6. N. 2. P. 105–113.
- Pigozzi M. I. & Solari A. J. *The germ-line-restricted chromosome in the zebra finch: recombination in females and elimination in males* // *Chromosoma*. 2005. V. 114. N. 6. P. 403–409.
- Torgasheva A. A., Malinovskaya L. P., Zadesenets K. S. et al. *Germline-restricted chromosome (GRC) is widespread among songbirds* // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. V. 116. N. 24. P. 11845–11850.

В публикации использованы фото зебровых амадин М. Кулешина и остальных птиц – Н. Андреевской, О. Андреевской и Е. Шнайдер

МОЛЕКУЛЯРНОЕ СКОРОЧТЕНИЕ: КАК БЕЛКИ ИЩУТ МИШЕНИ В ДНК

Иногда привычные сравнения и аналогии, которые призваны простым языком объяснять научные концепции, упускают очень важные вещи. Кто не слышал сравнения ДНК – главного носителя генетической информации – с текстом, записанным с использованием четырех букв – отдельных нуклеотидов? Но, если вдуматься, человек читает рассказ, написанный в книге, совершенно не так, как клетка читает ДНК. Молекулярные машины – белки, которые ищут и узнают отдельные слова в длинной нуклеотидной цепи, воспринимают ДНК не как текст, а как длинную молекулу со всеми ее химическими особенностями. Да и найти нужное место в этом тексте непросто: геном человека примерно в 2000 раз длиннее «Войны и мира» и запакован в объем, сравнимый с пересечением двух паутинок. Но любая ошибка в поиске слов в ДНК может привести к гибели клетки или к превращению нормальной клетки в раковую. Как же решается проблема чтения в микромире?

Ключевые слова: ДНК-зависимые белки, поиск мишеней, молекулярное узнавание, факторы транскрипции, репарация ДНК.

Key words: DNA-dependent proteins, target search, molecular recognition, transcription factors, DNA repair

© Д. О. Жарков, 2019

Представьте себе, что глаза у вас завязаны, а в руках – четки. Одна бусина на четках своей формой не похожа на остальные, и задача – найти ее на ощупь. Вроде бы несложно, да? Ладно, пусть есть четыре возможных формы бусин, а непохожая отличается от всех них. Сложнее, но выполнимо.

Приближим задачу к реальности. Бусин – шесть миллиардов, непохожие попадаются один раз на миллион. А кому сейчас легко?

ДНК: текст или нет?

Сегодня трудно найти человека, который бы не слышал о том, что ДНК – это двойная спираль, которая состоит из «букв»-нуклеотидов, соответствующих друг другу по принципу комплементарности: напротив *аденина* (А) всегда находится *тимин* (Т), напротив *гуанина* (Г) – *цитозин* (Ц). Почти каждый, кто пишет о ДНК, сравнивает ее с текстом, в котором буквы образуют слова-*кодоны* и предложения-*гены*, и говорит о чтении этого текста клетками. Такое сравнение очень логично, оно породило целую область наук о живом – *биоинформатику*, где основные объекты изучения представляют собой последовательности символов в длинных цепочках биологических молекул, будь то ДНК, РНК или

белки. И в то же время уподобление биологической последовательности тексту – очень сильное упрощение, крайне вредное, если мы пытаемся понять, как же этот текст читается.

Вот как вы читаете эту статью? Первый порыв сказать «читаем по буквам, потом складываем слова» следует сразу подавить: так учатся грамоте дошколята, но взрослые при беглом чтении охватывают сразу слова, а некоторые – даже словосочетания или большие куски текста. Более того, в нашем мозгу нет специальных механизмов для узнавания букв или слов – мы читаем, опираясь на общую систему распознавания изображений, состоящих из контрастных вертикальных или горизонтальных полос.

ЖАРКОВ Дмитрий Олегович – доктор биологических наук, профессор РАН, директор Центра перспективных биомедицинских исследований Новосибирского государственного университета. Заведующий лабораторией геномной и белковой инженерии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 126 научных работ и 1 патента



Фото А. Танюшина

За начало границы муниципального района Волжский Самарской области принята точка, расположенная в юго-западном углу лесного квартала 21 Советского лесничества Кинельского лесхоза на развилке лесных дорог (точка 1 – пересечение границ муниципальных районов Волжский, Красноярский и Кинельский Самарской области), далее граница проходит смежно границе муниципального района Кинельский Самарской области в восточном направлении по южным границам лесных кварталов 21, 22 Советского лесничества Кинельского лесхоза до юго-восточного угла квартала 22 Советского лесничества Кинельского лесхоза (точка 12), в южном направлении на расстоянии 360 м, пересекая автодорогу, идущую от поселка городского типа Новосемейкино муниципального района Красноярский Самарской области до кольца автодороги, идущей от города Самары до города Отрадного, далее в западном направлении по северной границе лесного квартала 99 Советского лесничества Кинельского лесхоза, в южном направлении по западным границам лесных кварталов 62, 32, 33 и 34 Советского лесничества Кинельского лесхоза, в восточном направлении по южной границе лесного квартала 34 Советского лесничества Кинельского лесхоза до юго-восточной границы этого квартала (точка 51), в юго-восточном направлении по тальвегу оврага Ближний до реки Падовка (точка 406), меняя направление с юго-восточного на юго-западное по середине реки Падовка на расстоянии 3,2 км (точка 599), в южном направлении по территории дачного массива восточнее границы карьера по добыче щебня и поселка Спутник до пересечения с автодорогой, идущей от города Самары до города Отрадного (точка 605), в западном направлении по северной границе полосы отвода (25 м) этой автодороги на расстоянии 63 м (точка 606), в южном направлении по территории дачных участков, примыкающих к поселку городского типа Смышляевка, пересекая Куйбышевскую железную дорогу на участке от станции Безымянка до станции Кинель, до южной границы полосы отвода этой железной дороги (точка 628), в северо-западном направлении по южной границе этой железной дороги на расстоянии 590 м (точка 629), в юго-западном направлении по земляной дамбе до поворота ее на юго-восток (точка 683), в юго-восточном направлении по восточной стороне этой дамбы на расстоянии 680 м и в этом же направлении по озеру, заболоченному лугу до старицы реки Самара (точка 780), в северо-восточном направлении по этой старице на расстоянии 1,2 км (точка 804), в юго-восточном направлении на расстоянии 320 м до середины реки Самара (точка 805), в северо-восточном направлении...

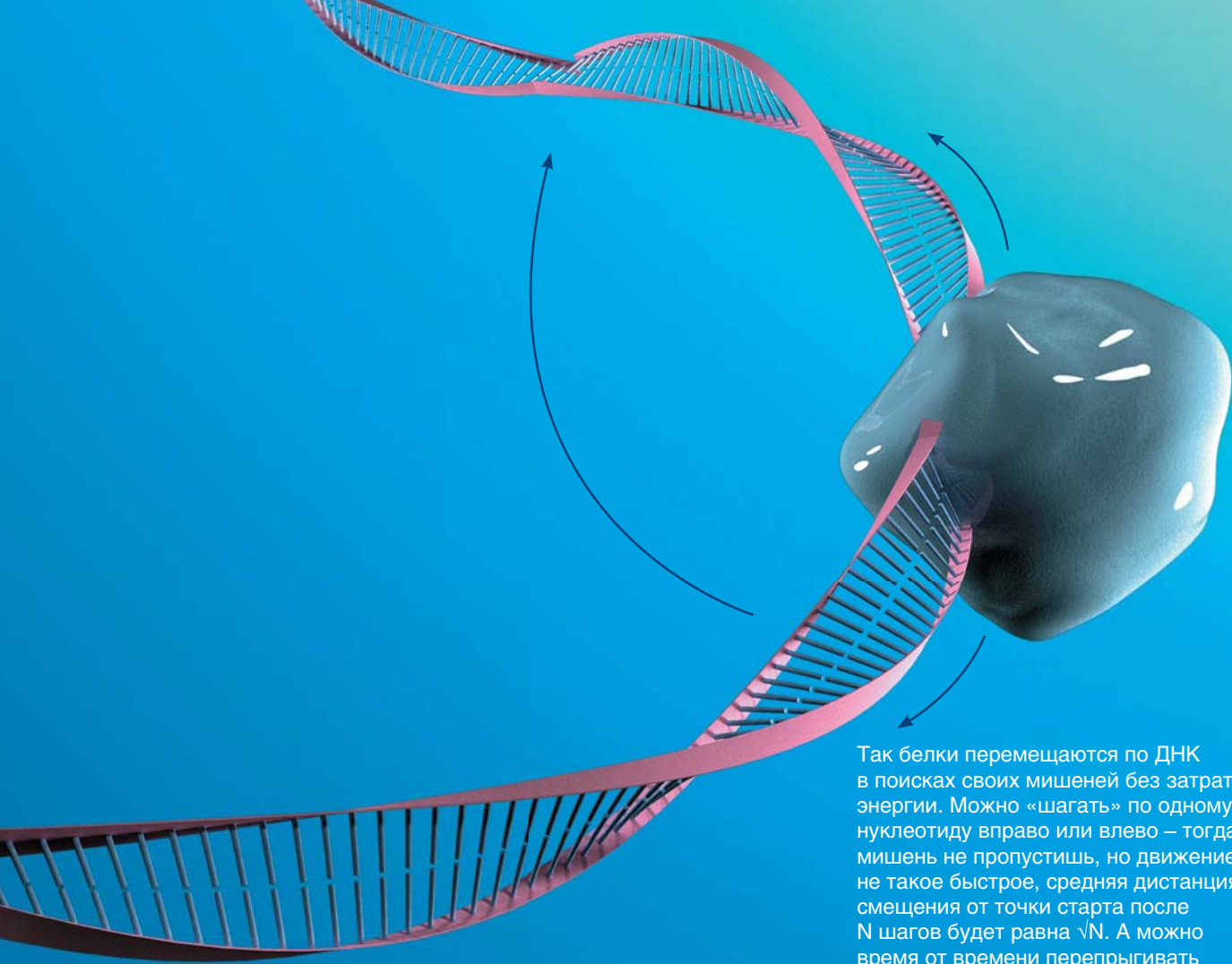


Найдите в этом тексте то, чего здесь быть не должно!

46

Также и клетка не может «видеть» буквы А, Г, Т и Ц. С точки зрения молекул, ДНК – это не последовательность букв, а длинный тонкий цилиндр, по которому размазаны электроны: тут погуще, там пореже, а внутри этих отрицательно заряженных электронных облаков спрятаны гораздо меньшие по размеру, но намного более тяжелые положительные заряды – атомные ядра. Более того, буквы влияют друг на друга: в последовательности ...ГГГГ... центральный гуанин по своим химическим свойствам будет заметно отличаться от крайних, хотя, конечно, от оснований другой природы он будет отличаться еще больше. Добавьте сюда еще то, что в микромире нет покоя, и наш цилиндр постоянно бомбардируется другими частицами – в основном, конечно, молекулами воды (человек по весу на 60 % состоит из воды), и что в клетке ДНК вся окружена положительно заряженными ионами и тесно запакована специальными белками.

Так что вы перебираете четки с шестью миллиардами бусин, этих бусин четыре вида, но каждая хоть чуть-чуть да не похожа на остальные; эти четки запутаны, на них местами висят куски пластилина и бутылки, и во всем



Так белки перемещаются по ДНК в поисках своих мишеней без затрат энергии. Можно «шагать» по одному нуклеотиду вправо или влево – тогда мишень не пропустишь, но движение не такое быстрое, средняя дистанция смещения от точки старта после N шагов будет равна \sqrt{N} . А можно время от времени перепрыгивать в другое произвольное место на ДНК и начинать поиск с нуля. Комбинация этих двух процессов дает самый быстрый способ найти мишень

этом резвится стая кошек. Да, и все это плотно запихано в закрытую комнату, и вы сами внутри этой кучи. Цель прежняя – найти бусину, одну на миллион, которая ну совсем не похожа на другие. Добро пожаловать в настоящий мир молекулярных машин!

Что и зачем искать

Такая задача – найти редкую мишень на фоне огромного избытка другой, нецелевой ДНК – стоит перед очень многими белками в клетке. Все эти белки можно поделить на две большие группы по типу узнаваемых мишеней, потому что для поиска они используют общую стратегию, а вот узнавание идет немного по-разному.

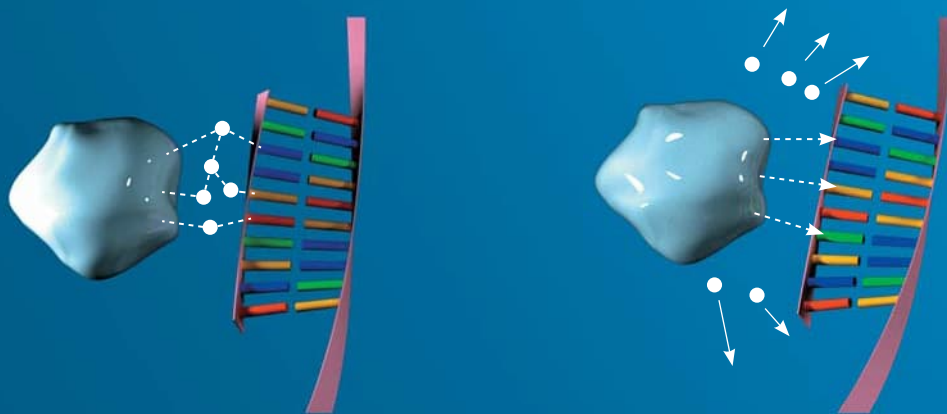
Во-первых, есть мишени, которые представляют собой какую-то конкретную последовательность нуклеотидов,



– Напоминает ли ДНК книжку, которую можно читать по «буквам»-нуклеотидам?

– Уподобление биологической последовательности тексту – очень сильное упрощение, крайне вредное, если мы пытаемся понять, как же этот текст читается. Она скорее похожа на запутанные четки из миллиардов бусин, каждая из которых хоть чуть-чуть да не похожа на остальные





Белки, узнающие последовательности ДНК, ищут их, «катясь» по контуру ДНК на своеобразной водяной подушке. Когда нужная последовательность обнаружена, вода выдавливается из промежутка между белком и ДНК, и между ними образуются непосредственные связи

«слово», обычно длиной от 4 до 20–30 букв. Белки, узнающие последовательности, чаще всего принимают участие в регуляции активности генов: связываясь со своими мишенями, они либо помогают другим белкам садиться поблизости от них на ДНК и запускать *транскрипцию* (копирование ДНК в РНК), либо, наоборот, ее разными способами подавляют. Особняком в этой группе стоят *сайт-специфичные эндонуклеазы* – белки, расщепляющие ДНК в узнаваемых ими последовательностях. Многие такие белки – *рестриктазы* – участвуют в защите бактерий от заражения вирусами и уже почти полвека применяются во всех молекулярно-биологических лабораториях для разных манипуляций с ДНК; другие нашли применение в современных технологиях геномного редактирования.

Во вторую группу белков входят те, которые должны узнавать в составе нормальной ДНК то, что на нее не похоже. Прежде всего это повреждения ДНК. Они постоянно возникают под действием вредных факторов внешней среды (радиация, ультрафиолет, химические вещества), но гораздо более опасны обыкновенная вода и кислород, которые на самом деле представляют собой довольно-таки реакционноспособные соединения. Ежедневно в каждой нашей клетке появляются сотни тысяч повреждений, и если их не исправлять, клетка либо погибнет, либо, что еще хуже, будет накапливать мутации, которые рано или поздно приведут к ее превращению в раковую.

Поэтому у всех живых организмов, от бактерий до человека, есть несколько систем *репарации* ДНК, которые заняты обнаружением и устранением повреждений. Занятые в них белки можно сравнить с путевыми

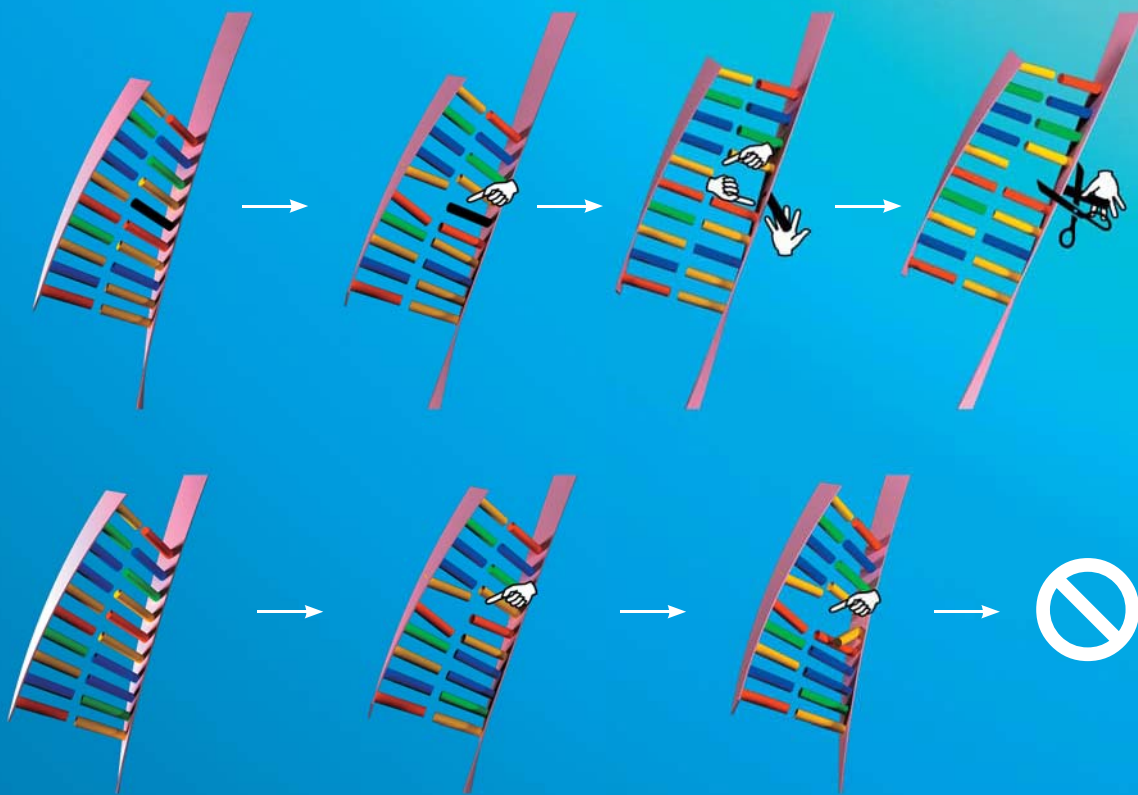
обходчиками на железной дороге, которые постоянно патрулируют пути, проверяя, не случилась ли где поломка. Кроме белков репарации, есть и другие, задача которых отличить «стандартную» ДНК от «нестандартной». Какие-то могут, например, узнавать концы хромосом, другие – *квадруплексы* (структуры из четырех цепей), третьи – крестообразные структуры, в которые иногда укладываются отдельные участки ДНК.

Как правильно читать законы: 1D против 3D

Давайте теперь опять подумаем о ДНК, как о тексте. И посмотрим на начало самого длинного предложения в русском языке, которое можно найти в законе Самарской области «Об установлении границ муниципального района Волжский Самарской области». Полностью оно состоит из 61 061 знака (не считая пробелов) и в 4,4 раза длиннее всей этой статьи. Что в нем не так, где опечатка? Быстрее!

Смысл этого упражнения в том, чтобы искать, а не в том, чтобы найти. Те, кто искал, но не нашел, могут посмотреть ответ в конце статьи. А теперь подумайте, как вы искали. Кто-то, возможно, начал чтение с самого начала и внимательно, последовательно пробежал глазами каждую строчку слева направо. Кто-то (таких, скорее, большинство), наоборот, побегал глазами туда-сюда по одному фрагменту текста, ничего подозрительного не заметил, перескочил на другой, на третий...

Точно так же перемещаются белки по ДНК. Некоторые из них движутся только в одном направлении, просматривая все на своем пути. Так вы гарантированно



Чтобы надежно отличить поврежденное основание ДНК от нормального, белок исследует его в несколько этапов. Сначала белок втискивает одну из своих аминокислот (изображены в виде рук) внутрь двойной спирали и сгибает ДНК в месте, которое «рассматривает». Поврежденные основания держатся внутри спирали хуже и при этом выворачиваются наружу. По пути они в нескольких точках контактируют с разными остатками фермента, что подтверждает – это повреждение. Дойдя до конечной точки – активного центра фермента – поврежденное основание вырезается. Нормальные основания, как правило, выворачиваются лишь слегка и не образуют нужных для узнавания контактов с остатками фермента

обнаружите то, что ищете, но вот беда – в микромире такой путь довольно энергозатратный. Чтобы необратимо двигаться всегда в одном направлении, нужен расход энергии, второй закон термодинамики неумолим. Поэтому такие белки имеют специальные «моторчики», гидролизующие молекулы *аденозинтрифосфата* (АТФ), служащие топливом для очень многих клеточных процессов. На один шаг по ДНК (то есть перемещению на один нуклеотид) обычно требуется 2–3 молекулы АТФ.

Но гораздо большее число белков используют другую стратегию. Они движутся по ДНК исключительно за счет теплового движения. Такой процесс иногда называют «одномерной диффузией», чтобы отличить его от обычного *броуновского движения* – ненаправленного теплового движения частиц или крупных молекул в трех измерениях. Такое движение само по себе быстрее и не требует расхода энергии, но есть и проблема: так можно вообще ничего не найти.

Впервые на проблему ненаправленного поиска обратили внимание в 1981 г. американские биофизики П. фон Гиппель, О. Берг и Р. Уинтер: три их статьи, идущие подряд в одном из выпусков журнала *Biochemistry*, до сих пор цитируются всеми учеными, работающими в этой области. Собственно, затруднение состоит в том, что если белок гуляет по ДНК случайным образом, каждый раз делая с равной вероятностью шаг налево или направо (физики называют такие процессы «походкой пьяницы»), то в среднем через N шагов он окажется в \sqrt{N} нуклеотидах от начальной позиции. С такой скоростью одной молекуле белка, в зависимости от времени на один шаг, потребуется от 10 дней до 3 лет, чтобы обозреть весь геном *кишечной палочки*. Учитывая, что бактерия в оптимальных условиях делится раз в 20–30 минут, этого явно недостаточно для поддержания ее жизни. Конечно, в клетке не одна молекула каждого белка, но интересующие нас белки не относятся к числу самых многочисленных.

Так, молекул *Lac-репрессора* – регулятора активности бактериальных генов, связанных с использованием лактозы, – в клетке кишечной палочки всего около десяти. А если искать мишень исключительно в трех измерениях – связывать ДНК в случайном месте, выпускать ее, если это место оказалось не мишенью, и связывать в другом случайном месте – времени на это уйдет еще больше.

Фон Гиппель и его коллеги разработали математическую модель, где показали, что существует оптимальное сочетание одномерного и трехмерного ненаправленного поиска, позволяющее находить мишень за наименьшее время, и подтвердили ее, исследуя тот самый *Lac-репрессор*. Белок связывает ДНК в случайном месте, ненаправленно сканирует ее какое-то время, а потом соскакивает и вновь связывается в совершенно другом месте, совсем как некоторые читатели искали опечатку в нашем тексте. За прошедшие годы такой способ поиска мишеней в ДНК был продемонстрирован для нескольких десятков самых разных белков. И не только в пробирке: например, удалось показать, что бактериальные белки репарации, которые ищут повреждения, вызванные облучением ультрафиолетом, таким же образом работают в живой клетке, несмотря на все помехи, вызванные внутриклеточным окружением ДНК.



– Как белок понимает, что он связался именно со своей ДНК-мишенью? Он что, такой «умный»?

– «Узнавание» идет либо за счет образования множества слабых водородных связей, либо путем механического воздействия на ДНК, также с образованием нескольких промежуточных связей. В этом смысле белок похож на незрячего человека, перебирающего четки и тщательно ощупывающего каждую бусину в поисках той самой, единственной



В Москву? В Моркву? В Моксву?

Итак, мы более-менее понимаем, как в ДНК можно что-то искать. А как это найти? Это совершенно другой вопрос: как белок понимает, что то, с чем он в данный момент связан, мишень? Она ведь часто очень мало отличается от не-мишени: поменяйте слово ААТТГТГА-ГЦГГАТААЦААТТ на ААТТГТГЦГЦГГАТААЦААТТ, и *Lac-репрессор* с такой ДНК перестанет связываться вовсе. Белки, узнающие последовательности, и белки, узнающие повреждения ДНК, решают эту задачу немногим по-разному, хотя, если вдуматься, общие принципы все равно есть.

Белки, которые узнают последовательность, делают это за счет образования множества слабых водородных связей с несколькими критически важными основаниями ДНК в этой последовательности. Их движение по ДНК похоже на скольжение по смазке: между поверхностями белка и ДНК находится слой молекул воды, которые также образуют множество связей с какими угодно молекулярными остатками. Если сам белок нужных связей с ДНК образовать не может, он продолжает скользить туда-сюда. Но стоит нащупать две-три специфичные позиции, как происходит резкое торможение: вода изгоняется из области контакта, и есть время, чтобы попытаться закончить образование всех необходимых связей. Не получилось? Значит, перед нами не мишень; вода просачивается обратно и поиск продолжается.

Белки, патрулирующие ДНК в поисках повреждений, решают более сложную задачу. Если нужно отличить, например, поврежденное основание от нормального – букву \tilde{A} от буквы А – есть не так много вариантов образования связей, которые были бы специфичны именно для неправильной буквы. Поэтому здесь приходится вспоминать о том, что ДНК не текст, а молекула. Например, очень часто поврежденные основания образуют не такие прочные связи со своими соседями, как нормальные. Многие белки репарации для узнавания повреждений сильно сгибают ДНК и пытаются втиснуть внутрь двойной спирали свои аминокислотные остатки. Такое внутреннее напряжение в молекуле ДНК находит выход в самом слабом месте – поврежденное основание выворачивается из ДНК наружу и попадает в активный центр белка, где дальше его, например, можно «отрезать» от остова ДНК, а потом другие белки репарации заменят его на правильное основание. По пути в активный центр белок еще, как правило, образует несколько промежуточных связей с выворачиваемым основанием, проверяя, действительно ли оно повреждено, словно перебирающий четки человек тщательно ощупывает подозрительную бусину с разных сторон.

Кстати, узнавание последовательностей тоже иногда требует механического воздействия на ДНК или хотя бы учета ее формы. Например, некоторые последовательности, узнаваемые факторами транскрипции, могут иметь уже существующий небольшой изгиб или же изменять свою структуру при связывании узнающего белка. Так что и тут чтение ДНК отличается от простого чтения букв в тексте.

Цена ошибки

Конечно, в природе нет совершенства, и наши белки могут делать ошибки. Важно понимать, что ошибки при узнавании могут быть двух сортов: принять за мишень то, что мишенью не является, и, наоборот, не узнать мишень. Ошибки второго рода не очень страшны как раз из-за механизма ненаправленного поиска: в самом деле, если на каком-то шаге белок не узнал свою мишень, с вероятностью $\frac{1}{2}$ он к ней вернется через два шага поиска и получит еще один шанс. И так неоднократно.

Гораздо хуже ошибки первого рода: если расщепить ДНК или запустить работу гена не там, где надо, это может иметь печальные последствия для клетки. Поэтому эволюция белков, узнающих ДНК, шла по пути уменьшения вероятности ошибок первого рода, а на ошибки второго рода особого внимания не обращала. Это привело к тому, что, например, белки репарации, как ни странно, узнают повреждения в ДНК очень неэффективно – в лучшем случае, к узнаванию приводит каждая вторая встреча с повреждением, а гораздо чаще – каждая десятая-двадцатая. Это дает ученым надежду на то, что такие белки можно улучшить разными генноинженерными путями, хотя бы для использования в качестве лабораторных инструментов.

Зато отличают поврежденную ДНК от нормальной системы репарации сверхнадежно: даже при избытке нормальных оснований в миллионы раз они не узнаются ошибочно как повреждения.

Казалось бы, изучение того, как белки движутся по ДНК и узнают разные ее участки, пример чистого научного любопытства, никак не способного помочь в реальной жизни. Однако, как это часто случается в науке, в попытках ответа на совершенно отвлеченные вопросы неожиданно рождается что-то интересное для практики. Недавно, например, выяснилось, что некоторые вирусы – в том числе такие опасные, как вирус оспы, – используют видоизмененный белок репарации *урацил-ДНК-гликозилазу* в процессе копирования своей ДНК. При этом вирусу нужна именно способность этого фермента скользить по ДНК: белок прикрепляется к вирусному комплексу, который синтезирует ДНК, и помогает ему двигаться, не выпуская

цепи. Зацепившись за это наблюдение, сотрудники лаборатории геномной и белковой инженерии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН разработали ингибиторы скольжения вирусного белка по ДНК, которые могут дать начало принципиально новому классу противовирусных лекарств.

А вот другой модный сегодня белок – недавно открытая *нуклеаза Cas9*, которая стала основой большинства современных технологий редактирования генома, – ищет свои мишени, используя только обычную диффузию в трехмерном пространстве. В той же лаборатории сейчас работают над созданием улучшенных вариантов этого белка, способных все-таки передвигаться вдоль ДНК и быстрее находить цель. Знание того, как работают молекулярные машины в деталях, всегда необходимо для осмысленных попыток обратить их на пользу человеку.



P.S. В цитате из закона Самарской области (с. 46) в восьмой строчке снизу в слове «дороги» русская буква «р» заменена на латинскую «q». Если вы не смогли найти эту ошибку, не огорчайтесь – ваши ферменты гораздо внимательнее людей, даже тех, кто нашел

Литература

- Жарков Д. О. Загадки «ржавой» ДНК // *Наука из первых рук*. 2006. Т. 12. № 6. С. 24–35.
- Жарков Д. О. Часовые генома // *Наука из первых рук*. 2009. Т. 28. № 4. С. 160–169.
- Мечетин Г. В., Жарков Д. О. Механизмы диффузионного поиска специфичных мишеней ДНК-зависимыми белками // *Биохимия*. 2014. Т. 79. № 6. С. 633–644.
- Zharkov D. O., Grollman A. P. *The DNA trackwalkers: Principles of lesion search and recognition by DNA glycosylases* // *Mutat. Res*. 2005. V. 577. N. 1–2. P. 24–54.



Ингибиторы генетического перепрограммирования

НОВОЕ СЛОВО В ТЕРАПИИ

РАКА



Ключевые слова: терапия рака, лекарственная устойчивость, метастазирование, транскрипционное перепрограммирование, CDK8, CDK19, ингибиторы киназ.

Key words: cancer therapy, drug resistance, metastasis, transcriptional reprogramming, CDK8, CDK19, kinase inhibitors

© И. Б. Ронинсон, 2019



НАУКА БУДУЩЕГО

Эта публикация создана на основе лекции И. Б. Ронинсона, прочитанной в мае 2019 г. на площадке Образовательного центра «Сириус» (Сочи), где одновременно проходили два крупных научных мероприятия федерального значения: III Международная конференция «Наука будущего» и IV Всероссийский форум «Наука будущего – наука молодых».

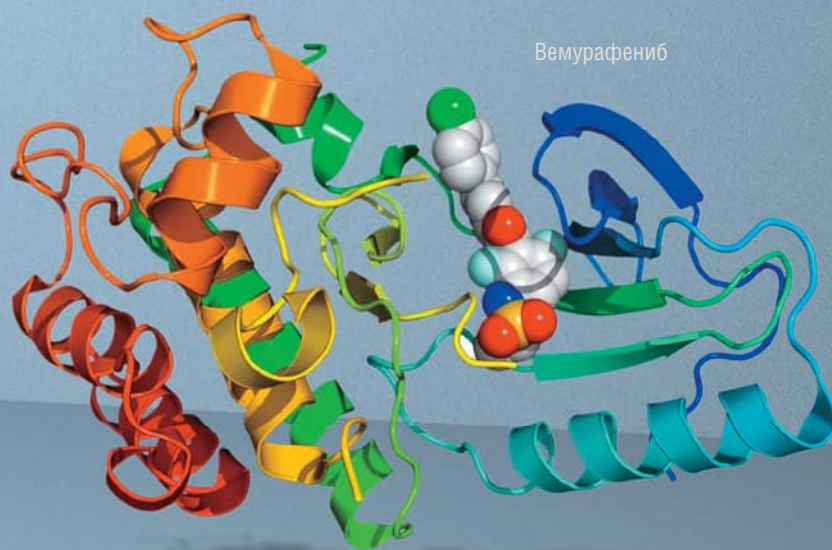
Первая конференция «Наука будущего» состоялась в 2014 г. в Санкт-Петербурге по инициативе ведущих мировых ученых, руководителей лабораторий, созданных по программе научных грантов Правительства РФ, а ее организатором выступило Министерство науки и высшего образования РФ.

