

Познавательный журнал для хороших людей

# НАУКА

12+

из первых рук

[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)

5/6

5/6 <sup>(93)</sup> • 2021

НАУКА  
из ПЕРВЫХ РУК

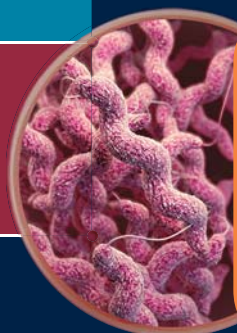
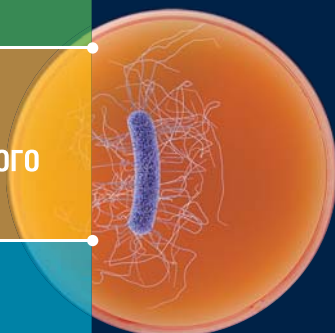
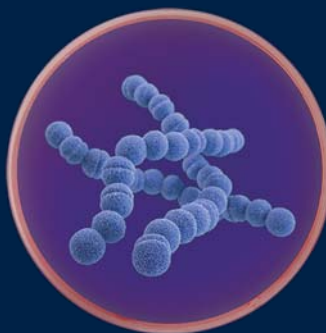
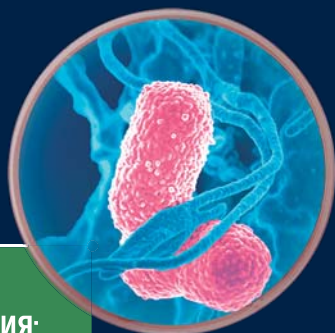
№ 5/6 (93)  
2021

КЛЕТОЧНАЯ  
ИММУНОТЕРАПИЯ:  
ОТ ЦИРРОЗА  
ДО ИНСУЛЬТА

ОКСИЛИПИНЫ:  
ЭВОЛЮЦИЯ  
БИОХИМИЧЕСКОГО  
«ЭСПЕРАНТО»

ПОТЯСЕНИЕ  
ЕВРОПЫ

НА ПУТИ  
К «УМНОМУ  
МИРУ»



# ОХОТА за



# антибиотиками



Маркиз Помбал, понимая масштаб и значимость случившегося в Лиссабоне природного бедствия, осознал необходимость точной фиксации происшедшего для потомков. Он сам составил специальный опросник о событии и его последствиях и приказал разослать его во все провинции страны. В него вошли, к примеру, такие вопросы: Как долго продолжалось землетрясение? Сколько было сильных толчков? Какова степень разрушения зданий? Как вели себя животные? Что происходило с источниками воды? Ответы на эти вопросы, до сих пор хранящиеся в национальном архиве Португалии, дали возможность достаточно точно оценить силу землетрясения. Распространение таких опросников после каждого сильного землетрясения стало стандартной практикой только во второй половине XX в.

*«Люди с лицами бледней,  
чем у мертвецов, наде-  
ялись только на свои  
ноги; чтобы спасти свою  
жизнь, они бежали куда  
глаза глядят, не разби-  
рая дороги. Некоторые  
из них выскочили  
из постелей, прикрыв  
наготу простыней,  
ища и не находя,  
где укрыться.*

*Отчаявшись, потеряв-  
шие надежду на помощь,  
многие не видели иного  
способа облегчить свои  
страдания, как только  
броситься в объятия  
бездны, разверзнув уста  
свои, чтобы испить  
смерть».*

*Из письма Антониу душ  
Ремедиуш, очевидца  
Лиссабонского  
землетрясения 1775 г.*

Портрет маркиза де Помбала –  
влиятельного португальского  
политика и министра при короле  
Жозе I, который руководил  
восстановлением страны после  
Лиссабонского землетрясения  
1775 г.

Public Domain/Cabral Moncada

На первой странице обложки:

Представители устойчивых  
к антибиотикам патогенных  
штаммов бактерий (энтерококки,  
стрептококки, сальмонеллы,  
клебсиеллы, микобактерии,  
гонококки) и грибов (аспергиллы).