«Наука будущего», начинавшаяся как конференция «мегагрантников», с течением времени трансформировалась в форум для презентации работы по модернизации отечественной науки. В 2019 г. в конференции приняли участие более 70 крупных российских и зарубежных ученых, а всего на площадке «Сириуса» собралось более 600 участников, включая научную молодежь: студентов старших курсов, магистрантов и аспирантов ведущих вузов, лауреатов премий для молодых ученых и др. Такой формат работы обеспечил тесное общение между учеными разных поколений, а также обмен опытом и знаниями между специалистами в разных научных дисциплинах

РОНИНСОН Игорь Борисович – профессор, руководитель Центра таргетной терапии и Программы трансляционной терапии опухолей Департамента создания лекарств и биомедицинских исследований Университета Южной Каролины (США). Молекулярный биолог с мировым именем, первооткрыватель гена множественной лекарственной устойчивости, известный специалист в создании противоопухолевых лекарств. Лауреат ряда престижных научных премий, в том числе *Award for Meritorious Achievement in Cancer Research* Американской ассоциации исследований рака и премии MERIT Национального института рака (США). Автор и соавтор более 170 статей и 44 патентов

У рака есть ряд пугающих особенностей, которые порождают главные проблемы в борьбе с этой болезнью. Во-первых, раковые клетки – это все те же клетки организма, хотя и с измененным поведением. Во-вторых, они способны очень быстро меняться, приспосабливаясь к новым «нишам» при метастазировании и приобретая устойчивость к лекарствам при терапии. В-третьих, сам механизм возникновения рака в разных случаях также различен. В результате болезнь, как птица феникс, может возрождаться даже после самого жесткого лечения, рикошетом поражающего здоровые клетки и ткани. Автор этой статьи и его команда обнаружили универсальный механизм, позволяющий злокачественной опухоли выживать в стрессовых условиях благодаря активации «спящих» генов. Более того: химические ингибиторы этого процесса созданы и уже проходят клинические испытания, что дает надежду на то, что повысится эффективность существующих методов борьбы с одной из самых грозных болезней современности





Внутриклеточные мишени могут эффективно ингибироваться небольшими молекулами, которые легко синтезировать. Примером может служить вемурафениб, который используется для таргетной терапии меланомы с мутацией BRAF V600E. Меланома, одна из самых коварных опухолей, примерно в половине случаев вызывается генетической мутацией BRAF. *Creative Common*

Когда в конце прошлого века я начал вплотную заниматься вопросами лечения рака, все противоопухолевые лекарства были, как их сейчас называют, *конвенциональными*. Эти классические препараты действуют на некие молекулярные объекты, необходимые как нормальным, так и опухолевым клеткам. Другими словами, в рамках этого подхода нельзя создать лекарство, которое затрагивало бы только патологические клетки.

Механизм действия конвенциональных препаратов может быть направлен на повреждение ДНК или напрямую (это самые старые противораковые средства), или с помощью воздействия на ферменты топоизомеразы и на синтез нуклеотидов, а также на пертурбацию микротрубочек, составляющих цитоскелет клетки, то есть на универсальные мишени, необходимые для поддержания нормального клеточного цикла любой клетки. Причина, по которой такие лекарства хорошо работают именно в опухолевых клетках, состоит в том, что контроль за клеточным циклом у них изменен, поэтому они более чувствительны к нарушениям его критических стадий.

Конечно, такие препараты будут неизбежно опасны для пациента – все знают о последствиях химиотерапии. Главное здесь – создать лекарство, которое будет эффективным в определенный момент применения в максимально нетоксичной дозировке, что позволит уменьшить опасность для здоровых клеток. Важно, что эти лекарства несут улучшение, так как убивают патологические клетки так быстро, что опухоль не всегда успевает запустить механизм сопротивления. Примером успешного применения конвенциональных средств может служить терапия *рака яичек*, благодаря которой сегодня выздоравливает до 90% больных.

Но в последнее время подавляющее большинство новых лекарств направлено на конкретные мишени, которые необходимы в первую очередь именно опухолевым клеткам для выживания или поддержания клеточного цикла. Большая часть таких мишеней идентифицирована методами *геномики*, и этот процесс продолжается. Такие *таргетные*, целевые препараты представляют собой либо моноклональные антитела, либо «маленькие» молекулы химических соединений. К ним относятся ингибиторы различных ферментов, факторов роста, рецепторов, антагонисты гормонов и т. д.

Важно то, что таргетные препараты действуют только на определенные опухоли, которые несут мишени для этих лекарств. Поэтому использование таких препаратов всегда требует *персонализированной медицины*, то есть тщательного подбора пациентов. Примером может служить очень частое заболевание – *рак молочной железы*, который сегодня практически всегда лечится только с использованием персонализированного подхода.

Развитие большинства подвидов этого рака ассоциировано с женским гормоном *эстрогеном*, который связывается с пулом *эстрогеновых рецепторов* (ER) внутри раковых клеток, ускоряя их размножение. С другой стороны, принципиальным «драйвером» примерно 20–25% раков молочной железы служит *тирозинкиназа* HER2. Поэтому до начала лечения рака молочной железы необходимо сначала сделать молекулярный анализ маркеров, чтобы определить, производят ли опухолевые клетки эстрогеновые (либо зависимые от них прогестероновые) рецепторы. И если да, то такие пациенты лечатся таргетной гормональной терапией.

Если же в опухолях идентифицирован *амплифицированный* (многократно копированный) ген HER2, то этих пациентов лечат препаратами, направленными именно на этот белок: антителами (например, *трастузумабом*) либо маленькими молекулами-блокаторами (например, *лапатинибом*). Если же рак не относится к этим двум группам, то эти опухоли классифицируются как *тройной негативный рак молочной железы*. К сожалению, общего успешного метода лечения таких опухолей пока нет.

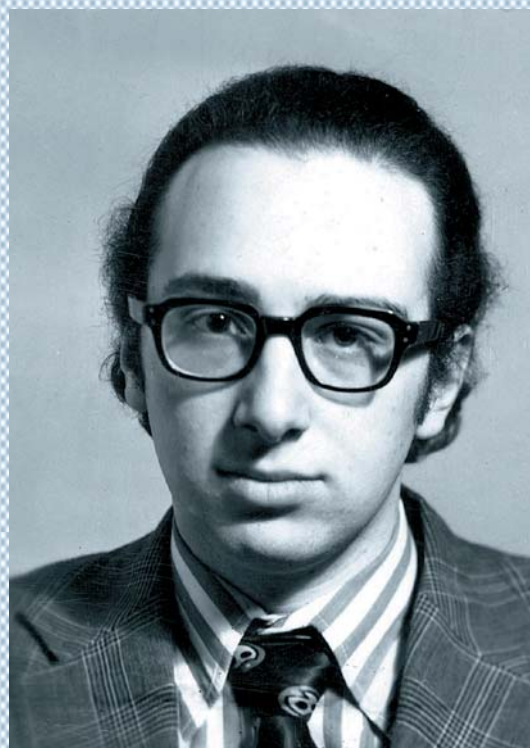
Геномный анализ – ключ к успеху

В наши дни стратегия лечения всех видов рака становится все более и более стандартной. Сначала у пациента берут образец опухоли для анализа на разные маркеры. С помощью методов геномики определяется наличие тех или иных мутаций; методами *транскриптомики* оценивается *экспрессия* (активность) генов; методами *протеомики* изучаются клеточные белки. В зависимости от этих результатов назначается лечение. Иногда это иммунотерапия. В случае химиотерапии нужно понять, какие именно характеристики опухоли конкретного пациента помогают ей расти и выживать.

Иногда мы используем уже имеющиеся лекарства, которые эффективно воздействуют на соответствующие мишени или, по крайней мере, одобрены для использования в этих целях. Или разрабатываем новые. В дальнейшем мы будем говорить только о разработке новых лекарств, которая сама по себе требует генетического анализа. Ниже постараюсь ответить на вопрос: «Почему?».

Вот хороший пример, почему нельзя создавать новые лекарства от рака вне рамок персонализированной медицины. В США в 2004 г. попала в тюрьму одна из самых популярных женщин 1990-х гг. – Марга Стюарт, владелица огромной продуктовой империи и собственного телевизионного шоу. Причиной послужило появление нового лекарства от рака – *цетуксимаба*, моноклонального антитела, воздействующего на трансмембранный рецептор тирозинкиназы EGFR, играющий важную роль в стимуляции роста опухоли, метастазировании и т. д. Компания *ImClone* провела первые клинические испытания на разных группах пациентов без индивидуального подбора. Результаты оказались неоднозначны, и Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) лекарство не одобрило. Генеральный директор компании и некоторые другие акционеры, в числе которых была Стюарт, продали свои акции еще до объявления решения, что является серьезным уголовным преступлением.

Несколькими годами позже вышла статья, где цетуксимаб был испытан против *рака прямой кишки*. Оказалось, что если у опухолевых клеток была онкогенная мутация K-Ras, что бывает примерно в половине всех случаев, то лекарство вообще не работало. Но в остальных случаях оно было очень



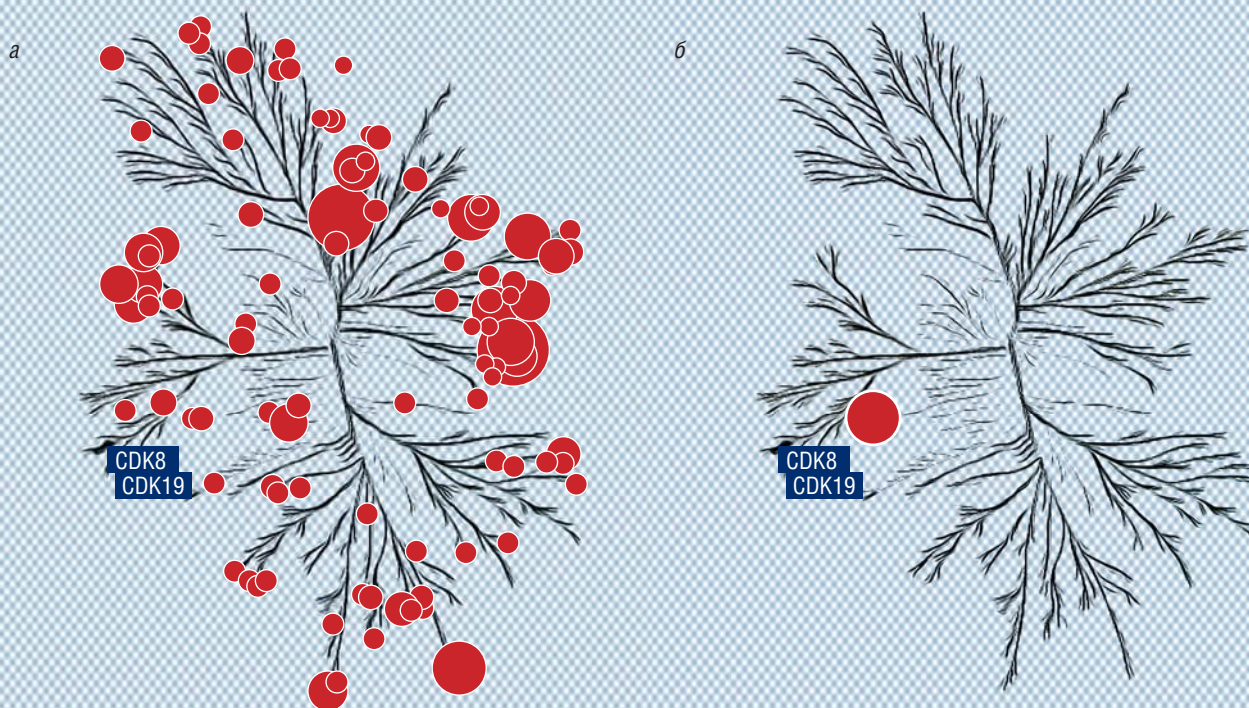
Игорь Ронинсон – студент биофака МГУ.
1970-е гг.

МОЙ ДЕД УМЕР ОТ РАКА

Я был в семье единственным ребенком. Мои мама и отец родились в Москве, куда их родители эмигрировали в начале прошлого века, оставив обширные семейные кланы в Украине и Белоруссии. Родителям повезло, так как одна оставшаяся часть нашей семьи была уничтожена в результате погрома в 1913 г., а другая – в 1941 г., во время Холокоста.

Я нежно любил моего дедушку по материнской линии, избежавшего погрома, и очень горевал, когда он умер от рака, – мне тогда было всего пять лет. Из-за русского названия этой болезни я представил себе страшного рака, который вытягивает жизнь из замечательных людей. Тогда уже я решил, что цель моей жизни – найти лекарство от этой болезни. К тому же моя мама получила докторскую степень по экспериментальной опухолевой патологии, и такие слова, как «рабдомиосаркома», были мне знакомы с детства.

Если бы не мой интерес к раку, я бы предпочел стать историком, а не биологом. Биология была моим самым нелюбимым предметом в школе и ассоциировалась с коллекционированием насекомых или сухих листьев. Но я принял как должное, что для моей цели изучение биологии необходимо, как, например, необходим визит к стоматологу.



На этой панели киназы – ферменты, регулирующие стабильность и активность многих белков, показано их блокирование с помощью химических ингибиторов транскрипции, вызванной повреждением ДНК. Лучший ингибитор (SNX14), полученный в результате высокопроизводительного скрининга, блокирует множество киназ (а). Ингибитор, полученный в результате химической модификации (SNX2-1-108), блокирует только две киназы – CDK8/19 (б). Именно эти ферменты участвуют в транскрипционном перепрограммировании поврежденных опухолевых клеток. Ингибированные киназы отмечены красным (Porter *et al.*, 2012).
 Опубликовано с разрешения PNAS

эффективным, и результаты исходных испытаний были бы совсем другими, если бы они проводились только на пациентах без мутации K-Ras. Это была первая демонстрация, что геномный анализ может быть ключом к успеху или провалу противоракового препарата.

Еще один пример относится к маленьким молекулам: сегодня мы можем синтезировать такие молекулы, способные очень селективно действовать на конкретный белок. В нашем случае это белок, который кодируется геном BRAF, – при меланоме кожи частота мутаций в этом гене составляет 30–70%. И создатели препарата *вемурафениб* предназначали его для больных именно с такой мутацией.

Поначалу результаты лечения *вемурафенибом* были потрясающие. Например, в течение 15 недель терапии у пациента с меланомой по всему телу удалось добиться почти полной ремиссии. Но спустя время опухоль вернулась. Почему? Потому что опухолевые клетки приобрели устойчивость к лекарству. И такая устойчивость, к сожалению, развивается практически у всех пациентов, которых лечат любыми таргетными препаратами, и у большинства больных, которых лечат конвенциональными препаратами.

Лекарственная устойчивость – в чем причина?

Как у раковых клеток появляется лекарственная устойчивость? Этот феномен связан с изменением экспрессии (активности) генов в клетках, поврежденных химико-, радио- или иммунотерапией. Другими словами, речь идет о перепрограммировании *транскрипции* – переносе генетической информации с ДНК на молекулу РНК.

С помощью методов транскриптомики мы обнаружили, что в поврежденных опухолевых клетках начинает активироваться множество генов, кодирующих белки, которые выходят из клетки и стимулируют рост и выживание других опухолевых клеток, способствуя появлению метастазов, а также формированию лекарственной устойчивости. Нам удалось обнаружить некие маленькие молекулы, которые подавляют этот процесс, разработав и применив систему физического высокопроизводительного скрининга, позволившую оценить более сотни тысяч различных химических соединений. В то время это была огромная работа – сейчас мы можем виртуально анализировать десятки миллионов

соединений при помощи новых компьютерных алгоритмов, что экономит время и уменьшает стоимость исследований.

По словам химиков, наши молекулы по структуре выглядели как ингибиторы *киназ* – ферментов, которые регулируют активность и стабильность огромного количества белков, исполняющих разные функции, в том числе участвующих в процессе транскрипции. Поэтому мы протестировали наши молекулы на большом (числом более 450) наборе этих ферментов, которые встречаются в организме человека. И оказалось, что наша самая лучшая молекула-ингибитор действительно «обезоруживает» огромное количество киназ.

Затем мы эту молекулу-«чемпионку» стали химически модифицировать. В какой-то момент оказалось, что ее активность при подавлении транскрипции, индуцированной повреждением ДНК, резко усилилась, а некоторые другие свойства исчезли. И когда мы протестировали эту модифицированную молекулу на той же самой панели киназ, то оказалось, что на этом мощном «древе» были ингибированы только два «цветка», соответствующие двум киназам (Porter *et al.*, 2012).

И вот здесь на сцену «с барабанным боем» выходит герой нашего романа – белок *CDK8* (*циклин-зависимая киназа 8*) и близко связанный с ним *CDK19*, которые были идентифицированы с помощью химической геномики. Оказалось, что именно эти белки являются мишенью, которую нужно ингибировать, чтобы воспрепятствовать «включению» в поврежденных клетках генов, связанных с формированием лекарственной устойчивости и метастазированием.

Белки *CDK8* и *CDK19* – практически «близнецы», они идентичны друг другу на 80%. Эти белки регулируют только транскрипцию и не имеют никакого отношения к регуляции клеточного цикла, как некоторые другие члены семейства циклин-зависимых киназ. Зато они взаимодействуют с рядом разных *транскрипционных факторов*, включая ассоциированные с раком (например, те же рецепторы эстрогена).

Но если вы спросите меня, что произойдет в любой клетке, если подавить в ней *CDK8/19*, то ответа не получите. Дело в том, что эффект этого ингибирования будет зависеть от контекста, то есть специфики клетки и ее генов. Ведь эти белки, как упоминалось выше, работают лишь в кооперации с другими факторами. Можно только сказать, что ингибирование мало повлияет на активность уже работающих генов. Но зато таким образом мы можем подавить активность генов, которые «проснулись» в клетке с помощью *CDK8/19*.

Но зачем нашему организму вообще нужны ферменты, регулирующие транскрипционное перепрограммирование? Чтобы ответить на этот вопрос, вспомним, когда у нас происходят изменения в программе транскрипции, – в процессе развития организма. Более того,

У меня в детстве, как и у многих, были герои, и некоторые из них – ученые. В их числе был легендарный советский вирусолог и иммунолог Лев Зильбер, который в 1937 г. открыл, что вирус сибирского энцефалита передается клещами. За это открытие он был «награжден» годами тюремного заключения в лагерях. Во время работы в лагерном диспансере Зильбер занимался, в меру своих возможностей, научными исследованиями. Он обнаружил, что некоторые опухоли у пойманных заключенными мышей содержали инфекционный агент, который проявлял канцерогенный эффект при пересадке другим особям. Это был вирус, как предполагал Зильбер, и обнаруживался он только в самых маленьких опухолях. В результате ученый сформулировал теорию, что рак может быть вызван вирусами, которые инициируют канцерогенез, но сами становятся неактивными в процессе роста опухоли. В 1940-х это была поразительно смелая концепция, далеко обогнавшая свое время.

В начале 1970-х я поступил на биофак МГУ, на специализацию по вирусологии. Учился я хорошо, но понимал, что у меня нет шансов устроиться на работу в хороший научно-исследовательский институт. Причина была простой. К примеру, мой молодой коллега, которому поручили возглавить новую лабораторию, как-то спросил меня: «Можешь ли ты порекомендовать своих хороших однокурсников, только, конечно, если они не евреи?», – нисколько не сомневаясь, что я должен принять это положение дел как естественное. Кстати, и моего отца по той же причине уволили из симфонического оркестра, где он работал.

Это стало последней каплей, которая убедила нашу семью после получения мною диплома предпринять рискованный шаг: просить разрешение на эмиграцию из СССР. В 1979 г., после двух лет мучительных ожиданий и длительного переезда, мы оказались в США. Так началась моя новая жизнь...

В тот первый год в США после летней работы в Университете штата Мэриленд я познакомился с несколькими известными учеными, по чьим работам я учился в России. Это были нобелевские лауреаты Д. Натанс, Д. Балтимор, Ф. Шарп, С. Лурия и У. Гилберт, а также В. Ингрэм, первооткрыватель мутации серповидноклеточной анемии, который впоследствии стал научным руководителем моей диссертации, когда меня приняли в аспирантуру Массачусетского технологического института. Личные встречи с этими «живыми легендами» внушили мне уверенность, что и величайшие научные прорывы могут быть достигнуты простыми смертными

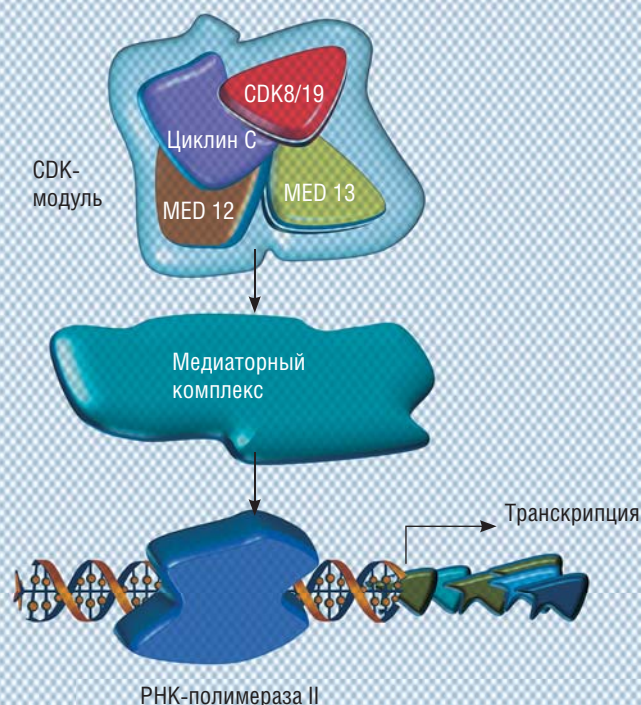
транскрипционное перепрограммирование играет в этом процессе критическую роль.

И действительно, если давать беременным мышам ингибитор CDK8/19, то развитие эмбрионов заблокируется. Когда же мы в течение 200 дней давали этот ингибитор взрослым мышам, то внешне с ними ничего не происходило, вес не менялся и т.д. Но когда тот же препарат давали животным, у которых был рак молочной или предстательной железы (в комбинации с гормональной терапией) либо в печени росли метастазы рака прямой кишки, то рост опухолей резко замедлялся.

К клиническим испытаниям

Мы протестировали большое количество уже известных противоопухолевых лекарств в комбинации с нашим ингибитором CDK8/19 и убедились, что таким образом практически всегда удается предотвратить возникновение лекарственной устойчивости или, по крайней мере, замедлить этот процесс. Дело осталось за малым: такие ингибиторы должны быть одобрены для практического применения. А для этого они должны работать как одиночные агенты, подавлять какие-то виды рака.

Чтобы обнаружить такие мишени, мы вновь обратились к геномике. Сейчас существуют специальные компьютерные программы, с помощью которых можно узнать, как активация конкретного гена отражается на выживании больного с определенным видом рака. С помощью одной из таких программ мы сделали подборку разных видов рака, для которых уровень CDK8/19 коррелирует с худшим прогнозом. В нее вошли, например, *рак предстательной железы, рак шейки матки и аденокарциномы*



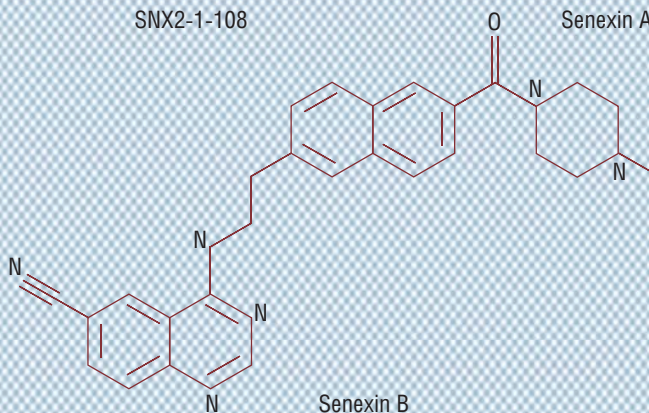
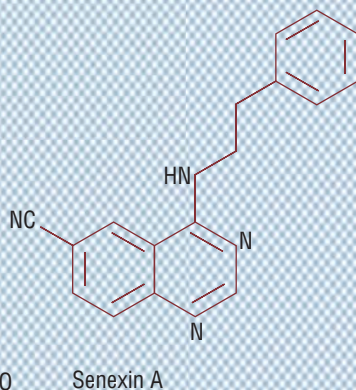
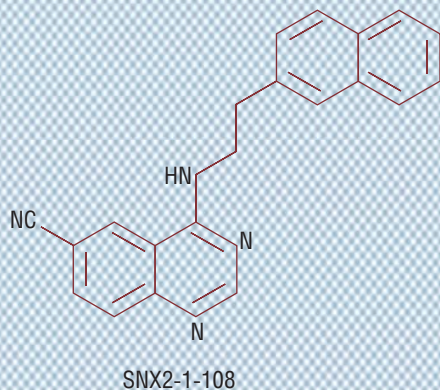
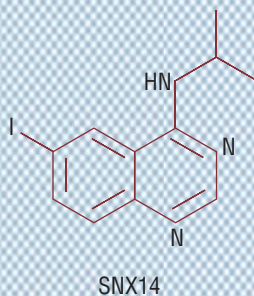
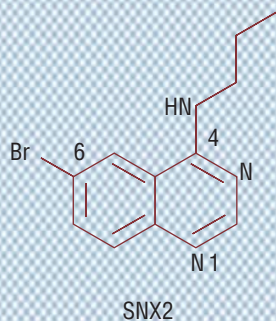
Циклин-зависимая киназа 8 (CDK8) и ее «близнец» CDK19 входят, вместе с несколькими другими белками, в CDK-модуль, который взаимодействует с медиаторным комплексом и регулирует его активность. Медиаторный комплекс, в свою очередь, взаимодействует с ферментом РНК-полимеразой II, необходимым для транскрипции – процесса синтеза РНК на матрице ДНК (Porter *et al.*, 2012). Опубликовано с разрешения PNAS

пищевода. Такие корреляции предполагают, что в этих случаях можно пользоваться нашими ингибиторами.

Показательная история связана с раками молочной железы и яичников. Мы получаем разные результаты, если разделяем этих больных на две группы: белые американцы и афроамериканцы. Среди белых CDK8/19 оказывает большой эффект при раке груди и очень слабый – при раке яичников. У афроамериканцев все с точностью наоборот. Это еще один наглядный пример, как важно для клинических испытаний предварительно проводить геномные исследования.

Мы сейчас сконцентрировались на двух видах рака. Первый – это *андроген-независимый рак предстательной железы* (андрогены – мужские гормоны). Как известно, общим методом лечения рака предстательной железы является антигормональная терапия. Когда рак развивается и прогрессирует, уровень CDK19 растет. К тому времени, когда опухоль приобретает независимость от андрогенов, он становится неизлечимым, и тогда же мы видим резкое увеличение экспрессии и CDK8, и CDK19.

В экспериментах на лабораторных мышах наш ингибитор CDK8/19, в комбинации с гормональной терапией, полностью подавлял рост опухоли, в которой был активен ген, кодирующий вариант андрогенового рецептора,



Серия ингибиторов CDK8/19, открытых с помощью высокопроизводительного скрининга с последующей химической модификацией: SNX2 – первая структура в серии, ингибирующая множество киназ; SNX14 – самая эффективная структура, ингибирующая много киназ; SNX2-1-108 – модифицированная структура, селективный ингибитор CDK8/19; Senexin A – модифицированная структура, селективный ингибитор CDK8/19 с биологической активностью; Senexin B – модифицированная структура, селективный ингибитор CDK8/19 и первый клинический кандидат на лекарство

к ингибитору CDK8/19, а другая часть – в чувствительных. Таким образом мы получили критерии, по которым можно судить, будут ли конкретные пациенты отвечать на наши лекарства.

Важно то, что острая миелоидная лейкемия относится к *орфанным*, то есть редким, заболеваниям, исследования которых и разработку соответствующих лекарств в США поддерживает государство. Это означает, что мы можем получить одобрение на наше лекарство гораздо быстрее, чем если бы речь шла о лечении широко распространенных заболеваний.

Раковые клетки, конечно, могут приобрести устойчивость и к нашим ингибиторам транскрипционного перепрограммирования. Самым чувствительным к ним видом рака оказалась лейкемия. Поэтому мы провели селекцию, получив лекарственно устойчивые клетки лейкемии, и обнаружили некоторые вещи (пока не опубликованные), которые подсказывают нам, что нужно делать в таких случаях. То есть в принципе у нас уже есть обходная стратегия.

из-за которого этот рак становится устойчивым ко всем видам современного лечения. Животные при этом не теряли в весе и жили гораздо дольше.

Второй вид рака – это *лейкемия*, болезнь кроветворной системы, в первую очередь *острая миелоидная лейкемия*. Это – единственный известный на сегодня рак, рост которого во многих случаях подавляется ингибиторами CDK8/19 не только у животных, но и в культуре ткани человека. Чтобы узнать, насколько хорошо пациенты будут реагировать на наше лекарство, мы вводили мышам раковые клетки, помеченные ферментом *люциферазой*, катализирующим реакцию, сопровождаемую биолюминесценцией. Оказалось, что у контрольных животных лейкемия распространяется по всему телу через шесть недель, а у животных, которые получали ингибитор CDK8/19, она почти не распространяется.

Мы протестировали большое количество образцов опухолевых клеток, взятых от больных лейкемией, и обнаружили, что около 40% из них высокочувствительны к ингибитору CDK8/19. Таким образом, если мы хотим начать лечение пациентов с лейкемией, нам в первую очередь нужно определить, для кого из них такая терапия будет эффективна. С помощью методов геномики и транскриптомики мы обнаружили несколько генов, часть которых наиболее активна в опухолевых клетках, устойчивых

НА ПУТИ К «СТАРОСТИ» РАКОВЫЕ КЛЕТКИ ДАЮТ ОПУХОЛИ НОВУЮ ЖИЗНЬ

Вся моя работа в области исследования рака проходила определенные фазы. Какое-то время я изучал один белок, потом много разных белков, потом снова один белок... Первый – белок MDR1, который мы открыли в середине 1980-х гг., отвечает за важный механизм множественной устойчивости к лекарствам. Мы тогда спросили себя, почему опухолевые клетки, у которых обычно нет этого белка, вдруг начинают его интенсивно производить? И оказалось, что когда мы повреждаем эти клетки теми или иными лекарствами, то по крайней мере в некоторых из них активируется транскрипция соответствующего гена: на матрице ДНК идет синтез молекул РНК, по которым уже синтезируется сам этот белок.

Мы обнаружили это в начале 1990-х гг., и я много думал о том, как можно помешать этой индукции. Так и не найдя ответа, я переключился на другие вещи. Но в какой-то момент мы обнаружили, что химиотерапия и радиация вызывают в опухолевых клетках некоторый биологический ответ, который, как в то время думали, в них происходить не может. Речь идет о клеточном старении, биологической программе, согласно которой клетки перестают делиться, и с ними происходит ряд изменений. И оказалось, что многие клетки, которые не умирают в результате обработки большим количеством лекарств разных типов, входят в такое состояние.

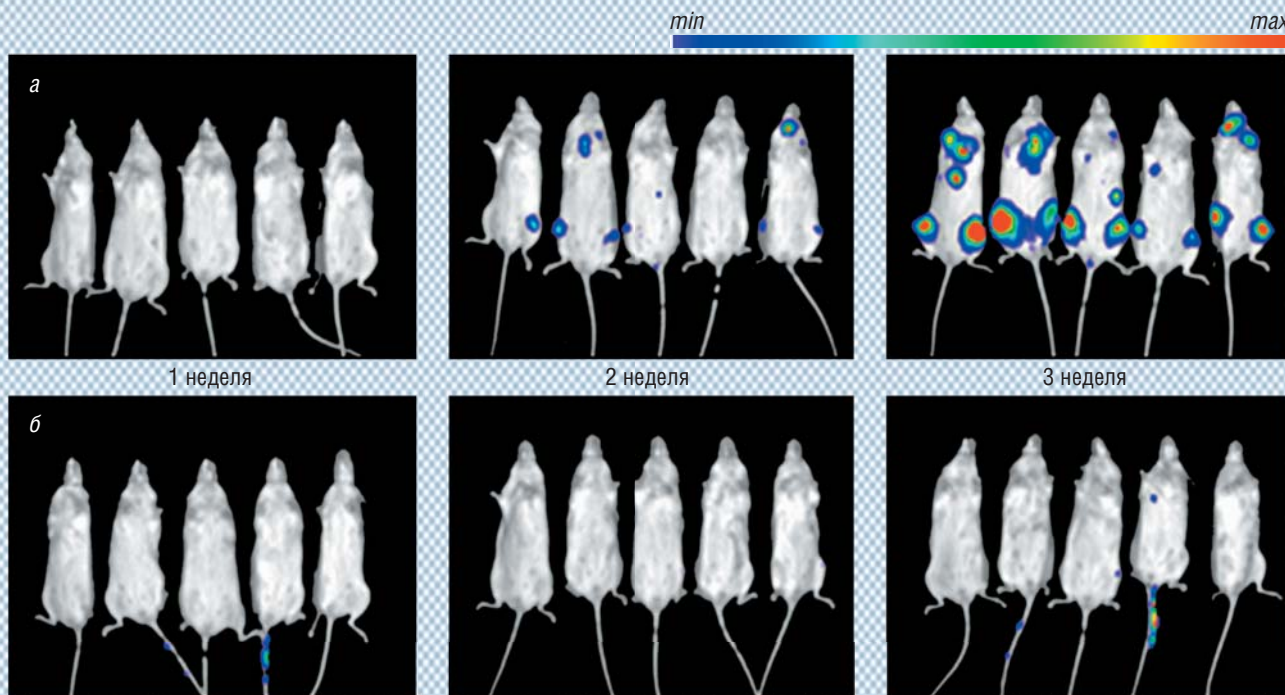
Что это означает для раковых клеток? То, что клетки не делятся, это хорошо – опухоль не будет расти. На тот

момент, конец 1990-х гг., только-только начали использовать технологии транскриптомики, и мы решили померить геновую продукцию в таких «постаревших» клетках. Выяснилось, что часть генов в них подавляется, а часть, напротив, индуцируется. Первую группу составляли гены, связанные с пролиферацией (делением) клеток, что неудивительно, так как эти клетки не делились. А вот вторая группа представляла большой интерес. Многие из этих генов были ассоциированы с раком, а другие кодировали белки, которые могли воздействовать как на свою клетку, так и на соседние, помогая опухоли выживать, расти и метастазировать. Кроме того, мы обнаружили в этой группе много генов, которые были связаны с болезнями старения (Альцгеймера, артритом и др.).

Так как этот необычный ответ, по-видимому, вызывался повреждением ДНК, мы провели транскриптомный анализ на поврежденных клетках – еще до того, как они стали «старыми». И увидели, что во всех этих клетках активно идет перепрограммирование транскрипции. А в «старых» клетках все эти изменения в экспрессии генов уже как бы «заморожены», и они максимальны.

Еще мы обнаружили, что есть некий центральный ингибитор этого эффекта на транскрипцию – белок p21, который

Действие SNX631 – ингибитора CDK8/19, было проверено на лабораторных мышах с лейкемией (а). При непрерывном введении с пищей ингибитор практически полностью подавлял развитие болезни (б), что хорошо заметно благодаря использованию биолюминесцентной визуализации



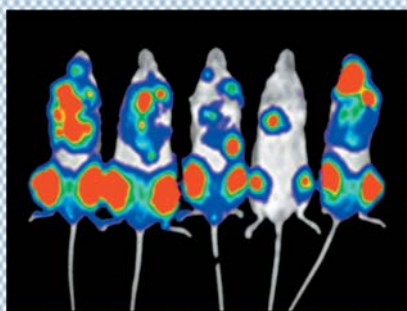
не дает клеткам делиться в ответ на повреждение. Если p21 активировать сам по себе, мы увидим все те же изменения транскрипции, как и в поврежденных клетках. И механизм этого явления был совершенно непонятен, так как в то время никто не знал, какое отношение к транскрипции имеет этот белок. Знали только, что он связывается с разными циклин-зависимыми киназами, регуляторами клеточного деления. Я решил, что нужно найти ингибиторы, которые снимают влияние белка p21 на транскрипцию. Чтобы с их помощью понять, каким образом повреждение ДНК вообще и p21 в частности индуцирует транскрипционное перепрограммирование. Для этих целей я и создал компанию *Senex*. На основе p21 мы разработали систему высокопроизводительного скрининга, которая вывела нас на киназы CDK8/19. Мы нашли очень селективные ингибиторы против них и работаем с ними последние 9–10 лет. Кстати, выяснилось, что сам белок p21 стимулирует эти киназы, а они уже отвечают за транскрипционное перепрограммирование

В любом случае устойчивость к этим ингибиторам возникает гораздо позднее, чем к другим лекарствам, потому что они сами подавляют ее развитие. Кроме того, при терапии рака никогда не используется одно лекарство, обычно их смесь. И если мы докажем, что в случае с конкретным раком (той же лейкемией) это лекарство существенно улучшает выживаемость пациентов, то его быстро одобряют для практического применения. А это означает, что его можно будет тестировать в комбинации с другими противораковыми средствами. И в этом случае мы ожидаем увеличение эффективности терапии.

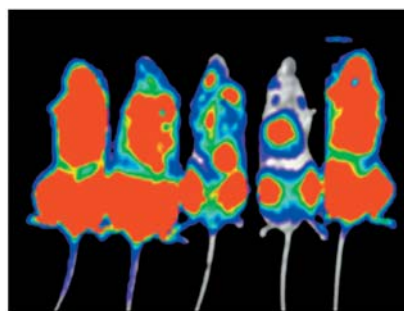
Нужно отметить еще одну важную вещь: в некоторых случаях (например, при раке прямой кишки) наше лекарство действует селективно на метастатические опухоли, что совершенно уникально. Почему? Потому, что метастазы образуются там, где эти клетки расти не должны и им нужно приспособиваться к этой «неправильной» ситуации, к стрессовым условиям. А приспособиваются они как раз через транскрипционное перепрограммирование, «пробуждение» новых генов.

Созданием CDK8/19-ингибиторов занимается наша американская компания *Senex* в тесном сотрудничестве с российской компанией «Биокад» (BIOCAD, Санкт-Петербург), и эта коллаборация много значила для того прогресса, которого нам удалось достичь.

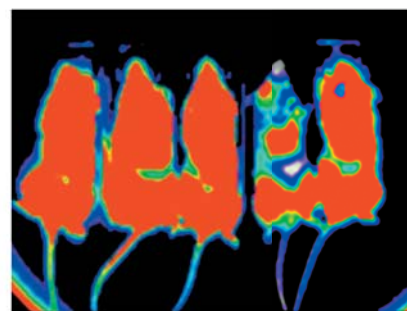
На поиск первых молекул, которые подавляли транскрипционное перепрограммирование, *Senex* потребовалось около шести лет. «Биокад» провел клинические испытания с первым лекарством-кандидатом, которое мы разработали уже в сотрудничестве с российскими учеными. Затем мы его доработали и через год-два планируем провести клинические испытания этой улучшенной версии. И я надеюсь, что к тому времени, когда нам удастся получить одобрение нашего лекарства и его можно будет использовать в комбинации с другими противораковыми лекарствами, таргетная терапия обретет новое дыхание.



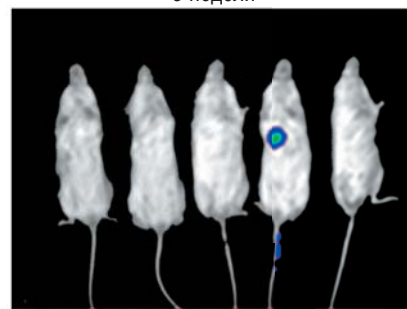
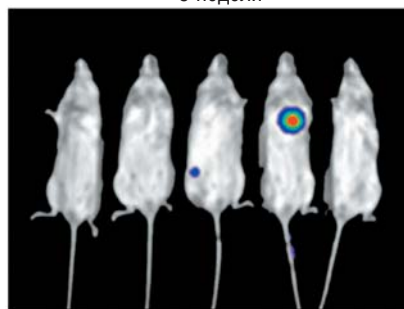
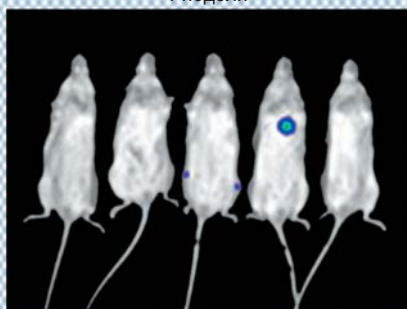
4 неделя



5 неделя



6 неделя



Редакция журнала обратилась к Александру Альбертовичу Штилю, руководителю лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, чтобы он рассказал о проблематике и месте, которое исследование транскрипционного программирования занимают в ряду работ по изучению молекулярной природы злокачественных новообразований и создания противоопухолевых лекарств. А.А. Штиль сотрудничает с И.Б. Ронинсоном с 1990-х гг., а в 2018 г. они организовали лабораторию молекулярной онкобиологии в Институте биологии гена Российской академии наук для выполнения мегагранта «Программирование транскрипции генов, опосредованное CDK8: биологические механизмы для медицины»

НОВЫЕ НАДЕЖДЫ В ОНКОЛОГИИ

Вряд ли можно назвать более сложную, противоречивую и многогранную область медицины, чем онкология. Сегодня и всегда рак представлял проблему для врачей и биологов, химиков и физиков, психологов и социологов. Среди болезней, и самых тяжелых это – нечто особенное; ничто не звучит так серьезно и тревожно. В этой области смыкаются глубокие интеллектуальные усилия с самоотверженными действиями, всеобщим терпением и надеждой... Действительно, в XX в. благодаря открытию противомикробных лекарств эпидемии отступили – можно ли ожидать, что подобная революция произойдет и в борьбе с раком?

Химия и биотехнология предлагают бессчетное количество активных соединений, губительных для опухолевых клеток и, так или иначе, щадящих неопухолевые. В культуре клеток проблема в целом решается, но уже в организме мыши – сложнее: требуется вылечить экспериментальную опухоль, не убив ее «носителя». Снижаешь дозу препарата – переносимость улучшается, но и опухоль выживает – она «устроена» близко к норме. С микробами проще: они совсем не похожи на свои жертвы, и придумать противомикробное лекарство, не повреждающее ткани млекопитающих, задача выполнимая. Но в онкологии это не так... Или в опухолевых клетках все-таки можно найти нечто необходимое для них, но не столь важное для нормальных клеток, и использовать эту особенность для создания не общетоксичного, а прицельного противоопухолевого лекарства?

Такой подход – таргетный (от target – мишень) – получил развитие в последние 25 лет благодаря необычайно быстрому накоплению знаний о живой материи. Для расшифровки молекулярного устройства жизни опухолевые клетки – лучший объект. Оказывается, что механизм, существующий и в неопухолевой клетке наряду с другими, при злокачественной клеточной трансформации становится столь необходимым опухоли, что его подавление приводит к ее гибели при минимальном повреждении нормальных клеток.

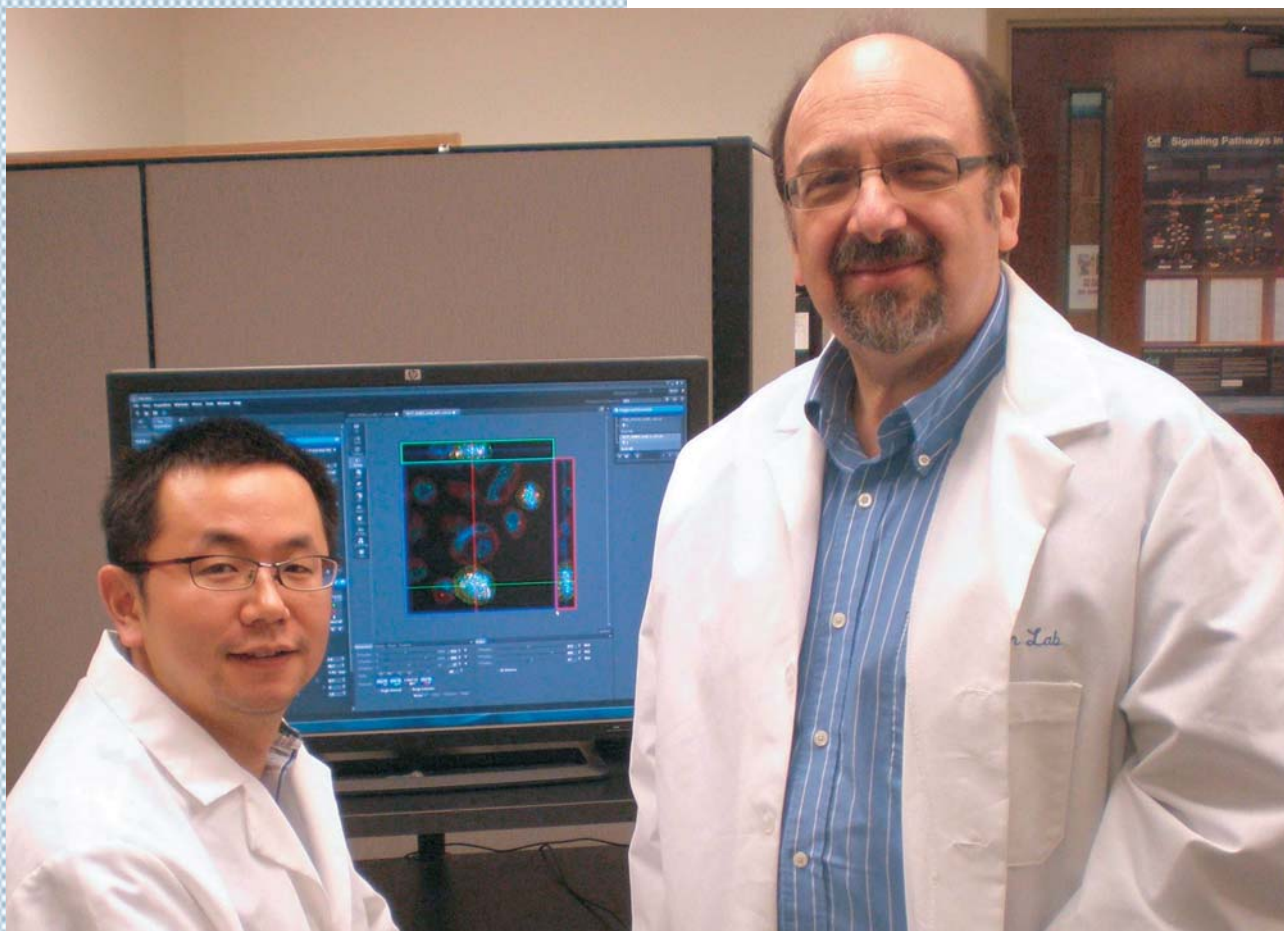
Гливек – ингибитор протеинкиназы Abl, обеспечивающей выживание опухолевым миелоцитам, – пример успешности мишень-направленной стратегии. Ингибиторы Abl полностью изменили ситуацию с хроническим миелоидным лейкозом – фатальным заболеванием системы крови. Увеличилась продолжительность жизни больных,

несопоставимым стало качество жизни: эти лекарства хорошо переносятся, таблетки можно принимать месяцами и годами. Так молекулярная биология нашла особенность, определяющую биологическую сущность болезни, – пока для отдельных видов опухолей.

Однако это лишь начало пути. Лекарства действуют, больные живут дольше, а опухолевые клетки борются за свое выживание. Чем точнее наш инструмент воздействия на молекулярную мишень, тем больше остается у опухоли обходных путей – она умело использует биологическую сложность строения живого и функциональную взаимозаменяемость механизмов... Но в таком случае мы должны подавить не один, а несколько таких механизмов, и притом тех, без которых нормальная клетка обойдется: нельзя повышать риск общей токсичности.

Продолжение поиска приводит к наиболее общим проблемам устройства клетки – транскрипции генов. Действительно, с нее все начинается – но разве она в опухолевых и неопухолевых клетках не одинакова? И снова молекулярная наука открывает новые возможности: близкие по структуре и функциям протеинкиназы CDK8 и CDK19 жизненно важны в особых ситуациях и вовсе не важны в других. Без этих киназ не обходятся клетки, в которых активируется транскрипция в ответ на внешние стимулы. Но не все клетки и не при любых стимулах: вновь общебиологические механизмы по-разному работают в каждом случае. Открытые в лаборатории Игоря Ронинсона сенексины – ингибиторы CDK8/19 – предотвращают рост отсевов рака прямой кишки в печени, но на рост первичных опухолей не влияют – схожие процессы регулируются по-разному. А вот острый миелоидный лейкоз и отдельные формы рака предстательной железы оказываются «болезнями CDK8». Такая избирательность позволяет поставить вопрос о персонализированном лечении: сенексины показаны в конкретных клинических случаях.

Устойчивость опухолей к лекарствам – проблема, сопровождающая научный путь И. Ронинсона с первых шагов, от открытия структуры гена множественной лекарственной устойчивости. Логика исследований привела его к совершенно иному механизму – своеобразной регуляции транскрипции генов в становлении устойчивости в ответ на противоопухолевые лекарства. В экспериментах удается предотвратить развитие устойчивости к современным



препаратам и усилить их действие на опухолевые клетки. Сенексины получают новый объект, а онкология – новые надежды.

Но нельзя обольщаться: отменить жесткую химиотерапию вряд ли возможно, но прицельное «перепрограммирование» болезни расширит возможности помощи больным.

Я счастлив, что исследования И. Ронинсона пришли в Россию. Начата крупная работа с компанией «Биокад» и Институтом биологии гена РАН. Проект по-ронинсоновски масштабен, полифоничен. Как во всякой классической симфонии, три самостоятельные части образуют единство: биология развития, генетика и физиология клетки. Лейтмотив – роль особенного механизма транскрипции генов и возможности его подавления для лечения опухолей. У дирижера международный сводный оркестр, большой состав. Зал замер...

Д. м. н. А. А. Штиль (Москва)

Игорь Борисович Ронинсон с коллегой Мэнцзянь Чэном в лаборатории Университета Южной Каролины (США)

Литература

Chen M., Liang J., Ji H. et al. *Cdk8/19 Mediator Kinases Potentiate Induction of Transcription by Nfκappab* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. V. 114. N. 38. P. 10208–10213.

Liang J., Chen M., Hughes D. et al. *Cdk8 Selectively Promotes the Growth of Colon Cancer Metastases in the Liver by Regulating Gene Expression of Timp3 and Matrix Metalloproteinases* // *Cancer Res*. 2018. V. 78. N. 23. P. 6594–6606.

McDermott M.S., Chumanovich A.A. Lim C.U. et al. *Inhibition of CDK8 mediator kinase suppresses estrogen dependent transcription and the growth of estrogen receptor positive breast cancer* // *Oncotarget*. 2017. V. 8(8) P. 12558–12570.

Porter D.C., Farmaki E., Altiglia S. et al. *Cyclin-dependent kinase 8 mediates chemotherapy-induced tumor-promoting paracrine activities* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. V. 109. N. 34. P. 13799–13804.

Roninson I. *Seeking favors from nature* // *Journal Cancer Biology & Therapy*. 2005. V. 4. N. 7. P. 794–799.

187

ИЗЪ ЛАБОРАТОРИИ С.-ПЕТЕРБУРГСКАГО УНИВЕРСИТЕТА.
 22. Естественная система элементовъ и примѣненіе ея къ
 указанію свойствъ неоткрытыхъ элементовъ.

Д. МЕНДЕЛѢЕВА.

ментовъ на основаніи электрическихъ
 же какъ и на основаніи способно-
 не удовлетворяетъ естественному
 многими изъ нихъ, и такъ какъ
 и ихъ, такъ называемой, атомности
 ихъ допущеніяхъ, а потому оно и
 группу столь различные элементы,
 считать предложенныя до сихъ
 искусственныя, т. е. основанныя
 ихъ. Распредѣленіе элементовъ
 въ томъ видѣ, какъ оно было
 году, удовлетворяетъ требованіямъ
 существовавшія; но однако оно пред-
 вопервыхъ — тотъ, что часть
 элементы, уранъ и индій не
 въ этой системѣ, а потому можно
 периодической зависимости свойствъ
 главнѣй въ основѣ предложенной мною
 системы, какая должна составлять
 основныя системы; а вовторыхъ, въ той
 группѣ, наиболѣе удобною для выра-
 предложенное мною распредѣленіе эле-
 составленіе такихъ двухъ группъ
 металлы и галоиды, которые по хими-
 отличны между собою. Одни суть
 металлы, а другіе — самыхъ рѣзкихъ
 металловъ, а другіе — самыхъ рѣзкихъ
 металловъ; одни образуютъ соединенія
 металловъ соединеній. Эти два не-
 была предложена мною
 быть устранены

*

Ключевые слова: история химии,
 Д. И. Менделеев, Периодический
 закон, Музей-архив Д. И. Менделеева.
Key words: history of chemistry,
 D. I. Mendeleev, Periodic Law,
 D. Mendeleev Museum & Archives

Д. И. Менделеев, 1869 г.

МЕНДЕЛЕЕВ: ПУТЬ К **З**АКОНУ

Об истории открытия
Периодического
закона

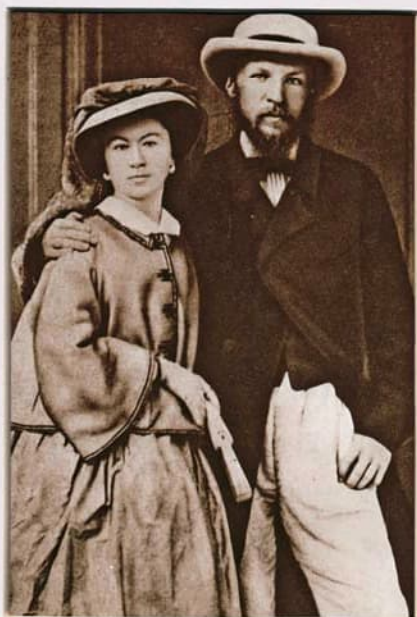


Этот систематический элемент, основанный на атомном весе (и порядке) Д. Менделеева.



Первая статья Д. И. Менделеева об этом законе начиналась следующими словами: «Систематическое распределение элементов подвергалось в истории нашей науки многим разнообразным превратностям». Это так. Но об одном Дмитрий Иванович умолчал: проблема «систематического распределения элементов» была для научного сообщества сугубо маргинальной, а то и просто недостойной внимания серьезного ученого. К примеру, когда один из предшественников Менделеева – Джон Ньюлендс – представил Лондонскому химическому обществу свой вариант классификации элементов (так называемый «закон октав»), один из присутствующих заметил: «А не пытался ли он [Ньюлендс] расположить элементы по алфавиту? Ведь любое расположение их может представлять случайные совпадения» (Newlands, 1866, с. 113). Таким образом, Менделеев взялся за тему, которая в то время не только не представлялась актуальной, но и вызывала насмешки. Но он все-таки решил всерьез заняться проблемой классификации элементов

ДМИТРИЕВ Игорь Сергеевич – доктор химических наук, профессор, заведующий Музеем-архивом Д. И. Менделеева СПбГУ. Член редколлегии журнала «Общая химия» (Россия), председатель Секции истории химии и химического образования и член Правления СПб отделения РХО им. Д. И. Менделеева. Автор более 120 научных публикаций, в том числе 10 монографий



18 октября (по старому стилю) 1867 г. тридцатитрехлетний профессор Санкт-Петербургского университета Дмитрий Иванович Менделеев был переведен с кафедры технической химии на кафедру химии в звании ординарного профессора. Тогда же, в октябре, он начал читать лекции по неорганической химии для студентов I курса физико-математического факультета. И читал ежегодно вплоть до своего ухода из университета в 1890 г. Естественно, ему надо было рекомендовать студентам какой-то учебник, но ничего подходящего он не нашел и решил написать свой, который назвал «Основы химии» (первоначально задуманное название: «Основы химии, или общедоступное и понятное изложение сведений неорганической химии, ее теории и приложений»).

Сам Менделеев вспоминал: «Писать начал, когда стал после Воскресенского читать неорганическую химию в Университете и когда, перебрав все книги, не нашел, что следует рекомендовать студентам. Писать заставляли и многие друзья, напр. Флоринский,

Д. И. Менделеев с первой женой Феозвой Никитичной во время свадебного путешествия по Европе в 1862 г. по местам, где он бывал во время своей стажировки. 28-летний ученый — уже известный автор учебника по органической химии, за который он получил от Академии наук Демидовскую премию.
Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

Бородин. Писавши, изучил многое» (Архив Д. И. Менделеева. Т. 1, 1951, с. 52). Это – версия Менделеева. Однако был еще один важный стимул, заставивший Дмитрия Ивановича засесть за написание «толстого» учебника, – деньги.

К тому времени он уже начал реконструкцию недавно купленного в Тверской губернии имения Боблово, которое намеревался сделать «образцовым» и проводить там сельскохозяйственные опыты. Кроме того, у него уже была семья – сын, а вскоре должен был родиться и второй ребенок. Гонорар за учебник, который можно было переиздавать, мог стать неплохим дополнительным источником дохода. По словам Менделеева, «так как издавал сам, то получились и средства, а потом эта книга дала мне главный побочный доход – новыми изданиями» (Там же, с. 53). Правда, Дмитрий Иванович забыл упомянуть, что на издание «Основ», причем как на первое, так и на второе, университет назначил ему денежное пособие.

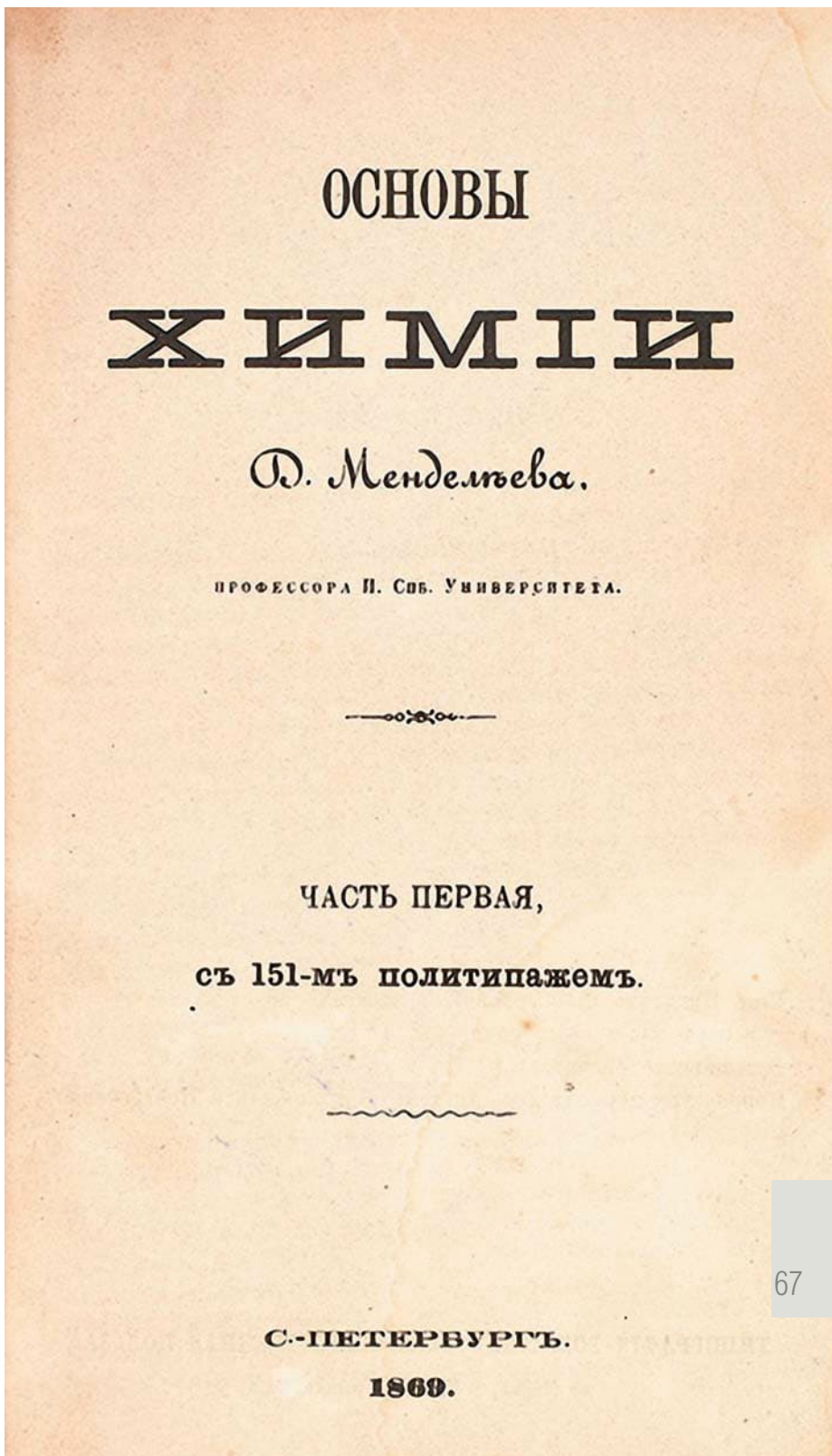
«...Мое сочинение, – писал Менделеев, – не есть учебник: это, скорее, изложение целой совокупности моих воззрений, часть которых вошла потом в мемуары, много раз публиковавшиеся. Сам я, в изложении своих лекций, его не придерживаюсь» (Менделеев, 1876, с. 4).

Первый выпуск «Основ» был опубликован в конце мая или в начале июня 1868 г. Летом этого года он работал уже над вторым выпуском учебника, который был закончен в марте 1869 г. Именно в процессе работы над «Основами» Менделеев открыл Периодический закон.

Первая проба

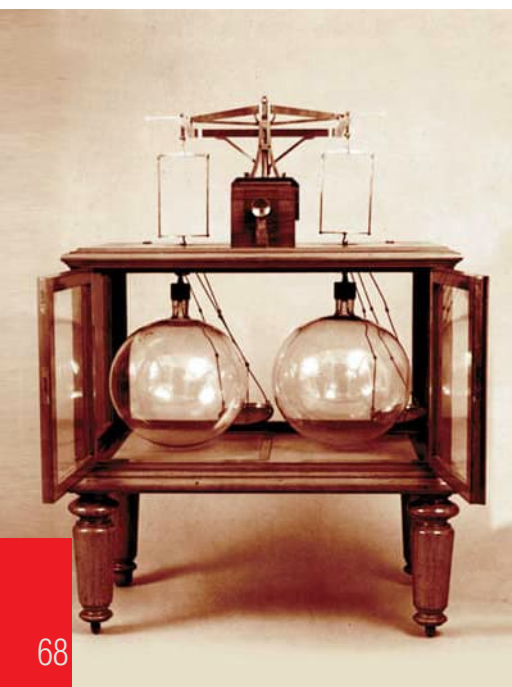
История открытия Периодического закона и создания Периодической системы сложна и запутана, поэтому дальше я изложу лишь общий путь Менделеева к главному достижению его жизни. Начну со свидетельства самого Дмитрия Ивановича:

«Первая проба, сделанная в этом отношении, была следующая: я отобрал



Первоначально задуманное название учебника Д. И. Менделеева звучало как «Основы химии, или общедоступное и понятное изложение сведений неорганической химии, ее теории и приложений». *Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ*

Д. И. Менделеев стоял у истоков российской метрологии. Точности измерения он уделял огромное значение, еще будучи студентом. «Наука начинается с тех пор, как начинают измерять, – считал он. – Точная наука немислима без меры». Для своих опытов Менделеев или сам проектировал и мастерил приборы, или заказывал их у самых лучших мастеров. «Прототипом всех точных приборов» считал он весы. Точности взвешивания ученый уделял особое внимание, считая этот вид измерений наиболее результативным при проведении исследований



Весы, конструкция которых традиционно приписывается Д. И. Менделееву, но в действительности принадлежит французскому ученому Анри Виктору Реньо, который создал их в 1845 г. Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

тела с наименьшим атомным весом и расположил их по порядку величины их атомного веса. При этом оказалось, что существует как бы период свойств простых тел, и даже по атомности элементы следуют друг за другом в порядке арифметической последовательности величины их пая:

Li= 7; Be= 9,4; B= 11; C=12; N=14; O=16; F= 19
Na=23; Mg=24; Al=27,4; Si=28; P= 31; S= 32; Cl=35,5
K= 39; Ca= 40; – Ti=50; V=51: →
(Менделеев, 1869, с. 60–77).

Уже при рассмотрении этих легких элементов (с атомными весами от 1 до 40) Менделеев пришел к важным предположениям:

1. «Не выражаются ли свойства элементов в их атомном весе, нельзя ли на нем основать систему?» (Там же, с. 18).

2. При расположении элементов в порядке возрастания их атомных весов наблюдается «как бы период свойств». Тем самым он если и не предложил (пока!) полную формулировку Периодического закона, то, по крайней мере, ухватил его суть – периодический характер изменения свойств элементов с изменением их атомных весов, и все дальнейшие его действия были направлены на проверку этой пока еще гипотезы.

3. Нельзя ли построить систему элементов из структурных блоков следующего вида:

*щелочные металлы – промежуточные элементы – галогены
«с менее резким химическим
характером» (1)*

Иными словами, Менделеев решил выстроить систему элементов укладыванием штабелями фрагментов типа (1) так, чтобы атомные веса увеличивались сверху вниз и слева направо.

«Галоиды [галогены] и щелочные металлы, – писал Менделеев в «Основах химии», – составляют в некотором смысле самые крайние по характеру элементы, все прочие элементы или суть металлы, приближающиеся до некоторой степени к щелочным металлам и по способности давать соли и по отсутствию водородных соединений [гидриды металлов тогда еще не были открыты. – И.Д.], но они не столь энергичны, как щелочные металлы. ... Наконец, есть еще разряд элементов, таких как углерод и азот [речь идет о простых веществах. – И.Д.], в которых ни металлических, ни галоидных свойств не выражено с резкостью и которые в этом отношении занимают промежуток между двумя вышеупомянутыми рядами простых тел. Очевидно, что этот род простых тел составляет как раз переход между галоидными элементами и ясно металлическими. ... Все это дает возможность распределить элементы между группами щелочных металлов и галоидов» (Менделеев, 1871 [на обл. 1870]. Ч. 2. Вып. 3).

Эти слова показывают, как Менделеев формировал «полюса» будущей системы и чем он предполагал заполнять пространство между ними. Его замысел был замечательным, но реализовать его было непросто, поскольку Дмитрий Иванович столкнулся со следующими трудностями:

- не все элементы были к тому времени известны;
- не для всех открытых элементов были правильно определены атомные веса (и было неясно, какие из них правильные, а какие – нет);
- число элементов в разных фрагментах типа (1) оказывалось различным: между Li и F, как и между Na и Cl, умещалось по пять элементов, тогда как между K и Br надо было разместить не менее 12 известных в то время элементов;

Главное, на что обращает внимание каждый входящий в кабинет Менделеева, это обширная библиотека, собранная ученым. Книги, в основном, относятся к естествознанию и, в первую очередь, к химии, но немало и работ, посвященных развитию производительных сил России. Многие книги снабжены дарственными надписями. Особое место в библиотеке занимает собрание сочинений Д. И. Менделеева, составленное самим автором, куда включены и некоторые его рукописи, портреты и чертежи. Многочисленные записи на полях и на свободных листах книг ставят менделеевскую библиотеку в один ряд с архивными материалами. *Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ*

химики до него, но оставался вопрос: сходство высших соединений (скажем, кислородных) обусловлено сходством самих элементов, оказавшихся в особом, «предельном» состоянии, или же кислорода в них так много, что он «стирает» различия в природе самих элементов? Для Менделеева это был один из самых трудных вопросов. И ответ на него он искал около года, если не больше.

Итак, вариант системы типа (3), который вполне устраивает нас, для Дмитрия Ивановича в начале 1869 г. был совершенно неприемлем. И главная причина его отказа от этого варианта состояла в отсутствии ясных и строгих критериев объединения в один столбец элементов, как тогда говорили, разных разрядов, или, если использовать современную терминологию, элементов *главных* и *дополнительных* подгрупп. При том что Менделеев понимал: свойства элементов определяются не только величиной и весом атома, но и «внутренними



различиями материи, входящей в состав атомов», т. е. внутриатомной структурой (Менделеев, 1871 [на обл. 1870]. Ч. 2. Вып. 3). Но это понимание тогда оставалось лишь блестящей догадкой.

Что делать дальше? В ситуации, когда критерии объединения элементов обоих «разрядов» в единую систему были еще не ясны, ему представилось более естественным разьединить элементы разных «разрядов». Именно поэтому, имея в руках вариант системы, по формальным признакам весьма близкий к тому, который впоследствии получил название «естественной системы» и который сейчас можно видеть в школьных и вузовских учебниках, Менделеев отказался размещать элементы «второго разряда» (дополнительных подгрупп) среди элементов первого, поскольку в этом случае «разорвалась бы естественность связи членов одного ... ряда» (т. е. членов одной главной подгруппы, как бы мы сегодня сказали) (Менделеев,



Опыт – сын ошибок трудных

Итак, Менделеев понял главное – характер фундаментальной зависимости, которая связывает между собой все химические элементы. Но полученный результат никак не мог считаться окончательным, поскольку «Опыт» при всех его достоинствах не обладал ни цельностью, ни должной естественностью. Так, переходные элементы «второго разряда» явно демонстрировали известные аналогии с элементами «первого», в «Опыте» же они оказывались всего лишь «навесом» над остовом системы.