Public Domain

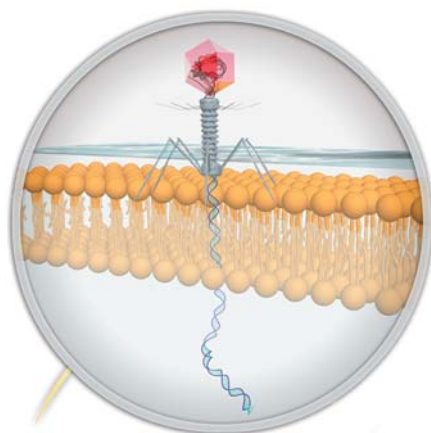
Подробнее на с. 12–13

**5/6.** 2021  
научно-популярный журнал



# НАУКА

из первых рук



## В НОМЕРЕ:

К середине XXI в. человеческие потери из-за широкого распространения «супербактерий», устойчивых ко всем известным антибиотикам, могут достигнуть 10 млн

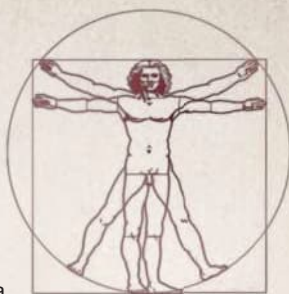
Открытия темной материи и нейтронных звезд были предсказаны еще в начале 1930-х гг. с помощью метода направленной интуиции, придуманного астрофизиком Фрицем Цвикки

Растения предупреждают сородичей о нападении и призывают на помощь «врагов своих врагов» с помощью летучих оксипинов – универсального «языка» химической коммуникации

Уровень смертности при землетрясениях в разных странах, по данным мировой статистики, прямо связан с уровнем коррупции в строительной отрасли

Появление в ближайшем будущем суперкомпьютеров приведет к глобальному кризису в программном обеспечении

Познавательный журнал  
для хороших людей



### Редакционная коллегия

главный редактор  
акад. В.Н. Пармон  
заместитель главного редактора  
акад. В.В. Власов  
заместитель главного редактора  
акад. Г.Н. Кулипанов  
заместитель главного редактора  
акад. Д.М. Маркович  
заместитель главного редактора  
акад. Н.А. Колчанов  
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. Н.П. Похиленко  
акад. М.П. Федорук  
д.ф.-м.н. В.Д. Шильцев  
чл.-кор. А.Н. Шиплюк  
акад. М.И. Эпов

### Редакционный совет

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  
А. Мистрюков  
Д. Ковалева  
Н. Пашкова



Основатель и первый  
главный редактор  
(с 2003 по 2020 г.)  
журнала «НАУКА  
из первых рук»/  
SCIENCE First  
Hand академик  
Николай Леонтьевич  
Добрецов

«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](http://www.scfh.ru)

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

Свидетельство ЭЛ № ФС77-37578  
от 25 сентября 2009 г.

ISSN 2310-2500 (электронная версия)

Дата выхода в свет 19.05.2022

Свободная цена

Перепечатка материалов только  
с письменного разрешения редакции

© Сибирское отделение РАН, 2021

© ООО «ИНФОЛИО», 2021

© Институт физики полупроводников  
им. А.В. Ржанова СО РАН, 2021

© Институт археологии и этнографии  
СО РАН, 2021

© Лимнологический институт СО РАН,  
2021

© Институт геологии и минералогии  
им. В.С. Соболева СО РАН, 2021

© Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины  
СО РАН, 2021

© Институт нефтегазовой геологии  
и геофизики им. А.А. Трофимука  
СО РАН, 2021

## Дорогие друзья!

В фокус нового выпуска журнала попали микробы – самые многочисленные и в подавляющем большинстве незаметные глазу создания: от вирусов и бактерий до высших одноклеточных организмов, таких как грибы. О важности этих наших крошечных соседей по планете говорит уже тот факт, что, несмотря на миллиарды лет эволюции, именно микробы до сих пор служат базисом планетарной системы поддержания жизни. К примеру, все живущие на Земле люди и животные обеспечивали, по крайней мере до недавнего времени, только 3% земного круговорота углерода.

Что касается человека, то его тело – это настоящий «микрокосм», а его микробное население по численности превышает число собственных клеток организма. При этом из множества окружающих человека и живущих в нем микроорганизмов далеко не все являются «добрыми друзьями»: есть и враги, и даже «пятая колонна» – условно-патогенная флора.