Отсюда сложное отношение Менделеева к своему созданию. Включив «Опыт» в первую часть «Основ» и в статью «Соотношение свойств» (не считая отдельных листовок с таблицей, отпечатанных для рассылки коллегам), Менделеев больше никогда его не публиковал.

Только в статье «О месте церия в системе элементов», представленной Физико-математическому отделению СПб Академии наук академиком Н. Н. Зининым и адъюнктом А. М. Бутлеровым на заседании 24 ноября 1870 г. и опубликованной на немецком языке в «Бюллетенях» Академии, Менделеев приводит таблицу, озаглавленную просто и кратко «Система элементов» (Mendeleev, 1871). Именно последняя и стала прообразом известной сегодня короткой формы системы, которую Менделеев уже в другой статье назвал «Естественной системой химических элементов» (1870). Графическое выражение Периодического закона, представленное

После долгих мучений Менделеев создал вариант системы, который с несвойственной ему скромностью назвал «Опытом системы элементов, основанной на их атомном весе и химическом сходстве» (далее сокр. «Опыт»). На рукописном листке с «Опытом» он проставил дату: 17 февраля 1869 г. (по ст. ст.).

Составление «Опыта» и написание статьи «Соотношение свойств с атомным весом элементов» подвели черту под важным этапом работы Менделеева по созданию рациональной систематики элементов.

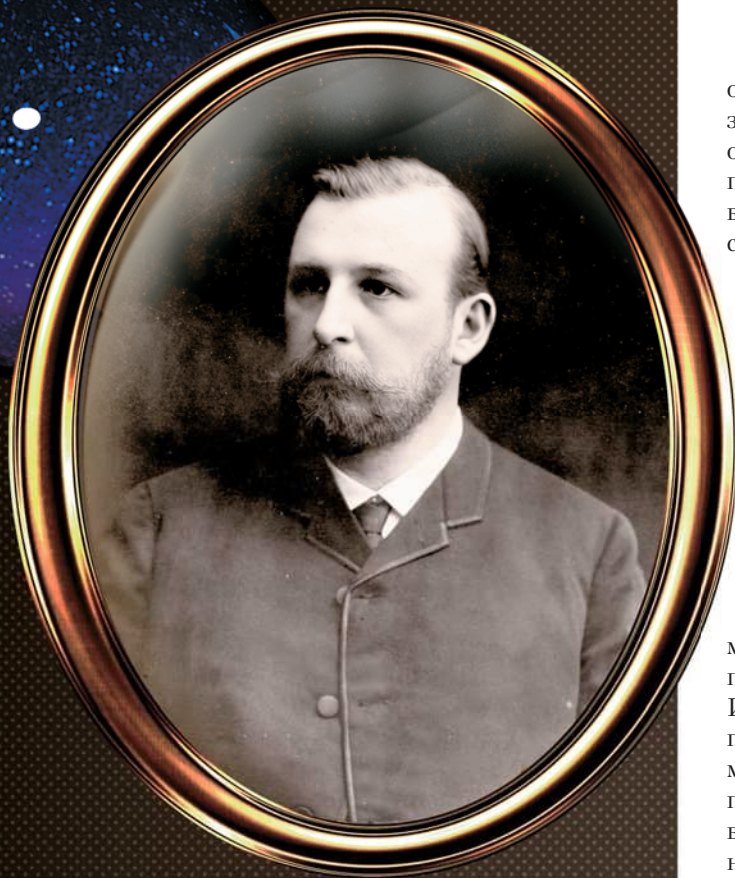
Теперь он был уверен, что:

– атомный вес является одним из важнейших параметров, определяющих коренные свойства элементов, и потому «распределение элементов по атомному их весу не противоречит естественному сходству, существующему между элементами, а напротив того, прямо на него указывает» (Менделеев, 1869, с. 18–20);

– существующее «между естественными свойствами элементов и величиной их атомного веса» некоторое «точное отношение» имеет *периодический* характер в том смысле, что «элементы, расположенные по величине их атомного веса, представляют явственную *периодичность* свойств».

Незаконченный портрет Д. И. Менделеева. Работа его жены А. И. Менделеевой. 1885 г. Масло. Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ





Н. А. Меншуткин – секретарь РХО и редактор «Журнала русского химического общества». Д. И. Менделеев передал ему «Опыт» для публикации в журнале и для сообщения на предстоящем заседании РХО. Меншуткин просьбу Менделеева исполнил и 6 марта (ст. ст.) 1869 г. сделал от его имени сообщение о Периодическом законе

74 в «Естественной системе», является более совершенным и зрелым. Оно было включено Менделеевым во вторую часть первого издания «Основ химии» (1871).

К концу 1870 г. Дмитрий Иванович понял, что «предельные» (высшие) формы кислородных соединений и их свойства определяются не «самими свойствами кислорода» и не наличием «грани O_4 », т. е. особо устойчивой группировки из четырех кислородных атомов (например, $H_2SO_4 \sim H_2CrO_4$; $HClO_4 \sim HMnO_4$ и т. д.), но «состоянием», т. е., в конечном счете, природой элемента, находящегося в его высших кислородных соединениях.

Определенное влияние на размышления Менделеева о соотношении элементов разных разрядов могли оказать соображения, высказанные в 1869 г. некоторыми отечественными химиками. Так, Н. Н. Бекетов, выступая в 1869 г. на Втором съезде естествоиспытателей в Москве с докладом, посвященном концепции атомности (валентности), сформулировал некоторые идеи, которые вполне могли привлечь внимание Менделеева:

«Причины, обуславливающие предел соединения двух элементов, могут быть двоякого рода, чисто геометрические и физико-химические. Первые зависят от формы частичек, которая допускает присоединение только известного числа частичек другого тела; вторые, зависящие от химических свойств материи, выражаются по преимуществу количеством теплоты, отделяющейся при соединении. Чем более два элемента при своем соединении могут выделять теплоты, тем они способнее к соединению и тем прочнее происшедшее соединение. Потому мы можем себе представить, что непрочность возможного по аналогии соединения не позволит ему образоваться... Итак, по крайней мере два фактора имеют влияние на предел соединения, а следовательно, и на атомность элементов. А потому естественно, что когда одно условие, по-видимому, постоянное (форма частиц), допускает возможность неизменной атомности, другое, изменяющееся (химическая энергия соединения), своим влиянием изменяет предел, а следовательно, и самое атомность» (Бекетов, 1869, с. 236).

Другое сообщение, которое могло заинтересовать Менделеева, было сделано на том же съезде А. Н. Энгельгардтом. Его идея состояла в том, что деление элементов на металлические и неметаллические относительно, высшие кислородные соединения таких типичных металлов, как марганец и хром, обладают кислотными свойствами, что сближает их с высшими оксидами йода, селена и т. д. А потому, если прав Бекетов, сходство, скажем, перхлората и перманганата калия, как и сходство высших оксидов марганца и хлора, обусловлено не влиянием кислорода, но сходством самих элементов, т. е. близостью их «химической энергии».

«Дмитрий Иванович, пора заняться работать»

Но вернемся к более ранним событиям 1869 г. Менделеев прекрасно понимал значимость сделанного им открытия. Но предстояло еще убедить в этом других, для чего следовало прежде всего познакомить отечественных и, что особенно важно, зарубежных химиков с открытым им законом и созданной на его основе системой элементов. Это было важно и с приоритетной точки зрения.

Как известно, в день создания «Опыта» Менделеев, который «не скучал изучать все ветви сельского хозяйства», должен был ехать в Тверскую губернию обследовать артельные сыроварни Н. В. Верещагина (Архив Д. И. Менделеева, т. 1, с. 58). Открытие Периодического закона вынудило его отложить поездку на 12 дней, чтобы закончить статью «Соотношение свойств с атомным весом элементов». Рукопись он передал Н. А. Меншуткину для публикации в «Журнале Русского химического общества»* и для сообщения о своем открытии на предстоящем заседании РХО. А сам 1 марта (ст. ст.) 1869 г. отправился на сыроварни.

Меншуткин просьбу Менделеева исполнил и 6 марта (ст. ст.) сделал от имени последнего сообщение о Периодическом законе**. Собрания Общества начинались в восемь вечера и обычно продолжались часа два. В тот вечер было заслушано десять докладов, в основном по органической химии. Вряд ли у Меншуткина было более 10 минут на сообщение о системе Менделеева. В протоколе Общества сказано: «За отсутствием Д. Менделеева обсуждение этого сообщения отложено до следующего заседания» (ЖРХО, 1869, с. 35). Следующее собрание состоялось 3 апреля того же года, но вопрос о классификации элементов ни тогда, ни позднее даже не поднимался.

В литературе часто дискутируется вопрос: почему Менделеев сам

* Н. А. Меншуткин был делопроизводителем и редактором журнала РХО. В 1860-х гг. он стал близким другом и помощником Менделеева.

** До сих пор в литературе можно встретить утверждения, будто Менделеев «в марте 1869 года на заседании Русского химического общества ... доложил об открытии периодического закона» (см., например: Спектор, 2017, с. 10).

ИЗЪ ЛАБОРАТОРИИ С.-ПЕТЕРБУРГСКАГО УНИВЕРСИТЕТА.

22. Естественная система элементовъ и примѣненіе ея къ указанію свойствъ неоткрытыхъ элементовъ.

Д. МЕНДЕЛѢЕВА.

Такъ какъ раздѣленіе элементовъ на основаніи электрическихъ и металлическихъ свойствъ, также какъ и на основаніи способности разлагать воду совершенно не удовлетворяетъ естественному сходству, существующему между многими изъ нихъ, и такъ какъ дѣленіе элементовъ на основаніи ихъ, такъ называемой, атомности основано на совершенно условныхъ допущеніяхъ, а потому оно и соединяетъ нерѣдко въ одну группу столь различные элементы, какъ К, Na, Cl, F, то и должно считать предложенныя до сихъ поръ системы элементовъ какъ искусственныя, т. е. основанныя на одномъ или не многихъ признакахъ. Распредѣленіе элементовъ по величинѣ ихъ атомнаго вѣса въ томъ видѣ, какъ оно было предложено мною въ прошломъ году, удовлетворяетъ требованіямъ болѣе строгой системы, чѣмъ предшествовавшія; но однако оно представляло два важныхъ недостатка: во первыхъ — тотъ, что часть элементовъ, а именно церитовые элементы, уранъ и индій не находили надлежащаго мѣста въ этой системѣ, а потому можно было думать, что принципъ періодической зависимости свойствъ отъ величины атомнаго вѣса, лежащій въ основѣ предложенной мною системы, не отличается тою общностью, какая должна составлять свойство принциповъ естественной системы; а вторыхъ, въ той формѣ, которая казавась мнѣ тогда наиболѣе удобною для выраженія всѣхъ соотношеній, предложенное мною распредѣленіе элементовъ представляло близкое сопоставленіе такихъ двухъ группъ элементовъ, какъ щелочные металлы и галоиды, которые по химическому характеру болѣе отличны между собою. Одни суть представители истинныхъ металловъ, а другіе — самыхъ рѣзкихъ металлоидовъ; одни соединяются съ небольшимъ количествомъ кислорода, а другіе — съ значительнымъ; одни образуютъ соединенія съ водородомъ, а другія не даютъ такихъ соединеній. Эти два недостатка той системы элементовъ, которая была предложена мною первоначально, въ настоящее время уже могутъ быть устранены

Первая страница статьи Д. И. Менделеева с развернутым изложением сути Периодического закона. По поводу этой статьи Менделеев писал, что решился ее опубликовать, «чтобы тем утвердить периодичность элементов. Это был риск, но правильный – и успешный». 29 ноября 1869 г. Архив Д. И. Менделеева. Т. 1. С. 54

не выступил с докладом о своем открытии? Ответы давались разные. На мой взгляд, главная причина, по которой Менделеев не решился сам докладывать коллегам о своем открытии, состояла в неразрешенности многих важных вопросов. «Опыт» стал своего рода компромиссным вариантом системы. В 1869 г. физико-химическая часть таксономической задачи – открытие периодического характера зависимости свойств («химической энергии») элементов от их атомных весов – оказалась куда более продвинутой, нежели ее химическая часть – определение критериев объединения в одну группу неполных аналогов, т.е. элементов разных рядов.

Возможно, была и другая причина «неторопливости» Менделеева в обнаружении своего открытия. Он прекрасно понимал, что никакой реакции на него не будет, как в силу периферийности темы, так и по причине весьма настороженного отношения к нему многих представителей российского химического сообщества. Его студенческая и магистерская диссертация были не экспериментальными работами с неясными результатами; исследования капиллярности в Германии скорее относились к области физики, а докторская диссертация («Соединение спирта с водой») имела явно прикладную направленность...

Это отношение с афористической краткостью выразил акад. Н. Н. Зинин: «Дмитрий Иванович, пора заняться работать». Но и игнорировать РХО Менделеев не мог, поскольку то была единственная профессиональная

химическая среда в России, объединявшая химиков, работавших в самых разных местах. Именно в журнале Общества естественной всего было опубликовать на русском языке статью об открытии закона, для чего необходимо было сделать хотя бы формальное предварительное представление ее на заседании РХО.

Таким образом, Менделеев нашел оптимальный путь презентации своей работы: доклад Н. А. Меншуткина, редактора журнала, от имени автора предстоящей публикации, и без риска излишних словопрений. И только в научно-популярной литературе легковесно-пошлового толка можно встретить утверждения о том, какое колоссальное впечатление произвело сообщение об открытии Периодического закона на членов РХО.

Вопрос приоритета

Вернувшись из командировки, Менделеев, вероятно, поинтересовался у Меншуткина, как прошло заседание, и тот сообщил, что по сути никакой реакции не было, и решено было вернуться к теме доклада в апреле.

Между тем сам Менделеев решил – преимущественно из соображений приоритетного свойства – отпечатать сотни полторы листов с «Опытом» и разослать их российским и иностранным химикам. Как показал П. А. Дружинин (Дружинин, 2019), листки были отпечатаны около 17 марта: 100 экземпляров с русским заглавием, 50 – с французским. По мнению М. Гордина, тот факт, что «русских» листов было вдвое больше «французских», означает, что «в тот момент целевой аудиторией Менделеева была российская, а не международная» (Gordin, 2004, с. 28). Я думаю, что указанный факт объясняется тем, что, во-первых, в России у Менделеева было больше знакомых химиков, чем за границей, плюс студенты, интересующиеся новыми научными идеями, а во-вторых, соображения экономии (о чем далее).

Заметим, что в отпечатанных в марте 1869 г. листках с «Опытом» нет никаких пояснений к приведенной таблице. Тому были свои причины: Менделеев торопился утвердить свой приоритет. В России у него конкурентов не было, но за границей многие занимались классификацией элементов и, что называется, наступали ему на пятки. Если бы он включил в эти листки дополнительную информацию, то для их печати потребовалось бы предварительное цензурное разрешение, что заняло бы время (Дружинин, 2019). А пока статья не вышла из печати, нужно было сделать хоть какой-то шаг для утверждения приоритета.

Заметим, что на беловом варианте «Опыта» Менделеев делает следующую запись: «Бумагу взять такую,

Канторка, за которой работал Д. И. Менделеев.
Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ





Дмитрий Иванович Менделеев. Худ. И. Н. Крамской.
1878 г. Холст, масло.
Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

Ueber die Beziehungen der Eigenschaften zu den Atomgewichten der Elemente. Von D. Mendeleeff. — Ordnet man Elemente nach zunehmenden Atomgewichten in verticale Reihen so, dass die Horizontalreihen analoge Elemente enthalten, wieder nach zunehmendem Atomgewicht geordnet, so erhält man folgende Zusammenstellung, aus der sich einige allgemeinere Folgerungen ableiten lassen.

			Ti—50	Zr—90	?—180
			V—51	Nb—94	Ta—182
			Cr—52	Mo—96	W—186
			Mn—55	Rh—104,4	Pt—197,4
			Fe—56	Sn—104,4	Ir—198
			Co—59	Pd—106,6	Os—199
			Cu—63,4	Ag—108	Hg—200
			Zn—65,2	Cd—112	
			?—68	Ur—116	Au—197?
			?—70	Sr—118	
			As—75	Sb—122	Bi—210?
			Se—79,4	Te—128?	
			Br—80	J—127	
			Rb—85,4	Cs—133	Tl—204
			K—39	Ba—137	Pb—207
			Ca—40	Sr—87,6	
			?—45	Ce—92	
			?Er—56	La—94	
			?Yt—60	Di—95	
			?In—75,6	Th—118?	
H—1	Be—9,4	Mg—24			
B—11	Al—27,4	?—68			
C—12	Si—28	?—70			
N—14	P—31	As—75			
O—16	S—32	Se—79,4			
F—19	Cl—35,5	Br—80			
Li—7	Na—23	K—39			

1. Die nach der Größe des Atomgewichts geordneten Elemente zeigen eine stufenweise Abänderung in den Eigenschaften.

2. Chemisch-analoge Elemente haben entweder übereinstimmende Atomgewichte (Pt, Ir, Os), oder letztere nehmen gleichviel zu (K, Rb, Cs).

3. Das Anordnen nach den Atomgewichten entspricht der *Wertigkeit* der Elemente und bis zu einem gewissen Grade der Verschiedenheit im chemischen Verhalten, z. B. Li, Be, B, C, N, O, F.

4. Die in der Natur verbreitetsten Elemente haben *kleine Atomgewichte* und alle solche Elemente zeichnen sich durch Schärfe des Verhaltens aus. Es sind also *typische* Elemente und mit Recht wird daher das leichteste Element H als typischer Massstab gewählt.

5. Die *Größe* des Atomgewichtes bedingt die Eigenschaften des Elementes, weshalb beim Studium von Verbindungen nicht nur auf Anzahl und Eigenschaften der Elemente und deren gegenseitiges Verhalten Rücksicht zu nehmen ist, sondern auf die *Atomgewichte* der Elemente. Daher zeigen bei mancher Analogie die Verbindungen von S und Te; Cl und J, doch auffallende Verschiedenheiten.

6. Es lässt sich die Entdeckung noch vieler *neuen* Elemente vorhersehen, z. B. Analoge des Si und Al mit Atomgewichten von 65–75.

7. Einige Atomgewichte werden voraussichtlich eine *Correction* erfahren, z. B. Te kann nicht das Atomgewicht 128 haben, sondern 123–126.

8. Aus obiger Tabelle ergeben sich neue Analogien zwischen Elementen. So erscheint Bo (?) als ein Analoges von Ba und Al, was bekanntlich schon längst experimentell festgestellt ist. (Russ. chem. Ges. 1, 60.)

Реферат первой статьи Менделеева о Периодическом законе, опубликованный в *Zeitschrift für Chemie*. Музей-архив Д.И. Менделеева СПбГУ

по которой можно писать, но тонкую, чтобы было легко [по весу]». Согласно пояснению П. А. Дружинина, «пожелание легкой бумаги имело причину: Менделееву, человеку, умеющему считать деньги, требовалось, чтобы письмо не превышало минимального веса международных писем (15 г с учетом веса конверта и, возможно, сопроводительной записки), поскольку за отправку даже одного такого письма в государства Германского почтового союза в самом дешевом варианте взималось 14 коп. серебром (*Там же*, с. 118). Как видим, Дмитрий Иванович не желал оплачивать из своего кармана даже дополнительные расходы по утверждению Периодического закона.

Уже в начале апреля 1869 г. французский вариант «Опыта» был опубликован в немецком «Журнале практической химии» (Mendeleeff, 1869).

Разумеется, Менделеев осознавал недостаточность рассылки листов с «Опытом» для получения

приоритетных гарантий. Поэтому, как только вышел номер ЖРХО с его статьей о Периодическом законе*, он немедленно, в мае 1869 г., составил ее краткую аннотацию из трех частей: заглавие, таблица («Опыт») и основные выводы. Менделеев предполагал опубликовать этот реферат в немецком ежемесячном полуреферативном журнале *Zeitschrift für Chemie*, который был основан группой доцентов Гейдельбергского университета.

Сам Менделеев, изучавший немецкий язык в гимназии и в институте, а затем два года бывший на стажировке в Германии, тем не менее чувствовал себя в немецком неуверенно, особенно когда надо было написать научную статью. Поэтому он воспользовался предложением одного из редакторов этого журнала, Ф. Ф. Бейльштейна, сдавать статьи и рефераты только на русском.

Но Бейльштейн, крайне загруженный работой, отдал реферат Менделеева своему ассистенту по Технологическому институту А. А. Ферману. И тот при переводе первого и ключевого положения реферата — «элементы, расположенные по величине их атомного веса, представляют явственную периодичность свойств» — вместо термина «периодичность» использовал термин *stufenweise*, т. е. ступенчатое (последовательное, постепенное) изменение (Mendeleeff, 1869, с. 405).

Б. М. Кедров (1953), по свойственной многим советским и российским авторам привычке в любой ошибке или глупости видеть «вражеские происки», тут же безапелляционно заявил: «Такие искажения не могут быть случайностью; они свидетельствуют о явной злонамеренности составителя реферата, искадившего основное содержание великого открытия, сделанного русским ученым, и пытавшегося представить это открытие в виде простого сведения элементов в таблицу». Бонифатию Михайловичу даже не пришло в голову, что для сознательного искажения «основного содержания великого открытия» это содержание надо было еще понять и оценить его величие. А вот этого мы не наблюдаем в 1869 г., да и позднее, ни у кого из современников Менделеева, даже занимавшихся классификацией химических элементов. Что касается представления великого открытия русского ученого «в виде простого сведения элементов в таблицу», то интересно, что бы сказал Кедров, доживи он до наших дней, и узнав, что по инициативе Российской академии наук и Российского химического общества им. Д. И. Менделеева 2019 г. был объявлен «Международным годом Периодической таблицы»?

Скорее всего, термин «периодический», возвращаясь в XIX в., переводчик счел не вполне уместным, поскольку в математике периодической называется функция, повторяющая свои значения через некоторый

* Не позднее 8 мая (ст. ст.) 1869 г. (Дружинин, 2019).

регулярный интервал аргумента. Тогда как в случае системы элементов такого, строго говоря, не наблюдается: через некоторое число элементов (в разных случаях разное) повторяются элементы-аналоги. Иными словами, строгое математическое понимание периодического изменения в случае системы элементов «размывается». В то же время немецкое существительное *Stufe* имеет значения: ступень; ярус, фаза, стадия; интервал, градация, этап. Видимо, переводчик решил, что речь у Менделеева идет о некотором чередовании свойств элементов, напоминающем чередование лестничных ступенек или театральных ярусов. И нельзя сказать, что такое понимание, при всех его недостатках, полностью извратило суть менделеевского открытия.

Среди химиков и преподавателей химии, особенно отечественных, традиционно было принято различать три понятия: Периодический закон, Периодическая система и Периодическая таблица (иногда две последние отождествляют). Периодический закон – это закон, лежащий в основе систематики элементов и (в формулировке Менделеева) гласящий: «Физические и химические свойства элементов, проявляющиеся в свойствах простых и сложных тел, ими образуемых, *стоят в периодической зависимости ... от их атомного веса*». В настоящее время этот закон формулируется несколько иначе (свойства элементов ставятся в периодическую зависимость от заряда ядра), но, тем не менее, он остается важнейшим законом природы.

Периодическая система определяет общие принципы систематизации элементов в соответствии с Периодическим законом, т.е. топологию межэлементных отношений.

Периодическая таблица – это графическое выражение Периодического закона и системы. Как выразился Менделеев, «подобных распределений возможно большее число. Они не изменяют существа системы» и, добавлю, закона. И в настоящее время существует несколько сотен вариантов графического изображения Периодической системы (Mazurs, 1974).

К сожалению, об этих элементарных вещах в настоящее время стали забывать. И это проявилось, к примеру, в том, что 2019 г. стараниями российской научной элиты был объявлен Международным годом Периодической *таблицы*, но не Периодического закона, что довольно безграмотно как с исторической, так и с химической точки зрения, но хорошо гармонирует с имиджево-бессодержательным характером современной российской культуры.

Литература

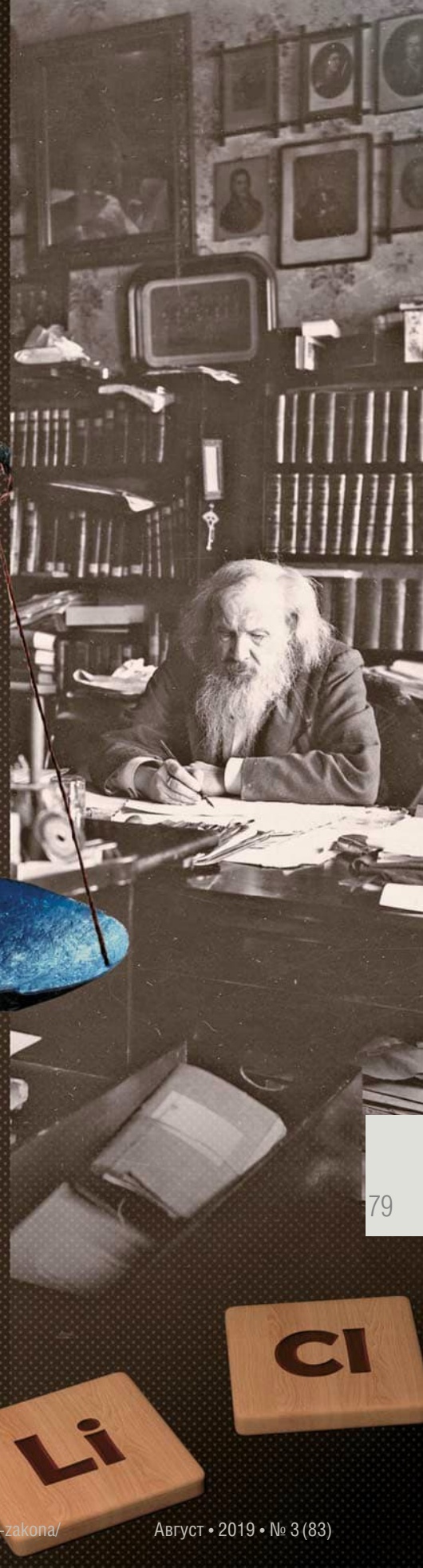
Архив Д.И. Менделеева. Т. 1. Автобиографические материалы. Сборник документов / Сост. М.Д. Менделеева и Т.С. Кудрявцева. Под общей ред. С.А. Шукарева и С.Н. Валка. Л., 1951. С. 52.

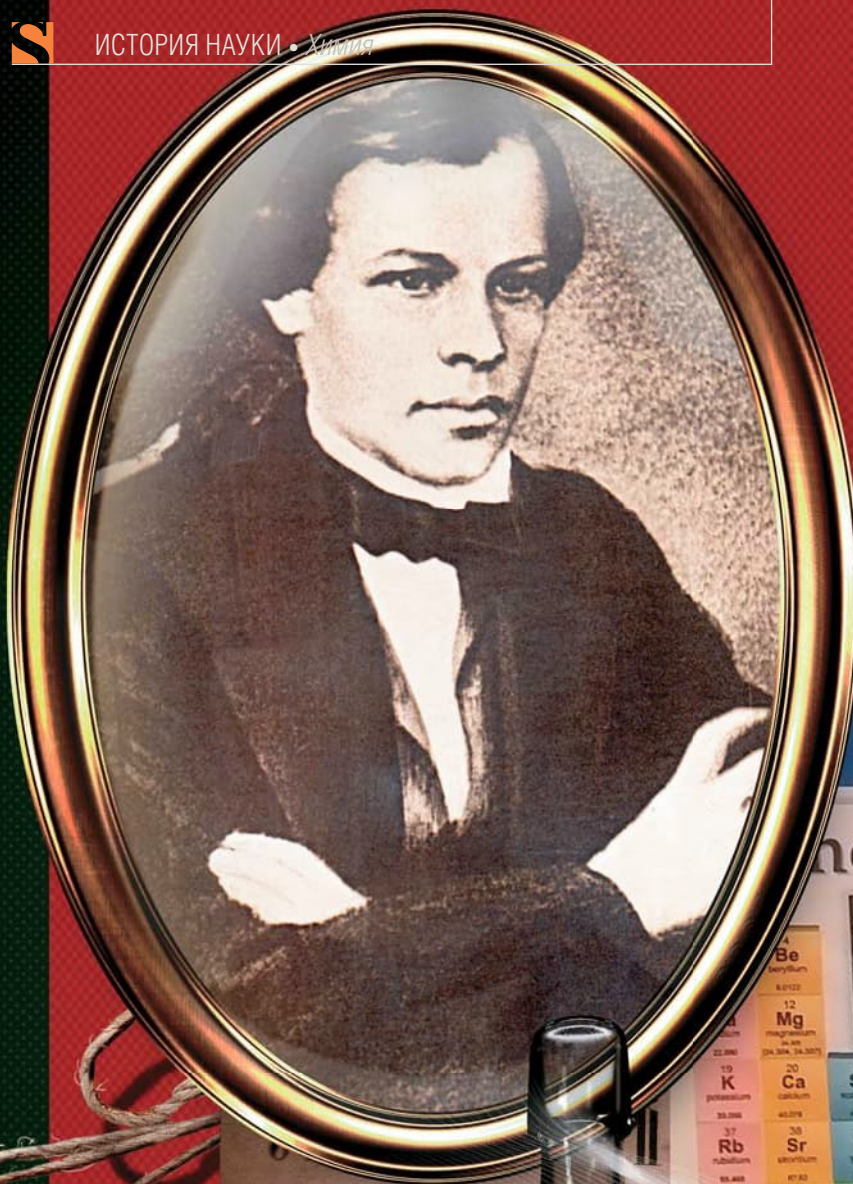
Дружинин П.А. Загадка «Таблицы Менделеева»: История публикации открытия Д.И. Менделеевым Периодического закона. М.: Новое литературное обозрение, 2019. (Серия: История науки). С. 118.

Менделеев Д.И. Соотношение свойств с атомным весом элементов // Менделеев Д.И. Периодический закон. Основные статьи / Редакция, статьи и примечания Б.М. Кедрова. М., 1958.

Gordin M.D. A Well-ordered Thing. Dmitrii Mendeleev and the Shadow of the Periodic Law. New York: Basic Books, 2004. P. 28.

Д. И. Менделеев в своем кабинете в Главной палате мер и весов (Санкт-Петербург). Фото Ф. И. Блюмбаха. 1900-е гг. Музей-архив Д.И. Менделеева СПбГУ

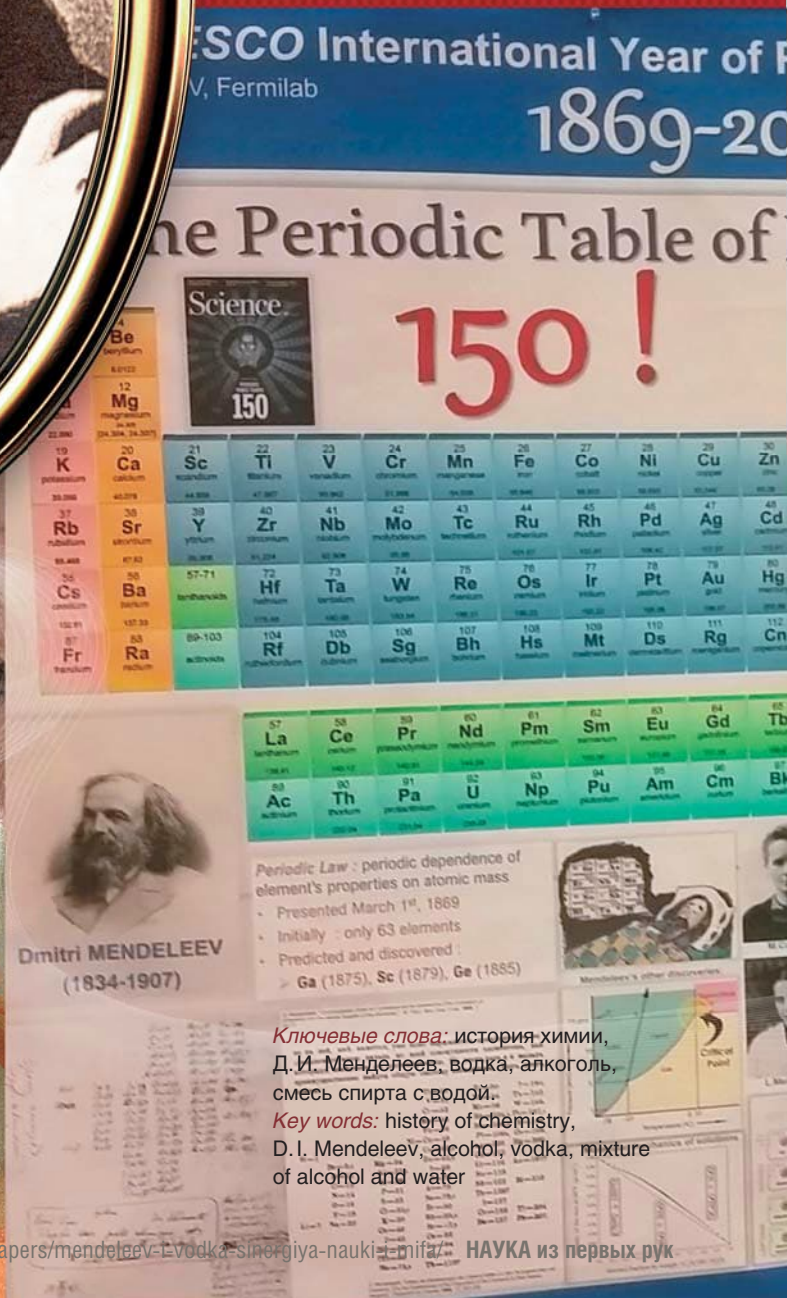




Периодическую таблицу химических элементов, изобретенную великим русским химиком Дмитрием Ивановичем Менделеевым в 1869 г., сегодня можно встретить в классных комнатах во всех уголках мира. Генеральная Ассамблея ООН объявила 2019 г. Международным годом Периодической таблицы, чтобы отметить заслуги нашего выдающегося соотечественника. Но народный миф также приписывает Менделееву изобретение классической русской водки – смеси 40 частей спирта и 60 частей воды. Хотя Дмитрий Иванович действительно написал революционную работу о соединении спирта с водой, сам миф состоит из двух частей правды и, как водка, трех частей «воды»

Студент Главного педагогического института (Санкт-Петербург) Д. И. Менделеев, 1850 г. За 19 лет до открытия Периодического закона. Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

ШИЛЬЦЕВ Владимир Дмитриевич – русский и американский физик, специалист в области физики частиц высоких энергий и физики ускорителей. Работает в Национальной ускорительной лаборатории имени Э. Ферми (США). Награжден рядом престижных премий и наград, в том числе Премией им. Нишикава за выдающиеся достижения в области ускорителей (2019). Председатель Международного академического совета Новосибирского государственного университета



Ключевые слова: история химии, Д. И. Менделеев, водка, алкоголь, смесь спирта с водой.
Key words: history of chemistry, D. I. Mendeleev, alcohol, vodka, mixture of alcohol and water

МЕНДЕЛЕЕВ И ВОДКА:



синергия науки и мифа

© В. Д. Шильцев,
Е. В. Шильцева, 2019

Словца

ВЫХОДИТЬ ЕЖЕНЕДЕЛЬНО ПО ПЯТНИЦАМЪ

ПОДПИСНАЯ ЦѢНА по-
слѣ доставки и пересылкой в
ЦѢНА ОТДѢЛЬНАГО № въ рознич-
ОБЪЯВЛЕНІЯ по 20 коп. за строку пет-
ГЛАВНАЯ КОНТОРА редакция „Словца“ —
Кромѣ того, подписка принимается въ книжв

Сотрудниками „Словца“ состоятъ ис-
участіе въ изданіи.
Постороннія рукописи уничтожаются.
На запросы, касающіеся сотрудничества,
тами, — не отвѣчаетъ.

СОВРЕМЕННОИКИ

Д. И. Менделѣевъ



Рис. Старый Нуська

Собственность „Словца“

«Образование – это то, что остается после того, как вы забыли все, чему вас учили» – различные варианты этого выражения приписывают лорду Галифаксу, Агнес Перкинс и Альберту Эйнштейну. С этой точки зрения вклад науки в культуру может быть представлен именами и лицами, получившими широкое признание, а иногда и мифами, связанными с величайшими учеными.

Возьмем, к примеру, Исаака Ньютона. Трудно сказать, как много людей старше тридцати могут вспомнить точные формулировки закона всемирного тяготения или трех законов механики Ньютона. Но все помнят, что на голову ученого упало яблоко, прервавшее его размышления и заставившее его впервые задуматься о земном притяжении. Кстати, этот миф считают выдумкой Вольтера.

Высказывание «*Eppur si muove!*» («И все-таки она вертится!») приписывают Галилею, которого пытались заставить отказаться от системы Коперника и признать, что Земля стоит в центре Вселенной. Эти слова, предположительно сказанные им на смертном одре, символизируют непоколебимость свободного духа настоящего исследователя. А Бенджамин Франклин прославился своим экспериментом с воздушным змеем, с помощью которого он «извлек электричество

Слева – рисунок из периодического издания «Словца» (№13, 1900). Худ. Старый Нуська. Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

Титульный лист докторской диссертации Д. И. Менделеева, представленной в физико-математический факультет Петербургского университета (справа)

№413

*Меморандумъ
отъ автора*

О СОЕДИНЕНІИ

СПИРТА СЪ ВОДОЮ

Д. МЕНДЕЛѢЕВА.

ЛЕ ИЗЪ КНИЖИ
МИХ. С. ИВ. М. ДВОУХЪ

цѣна 1 р. 50 к., перес. за 3 фунта.

САНКТПЕТЕРБУРГЪ.

Изданіе Товарищества "Одностепенная Польза".

1865.



из небес» во время грозы. Как утверждают, Франклину удалось передать заряд атмосферного электричества к земле по «громоотводу» – мокрой веревке с ключом, привязанной к металлическому штырю на змее. Теперь его лицо, напечатанное на стоцелларовой купюре, знают все.

Само собой разумеется, многие из этих мифов развенчаны современной наукой. Но они, тем не менее, продолжают жить, так как «подшивают» великие имена к ткани нашей общей культуры.

К этому же редкому созвездию гениев принадлежит Дмитрий Иванович Менделеев. Периодическая таблица химических элементов, которую он изобрел в 1869 г., занимает, возможно, самое большое место на стенах в каждой классной комнате во всем мире. Как и в случае с другими эпохальными открытиями, таблицу знают все, но детали ее прочно забыты подавляющим большинством. При этом имя ученого узнаваемо: в России оно известно практически всем, за рубежом – многим (хотя для «чужого» уха у него длинноватое имя). Портрет Менделеева легко идентифицируется как «кто-то из классиков», поскольку он обладал замечательной шевелюрой, как и Эйнштейн, Галилео, Ньютон и Франклин. Хотя сомнительно, что более 5% респондентов из случайной выборки смогут отличить портрет Менделеева от портрета его современника, английского эволюциониста Чарльза Дарвина.

Главный миф о Менделееве состоит в том, что его периодический закон был бессознательным продуктом «идеи-инкубации». Якобы, уснув однажды февральским вечером после утомительного рабочего дня, Дмитрий Иванович во сне увидел, каким образом должны быть сгруппированы химические элементы с похожими свойствами. Проснувшись, записал мысль на клочке бумаги и опять уснул. Конечно, это легенда, но сама идея подобной продуктивности сна для научных изысканий очень популярна среди студентов и молодых исследователей. Несмотря на отсутствие объективных доказательств эффективности такого метода.

«Дискурс о соединении спирта и воды»

То, что делает имя Менделеева еще более известным, связано с еще одним широко распространенным мифом. Менделееву приписывают изобретение водки – смеси из 40 частей чистого спирта и 60 частей воды.

В России эта легенда появилась после смерти ученого в 1907 г., удовлетворив общее стремление придать легитимность любому потенциальному фрагменту национальной культуры, и до сих живет в многочисленных анекдотах, фильмах, книгах и даже научных трудах. Миф легко распространился за границей вместе с водкой. Например, каждый раз, посещая винный магазин в США, на одной из бутылок с красочной этикеткой можно прочитать, что «... в 1894 г. Дмитрий Менделеев, величайший ученый России, получил указ установить Имперский стандарт качества для русской водки, и так появился “Русский Стандарт”» (конечно, речь здесь идет о торговой марке, но упор делается на высокий научный стандарт).


Этот миф, как и сама водка, состоит из двух частей правды и трех частей «воды». Правда в том, что докторская диссертация Менделеева 1865 г. действительно была «дискурсом о соединении спирта и воды». Это был шедевр физика-экспериментатора, который пытался выяснить, что можно узнать о взаимодействии молекул с помощью прецизионных (с точностью выше 0,01%) измерений плотности и теплового расширения смеси разных количеств алкоголя и воды.

В 1891 г. Технический комитет при Министерстве финансов постановил признать водочными изделиями все напитки, приготовляемые из спирта произвольной крепости, содержащие различные посторонние вещества, несвойственные спирту как продукту винокурного производства и добавляемые в напитки при их приготовлении.

Но в докладах и протоколах заседаний встречались и такие термины: «очищенное вино» – для 40° напитка из «ректификованного» спирта и воды; «простые водки, очищенные и проч.» – для напитков из спирта и воды и др.

В работах, посвященных спиртометрии либо винокурению, также использовались оба термина – вино и водка. Помимо этих общих названий существовали более конкретные, соответствующие определенной крепости напитков и их чистоте. Так, в продаже встречались: «полугар» с крепостью 38% (по объему, что соответствует градусам), «пенное вино» – 44,25%, «трехпробное» – 47,4% и «двойной спирт» – 74,7%, который употреблялся в медицине, фармакологии и парфюмерии.

По: (Бондаренко, 1999)



В 1817 г. был принят «Устав о питейном сборе в 29 великороссийских губерниях», в соответствии с которым чиновник Министерства финансов должен был проверять «доброту» (крепость) вина «посредством отжига» его в отжигательнице. «В отжигательнице, которая есть простая кострюлька, вливают две равные стклянки вина и зажигают его; по окончании горения остаток вливается в одну из стклянок, и если вино действительный полугар, то остаток должен наполнить эту стклянку» (Бурнашев, 1843, с. 94).

По: (Бондаренко, 1999)



Русский лубок XVIII в.

«РУСИ ЕСТЬ ВЕСЕЛИЕ ПИТЬ!»

Технологию производства водки в XVIII в. подробно описал И. Г. Гмелин, один из участников академического отряда Второй Камчатской экспедиции (1733–1743 гг.), для чего ученые специально посетили казенный винокуренный завод (каштак) в 6 верстах от Иркутска.

«Там имеется 37 перегонных кубов в одном ряду, и из каждого ведут две трубы, лежащие в желобе, по которому постоянно течет свежая вода... Водка течет по трубам в кадку, поставленную к каждой паре труб. Напротив перегонных кубов, но на более высоком месте, поставлены 8 деревянных бочек, в которых бродит солод. Каждая бочка вмещает 147 пудов солода, а заправляются одновременно две из них. В каждую бочку, через засыпанный туда солод, пускают столько кипятку, пока он на несколько футов не покрывает последний. Кипяток из большого котла пускают через желоб. Как это требует время года, добавляют из этого котла столько теплой воды, чтобы поддерживать брожение. Это длится обычно три дня. Когда брожение закончилось, добавляют холодной воды, пока бочки не заполняются почти до края. На четвертый день начинают перегонку и две бочки опустошаются за 24 часа. Водка не лучше и не крепче, чем молочная водка языческих народов и, вероятно, по этой причине ее называют аракой,

как называют язычники свою водку. Через повторную перегонку из нее делают вино, или настоящую водку. Чтобы сделать крепкую водку (*Spiritus vini rectificatus*), ее еще раз перегоняют».

Гмелин со своими глубокими познаниями в химии усмотрел массу недостатков в описанной технологии: «Если бы улучшить устройство, водку можно было бы отпускать за половину нынешней цены, если только соблюсти определенную температуру брожения и не допускать, чтобы при перегонке так много улетучивалось. Я пошел в чулан, где хранится водка и где за пять минут можно потерять сознание из-за спиртных испарений. Кадки, куда стекает водка, имеют в диаметре по меньшей мере один фут и стоят открыты, и трубка кончается на высоте в полфута над кадкой. В камере, куда стекает арака, все так же, хотя запах не так уж силен, можно все же видеть, как много улетучивается. А так как в гуще солода, в самом низу бочки, содержится больше всего спирту, было бы разумно этот осадок перегонять отдельно. Таким путем можно было бы сразу получить водку». Рекомендации ученого оказались невостребованными – в своих записках он сетует на это: «Но когда даешь такие советы, отвечают: “Как делали наши деды, так и мы продолжаем”» (Элерт, 2006)

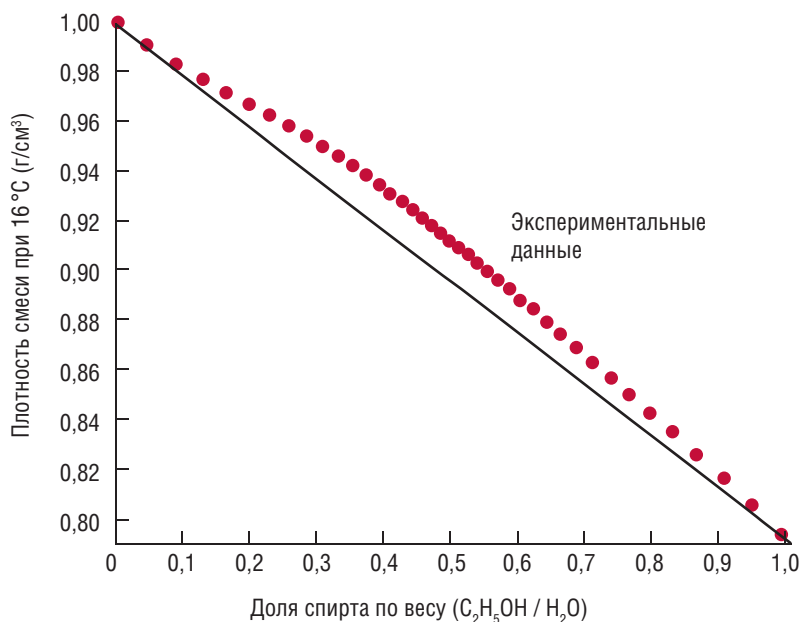


Менделеев подробно изучил изменение плотности такой смеси и обнаружил, что при 52 % содержании спирта по объему или 46 % по массе, она увеличивается примерно на 1/40. У него возникла идея о существовании ассоциаций молекул H_2O и C_2H_5OH (благодаря, как мы теперь знаем, водородным связям), которые наиболее стабильны при определенных концентрациях. Например, при 46 % спирта по массе наиболее стабильна ассоциация из трех молекул воды и одной молекулы спирта. Он также явственно увидел указания на существование устойчивых ассоциаций из трех молекул спирта и одной молекулы воды в более «крепком» растворе и одной молекулы спирта и двенадцати молекул воды – в более слабых растворах.

Водка – это...

Вот так, без современных микроскопов и методов, великий ученый смог понять взаимодействие молекул разных соединений и даже оценить силу этого взаимодействия. И сделал это задолго до последующих работ лауреата Нобелевской премии, голландца Ван дер Ваальса и других ученых. В качестве побочного результата исследований Менделеев изобрел наиболее эффективный способ получения самого чистого 100 % спирта того времени путем химической очистки из сравнительно легко получаемой многократной дистилляцией и ректификацией смеси, содержащей 96 % спирта и 4 % воды.

Во второй половине XIX в. Менделеев, как эксперт по химическим технологиям в целом и по ректификации алкоголя в частности, а также как сторонник государственного курса на промышленное развитие страны,



Если бы молекулы воды и спирта не взаимодействовали, график зависимости плотности водной смеси спирта от концентрации алкоголя представлял бы прямую линию. Но экспериментально измеренные точки (красным цветом) с ней не совпадают. При содержании спирта примерно 46 % отчетливо наблюдается «горб» плотности, что означает сжатие смеси. В реальности, если мы смешаем 1 л воды и 1 л спирта, то получим не 2 л водки, а 1,94 л. Уменьшение объема на 3 % – результат взаимодействия молекул спирта и воды, которые образуют более компактные ассоциации

Бытовое пьянство среди сибирских аборигенов в XVIII в. было весьма редким явлением, да и распространялось оно лишь на немногих коренных жителей, которые утратили связь с сородичами и жили в городах и острогах, нанимаясь на работу к русским. Так, ительмены Камчатки к середине века уже успели приобщиться к этим своеобразным «плодам цивилизации», с которыми они познакомились лишь четверть века назад. Один из участников академического отряда Второй Камчатской экспедиции, Г. В. Стеллер писал: «Многие ительмены очень любят водку, напиваясь ею до бесчувствия во время своего пребывания в русских острогах и в значительной мере от этого разоряясь. Другие же безо всякого удовольствия только для того изрядно напиваются, чтобы походить на казаков; они полагают, что такое опьянение – признак культуры последних. В состоянии же опьянения они очень стараются не упустить без подражания ничего из того, что они когда-либо замечали у пьяных казаков; при этом они навещают всех, даже лиц, которых обязаны уважать, чрезвычайно смешно хвастаясь, заявляя: “Я пьян, не сердись... я русскую натуру приобрел... я ведь русский...” – и изрекая разные тому подобные глупости. Из этого видно, чего недостает этим бедным и добрым людям, а именно: просвещения, хороших примеров и рассудительности» (Элерт, 2007)

входил в Правительственную комиссию по введению эффективного акцизного налога. Речь шла о косвенных налогах на предметы внутреннего производства, которые производились и продавались частными лицами. В российском государственном бюджете в 1890 г. на долю таких косвенных налогов приходилось 45,4 % всех доходов (Вебер, 1906). И главными источниками пополнения бюджета были доходы от государственной винной монополии и акцизы на алкогольную продукцию: в 1906 г. по этим статьям поступило более трети всего государственного бюджета.

Но, конечно, как в диссертации не было ни слова о том, что 40 % (по объему) водка является оптимальной в каком-либо аспекте, так и в комиссии не велось обсуждения о лучшем способе ее смешивать.

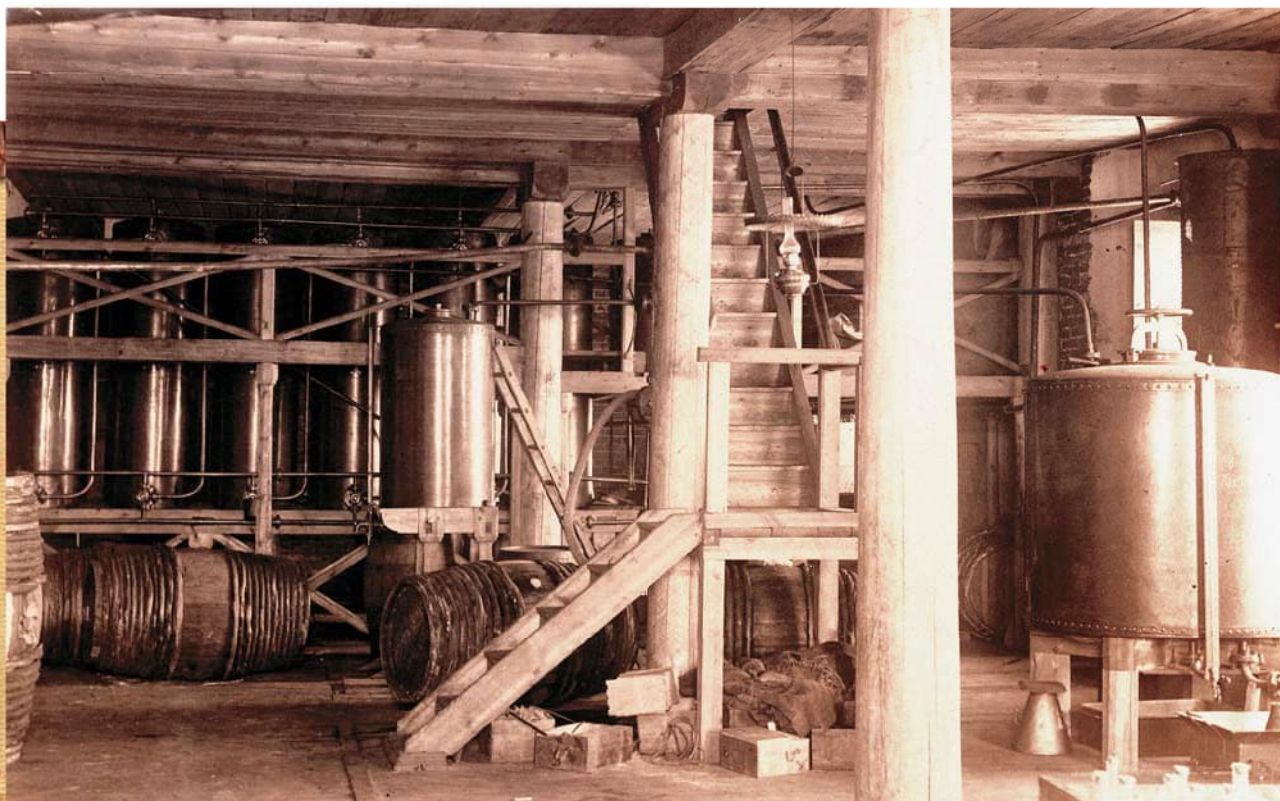
Тем не менее 40-процентная водка действительно обладает несколькими замечательными свойствами. При комнатной температуре такая смесь в три раза более вязкая, чем любая из первичных жидкостей, а водка из морозильника еще примерно в 2,5 раза более «сиропообразна». Поэтому настоятельно рекомендуется

Тельминский винокурный завод. Отделение очистки (внизу), новый паровоз (справа сверху). Из Альбома фабрично-заводской промышленности Иркутской губернии 1895–1896 гг., изд. В.Ап. Белоголового

пить ее очень холодной, чтобы полностью насладиться тягучей «питкостью». И не следует бояться оставлять водку при низких температурах: бутылка не лопнет, как это случилось бы с любым напитком, в котором преобладает вода. Спирт действует как антифриз, позволяя смеси оставаться жидкой даже при температурах намного ниже нуля – водка замерзнет только при -25°C .

При содержании 40 % и более алкоголя пары смеси можно поджечь при комнатной температуре. Этот эффект использовался еще со времен государственной монополии на производство и распределение водки, которая была введена в 1474 г. дедом Ивана Грозного, для простой проверки содержания алкоголя – чтобы кабатчики не разбавляли водку.

Метод не был достаточно точным, и следующая государственная монополярная реформа, проведенная Петром I в 1698 г., потребовала более сложного способа для определения качества продукции. Для этих целей поджигался полугар («сжигаемый пополам») – дистилляционная спиртовая смесь, обладающая приятным хлебным вкусом. При тестировании ее предварительно нагревали до кипения, а потом пары поджигали. После завершения горения оставшийся объем должен был составлять половину от исходного. Это соответствовало стандартной 38 % смеси алкоголя плюс-минус несколько процентов.





В МИНИСТЕРСТВЕ ФИНАНСОВ

В 1850-е гг. в правительстве Российской империи началась работа по пересмотру питейной налоговой системы. В ходе разработки реформы нужно было определить способ взимания налога. По мнению Государственного совета, акциз должно было назначить «с ведра вина и разных водок по расчету на одну нормальную крепость». Но поскольку «обычное вино» в разных губерниях имело разную крепость, то «верный расчет» акциза с напитков возможен был только при определении содержания в них безводного спирта. Таким образом, введение акцизной формы питейного налога должно было опираться на строгую систему учета количества и качества спиртовой продукции. Но ее еще требовалось создать и укоренить вместо прежней, «ведерной», державшейся за счет невысокого уровня специальных знаний среди заводчиков и чиновников и отсутствия достаточного количества контрольно-измерительных приборов.

В 1863 г. при Министерстве финансов начинает работать Комитет для пересмотра Положения о питейном сборе, призванный решать проблемы, возникающие при введении акцизной налоговой системы. В Технический отдел комитета вошел и Д. И. Менделеев (Сборник сведений и материалов по ведомству Министерства финансов, 1865 г.). Каким же образом Менделеев, едва начавший преподавательскую деятельность и к тому же отсутствовавший в России в течение двух предыдущих лет, оказался привлеченным к столь важному государственному делу, как питейная налоговая реформа?

По возвращении зимой 1861 г. в Петербург из Гейдельберга, где Менделеев устроил собственную лабораторию и занимался исследованием явления капиллярности, он сразу приступил к поискам работы. Его место в университете оказалось занятым, найти в это время преподавательскую работу было трудно, и Менделеев взялся за работу литературную, в том числе за издание на русском языке известной и популярной в Европе книги «Технология по Вагнеру» (в русском варианте), вышедшей в Лейпциге в 1858 г. Идея перевода книги Р. Вагнера у Менделеева постепенно преобразилась в создание многотомной «Технической энци-

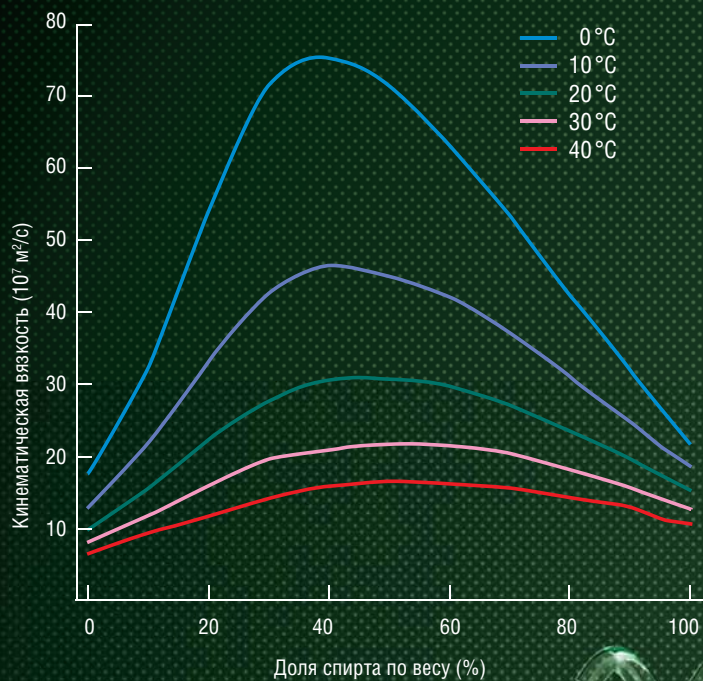
клопедии», а сам он стал редактором и автором отдельных статей. В этой работе – истоки многих его трудов и научных исследований, имевших большое прикладное значение, в том числе и для винокурной промышленности (третий выпуск «Технологии по Вагнеру» (СПб., 1862) был посвящен производству виноградного вина, пива и спирта). «Это издание служило мне поводом для изучения технической химии», – вспоминал спустя много лет и сам Менделеев (Архив Д. И. Менделеева, т. 1, 1951, с. 50).

В 1863 г. физико-математический факультет Петербургского университета ходатайствует о назначении его исполняющим должность экстраординарного профессора на кафедру технической химии. Министерство просвещения ходатайство отклонило, поскольку Менделеев не имел ученой степени по этому предмету и степени доктора наук. Однако, как сказано выше, его знания в области технической химии были востребованы в другом министерстве – финансов.

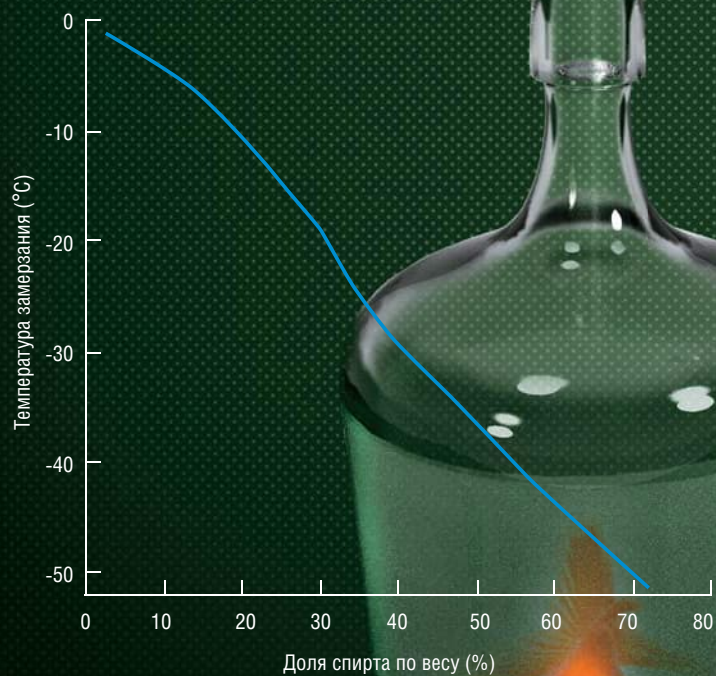
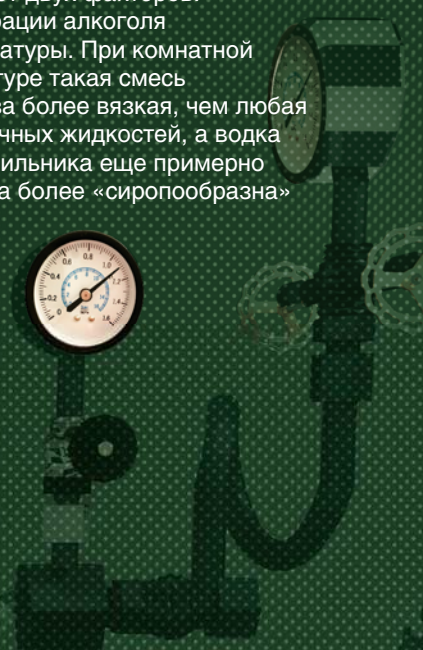
Одно из заданий министерства состояло в уточнении удельного веса «разных сортов вина и спирта». Весной и летом 1863 г. Менделеев провел опыты с растворами спирта, в следующем году сделал расчеты по полученным данным и в ноябре 1864 г. представил свою работу «Рассуждение о соединении спирта с водою» в физико-математический факультет Петербургского университета на соискание докторской степени. Во введении к диссертации Менделеев написал: «...рассмотрение совокупности ныне известных фактов, относящихся к неопределенным химическим соединениям, приводит меня к убеждению о том, что определенные химические соединения составляют только частный случай неопределенных химических соединений... Собрание материалов, нужных для решения вопроса о неопределенных соединениях, составляет задачу моих работ, которых первый пример и предлагаю в этом сочинении» (Менделеев, т. 4, с. 2). В 1865 г. он стал доктором наук и профессором университета.

Результаты проделанных Менделеевым опытов и расчетов очень скоро были использованы при корректировании спиртометрических таблиц в Голландии, Пруссии и Австрии. Спустя много лет знаменитый химик А. М. Бутлеров, говоря в Академии наук о научных заслугах Менделеева, подчеркнул «капитальное прикладное значение» его докторской диссертации (Доклад академика А. Бутлерова..., 1882, с. 101). Академик П. И. Вальден на Первом Менделеевском съезде по общей и прикладной химии так оценил работы ученого по растворам: «Практическое значение безусловно большое и прочное. Классические монографии Д. И. об удельных весах растворов представляют настоящий Standartwork, который действительно незаменим в лабораториях техники и промышленности, а равно в лаборатории ученого физика и химика» (Вальден, 1909, с. 72).

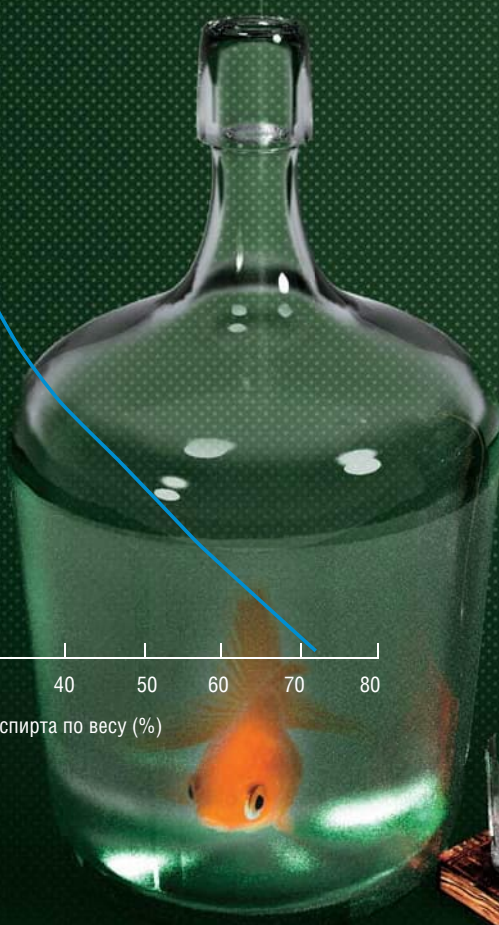
По: (Бондаренко, 1999)



Вязкость смеси спирта с водой зависит от двух факторов: концентрации алкоголя и температуры. При комнатной температуре такая смесь в три раза более вязкая, чем любая из первичных жидкостей, а водка из морозильника еще примерно в 2,5 раза более «сиропообразна»



Температура замерзания смеси спирта с водой зависит от соотношения компонентов. Спирт действует как антифриз, позволяя смеси оставаться жидкой даже при температурах намного ниже нуля – водка замерзнет только при -25 °C



Чиста как слеза

Что отличает водку от всех других крепких алкогольных напитков, таких как виски, ром, текила или шнапс, так это ее вкус, или, точнее, его отсутствие. До середины XIX в. водка представляла собой чистую или относительно чистую смесь с мягким хлебным вкусом, унаследованным от стадии дистилляции. Но в то время как другие крепкие напитки по-прежнему получают дистилляцией и потому сохраняют свои собственные специфические ароматы, водка – единственная из напитков – прошла революционную стадию химической технологии и теперь производится по-другому.

Процесс проходит четыре основных этапа: дистилляция (несколько раз), дополнительная ректификация (очистка), в результате которой получается смесь с содержанием спирта 90% или более, при этом все примеси отделяются. Затем следует разведение водой до 40% и дополнительная фильтрация через активированный уголь или другие виды абсорбентов. В результате концентрация простых эфиров, альдегидов, метилового спирта, фурфурола и комплексных масел – всех тех компонентов, которые составляют вкус и аромат и отличают, например, коньяк от виски, – уменьшается примерно до 0,01%. Это на два-три порядка меньше, чем в любом другом напитке.

Можно было ожидать, что в результате вкуса вообще не будет, но нет. На самом деле остается небольшой привкус, и различные конкурсы водок показывают, что действительно существуют различия, которые отражают качество исходного ректифицированного спирта, особенности воды и окончательной фильтрации. Таким образом, «плохая водка» может быть обнаружена, как говорится, прямо «на месте» только в том случае, если она имеет ярко выраженный вкус. Но все хорошие водки не имеют такого вкуса, весьма мягки и обладают «питкостью». Так что единственным реальным показателем их превосходного качества является «состояние на следующее утро».

На протяжении как минимум шести веков водка глубоко укоренилась в культуре России, Польши и скандинавских стран. В России хорошая вечеринка требует, по крайней мере, обязательного наличия хорошего повода, хорошей компании, хорошей еды и хорошей водки. Считается, что соблюдение этих условий противодействуют алкоголизму. Трудно сказать, насколько они эффективны, но, к примеру, тосты в России почти обязательны, причем три наиболее распространенных – «за повод» (причина собрания), «за здоровье!» и «за дам!». Также принято считать, что оптимальный размер компании, способной вести дискуссию за столом, варьирует «между числом граций и числом муз» (т. е. от трех до девяти согласно греческой мифологии).