Только среди возбудителей болезней дыхательной системы сегодня насчитывают более двух сотен вирусов разных семейств – о них в новом выпуске рассказали ученые из новосибирского Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Среди этих патогенов не только хорошо знакомые вирусы гриппа и относительно безобидные риновирусы, но и пневмовирусы – «провокаторы» развития астмы, а также особо опасные при иммунодефиците герпесвирусы 6-го типа.

В группу респираторных входят и получившие широкую известность коронавирусы, в первую очередь пандемийный SARS-CoV-2. Как выяснили петербургские исследователи, многие характерные особенности протекания COVID-19 связаны с тем, что некоторые белки коронавируса содержат короткие участки, буквально совпадающие с участками различных человеческих белков. Такая маскировка, с одной стороны, мешает иммунной системе распознавать «врага»; с другой – «подставляет» нас под удар нашего собственного иммунитета, провоцируя аутоиммунные реакции.

Бороться с вирусами сложно и сегодня, однако с бактериальными инфекциями люди, казалось бы, научились справляться. Еще в 1929 г. вышла статья об открытии первого антибиотика, производимого плесневыми грибами рода *Penicillium*. С тех пор были открыты десятки

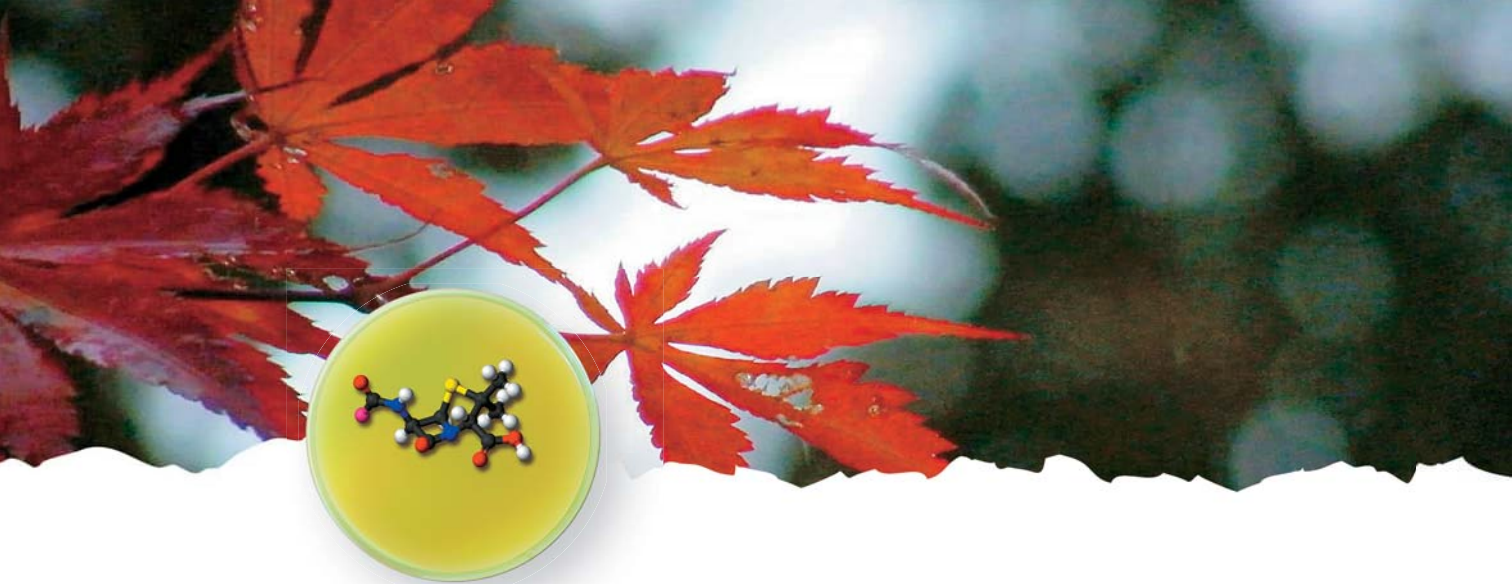
новых антибиотиков, но в эту «гонку вооружений» включились и сами патогены – со временем они приобретают способность противостоять патентованным препаратам. Достаточно сказать, что в 2020 г. причиной большей части смертей среди ковидных больных с пневмонией были внутрибольничные инфекции, вызванные лекарственно-устойчивыми штаммами бактерий.