Русская национальная диета и водка просто идеально подходят друг другу, что не мудрено после столетий параллельного развития. Правильная пища включает в себя соленые (не маринованные) огурцы, грибы и помидоры, икру (черную и красную), соленую и копченую рыбу (например, осетрину, лосося и особенно сельдь), сало, пироги, горячие супы, пельмени, жаркое из говядины или свинины, русские тонкие блины, простые или фаршированные и т. д. Желаящие почерпнуть дополнительные детали могут обратиться к классике. Например, к роману Л. Толстого «Анна Каренина» (к части первой, где Стива ведет Левина на обед в ресторан), к рассказу Чехова «Закуска» или к описанию обеда в трактире Тестова в произведении В. Гиляровского «Москва и москвичи». Делать это лучше за уже накрытым столом

ДОКАЗАНО: ВОДКА В СТОПКЕ ВЫДЫХАЕТСЯ

Есть легенда, что оставленная на столе водка в стопке потеряет вес (от испарения), но не крепость. Этот миф кочует не только в русскоговорящей среде, но и выплеснулся в Америку: например, его повторили в газете *Boston Globe* (от 22 ноября 2010 г.), где с большим уважением описали разные необычные свойства водки. Иногда это «открытие» также приписывают Менделееву – видимо, в знак уважения. Но такого свойства у водки на самом деле нет. Проведя простые домашние измерения с оптическим спиртометром, мы обнаружили, что после примерно двух дней стояния при комнатной температуре крепость водки в рюмке падает с 40 до 25%.

Правда, и тут есть место для научного прорыва. Исследовательская группа нобелевского лауреата А. Гейма из Университета Манчестера создала мембрану из нескольких слоев оксида графена (Nair *et al.*, 2012). Когда ученые запечатали такой мембраной металлический контейнер, они обнаружили удивительный эффект. В контейнере могли без проблем удерживаться разные газы и жидкости, начиная с простого воздуха. Тонкая пленка останавливала даже гелий, который умеет просачиваться через самые разные материалы. Но вода, помещенная в контейнер, улетучивалась очень быстро – она проходила сквозь многослойную графеновую мембрану в 10 млрд раз быстрее, чем гелий. Ради шутки физики запечатали мембраной бутылку водки и обнаружили, что крепость напитка вскоре сильно выросла за счет испарения воды, поскольку спирт через эту мембрану пройти не мог

Авторы, Владимир Шильцев и его дочь Елизавета, экспериментальным путем проверяют утверждение, согласно которому водка в стопке с течением времени не теряет крепость (внизу)

Елизавета Владимировна Шильцева – студентка 2-го курса биологического факультета Иллинойского университета в г. Урбана-Шампейн (США)



Водка, являясь самым чистым из всех алкогольных напитков, вызывает наименьшее похмелье, которое обычно следует за потреблением ее в объеме от 150 до 500 мл (примерно от 50 до 200 г чистого алкоголя). Биологические эффекты индивидуальны и широко варьируют в зависимости от веса тела, пола, возраста и предыдущего опыта. Конечно, большинство последствий отрицательные – алкоголь вреден для здоровья. В любом случае водка, по-видимому, оказывает наименьшее негативное влияние на мыслительные способности. Об этом свидетельствует и пример многих великих русских математиков прошлого и настоящего, многие из которых предпочитали водку другим алкогольным напиткам



Vodka	Spirt	Водка	Спирт
1300	200	200/1000	200
1500	200	200/1000	200
1700	200	200/1000	200
1900	200	200/1000	200
2100	200	200/1000	200
2300	200	200/1000	200
2500	200	200/1000	200
2700	200	200/1000	200
2900	200	200/1000	200
3100	200	200/1000	200
3300	200	200/1000	200
3500	200	200/1000	200
3700	200	200/1000	200
3900	200	200/1000	200
4100	200	200/1000	200
4300	200	200/1000	200
4500	200	200/1000	200
4700	200	200/1000	200
4900	200	200/1000	200
5100	200	200/1000	200
5300	200	200/1000	200
5500	200	200/1000	200
5700	200	200/1000	200
5900	200	200/1000	200
6100	200	200/1000	200
6300	200	200/1000	200
6500	200	200/1000	200
6700	200	200/1000	200
6900	200	200/1000	200
7100	200	200/1000	200
7300	200	200/1000	200
7500	200	200/1000	200
7700	200	200/1000	200
7900	200	200/1000	200
8100	200	200/1000	200
8300	200	200/1000	200
8500	200	200/1000	200
8700	200	200/1000	200
8900	200	200/1000	200
9100	200	200/1000	200
9300	200	200/1000	200
9500	200	200/1000	200
9700	200	200/1000	200
9900	200	200/1000	200



Д. И. Менделеев в своем кабинете в Главной палате мер и весов (Санкт-Петербург). Фото Ф. И. Блюмбаха. 1900-е гг. Музей-архив Д. И. Менделеева СПбГУ

Водку полагаются пить холодной и залпом, одним глотком. Учитывая высокую концентрацию алкоголя, типичный объем разового «залпа» варьирует от 50 до 100 г. Соответственно, традиционные формы водочных рюмок (лафитников, стопок) таковы, что позволяют выпить содержимое «разом», поэтому имеют широкую верхнюю часть и широкое или утяжеленное дно.

Чтобы получать удовольствие, а не проблемы, с водкой, как и с огнем, нужно обращаться должным образом. И помнить, что у водки есть не только долгая история и принадлежность к нашему культурному наследию, но и вполне предсказуемые последствия, как приятные и неприятные. Сам Менделеев,

у которого один из старших братьев злоупотреблял алкоголем, водку не пил, предпочитая хорошее красное вино. И с экономической точки зрения особых надежд на нее как на источник казенного дохода не возлагал – в отличие от производства и продажи за границу качественного, хорошо очищенного этилового спирта (Бондаренко, 1999).

«Неужели, в самом деле, положение наше таково, – писал он в 1883 г., – что в кабаке, казенном или частном, должно видеть спасение для экономического быта народа, т. е. России, и в водке, да в способах ее потребления искать исхода для улучшения современного состояния дел народных и государственных»*.

* РГИА. Ф. 575. Оп. 2. Д. 1229, 485 об.; *цит. по:* (Бондаренко, 1999).

МАГИЧЕСКИЕ СОРОК

С введением акцизной системы, при которой величина налога прямо зависела от содержания спирта в напитках, крепость их стала жестко регламентироваться. Так, с 1863 г. простое хлебное вино (водка) должно было содержать не менее 38°, а немного позже, с 1868 г., не ниже 40° по спиртомеру Траллеса. Крепость в 38° – это узаконенная фактическая крепость полугара. Но откуда появилась цифра сорок?

Анализ сведений, запрошенных Министерством финансов от губернских акцизных управлений, показал, что не только в великороссийских губерниях, но и в западных и малороссийских, где «народ привык издавна к употреблению вина высшей крепости», напитки на самом деле продаются гораздо меньшей крепости, и нередко сдабриваются вредными примесями для придания им мнимой крепости и вкуса» [50, л. 2, 3]. В результате народ платил больше, чем стоил продукт, казна получала меньше, чем могла бы, а виноторговцы имели колоссальные прибыли от продажи некачественного вина. Поэтому с целью увеличения казенных доходов и сохранения народного здоровья министр предлагал сохранить обязательную крепость продажного вина в 38° по Траллесу и даже повысить ее на два градуса для мест оптовой продажи и хранения вина, т. к. при хранении и транспортировке вино утрачивает часть своей крепости. Так появилась новая редакция статьи об обязательной крепости Устава о питейных сборах. В дальнейших распоряжениях по акцизному ведомству, а также в новом монопольном уставе крепость продажного вина уже не опускалась ниже 40° по Траллесу, и даже полугар со временем «подтянулся» к этой цифре. Так, например, в статье «Винокурение», написанной для Энциклопедического словаря Брокгауза и Ефрона в 1892 г., Менделеев писал: «Русские продажные сделки ведутся на "полугар", или на число ведер водки, содержащей 40 объемных процентов безводного спирта, потому что продажная водка по узаконениям России должна содержать не менее 40 % безводного спирта [9, т. 16, с. 408; 52, т. 6, с. 486].

Кстати, слова «не ниже 40°» отнюдь не означают ровно сорок. А в Технической энциклопедии, изданной в начале нынешнего века, определение водки практически не отличается от домонопольного: «Водка, напиток с различным содержанием спирта (25–65 объемных процентов), получаемый перегонкой сбродивших жидкостей без всяких примесей или с небольшой прибавкой эфирных масел, сахара или красящих веществ, иногда с прибавлением воды [53, с. 315].

И понадобились еще годы и годы, чтобы число «40» и слово «водка» соединились в нерушимом союзе. Традиция оказалась весьма устойчивой, наша водка так и осталась 40-градусной и, что самое удивительное, остается таковой до сих пор. Спиртометрическая реформа конца 1920-х гг., основанная на менделеевских данных по удельным весам спиртоводных растворов разной концентрации, никак не повлияла на это магическое число. А ведь между градусами Траллеса и Менделеева имеется существенная разница: в основе спиртометрических таблиц Траллеса был спирт, содержащий, как показал Менделеев, всего 88,55 % безводного. Так что 40° по Траллесу будут соответствовать чуть больше 33° по Менделееву.

По: (Бондаренко, 1999)

Литература

Бондаренко Л. Б. Из истории русской спиртометрии // Вопросы истории естествознания и техники. 1999. № 2.

Дмитриев И. С. Герой мифов и легенд // Природа. 2009. № 1. С. 110–116.

Михайлов О. В. Легенды и были о Менделееве, русской водке и сверхкритических флюидах // Вестник Российской академии наук. 2013. Т. 83. № 4. С. 381–384.

Похлебкин В. В. История водки (IX–XX вв.). М.: Интер-Версо, 1991.

Родионов Б. В. История русской водки от полугара до наших дней. М.: ЭКСМО, 2011.

Сажин В. Б., Панов А. Ю. Национально-культурные и экономические аспекты бражничества в России до и после диссертации Д. И. Менделеева «О соединении спирта с водой» // Успехи в химии и химической технологии. 2007. Т. XXI. № 5(73). С. 95–101.

Элерт А. Х. Русские сибиряки и алкоголь. По материалам Второй Камчатской экспедиции // НАУКА из первых рук. 2006. Т. 12. № 6. С. 64–83.

Авторы и редакция благодарят д. х. н. И. С. Дмитриева, директора Музея-архива Д. И. Менделеева СПбГУ, за помощь в подготовке дополнительного и иллюстративного материалов к статье



СТРОМБОЛИ — ВУЛКАН С ГОРЯЧИМ СИЦИЛИЙСКИМ ХАРАКТЕРОМ



Фото Б. Бенке

Ключевые слова: вулкан Стромболи, извержение, сейсмическая томография, магматические каналы.

Key words: Stromboli volcano, eruption, seismic tomography, magma conduits

Вид со склона Стромболи на прибрежный городок у подножия вулкана (справа вверху)



КУЛАКОВ Иван Юрьевич – член-корреспондент РАН, доктор геолого-минералогических наук, заместитель директора по научной работе и заведующий лабораторией сейсмической томографии Института нефтегазовой геологии и геофизики им. А. А. Трофимука СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 200 научных работ



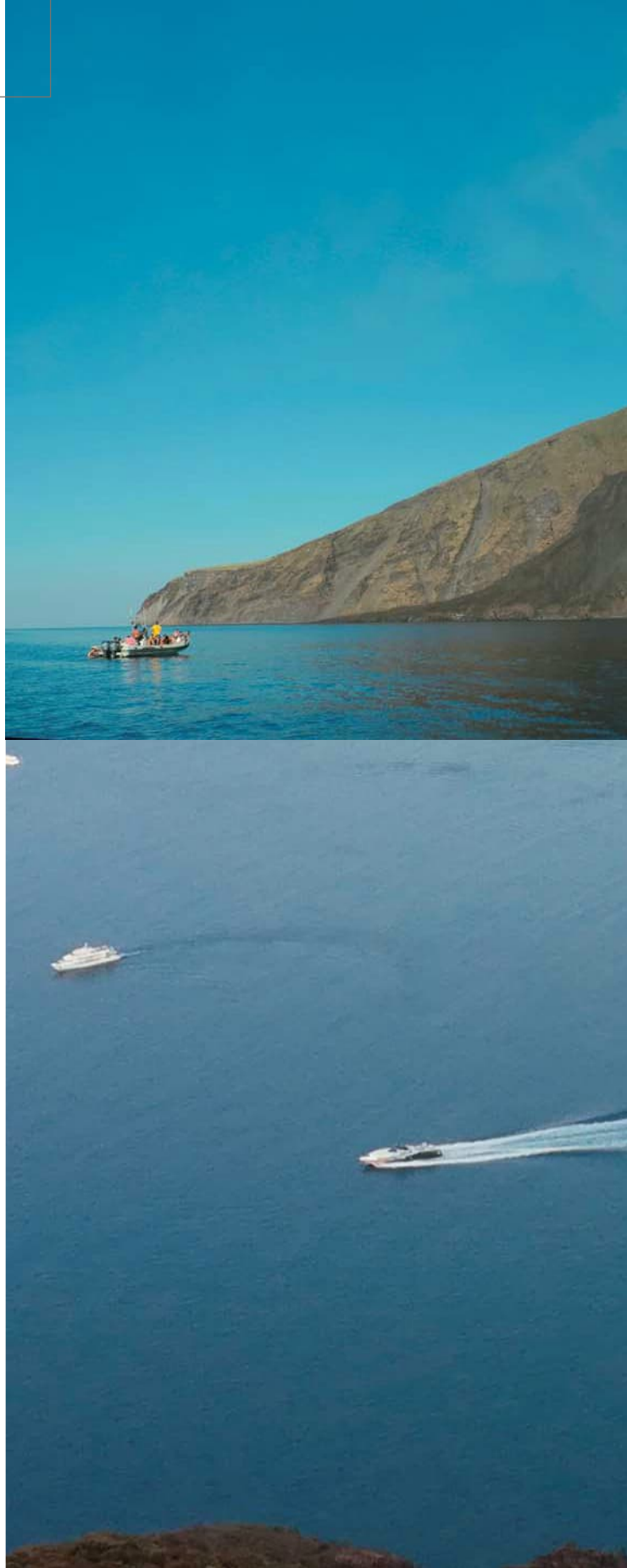
СКАРФИ Лючиано – научный сотрудник филиала Национального института геофизики и вулканологии (INGV) (Катания, Сицилия, Италия). Занимается тектоническими исследованиями в центральной части Средиземноморья с использованием данных сейсмологии. Автор и соавтор более 90 научных работ

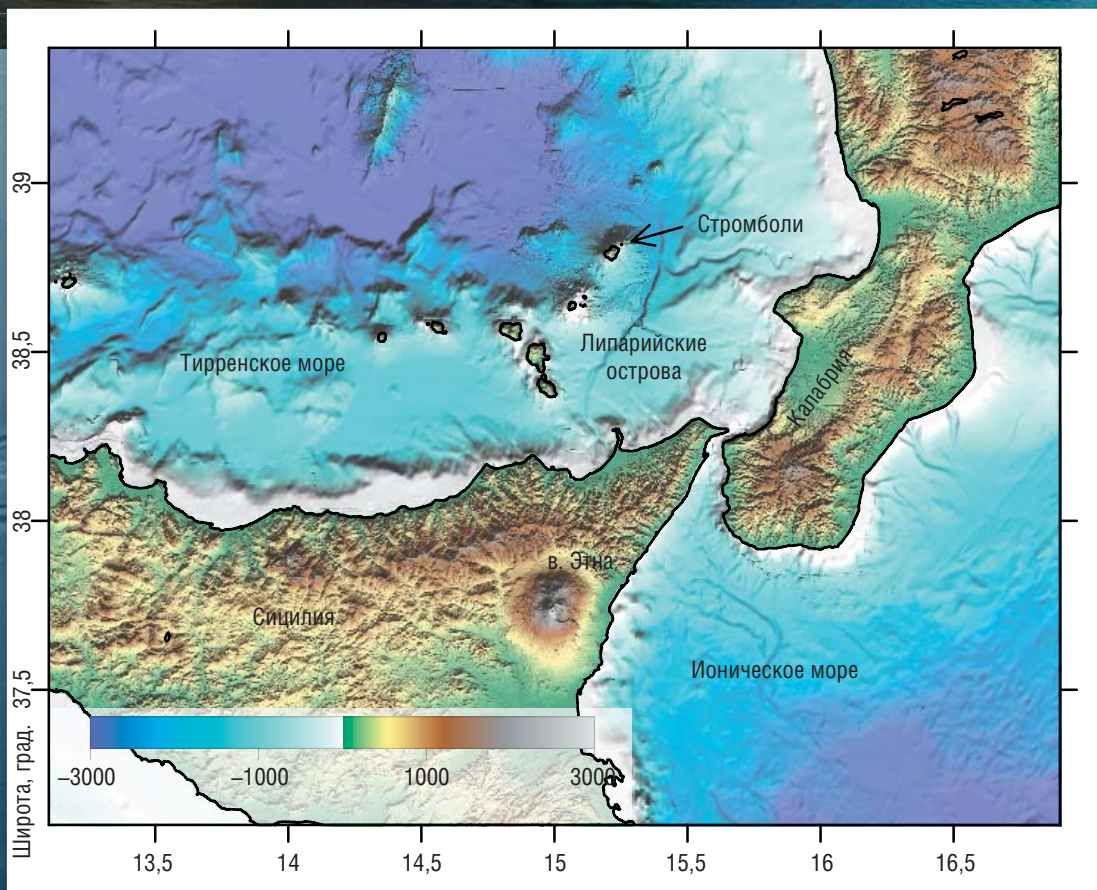
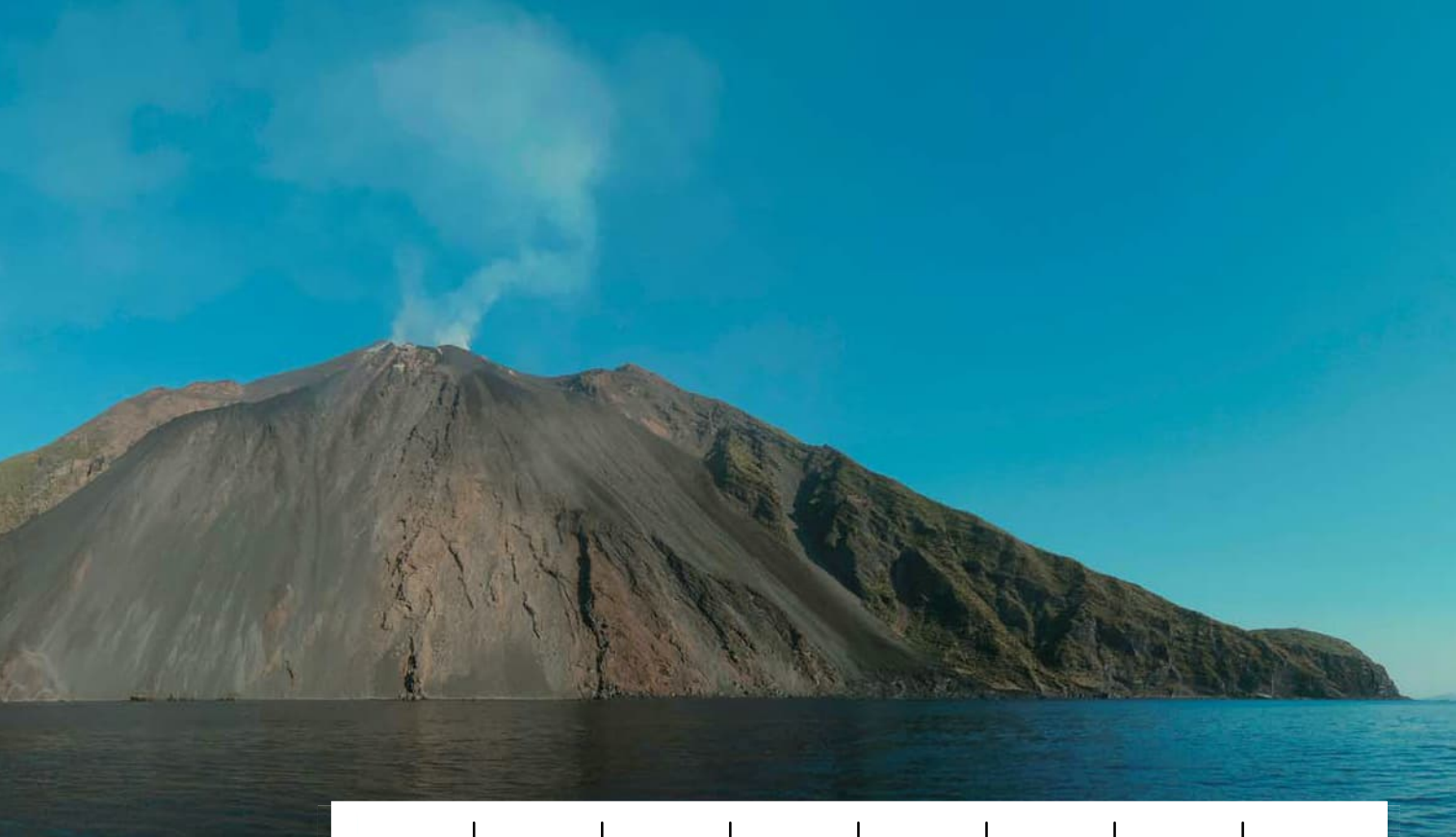
Стромболи – это маленький вулканический остров, расположенный в Средиземном море недалеко от берегов Сицилии. Его диаметр составляет всего около 4 км, при этом сам вулкан возвышается над уровнем моря почти на километр. Но на самом деле этот вулкан намного больше, так как основная его часть скрыта под водой: высота вулкана над средней поверхностью морского дна достигает 3 км. Стромболи – один из самых активных вулканов в мире: он извергается, практически в непрерывном режиме, уже на протяжении тысячелетий

Природным феноменом Стромболи восхищались еще древние греки. И использовали огненные факелы постоянных извержений в качестве своеобразного маяка для навигации в море. В наши дни остров Стромболи – это любимое место отдыха туристов, где традиционный пляжный отдых можно совместить с увлекательными походами на вершину активного вулкана. Ежедневно туда устремляются сотни туристов, и вулкан гарантированно устраивает для них незабываемые шоу из фонтанов лавы, вырывающихся сразу из нескольких жерл в кратере.

Знойным днем 3 июля 2019 г. сотни туристов готовились к вечернему восхождению на гору. Внезапно остров сотряс мощный взрыв, ознаменовавший начало извержения – одного из наиболее сильных за последние десятилетия. За несколько десятков минут огромная туча пепла затянула все небо, повергнув людей в панику. К счастью, вулкан оказался не слишком «кровожадным»: жертвой извержения стал лишь один турист, который «дикарем», в одиночку пробрался к вершине. Случись извержение на пару часов позже, когда к кратеру по вечерней прохладе устремились бы многочисленные туристические группы, число пострадавших было бы намного больше.

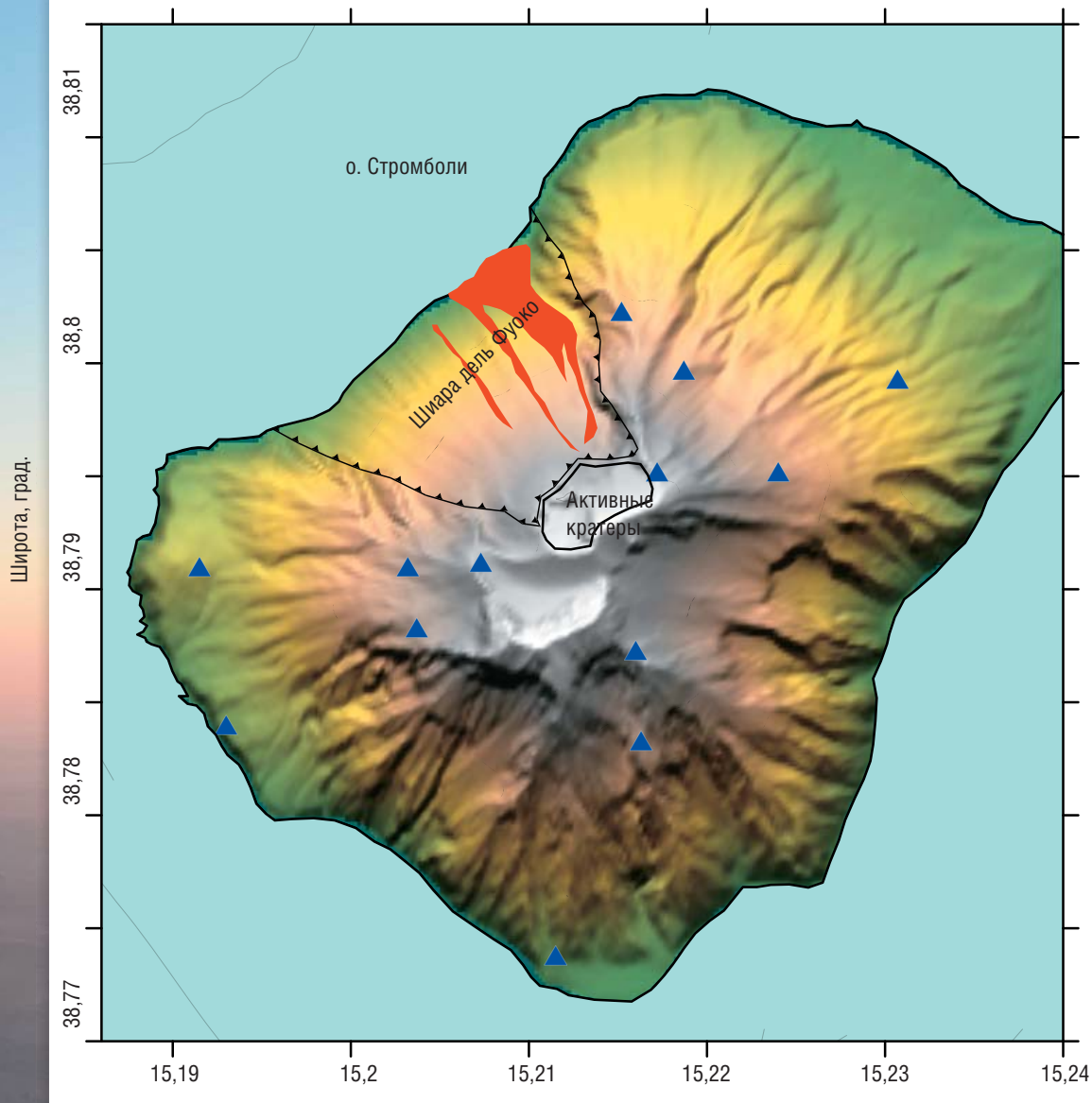
Кстати, это не первый случай, когда вулкан пугает, не принося значительного вреда. Так, 30 декабря 2002 г. извержение вызвало крупный оползень на одном из склонов, что привело к образованию гигантской волны высотой 10 м, которая уничтожила все прибрежные строения в городке на противоположном





Остров Стромболи
расположен в Тирренском
море. Фото Б. Бенке

Особую опасность представляет склон Шиара дель Фуоко на юго-западной части острова, куда летят вулканические бомбы и происходят прорывы лавовых потоков. Склон очень неустойчив, что приводит к высокому риску больших оползней



Широта, град.

На карте о. Стромболи указаны сейсмические станции (синие треугольники) и лавовые потоки извержения 2007 г. (красным цветом)

краю острова. К счастью, в этот момент там находились только местные жители, дома которых построены на некотором возвышении, поэтому никто серьезно не пострадал. Но если бы такое извержение случилось в разгар туристического сезона, человеческих жертв было бы не миновать.

Новосибирский ученый и автор настоящей статьи оказался на Стромболи за неделю до последнего извержения. Вместе с коллегой, доктором Лючиано Скарфи из института INGV (г. Катания, Сицилия), он занимался изучением строения этого вулкана методом сейсмической томографии и особенностей работы магматической системы под ним.



Заглянуть внутрь вулкана

Стромболи – один из немногих вулканов на Земле, который извергается практически непрерывно. Большую часть времени из нескольких кратеров возле вершины, с частотой от 5 до 15 раз в час, вырываются фонтаны лавы, высота которых может достигать до 300 м. Эти извержения не представляют почти никакой опасности для населения острова, но служат прекрасным аттракционом для множества туристов.

Вместе с тем, время от времени, с периодичностью нескольких лет, на Стромболи происходят крупные извержения, сопровождающиеся излияниями лавы и оползнями, и гораздо реже – мощными взрывами, как это случилось при последнем извержении. И вот такие извержения могут представлять серьезную опасность как для населения острова, так и для прибрежных районов континентальной Италии и Сицилии.

Особые опасения вызывает склон на юго-западной части острова, называемый Шиара дель Фуоко. Именно туда летят вулканические бомбы извержений, именно там происходят прорывы лавовых потоков. В результате склон представляет собой крутую осыпь из шлака и камней, переслоенную застывшими потоками лавы. Все это делает его очень неустойчивым и увеличивает риск возникновения крупных оползней, аналогичных тому, который произошел в 2002 г. и привел к образованию гигантской волны.

Несмотря на постоянную «долгоиграющую» вулканическую деятельность, сейсмическая активность под островом почти не наблюдается, что для такого типа вулканов очень нетипично. Однако еще до начала инструментальных наблюдений, по свидетельству местных жителей, на Стромболи


На о. Стромболи туристы совмещают традиционный пляжный отдых с походами на вершину активного вулкана

Стромболи извергается практически непрерывно. Большую часть времени из нескольких кратеров возле вершины, с частотой от 5 до 15 раз в час, вырываются фонтаны лавы, высота которых может достигать до 300 м





Каждый вечер сотни туристов устремляются к вершине Стромболи, чтобы полюбоваться незабываемым шоу из фонтанов лавы, вырывающихся из кратера вулкана

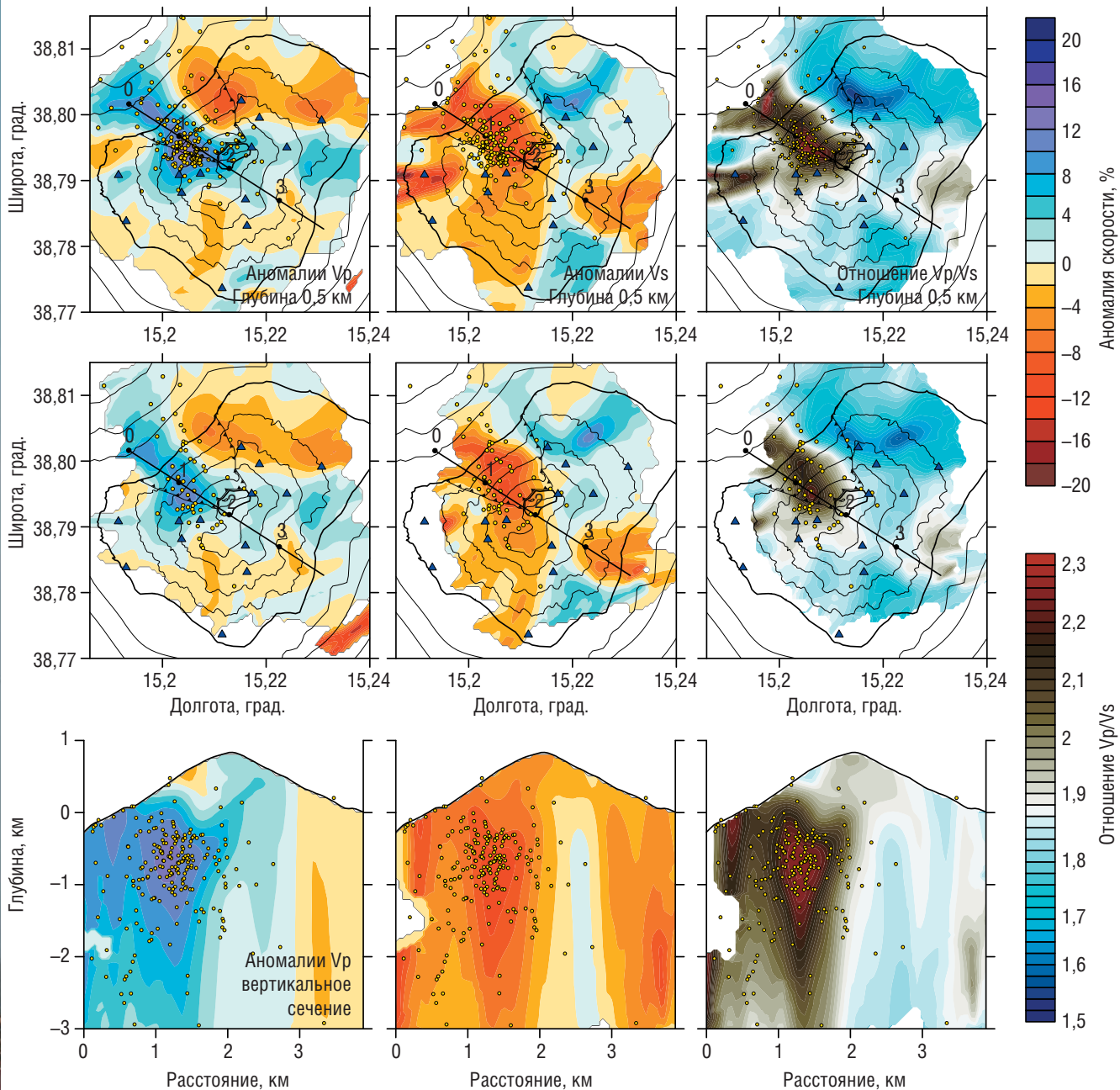


Как известно, при каждом землетрясении генерируются сейсмические волны, которые при прохождении через земные недра «накапливают» информацию об их строении. Эту информацию можно расшифровать и на ее основе построить трехмерное распределение сейсмических скоростей с помощью метода *сейсмической томографии*. Один из авторов этой статьи, И. Ю. Кулаков, разработал собственный алгоритм томографии, названный *LOTOS* (Koulakov, 2009). Этот алгоритм сейчас активно используется многими отечественными и зарубежными специалистами для изучения различных геологических структур. Излюбленными объектами для самого Кулакова являются вулканы, для которых характерны высокая изменчивость сейсмических свойств, в том числе и во времени. Именно этот инструмент был применен при изучении системы питания вулкана Стромболи

происходили достаточно мощные землетрясения, предвосхищавшие крупные извержения.