Государственные и частные фармацевтические фирмы ведут постоянные поиски «хороших» микробов – продуцентов новых антибиотиков, причем делается это с привлечением добровольцев в рамках проектов гражданской науки. Ищут их не только в почве, но и в воде, на стенах пещер и даже в живых организмах – в тех, кому приходится выживать в среде, «богатой» инфекционными агентами. Так, недавно российско-американская группа ученых обнаружила в слюне сибирского бурого медведя бактерию *Bacillus pumilus*, выделяющую антибиотик амикумацин А, который можно использовать для регуляции состава кишечной микрофлоры.

В сентябре 2021 г. в России были впервые начаты масштабные микробиологические исследования с использованием подходов гражданской науки, в ходе которых планируется собрать и проанализировать более 25 тыс. образцов почвы из разных регионов нашей страны. В задачи ученых и их добровольных помощников, в первую очередь школьников, входит поиск штаммов-продуцентов не только новых антибиотиков, но и ферментов с уникальными свойствами для редактирования ДНК. И хотя этот генно-инженерный «арсенал» уже довольно богат, каждый новый фермент – это новые возможности биотехнологий.

Не так давно ученые обнаружили еще один «мостик», связывающий нас с таким, казалось бы, эволюционно далеким от нас «царством микробов». Это оксипитины – сигнальные молекулы, которые выделяют наши поврежденные клетки в качестве «сигнала бедствия». Однако и одноклеточные организмы, включая бактерии, грибы и простейшие, используют в своей межклеточной коммуникации аналогичные химические соединения. А чтобы узнать, зачем они их синтезируют, – читайте новый выпуск журнала «НАУКА из первых рук»!

Редакционная коллегия и редакция  
журнала «НАУКА из первых рук»



Больничное заражение **ПАТОГЕНАМИ** со множественной **ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ** стало главной причиной **СМЕРТНОСТИ** пациентов с пневмониями в пандемийный 2020 г. **С. 6**

**ФЕРМЕНТЫ**, позволяющие синтезировать и **ИЗМЕНЯТЬ** молекулы **ДНК**, – главные инструменты **РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА** – в буквальном смысле дороже золота. **С. 24**

Основной **МЕХАНИЗМ** действия терапевтических **СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК** не «ремонт» больного или изношенного органа, а «химическая» **СТИМУЛЯЦИЯ** его **РЕГЕНЕРАЦИИ**. **С. 48**



## .01

### НАУКА И ОБЩЕСТВО

- 06 **В. В. Власов**  
Гражданская наука: охота за антибиотиками
- 24 **А. А. Кузнецова, И. В. Алексеева, А. С. Бакман, Н. А. Кузнецов**  
Ферменты для ДНК: скальпели, ножницы и швейные иголки
- 34 **В. П. Ильин**  
На пути к «умному миру»  
*Устойчивое развитие и проблемы математического моделирования*

## .02

### ЧЕЛОВЕК

- 48 **Е. Р. Черных**  
Клеточная иммунотерапия: от цирроза до инсульта
- 60 **А. Т. Марьянович, Д. Ю. Кормилец**  
Коронавирус: не стреляйте, я свой!
- 68 **М. А. Корюков, А. А. Кечин, О. В. Попова**  
ОРВИ: не «коронай» единой





Характерные черты **COVID-19**, от потери вкуса до аутоиммунных реакций, могут быть следствием **СХОДСТВА** между **БЕЛКАМИ** вируса и человека, а также его бактерий-симбионтов. **С. 60**

Человечеству, помимо **COVID-19**, **УГРОЖАЕТ** около **200 ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**, которые нередко приводят к тяжелым осложнениям, а иногда и к летальному исходу. **С. 68**

Разрушительное Лиссабонское **ЗЕМЛЕТРЯСЕНИЕ** пощадило район публичных домов и их обитательниц, что **ПОКОЛЕБАЛО** в умах людей **ВЕРУ** в «божью справедливость». **С. 104**

**.03**

**ЭВОЛЮЦИЯ И ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЖИЗНИ**

**86** *Г. Ф. Куракин, А. М. Самоукина*  
Оксипипины: эволюция биохимического «эсперанто»

**.04**

**ПРИРОДНЫЕ КАТАСТРОФЫ**

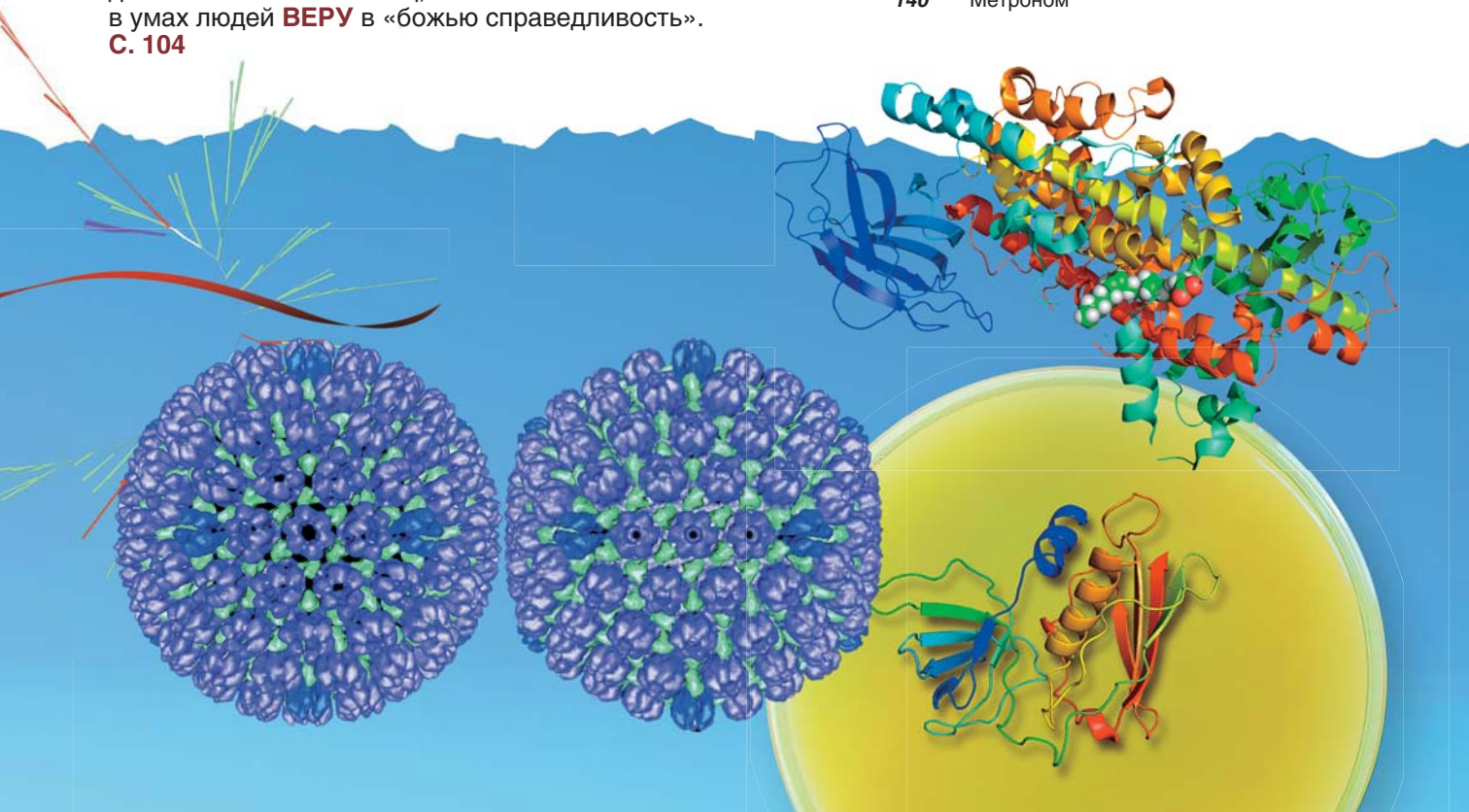
**104** *В. К. Гусяков*  
Потрясение Европы