Месяцы активной сейсмической подготовки предшествовали и одному из крупнейших недавних извержений, которое произошло в начале 2007 г. (Patane *et al.*, 2007). Первые излияния лавы из вершинных кратеров были зафиксированы 27 февраля. После этого на склоне Шиара дель Фуоко образовалась трещина, из которой на высотах 400 и 600 м над уровнем моря начали изливаться два мощных лавовых потока. 9 марта открылась еще одна трещина на высоте 500 м, породившая третий лавовый поток, а спустя шесть дней в районе кратера произошел мощный взрыв. Далее извержение пошло на спад и к 2 апреля полностью прекратилось.

В период, предшествовавший извержению, на острове работало достаточно много сейсмических станций, которые зарегистрировали сотни землетрясений (Scarfi *et al.*, 2010). Эта информация была использована для построения так называемой *томографической модели* вулкана.



Томографическая модель вулкана Стромболи. Значения аномалий V_p , V_s и отношения V_p/V_s даны на двух горизонтальных сечениях и одном вертикальном профиле. Проекции землетрясений на сечения отмечены желтыми точками. Рельеф показан изолиниями через 200 м

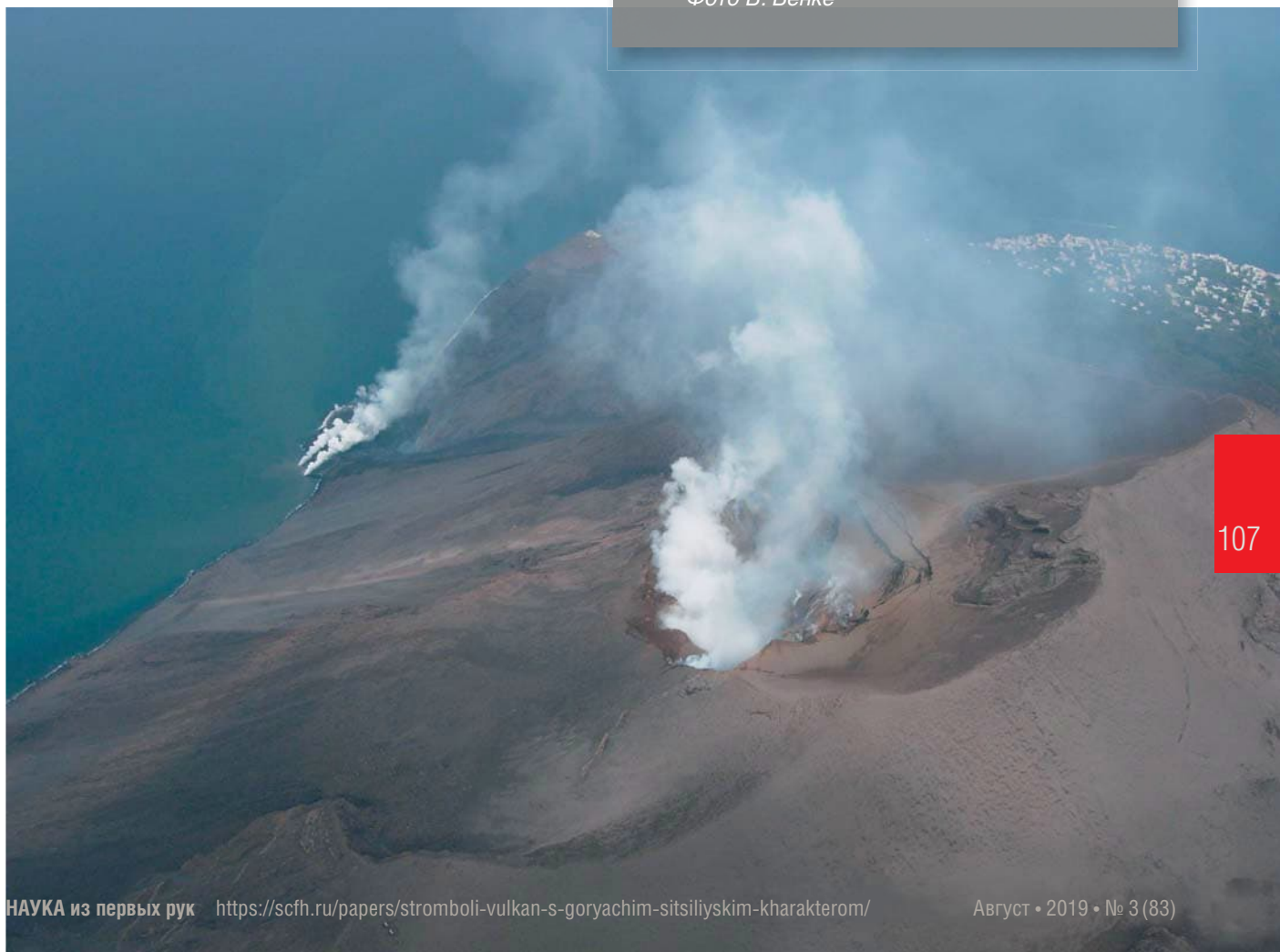
В сейсмической томографии очень важно использовать два типа сейсмических волн: *продольные* и *поперечные*. Эти волны распространяются в среде с разными скоростями и несут информацию о различных характеристиках горных пород. Так, скорости продольных волн (V_p) наиболее чувствительны к составу породы. Поэтому в местах, куда внедряется магма, пришедшая с больших глубин, скорости V_p , как правило, повышенные. Скорости же поперечных волн (V_s) наиболее «чувствительны» к наличию жидкости, в случае вулканов представленной либо расплавленной магмой, либо магматическими флюидами. Их наличие приводит к понижению V_s . Наиболее информативным сейсмическим параметром при изучении магматических систем является отношение скоростей продольных и поперечных волн (V_p/V_s). В большинстве случаев активные магматические очаги ассоциируются с повышенными значениями этого показателя, что позволяет определять их конфигурацию в трехмерном пространстве.

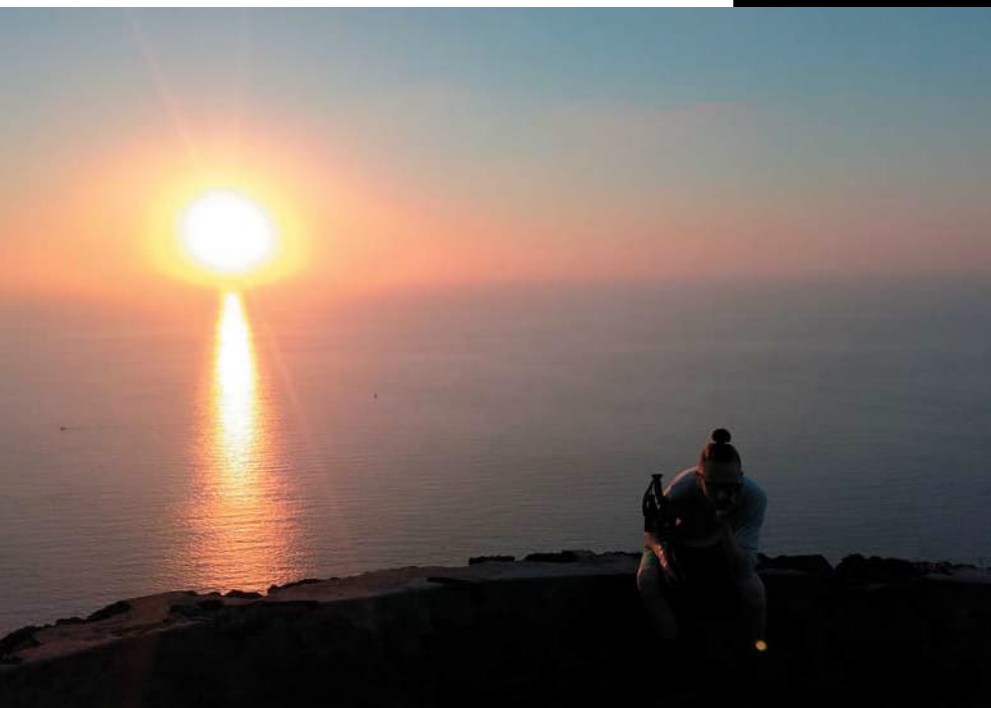
В этом смысле вулкан Стромболи не стал исключением. Под юго-западной частью горы в районе склона Шира дель Фуоко, где происходят наиболее интенсивные

извержения, была обнаружена резко контрастная аномалия с беспрецедентно высоким отношением V_p/V_s , достигающим до 2,3. Такой показатель маркирует внедрение внутрь вулкана глубинной базальтовой частично расплавленной магмы. На томографической модели видно, что это магматическое тело примыкает как раз к тому месту на склоне вулкана, где в марте 2007 г. образовались трещины и начали извергаться лавовые потоки.

Нужно отметить, что практически все землетрясения, предшествовавшие этому извержению, были локализованы внутри аномалии, маркирующей магматическое тело. Это не стало сюрпризом, поскольку аналогичные «рои землетрясений» наблюдаются в магматических очагах и других вулканов. При этом закономерно возникает вопрос: если магматическая камера состоит из горячих, частично расплавленных пород, то как там происходят землетрясения, представляющие собой разрывы хрупких пород? Есть ли объяснение этому противоречию?

Извержение Стромболи в марте 2007 г.
Фото Б. Бенке



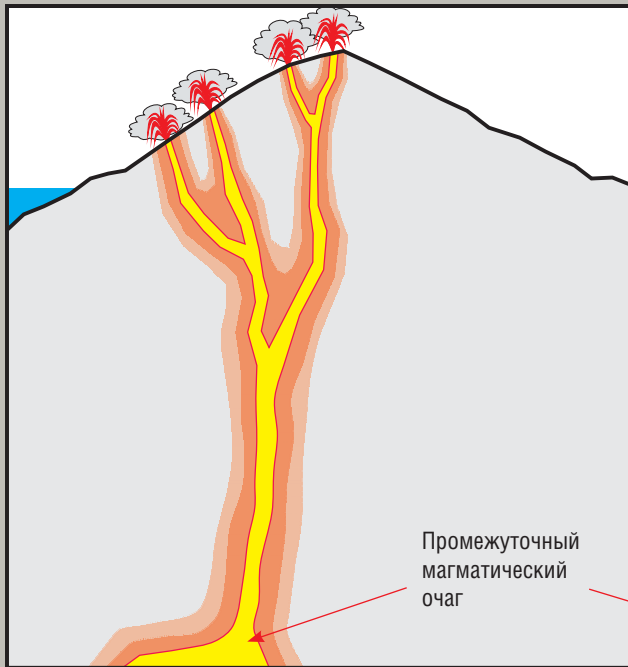


Как отмечено выше, в случае Стромболи большую часть времени под вулканом никакой сейсмичности не наблюдается, несмотря на постоянную вулканическую активность. Это может говорить о том, что под вулканом сформирована достаточно эффективная система каналов, беспрепятственно доставляющих расплавленную магму из глубинных источников к поверхности. Большую часть времени эти «трубы» успешно справляются с поступающим притоком магматического материала. Однако со временем стенки каналов нагреваются и превращаются в вязкую, липкую субстанцию. И стоит давлению магмы в какой-то момент уменьшиться, эти каналы сжимаются и склеиваются под действием литостатического давления.

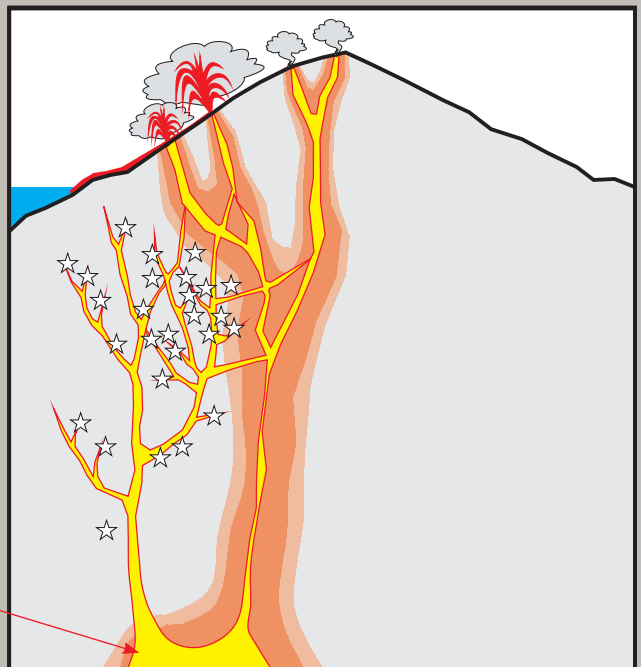
Надо отметить, что процесс этот односторонний: склеившиеся стенки канала уже невозможно «расклеить», даже если давление поступающей снизу магмы вновь вырастет. Как это ни парадоксально звучит, но жидкости гораздо сложнее пройти через мягкий пластичный материал, чем через прочные и при этом хрупкие породы, где достаточно легко образуются трещины гидроразрыва. В результате магма ищет (и находит!) низкотемпературные участки на некотором удалении от разогретого активного канала, где породы ведут себя хрупким образом. Там образуется новая система трещин, что сопровождается характерной сейсмичностью, которую



Хотя Стромболи извергается почти непрерывно, крупные извержения с мощными излияниями лавы и оползнями случаются с периодичностью в несколько лет



Обычная стромболианская активность:
магма в канале разогревает окружающие породы



Извержение: образование нового канала
в холодных хрупких породах

Схематическое изображение сценария образования нового магматического канала на Стромболи. Показаны активные магматические каналы (желтым цветом) и области разогрева (красным). Звездами отмечены землетрясения, вызванные гидроразрывом при раскрытии новых каналов



можно регистрировать на поверхности с помощью сейсмостанций.

В конце концов трещины объединяются в новый единый канал, который заменяет старый. Естественно, сразу же после образования нового канала, когда давление магмы еще аномально высокое, происходит крупное извержение, выражающееся в излиянии лавовых потоков, либо в мощных взрывах. После образования нового канала старая система постепенно остывает. Спустя некоторое время породы и там могут вновь стать хрупкими, что делает возможным в дальнейшем возвращение питающей системы на старое место.

Как показывает геологическое изучение *батолитов* – древних магматических камер, оказавшихся на поверхности, они имеют достаточно сложную структуру, пронизаны каналами и резервуарами сложной формы. В томографической же модели область питания вулкана представлена как единое тело. Сейсмическая томография имеет ограниченное разрешение и не позволяет разделить холодные и горячие области в магматическом очаге, поэтому представляет интегральные характеристики пород, осредненные в большом объеме.

Вместе с тем новые результаты впервые позволили определить границы магматического очага, что является важным шагом для понимания сценариев активности вулкана Стромболи. Предложенный механизм реализации землетрясений внутри очага может оказаться универсальным и применимым для объяснения аналогичных процессов на других вулканах мира.

В публикации использованы
фото И. Кулакова





Склон Шиара дель Фуоко во время извержения Стромболи. Март 2007 г.
Фото Ф. Чианчитто

Литература

Koulakov I. LOTOS code for local earthquake tomographic inversion. Benchmarks for testing tomographic algorithms // *Bull. Seismol. Soc. Am.* 2009. V. 99 (1). P. 194–214.

Patanè D., Mattia M., Di Grazia G., et al. Insights into the dynamic processes of the 2007 Stromboli eruption and possible meteorological influences on the magmatic system // *Geophys. Res. Lett.* 2007. V. 34. N. 22. doi:10.1029/2007GL031730.

Scarfi L., Zuccarello L., and Patanè D. Magma dynamics of 2007 Stromboli effusive eruption as revealed by high precision location of seismic events // *Journal of Volcanology and Geothermal Research.* 2010. V. 198(3–4). P. 405–415.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-55-52003

БРЮШНОЙ ТИФ — ЗЛОВЕЩИЙ СПУТНИК

ЧЕЛОВЕЧЕСТВА



Ключевые слова: история науки, брюшной тиф, *Salmonella typhi*, эпидемии, антибиотики, вакцины.
Key words: history of science, typhoid fever, *Salmonella typhi*, antibiotics, vaccines

A MONSTER SOUP commonly called THAMES WATER, being a collection of all the various sorts of Monsters, Hydras, and Gorgons, which are to be found in the River of Thames.

КАРАНТИН



«Рекомендуются следующие прививки...» – такое упоминание мелким шрифтом вы можете встретить в путеводителе, собираясь в отпуск в экзотическую страну. Пробежав взглядом список рекомендаций, взгляд упрется в слова – «брюшной тиф». Зачем вам прививки от забытой болезни, которой не болел никто из ваших знакомых? Ошибка будет в самом вопросе. С чего вы взяли, что брюшного тифа нет среди нас? И сегодня от этой болезни умирают люди. Брюшной тиф был, есть и будет угрозой, которая ждет своего часа и возможности. Корни его истории уходят в далекое прошлое нашего вида, и она не закончилась с приходом таких благ цивилизации, как гигиена и антибиотики, но обрела новое будущее

Брюшной тиф вызывается бактериями из рода *Salmonella*. И сальмонеллы, и их родственники *эшерихии*, к которым принадлежит широко известная *кишечная палочка*, населяют большинство кишечника на планете. Вот только *E. coli* и ее собратья по большей части полезные симбионты, помогающие переваривать пищу. А род сальмонелл занимается противоположным, выкашивая целые популяции видов. И человек не является исключением.

Классификация современных сальмонелл основана на изучении их антигенной структуры и очень сложна, но с точки зрения заразности медиков интересуют две самостоятельные формы (вида): *S. enterica* и *S. bongorica*. Это близнецы с разной специализацией: первый вредит теплокровным, второй – холоднокровным рептилиям и рыбам (Fookes *et al.*, 2011). Учитывая возраст разделения от общих предков (около 100 млн лет назад), не исключено, что где-то в меловом периоде самые устрашающие ящеры могли страдать от самой устрашающей диареи, вызванной доисторическим сальмонеллезом.

Среди *S. enterica* мы обнаружим 2,5 тыс. серотипов или разновидностей, специализирующихся на видовом разнообразии нашей планеты. Большинство из них, попав в наш организм, вызывает похожие последствия и симптомы, объединенные под общим названием страшного заболевания – брюшной тиф.

«Суп из монстров, обычно называемый водой Темзы». Гравюра У. Хита, 1828 г.
© CC-BY-4.0; Wellcome Library, London

irect representation of that precious stuff doled out to us / / /

В глубинах античности

Античность относительно бедна на описания заболеваний, но это не из-за нежелания или ненаучности подхода древних, а из-за схожести симптомов и невозможности разделить патологии. Да и кто будет подробно описывать единичные случаи болезни, когда речь идет о бедном гражданине Спарты, а не о личности масштаба и размаха Цезаря.

К счастью для ученых, тиф не выбирает жертв, исходя из их значимости. Так, непрерывную, казалось бы, череду завоеваний Александра Великого прервала, по-видимому, или сальмонелла, или малярийный плазмодий (Cunha, 2004). Болезнь длилась с 29 мая по 10 июня 323 г. до н.э., а дело происходило в Вавилоне, где наиболее вероятными инфекционными болезнями в то время были малярия и тиф. Но дальше в диагнозе Александра все непросто.

Первые системные описания симптомов брюшного тифа дал знаменитый Гиппократ: основными из них являются лихорадка, нарушения сознания, вздутие живота, бледно-розовая сыпь и, конечно же, диарея (Khosla, 2008). В случае Александра у нас есть лишь несколько симптомов: холодный пот, лихорадка, слабость и бред в последние дни жизни.

Но до появления медицинских термометров в первой половине XVIII в. понятие лихорадка была оценочной характеристикой, записанной со слов свидетелей. И Гиппократ, и Арриан, и Плутарх использовали слово «лихорадка» в самом разном контексте. Достаточно принять, что в описании была сделана небольшая неточность (например, не указана периодичность подъема температуры), и мы будем вынуждены оставить только малярию. Но на основе описанных симптомов ученые все же склоняются к тифу (Emmeluth, 2004).

Когда заболел основатель Римской империи Гай Октавиан Август, у нас осталось описание тяжелой лихорадки без озноба или пауз, слабости и болей в животе. В 23 г. до н.э. ко двору заболевшего Августа вызвали Антония Муса, врача для богатых, прописывавшего болезным вельможам ароматические масла и прогулки на свежем воздухе. Антоний рекомендовал холодные ванны, компрессы и обильное питье. И через пару недель императору действительно стало легче (Prioreschi, 1998).

Чума Афин

Самым ярким примером массовых случаев заболевания брюшным тифом в период античности служит «чума Афин» (430–426 гг. до н.э.), изменившая облик Эллады и, по мнению некоторых историков, послужившая одной из причин заката эллинской цивилизации. В Афинах она унесла каждую четвертую жизнь. До сих

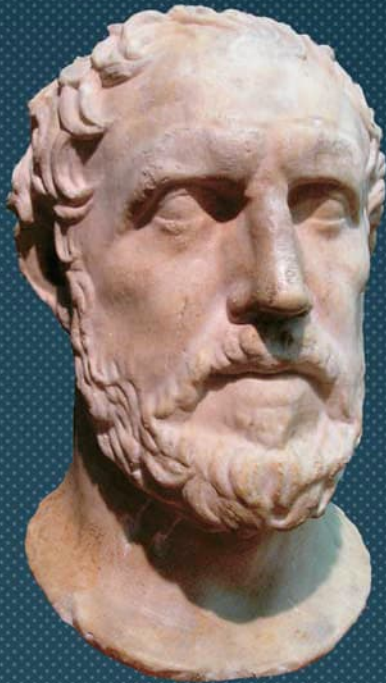
пор причина этой эпидемии – предмет тысяч научных споров и десятков не менее спорных диссертаций. Но постараемся объективно взглянуть на известное нам сегодня.

За необходимым материалом нам, во-первых, придется спуститься в яму для массовых захоронений на древнем кладбище Керамейкос в Афинах. Датировано оно около 430 г. до н.э., периодом разгара эпидемии. Во-вторых, познакомиться с описанием эпидемии, данной Фукидидом – древнегреческим историком, ученым и философом, который сам переболел и выздоровел (Burns, 2010). Определяя свою цель как «отыскание истины», Фукидид называл себя «врагом анекдотов, вымыслов, поэтических прикрас», заявляя, что «не стремится к занимательности», и противопоставлял свой труд произведениям поэтов и «логографов», бездумно записывающих факты.

По словам Фукидида, болезнь «исходила из Эфиопии, будучи завезенной к грекам через Египет и Ливию». Он связывает ее с наплывом беженцев и военных и скверной гигиеной. Саму же чуму описывает как «настолько сильную и смертельную, что никто не мог вспомнить подобной нигде ранее». Все начиналось с «сильной боли в голове, покраснения и воспаления глаз, затем внутреннее горло и язык становились кроваво-красными, а дыхание – шумным и неприятным. После этого следовали чихание и охриплость, вскоре после этого боль вместе с сильным кашлем проникала в грудь. И когда оно обосновывалось в животе, начиналась рвота, с большим мучением происходила желчная чистка... Внешне тела зараженных не были ни слишком горячими, ни слишком бледными... Но внутренний жар был невыносим, они не могли стерпеть и самой легкой льняной одежды, ничего, кроме наготы... Многие обладали неутолимой жаждой... спали от бессилия... Большинство умирали от внутреннего жара в течение 7–9 дней... но если болезнь отступала, то она больше к этому человеку не возвращалась...» (*The History of the Peloponnesian War...*, 1989, p. 115–118).

В 1994–1995 гг. на месте массовых захоронений удалось обнаружить останки примерно полутора сотен афинян, похороненных в братской могиле – простой яме неправильной формы. Тела погибших образовали более пяти последовательных слоев. В нижних слоях большинство лежали упорядоченно, с головами, направленными в одну сторону. Верхние же представляли настоящую груды тел. Поспешный и нерелигиозный способ погребения вкупе с датировкой говорит, что это эпидемический могильник, а не военное захоронение. В последнем случае более вероятны индивидуальные могилы или кремация. Кроме того, братские могилы вообще довольно редки в древнегреческом мире.

Для исследования у трех случайно выбранных останков взяли зубную пульпу, не подверженную гниению



Бюст крупнейшего древнегреческого историка Фукидида. Королевский музей Онтарио. Public Domain

и к тому же стерильную, где и были обнаружены фрагменты микробной ДНК (Paragrigorakis *et al.*, 2006). Их удалось расшифровать и сравнить с геномами современных микроорганизмов. Результаты показали наибольшее (до 93%) совпадение с бактерией *Salmonella enterica*, серотип *typhi* (тиф). Совместив эти данные с рассказами Фукидида и других авторов, мы можем поставить ретроспективный диагноз: брюшной тиф.

Впрочем, касательно данного исследования имеется много всевозможной критики. В условиях антисанитарии в закрытом городе может вспыхнуть десяток эпидемий разных болезней, сливающихся в общий мор. Хватит ли трех зубных пульп, чтобы определить причину чумы Афин – крупнейшей эпидемии античности? Возможно, да, а возможно, и нет, но одно мы знаем точно: тиф участвовал в этой «пляске смерти».

«Война – отец всего» (Гераклит)

Но что ускользнуло от внимания военного историка, так это связь болезни с войной. До того, как тиф попал в город, он путешествовал не сам по себе, а вместе с армиями. А уж армия, заключенная в городе среди тысячного гражданского населения, раскрывала эпидемический потенциал заболевания в полном объеме.

Керамейкос – знаменитое древнее кладбище в древних Афинах. Фото DerHexer. © CC-BY-4.0





Рисунок и описание мандрагоры – иллюстрация из рукописи VII в. *De Materia Medica* древнегреческого военного врача Педания Диоскорида. Национальная библиотека (Неаполь). Public Domain

(Belfiglio, 2017). При лихорадке рекомендовали пажитник, который обычно использовали при болезнях лошадей. От жара назначали укроп, от головной боли – ромашку (Bell, 2005). А Квинт Гарgiliй Марциал, систематизировавший правила и способы выращивания лекарственных растений, по сути, продвинул на шаг вперед фармакологию (Spurr, 2016).

Фантастические по новаторству и детализации идеи римских медиков далеко опередили свое время, а заложенные ими основы гигиены и научный подход постепенно отделяли эффективные лекарства и меры от неэффективных. Первые лечебные средства по своему составу были близки к тем, что стали использовать позднее. Тот же пажитник, к примеру, действительно обладает противовоспалительным эффектом, а богатая салицилатами кора ивы спустя столетия превратилась в аспирин.

Римские врачи ничего не слышали о микробиологии, но знали, что болезни могут передаваться от одного человека к другому. И анализировали пути их передачи и распространения.

Этому во многом способствовал научный обмен. Многие доктора того времени получали образование в медицинских школах в Книде, Афинах и других городах Греции, а также в Египте. На основе методов дедукции в этих школах родились идеи о существовании патогенных микроорганизмов. В I в. до н.э. Марк Терентий Варрон писал: «Существует патоген, живой он

На смену греческой цивилизации пришла Римская империя. Был ли знаменитый древнеримский легион рассадником болезней и чумных поветрий? И да, и нет. Каждый командир легиона командовал отрядом в 5 тыс. воинов, включая кавалеристов и вспомогательные войска. Благополучие множества людей и животных, содержащихся концентрированно, поддерживалось собственным медицинским персоналом, освобожденным от общевоинских обязанностей. Но пять веков апогея римской военной машины вплоть до 476 г. н.э., в течение которых армии с золотыми орлами покоряли Западную Европу, Ближний Восток и Северную Африку с их малоизученными эндемичными болезнями, стали и вызовом врачам – современникам этих походов.

Римская медицина шла победным маршем вслед за легионами. Величайшие доктора того времени, вроде Клавдия Галена, получили возможность описать симптомы таких болезней, как тиф, малярия, шистосомоз, оспа и дизентерия.

В 4 в. н.э. Флавий Вегетий Ренат первым поднял вопросы санитарии и гигиены в вооруженных силах, в частности во время стояния войск лагерем. Другой известный врач, Корнелий Цельс, составил обширный каталог лекарственных средств и советов по их использованию. Плиний связывал появление симптомов дизентерии с низким качеством воды и предлагал солдатам жевать листья ежевики и даже кору лиственных деревьев

слишком мал, чтобы быть замеченным; он входит в тело через рот и нос, размножается и производит многие заболевания, устойчивые к лечению».

Наблюдение Фукидида, что оправившиеся от чумы афиняне больше не заболели и могли помогать больным без риска для жизни, было очень важным. И римское научное сообщество не обошло его стороной. Не имея средств различать вирусы и бактерии и лишь в смутных теориях догадываясь о существовании микромра, римские пионеры науки тем не менее начали строить первые теории иммунитета.

Первым человеком в мире, который воспользовался идеей иммунизации, стал царь Митридат Понтийский. Он отыскивал среди переболевших солдат выздоровевших или незаболевших и проверял их невосприимчивость при контакте с больными. В итоге 15 добровольцев с врожденным / приобретенным иммунитетом были направлены в госпиталь во время эпидемии тифа.

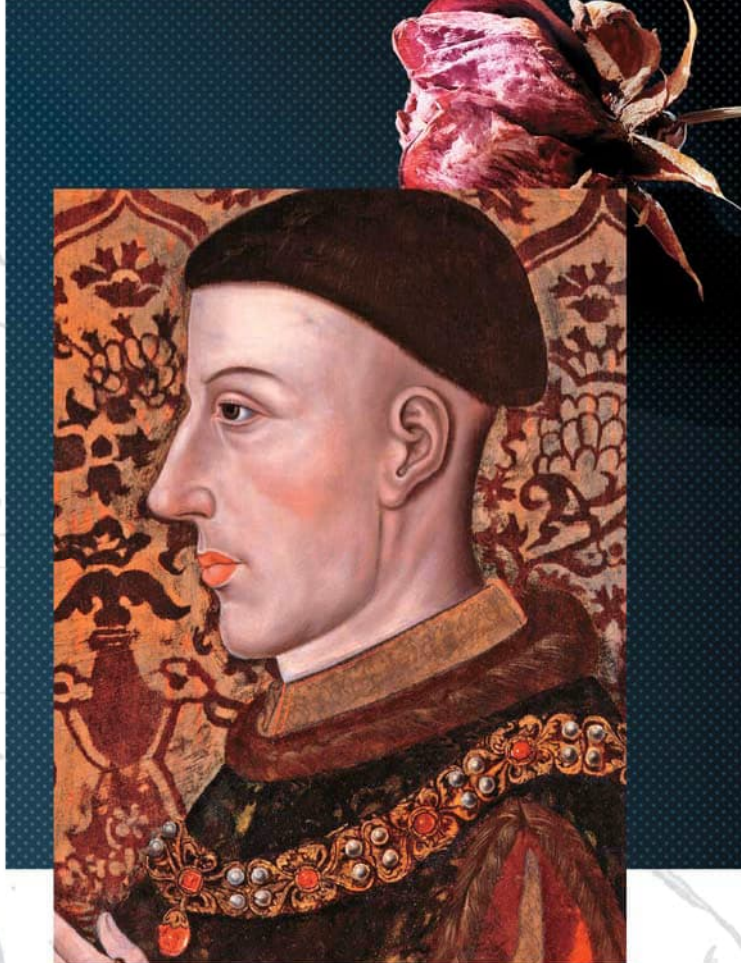
Но все, что знали и развивали римские врачи, все те основы, которые были заложены греческими медицинскими школами, на долгое время уйдет в небытие вместе с распадом Римской империи. А всем, кто последует за ними, придется начинать сначала.

Лихорадка «по Шекспиру»

Эпоха переселения народов и средневековая медицина практически ничего не привнесли в борьбу с тифом. На долгое время болезнь получила абстрактное название «лихорадка», смешавшись с десятком подобных заболеваний, в том числе сыпным тифом. Нет ни детального описания масштабных эпидемий, ни датированных захоронений... Но тиф никуда не делся, и истории любых длительных скоплений людей в одном месте упорно о нем напоминают. Особенно хорошо это видно на примерах знаменитых осадных сражений.

Апогеем всех средневековых войн стала Столетняя война между Англией и Францией, а самым ярким ее событием – сражение при Азенкуре. Следы нашего патогена мы найдем, если обратимся к одной из осад, предшествовавших этой битве. Речь идет об осаде Арфлера в Нормандии, буквально в двух шагах от Азенкура. Возглавлял поход и осаду Генрих V, тот самый принц, прожигатель жизни и друг Фальстафа из произведений Шекспира.

В августе 1415 г. восьмидесятичная армия осадила портовый Арфлер с гарнизоном в сто человек. Город сдался в сентябре того же года, но при этом в одном месте более месяца простояли несколько тысяч человек и лошадей. За это время Генрих потерял четверть своей армии: причина – кровавый понос и лихорадка. Все военные подразделения, проводившие осады и в эпоху Античности, и в Средние века, сталкивались с этой неизменной троицей проблем: холера, дизентерия и тиф,



Король Генрих V. Картина неизвестного художника, XVI в. Британская королевская коллекция. *Public Domain*

или, говоря средневековым языком, лихорадка, понос и сыпь. И неважно, чья это была армия: Эдуарда III во время осады Кале в 1346 г. или крестоносцев в 1097 г. под Антиохией (Riley-Smith, 2003).

Но осада Арфлера – пример не случайный. Армию Генриха во многом сократили рациональные действия осажденных, а вовсе не эпидемиологическая случайность. Когда войска подходили к городу, горожане открыли шлюзы близлежащей плотины, затопив окрестные поля. Осада в затопленной местности стояла Генриху чуть ли не всей компании: болезнь забрала даже таких высокопоставленных людей, как Ричард Кортни, епископ Норвич, и как минимум полторы тысячи больных солдат пришлось отправить домой (Curry, 2015; Prestwich, 1996; Sumption, 1990).

В чем же состоял урок этой осады, который так и не был вынесен? Основной способ распространения тифа – орально-фекальный. Грязная вода или овощи, удобренные канализационными стоками, – вот верный способ спровоцировать эпидемию.