**.05**

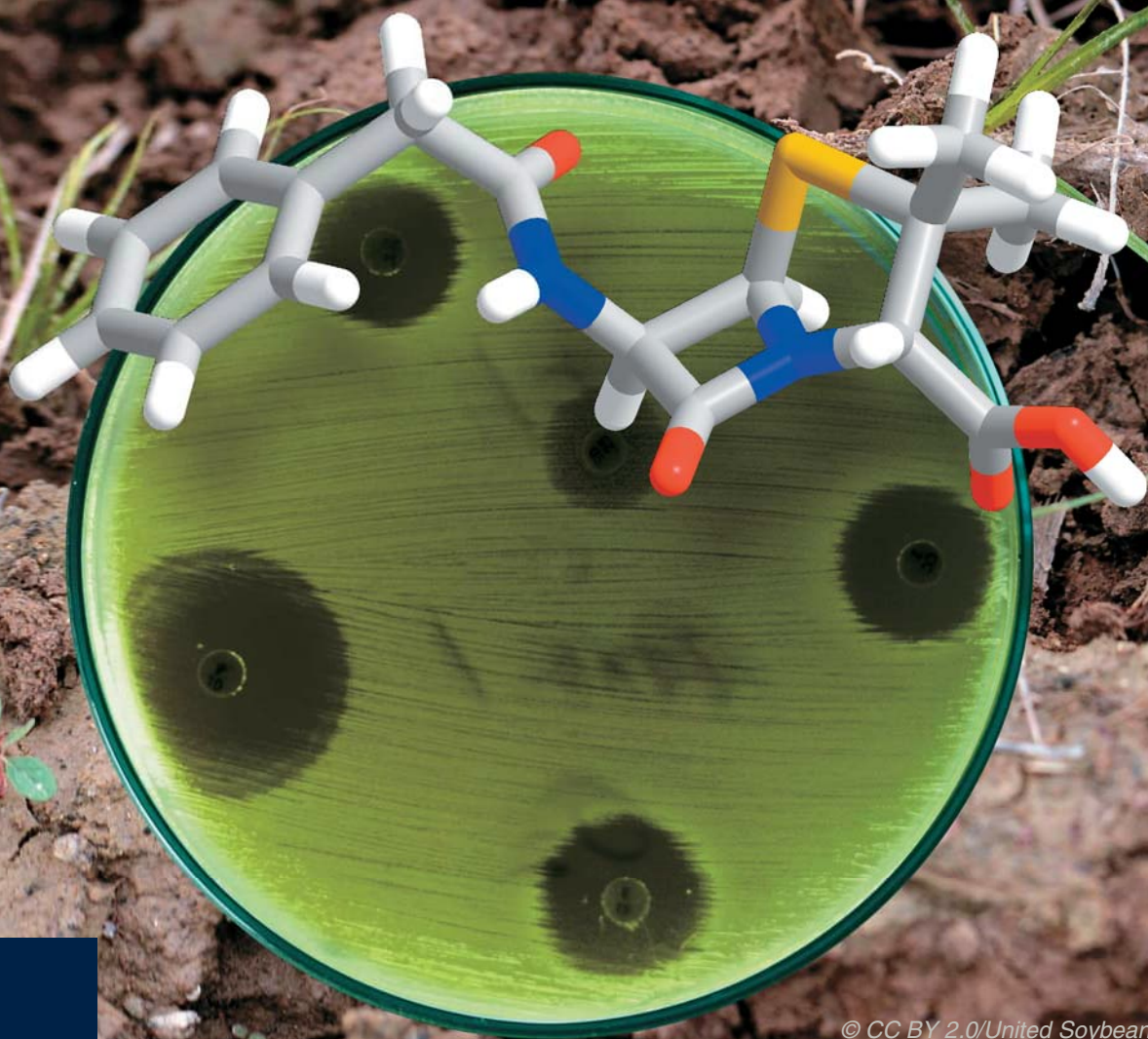
**ГИПОТЕЗЫ И ФАКТЫ**

**122** *П. Р. Амнуэль*  
Будущее науки: открытия неожиданные и ожидаемые

**140** Метроном



# ГРАЖДАНСКАЯ НАУКА: ОХОТА ЗА АНТИБИОТИКАМИ



© CC BY 2.0/United Soybean Board



В последние годы в цивилизованном мире бурно развивается гражданская наука – научные исследования с привлечением широкого круга добровольцев-неспециалистов. Особенно это заметно в области биологии, где ученым приходится изучать огромное количество объектов, рассеянных на больших территориях. Десятки тысяч добровольцев участвуют в исследованиях птичьих миграций, изучении животных и растений в различных регионах обитания.