Но чтобы бороться с болезнью, нужно сначала поставить диагноз. Для этого необходимо отделить все похожие заболевания и возбудителей и создать единую



Портретная группа самых выдающихся деятелей Лондонского королевского общества по развитию знаний о природе – одного из старейших научных обществ в мире. Гравюра на дереве, 1885 г. © CC-BY-4.0

концепцию заболевания, в рамках которой можно будет заняться изучением ее патогенеза и поиском лекарств.

Но пройдет еще 250 лет, прежде чем в 1659 г. английский доктор Томас Уиллис, один из основателей Лондонского королевского общества, точно опишет брюшной тиф, основываясь исключительно на клинических наблюдениях за своими пациентами. И таким образом заложит следующий, после Фукидида, камень в научный фундамент понимания болезни (Emmeluth, 2004).

Новым болезням – новые доктора

Постепенное нарастание темпов индустриализации общества в Новое время сопровождалось своими плюсами и минусами. Перенаселение, голод, новые болезни из колоний, с одной стороны, и расцвет научной мысли –

с другой. Все это было смешано, и из этой смеси возник фундамент новой медицины.

Новые болезни – новые ученые. Пьер Шарль Александр Луи, французский врач, заложивший основы эпидемиологических исследований, первым ввел стандартизацию ведения историй болезни, создал таблицы и инструкции по их заполнению. Этот скрупулезный и дотошный доктор одним из первых описал характеристики и симптомы брюшного тифа в соответствии с собственноручно разработанными стандартами.

Систематизированные материалы по тифу создали отличную базу для его изучения, но по-прежнему не хватало деталей пазла, а именно базовых знаний, откуда берется тиф. Многие признавали связь между тифом и загрязненной пищей или напитками, но не понимали, как именно переносится болезнь. Например, американский санитарный инженер Джордж Сопер считал, что виной всему служит один из видов

пресноводных моллюсков, и активно боролся с этими моллюсками.

Первые шаги в определении путей распространения и механизмов передачи тифа сделал английский сельский врач Уильям Бадд (Mooghead, 2002). В 1838 г., во время вспышки брюшного тифа в местной деревне он пришел к выводу, что «яды» размножаются в кишечнике больных, присутствуют в их выделениях и могут передаваться здоровым через загрязненную воду. Для предотвращения дальнейшего распространения заболевания он предложил строгую изоляцию больных.

В 1841 г. Бадд переехал в Бристоль, где начал карьеру хирурга. В это время в Лондоне и других крупных городах Англии свирепствовала холера, при том что многие доктора не могли отличить ее от тифа. В свое время английский врач Джон Сноу очень подробно изучал вспышку холеры на Брод-стрит в Лондоне, когда погибло больше 500 человек. Именно с его подачи научный мир получил определения «очаг инфекции», «двойной слепой эксперимент», узнал про фекальный способ распространения холеры и тифа через канализацию. Бадд, базируясь на своей теории и познакомившись с эссе Сноу об эпидемии холеры, принял меры для защиты водоснабжения Бристоля от фекальных вод. Согласитесь, это звучит разумнее, чем борьба с улитками. Бадд декларировал важность работ и других ученых, своих бристольских коллег-врачей Фредерика Бриттана и Джозефа Гриффитса Суэйна, которые пытались опровергнуть господствующую в то время теорию, согласно которой причиной заболеваний являются плохие миазмы в воздухе.

То, что на основе исследований Бадда и Сноу наконец-то были сделаны выводы и начали строить водочистные сооружения, не обычный вывод из научной работы, а, скорее, следствие накопившегося вороха проблем. Ко второй половине XIX в. индустриализация и рост городов привели к значительному ухудшению санитарных условий в урбанизированной местности. Когда в 1858 г. умер английский принц Альберт, возникло подозрение, что причиной его смерти стал брюшной тиф. Его смерть сдвинула этот камень преткновения, с одной стороны, заставив исследовать причины возникновения этой болезни, с другой – запустив масштабную реконструкцию канализации.

Но дифференцировать тиф без понимания того, как выглядит патоген и где его искать, было нелегко. Однако ученые не сдавались. Изменения на слизистой оболочке кишечника в 1816–1819 гг. обнаружил выдающийся французский врач Пьер Фидель Бретонно. Ряд точных описаний брюшного тифа добавил в 1837 г. американец Уильям Герхард, который разделил тип на сыпной и брюшной, тщательно классифицировав симптомы (Smith, 1980). К сожалению, научное сообщество того времени не признало такое разделение и все еще

считало тиф единым заболеванием. Хотя сыпной тиф вызывают совсем другие микроорганизмы – риккетсии, которые еще только предстояло изучить.

К концу XIX в. про тиф знали практически все: как заболеть, сколько болеть, какие будут симптомы – практически все, кроме самого главного: что это такое?

Сдвинуть дело не удалось, пока Джозеф Листер в 1830 г. не изготовил микроскоп с точкой точной фокусировки исходного изображения, куда мог поместиться любопытный глаз ученого. Вторая проблема состояла в детализации: разрешение изображения оставалось на уровне изобретателя микроскопа Левенгука, пока в 1870-х гг. Эрнест Аббе не стал использовать иммерсионные линзы с водой и маслом. Так появился фокус, а четкость изображения увеличилась десятикратно (Gaffky, 1884).

Немецкая «сборная»

С усовершенствованием технологий удалось наконец сдвинуть и проблему идентификации возбудителя брюшного тифа: в 1880 г. немецкий бактериолог Карл Эберт нашел и описал потенциального виновника – палочкообразную бациллу. Через четыре года этот вывод



Портрет английского врача У. Бадда.
Литография А. Б. Блэка, 1862 г. © СС-ВУ-4.0



Немецкий врач и бактериолог Г. Гаффки.
Институт Роберта Коха (Берлин). © CC-BY-SA 3.0 de

подтвердил его соотечественник Георг Гаффки, с подачи которого бактерия получает имя *Eberthella typhi* (Struck, 1881). Бинго! Теперь мы точно знаем врага в лицо.

Как только бактерия была идентифицирована, диагностика брюшного тифа стала намного проще. Достаточно было взять больного с симптомами, описанными Герхардом, поискать в его биоматериалах с помощью линзы Листера бактерию, описанную Эбертом, а потом свериться с уточнениями Гаффки. И диагноз готов: тиф!

Чтобы продвинуться дальше хотя бы на шаг, нужна была сама бактерия, в прямом смысле слова. Гаффки научился выделять ее из материалов, взятых у больных. Но он бы не смог сделать это в одиночку – здесь мы имеем дело с немецкой школой эпидемиологов. Гаффки работал под руководством знаменитого Роберта Коха, получившего Нобелевскую премию за открытие туберкулезной палочки, а одним из ассистентов Коха был Юлиус Петри, изобретатель «чашки Петри» для культивирования микроорганизмов. Гаффки посвятил годы совершенствованию методов культивирования бактерий в чашках Петри, наполняя их желатином, чтобы увеличить их численность, или фенолом – чтобы убить.

Наследие Коха и его команды осталось жить. Рихард Пфейффер и Вильгельм Колле, ученики и ассистенты

Коха, в 1896 г. доказали, что прививка убитыми бактериями приводит к появлению у пациента иммунитета к брюшному тифу. Ученые ввели убитые фенолом бактерии тифа в добровольца, проследив за его иммунологической реакцией, фактически создав одну из первых инактивированных вакцин (Groeschel and Hornick, 1981). Спустя почти 2 тыс. лет после Митридата Понтийского и всего на несколько месяцев раньше, чем это удалось сделать британцу, сэру Алмроту Райту. На конференции в Нью-Йорке в 1913 г. американский военный врач Фредерик Рассел заявил, что публикация исследований Пфайффера и Колле предшествует статье Райта, отдав пальму первенства немцам.

В США вакцина появилась благодаря работам Рассела только в 1909 г. В этой гонке американцы серьезно отставали от европейцев, а это была именно гонка. Военные конфликты в мире не прекращались, и эпидемиологическая обстановка в пострадавших городах не могла измениться мгновенно. В конце XIX в. смертность от брюшного тифа в одном Чикаго составляла около 65 на 100 тыс. человек в год.

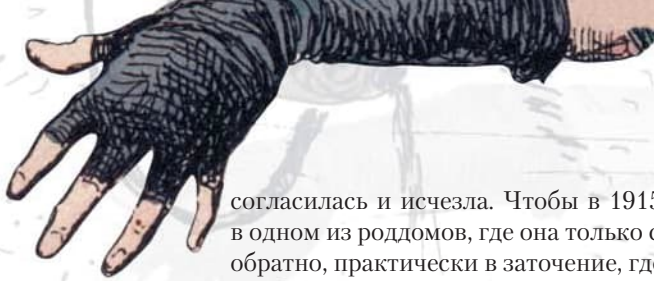
Тифозная Мэри

Но даже имея микробиологические знания и рабочую вакцину, ученые были далеки от полного понимания механизма возникновения болезни. А такие сюрпризы, как история Мэри Маллон, ставили в тупик и повергали в ужас несколько поколений ученых умов (Marineli et al., 2013).

Мэри приехала в США из Ирландии и зарабатывала на жизнь, работая кухаркой. 4 августа 1906 г. она устроилась в семью банкира Уоррена, снимавшего дом в фешенебельном районе на Лонг-Айленде. И случилось поразительное: при отсутствии в то время в городе эпидемии тифа с 27 августа по 3 сентября в семье заболели сразу 11 человек.

Владельцев дома этот факт крайне озаботил, и они наняли медиков для поиска возможных причин. Расследование возглавил санитарный инженер Джордж Сопер. Побывав на предыдущих местах ее работы, он узнал, что за последние пару лет она уже восемь раз меняла работодателя и каждый раз увольнялась, когда вокруг начинали болеть тифом (Bull, 1939). По ходатайству Сопера Мэри была арестована. Анализ показал настолько высокий уровень носительства инфекции, что газеты дали ей прозвище «тифозная Мэри». Ее изолировали в отдельном доме на территории больницы Риверсайд, так далеко от массовых скоплений людей, как это было возможно.

Но история на этом не закончилась. После жалоб Мэри в прессу на несправедливое заточение с нее сняли ограничения при условии добровольного отказа от профессий, связанных с кулинарией. Мэри



согласилась и исчезла. Чтобы в 1915 г. «дебютировать» как причина новой эпидемии тифа в одном из роддомов, где она только среди персонала заразила 25 человек. В итоге ее вернули обратно, практически в заточение, где она и провела остаток жизни.

Но ее пример вскрыл большую проблему в необходимости расследования подобных эпидемий от начала и до конца, включая поиск «нулевого» пациента. Все это привело к ужесточению мониторинга заболеваний тифом и системности в наблюдениях. Мэри умерла в 1938 г. – к этому году в США было найдено и заключено под принудительную опеку 237 скрытых носителей тифа (Marineli *et al.*, 2013).

Но если к концу XIX в. уже существовала вакцина и имелись методы предотвращения и распространения заболевания, то почему Мэри не была вылечена и не вернулась в социум?

В 1896 г. французский бактериолог Джордж Видаль сообщил миру, что он разработал экспресс-тест на брюшной тиф с использованием сыворотки переболевших пациентов. Проще говоря, теперь можно было легко выяснить, есть ли у вас иммунитет или вас надо прививать.

Антибиотики или вакцины?

Поиски эффективного лекарства от тифа затянулись до 1947 г., когда был открыт антибиотик *хлорамфеникол*. Уже в 1951 г. была опубликована его химическая структура и способы синтеза, что сделало его первым синтетическим антибиотиком в мире массового производства. Хлорамфеникол – препарат широкого спектра действия – хорошо работал и против брюшного тифа, снизив смертность среди заболевших почти в шесть раз. К сожалению, оказалось, что он имел побочные эффекты, гораздо более тяжелые, чем те, что встречаются в современных аннотациях (Emmeluth, 2004).

Но что хуже всего, стало сбываться предсказание Райта: у возбудителя тифа очень быстро начала формироваться устойчивость к антибиотикам (Hogwood, 2007). В 1948 г. хлорамфеникол



Статья, посвященная М. Маллон – «Тифозной Мэри», была опубликована 20 июня 1909 г. в газете *The New York American*. Public Domain



Русский врач-терапевт и общественный деятель
С. П. Боткин (Botkin, 1893). Public Domain

По мере роста уровня вакцинации и образованности индекс заболеваемости в России неуклонно падал. В 1913 г. на 100 тыс. человек приходилось 24,2 заболевших тифом, а в 1936 г. – уже только 9,2 (Демографическая модернизация России..., 2006). В предвоенный 1940 г. этот индекс возрос, но с 1960-х гг. снова начал снижаться, дойдя к 1986 г. до рекордно низких 5 человек на 100 тыс. человек (Народное хозяйство СССР..., 1987)

был впервые использован для лечения брюшного тифа, а уже через четверть века устойчивость к нему была выявлена во время вспышек болезни в Мексике, Индии, Вьетнаме, Таиланде, Корее и Перу (Multidrug-resistant typhoid..., 1996).

В наши дни 27 млн человек ежегодно заболевают брюшным тифом, причем около 200 тыс. умирают (речь идет почти исключительно о развивающихся странах) (Crump et al., 2004). Из-за легкой доступности безрецептурных антибиотиков все эти миллионы больных активно их используют. Число больных, помноженное на неконтролируемое самолечение, вот причина возникновения резистентности бактерий к лекарственным средствам. Сегодня, спустя 70 лет от начала эры антибиотиковой терапии, мы вынуждены использовать новые препараты: *фторхинолоны* второго поколения и *цефалоспорины* третьего поколения.

Но лечение тифа даже самыми «свежими» антибиотиками часто оказывается неэффективным. Например, у пациентов с желчнокаменной болезнью сальмонеллы участвуют в формировании на желчном пузыре *био пленки*, хорошо защищенного разновидового микробного сообщества, члены которого приобретают невосприимчивость к разным видам лечения. И в этом случае победить болезнь практически невозможно. В составе биопленок патоген может «спать» несколько лет, прежде чем человек снова заболит, как, например, это происходит в случае с туберкулезом. Развитие подобных свойств у сальмонелл ничем хорошим человечеству не светит.

При этом действенность новых препаратов постоянно снижается. Так, *цефиксим*, цефалоспорин третьего поколения, рекомендованный ВОЗ, не только более дорогой, но и относительно менее эффективный по сравнению с более «старыми» антибиотиками (Basnyat, 2007).

На сегодня единственным реальным средством уберечься от тифа является вакцинирование. С того времени, когда вакцинацию производили бактерией, убитой подогретым фенолом, наука не стояла на месте. Например, фенол заменили на ацетон.

До 1860-х гг. в России не признавали разделение тифа на сыпной и брюшной. Что и неудивительно: вши и другие паразиты, обычные для того времени, смазывали симптоматику.

Российские врачи получали свой первый опыт за рубежом. Например, С. П. Боткин, фактически заложивший основы эпидемиологического сообщества в России, стажировался у самых именитых врачей в Кенигсберге, Вюрцбурге и Берлине. Он начал масштабные исследования в России не только тифа, но и скарлатины, дифтерии, натуральной оспы и холеры.

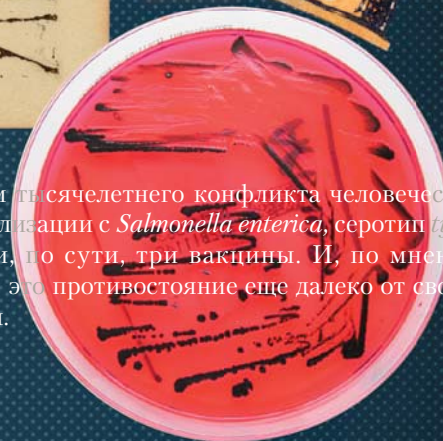
Ученики Боткина продолжили его исследования, не опережая немцев, но и не уступая им. Н. А. Виноградов, профессор, а затем декан Казанского университета, опубликовал результаты своих собственных исследований тифа: «О лечении перемежающейся лихорадки холодной водой» (1860), «О гнездной пигментации кожи при затяжной перемежающейся лихорадке» (1884). Огромный вклад в выделение сыпного тифа в период сербско-турецкой войны внес В. Т. Покровский, сам скончавшийся от этой болезни.

В 1896 г. в Томске была создана первая в Сибири станция по изготовлению лечебных сывороток. В предвоенные годы там производилось до 30 видов вакцин, сывороток и анатоксинов. Уже во время Первой мировой войны было налажено масштабное производство тройной вакцины тифо-паратифозно-дизентерийного назначения



Гравюра
«Смерть Аурелия
Кабальеро от желтой
лихорадки в Веракрусе»
Худ. Х. Г. Посада, 1892.
Музей Метрополитен
(Нью-Йорк). Public Domain

Сальмонеллы, растущие
на агаре в чашке
Петри. В присутствии
сероводорода бактерии
восстанавливают соли
железа до сульфида,
поэтому колонии
окрашены в черный цвет.
© СС-BY- 2.0



Цельноклеточную вакцину на основе убитой ацетонном бациллы создали почти одновременно в Англии и Германии. Она оказалась лучше, потому что при этом не разрушался полисахарид Vi, с помощью которого бактерии тифа инкапсулируются в неблагоприятных условиях, обеспечивая себе выживание в организме пациента. Артур Феликс и его коллеги из Института Листера в Лондоне доказали наличие серологического ответа против этого полисахарида при брюшном тифе (Felix *et al.*, 1935).

В 1960 г. эта вакцина успешно прошла масштабные клинические испытания в Югославии, СССР, Польше и Гайане. Она и до сих пор кое-где используется, но в большинстве стран от нее отказались из-за побочных эффектов, так как почти у каждого третьего вакцинированного она вызывала симптомы, присущие этому заболеванию.

Из-за побочных эффектов и низкой эффективности «убитых» вакцин, а также растущей устойчивости к антибиотикам возникла необходимость в более надежных средствах защиты. Ученые направили усилия на создание вакцины, основанной на живых бактериях, которая вызывала бы больший иммунный ответ. Так как дикий штамм представляет для здорового человека существенную угрозу, к 1983 г. был выведен ослабленный штамм, у которого были изменены гены, ответственные за выработку полисахарида Vi. Вакцина Ty21a стала первой живой пероральной вакциной против тифа. Она доказала свою эффективность и была лицензирована в 56 странах Азии, Африки, США и Европы (Levine *et al.*, 1999).

Итогом тысячелетнего конфликта человеческой цивилизации с *Salmonella enterica*, серотип *typhi* стали, по сути, три вакцины. И, по мнению ВОЗ, это противостояние еще далеко от своего завершения.

Литература

- Emmeluth D. *Typhoid fever*. Broomall, United States, 2004. 112 p.
- Khosla S. N. *Typhoid fever its cause, transmission and prevention*. New Delhi Atlantic Publ., 2008. 248 p.
- Papagrigrorakis M. J. *et al.* DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens // *Int J Infect Dis*. 2006. V. 10 (3). P. 206–214.
- Crump J. A., Luby S. P., Mintz E. D. *The global burden of typhoid fever* // *Bull World Health Organ*. 2004. V. 82. P. 346–353.
- WHO, 2003. *Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever*. World Health Organization, Geneva.
- WHO, 2007. *Typhoid fever*. World Health Organization.

Михаил Глухарев, автор русскоязычного научно-популярного блога *ScientiaeVulgaris*, посвященного медицине, естественно-научным и гуманитарным наукам

О КНИГЕ «ЖИЗНЬ БУДДЫ» И ЕЕ ГЛАВНОМ ГЕРОЕ



Буддизм входит в состав четырех официально признанных традиционных религий России, причем буддийские общины и храмы создаются не только в Бурятии и Калмыкии, но и во многих крупных городах. Это учение является неотъемлемой составляющей жизни многих государств – от затерянного в горах Бутана до перенасыщенной высокими технологиями Японии. Особая роль здесь принадлежит Китаю, где учение Будды обрело вторую родину, при этом подвергнувшись значительной трансформации. На Востоке его различные толки и секты охватывают сотни миллионов человек. После Второй мировой войны буддистские идеи обрели популярность на Западе. Многие исследователи считают буддизм наиболее открытой религией, которая дает место и ревностному приверженцу внешних обрядов, и любителю глубоких раздумий.

Буддизм древнее и христианства, и ислама, его начало восходит к VI–V вв. до н. э. На протяжении более чем 2500 лет он непрерывно развивался, обогащаясь новыми идеями и отбрасывая отжившие. Поэтому для истинного понимания того или иного учения необходимо отстранить на время все внешние украшения (при всей их важности и ценности) и обратиться к истокам.

А здесь, в свою очередь, самого пристального внимания заслуживают личность и поступки основателей учения. Помимо высказываний и проповедей, огромное значение приобретает их земная жизнь, которая воспринимается в качестве ориентира нравственного поведения, хотя большая часть деяний, совершенных Учителями, принципиально недостижима для простых людей. Главное – не в прямом копировании, а в постоянной оценке себя самого. К тому же многие эпизоды, описываемые в священных книгах, не прямое описание каких-либо событий, а символ, намек, поясняющая картинка.

Так же как зороастризм, христианство или ислам, буддизм относится к так называемым *религиям основателя*, поскольку мы знаем конкретную историческую личность, впервые определившую главные принципы нового учения. В данном случае таким персонажем

истории стал царевич Сиддхартха Гаутама, которого называют также «Мудрецом-отшельником из рода Шакья» (Шахьямуни). По традиционному летоисчислению он жил в период с 624 по 544 г. до н. э.; последняя дата, связанная с паринирваной Будды, была впоследствии официально объявлена начальным годом буддийского календаря.

Земная «биография» Сиддхартхи Гаутамы не изобиловала внешним драматизмом. Располагая неограниченной царской властью и изведав самых изысканных чувственных наслаждений, он сознательно отказался и от того, и от другого. Затем, пройдя курс подвижничества, он столь же осмысленно отверг чрезмерную скудость монашеской жизни. Погрузившись в глубокую медитацию под деревом бодхи, Блаженный познал «истинный закон» и не только отразил нашествие сил зла, но и преодолел главное искушение – немедленного ухода из сансары до исполнения своей миссии. После этого вплоть до конца своих дней он учил Закону других. Таким образом, основные жизненные принципы для последователей Будды можно сформулировать так: разумное ограничение, медитация, учительство. Как видим, здесь нет христианской идеи мученичества, в чем и состоит одно из основных различий этих двух учений, хотя многие нравственные заповеди Будды и Христа совпадают почти дословно. Буддизм не требует от последователей полного самоотречения, планка совершенства не поднята на недостижимую высоту. В самой жизни его Основателя заложены великие идеи махаяны.

Для ортодоксального буддизма все предметы явленного мира в действительности не существуют. Это всего лишь миражи нашего восприятия. Только преодолев их, можно достигнуть Знания, которое в конечном итоге приводит к *нирване* – несказанному состоянию абсолютного покоя, в котором не происходит никаких изменений, и потому нет времени. Нирвана для буддиста – и высшая цель, и высшая награда. Для ее достижения во всех воплощениях необходимо следовать строгому нравственному кодексу, который наиболее последовательно представлен в уставе монашеской общины (*сангхи*). Еще раз специально подчеркнем:

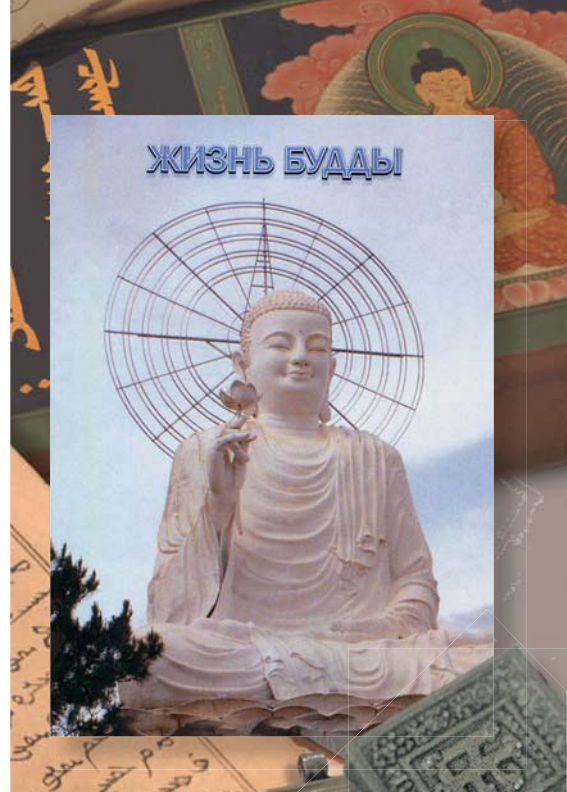
истории, представленные в книге, не следует понимать буквально. Догматы и предписания классического буддизма поражают как своей железной логикой, так и столь же абсолютной невыполнимостью в жизни современного (да и любого) общества. Так, благим поступком считалась жертва собственного тела. Но очень сомнительно, что найдется много желающих последовать примеру Будды, который накормил своей плотью голодного тигра и тем самым спас от смерти прекрасную лань.

Земное бытие Просветленного не было запечатлено в канонических евангелиях. До наших дней дошло громадное количество довольно разнородных проповедей, легенд, притч, в которых пересказывается тот или иной эпизод его жизни. В этих текстах есть разночтения и несовпадения. Поэтому все многочисленные обобщения, начиная с классической поэмы «Буддачарита», согласуясь в главном, неизбежно различаются в деталях. Надеемся, это не смутит дотошного читателя, поскольку священную историю нельзя воспринимать буквально.

Одним из наиболее удачных вариантов обработки древних писаний стала книга «Жизнь Будды», написанная Андре-Фердинандом Герольдом (1865—1940), который использовал все доступные ему источники и научные публикации. В его лице счастливо соединились качества, необходимые для исполнения такой работы: любовь к Востоку с опорой на профессиональные знания и поэтическое вдохновение вкупе с музыкальной одаренностью. Внук и правнук известных музыкантов, он водил дружбу со многими известными композиторами, писал либретто для опер, равно как и пьесы для театра; был активным членом «литературных вторников» Стефана Малларме, где собирались поэты-символисты; и одновременно серьезно изучал санскрит и другие востоковедные дисциплины под руководством ведущих французских ученых. Не удивительно, что книга *Vie du Bouddha*, впервые опубликованная в 1922 г. на французском языке, сразу обрела признание читающей публики. Но подлинный успех она получила после перевода на английский язык, выполненного известным литератором Чарльзом П. Блумом (1898—1981), который долго жил в Японии и прекрасно знал буддийскую культуру. Этот перевод многократно переиздавался, что свидетельствует о его востребованности у западного читателя, отнюдь не страдающего, между прочим, от недостатка буддистской литературы. Перевод на русский язык выполнен по 13-му стереотипному изданию. Данный экземпляр был придуман во время научной стажировки в Индии известным специалистом по мифологии Востока В. В. Евсюковым и любезно предоставлен им в наше распоряжение. Он также осуществлял необходимые консультации при подготовке перевода к первому изданию, за что выражаем ему самую искреннюю благодарность.

Сознавая важность оригинального текста, созданного на французском языке, мы в процессе подготовки второго издания провели (а для третьего – повторили) его полную сверку с английским переводом, в который внесли ряд важных редакционных исправлений. Однако главный итог этой проверки состоит в подтверждении высокой степени адекватности блумовского перевода, в том числе в передаче стилистических особенностей авторского текста.

За прошедшие годы наш труд уже выдержал два издания и, судя по постоянному упоминанию в списках рекомендованной литературы к курсам по истории религии, читаемых в российских вузах, а также в энциклопедических справочниках, он не затерялся в мощном потоке



Жизнь Будды / Под ред.
С. А. Комиссарова. Новосибирск:
ИПЦ НГУ, 2018. 220 с.
ISBN 978-5-4437-0817-1

*Составление, научное
редактирование,
перевод с английского языка
С. А. Комиссарова.
Предисл. и заключит. ст.
С. А. Комиссарова и А. Валитовой*

буддологической литературы, опубликованной в России за последние два десятка лет.

Быть может, непривычными для читателя окажутся подчеркнута пышные описания и некоторая велеречивость героев книги. На наш взгляд, здесь традиции индийской классики органично соединились с поэтическим опытом самого А.-Ф. Герольда. Такой стиль задает необходимую дистанцию между плавным изложением событий прошлого и бешеной скороговоркой дней нынешних. Пусть каждый найдет время несуетно проследить и постичь жизненный путь Учителя, не обольщаясь внешней простотой его откровений.

*С. А. Комиссаров, профессор
кафедры востоковедения и НОКЦ
«Институт Конфуция»
Гуманитарного института НГУ
(Новосибирск)*

ПОДПИСКА

На сайте журнала «НАУКА из первых рук» www.scfh.ru Вы можете:

● **Оформить подписку на печатную версию журнала**

3 номера печатной версии журнала, второе полугодие 2019 г. – 1050 руб.

В стоимость подписки включена доставка журнала заказной бандеролью.

Оригиналы бухгалтерских документов для юридических лиц (договор, счет-фактура и накладная) будут высланы Вам почтой

● **Купить отдельные выпуски печатной версии журнала «НАУКА из первых рук»**

Печатные выпуски журнала доставляются по почте

● **Способы оплаты**

Электронные платежи: через систему приема платежей Робокасса (банковскими картами, с помощью сервисов мобильной коммерции – МТС, Мегафон, Билайн, через интернет-банк ведущих банков РФ, через банкоматы и т. д.)

С помощью квитанции: после оформления заказа Вам будет выслана квитанция ПД-4 для оплаты заказа в ближайшем отделении Вашего Банка

● **Оформить подписку на электронную версию журнала (PDF)**

3 номера электронной версии журнала (PDF), второе полугодие 2019 г. – 350 руб.

6 номеров электронной версии журнала (PDF), 2019 г. – 700 руб.

Оплаченный номер электронной версии журнала (PDF) Вы получаете сразу после выхода очередного номера на указанный Вами адрес электронной почты

● **Купить отдельные выпуски электронной версии журнала «НАУКА из первых рук» (PDF)**

● **Получить электронный доступ**

к статье за 50 руб.,
ко всем статьям на сайте журнала:
на 1 мес. за 1000 руб.

При покупке электронного доступа Вы получаете возможность читать статьи сразу после успешной оплаты

По адресу <https://scfh.ru/en/> Вы можете получить электронный доступ к англоязычной версии журнала SCIENCE First Hand

● **По всем вопросам обращаться:**

Тел.: 8 (383) 238-37-20
Факс: 8 (383) 238-37-20
e-mail: zakaz@info-press.ru

● **Платежные реквизиты:**

ООО «ИНФОЛИО»
ИНН 5408148073, КПП 540801001
Р/счет 407 02 810 523 120 001 110
в Филиале «Новосибирский»
АО «АЛЬФА-БАНК»,
г. Новосибирск
Кор/счет 30101810600000000774
БИК 045004774

● **Подписаться на электронную версию и купить отдельные номера журнала Вы можете также:**

ЛитРес: www.litres.ru

Научная электронная библиотека:
www.e-library.ru

Пресса.ру: www.pressa.ru

Стоимость подписки
на 2019 г. – 1750 руб.

В стоимость подписки включена доставка журналов заказной бандеролью

В мире науки

SCIENTIFIC
AMERICAN

Ежемесячный
научно-
информационный
журнал

www.sci-ru.org

№ 4, 5-6 2019

РАЗРУШЕНИЕ АНТАРКТИКИ? Обнаряжен ледник, способный затопить прибрежные города мира

В мире науки

SCIENTIFIC AMERICAN

Ежемесячный научно-информационный журнал
www.sci-ru.org
4 2019 12+

КАК МОЗГ ЧИТАЕТ ПО ЛИЦУ
Взламывая нейронный код

И.ЮС

«МОЯ ПАРТИЯ — АКАДЕМИЯ НАУК РОССИИ»
Памяти Жюльетты Алферова

ЭКЗОПЛАНЕТА РЯДОМ С НАМИ
Венера может помочь в поисках внеземной жизни

АБОРИГЕННЫЕ ПЛЕМЕНА
Можно ли их защитить?

ОБЩЕЕ СОБРАНИЕ РАН
23-24 апреля

РЕМОНТ ОРГАНОВ
Позабывтая структура, восстанавливающая ткани

ПОБЕДА ДЕНГЕ!
Программа вакцинации против лихорадки денге терпит неудачу

НЕ ТОЛЬКО ДАМБЫ
Как защитить береговую линию в согласии с природой

В мире науки

SCIENTIFIC AMERICAN

Ежемесячный научно-информационный журнал
www.sci-ru.org
5/6 2019 12+

ЧТЕЦ МЫСЛЕЙ
Новый нейрокомпьютерный интерфейс угадывает желания пользователя

И.ЮС

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ
Перспективы развития онкологической науки в России

ПОЧЕМУ МЫ ВЕРИМ В ТЕОРИЮ ЗАГОВОРА

В мире науки

SCIENTIFIC AMERICAN

Ежемесячный научно-информационный журнал
www.sci-ru.org
5/6 2019 12+

ВНУТРЕННЯЯ ЖИЗНЬ НЕЙТРОННЫХ ЗВЕЗД
В недрах самых плотных объектов во Вселенной

И.ЮС

СВЕТ МОРЯ
Академик Иосиф Гитльман об экологической биологии

НЕВЫЯВЛЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
Противоположность депрессии

ОРУДИЯ ОБЕЗЬЯН
Удивительные находки археологов

Машина желаний

Нейрокомпьютерный интерфейс нового поколения способен понимать намерения человека.

Внутренний мир нейтронных звезд

Недра самой плотной формы вещества во Вселенной долгое время хранили тайну, которую ученые начинают постигать только сейчас.

Знать в лицо

Изучение областей мозга, участвующих в распознавании лиц, поможет нам лучше разобраться в нейронных механизмах зрения.



www.scfh.ru

*У этого
молодого
полевого
жаворонка,
как и у всех
исследованных
на сегодня
певчих птиц,
в половых
клетках
присутствует
одна «лишняя»
хромосома
(ХПК),
которой нет
в обычных
соматических
клетках.
Фото
Н. Андреевковой*



ISSN 18-10-3960



83