В России гражданская наука делает пока первые шаги. В сентябре 2021 г. были впервые начаты масштабные микробиологические исследования с использованием подходов гражданской науки. Но почему именно микробиология?

Что может дать нам изучение микроорганизмов и причем здесь гражданская наука? На страницах журнала «НАУКА из первых рук» авторы проекта расскажут о своих планах и уже полученных результатах

**С повышением уровня образованности населения гражданская наука становится реальной «производительной силой»: за последние два десятилетия в научных проектах по всему миру приняли участие десятки миллионов непрофессионалов (Власов, 2021). Однако российские проекты гражданской науки до сих пор либо носили игровой и образовательный характер, либо были нацелены на решение небольших конкретных задач, например на помощь в проведении археологических экспедиций.**

**Исследовательские микробиологические проекты Министерства науки и высшего образования РФ, стартовавшие в сентябре 2021 г., – принципиально новый, большой шаг в этом направлении. И сделан он был в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 гг. Важность подобных технологий трудно переоценить: с их помощью сегодня создаются новые средства диагностики и терапии, сорта культурных растений и породы сельскохозяйственных животных с заданными свойствами, а также новые бактериальные штаммы, которые можно использовать в самых разных отраслях народного хозяйства.**

**Проекты возглавляют ведущие ученые России, а в составе участников – университеты и академические институты**

*Слева – тест на лекарственную чувствительность золотистого стафилококка.  
Public Domain/CDC/Don Stalons*

*Вверху – химическая структура пенициллина G.  
Public Domain*



ВЛАСОВ Валентин Викторович – академик РАН, научный руководитель Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск), Лауреат Государственной премии РФ (1999). Автор и соавтор более 500 научных работ и 30 патентов

© В. В. Власов, 2021

**М**икроорганизмы, в первую очередь бактерии, – это основа биотехнологии, без них невозможно представить развитие важнейших отраслей современной промышленности. Микробы с новыми свойствами позволят решить многие проблемы сельского хозяйства, экологии, «зеленой химии»...

Так, главными инструментами генетических технологий служат высокоспецифичные ферменты, с помощью которых можно вносить целевые изменения в природные генетические программы или даже синтезировать новые. Арсенал таких ферментов уже довольно богат, но исследователи хотели бы его расширять, ведь каждый новый фермент – это новые возможности. А источники этих новых ферментов – все те же микроорганизмы.

Поэтому так важно организовать масштабные исследования микробиологических объектов на территории России для поиска продуцентов ценных веществ – нам давно пора начать работать над инвентаризацией этих природных сокровищ.

**Ключевые слова:** гражданская наука, микробиология, бактерии, грибы, бактериофаги, антибиотики.

**Key words:** citizen science, microbiology, bacteria, fungi, bacteriophages, antibiotics

Новые микробиологические проекты предполагают не только изучение природного разнообразия микроорганизмов, но и получение важных конкретных продуктов, включая, помимо уже упомянутых ферментов для нужд генетической инженерии, продуценты новых антибиотиков (бактерии и грибы), новые бактериофаги (вирусы патогенных бактерий) и даже целые консорциумы микроорганизмов, способных, к примеру, повышать урожайность растений или с пользой перерабатывать органические отходы.

Участники этих проектов хотят внести свой вклад и в решение одной из важнейших проблем современности – лекарственной устойчивости бактериальных патогенов.

## Угроза человечеству

Открытие первого антибиотика – одно из крупнейших научных достижений XX в. – произвело революцию в медицине, и создатели пенициллина в 1945 г. были удостоены Нобелевской премии. В годы Второй мировой войны производство пенициллина было налажено в Великобритании, Франции, США и Советском Союзе, и это спасло жизни миллионов людей.

В послевоенные десятилетия все крупные фармацевтические компании занялись поиском новых антибиотиков. С их появлением такие тяжелые бактериальные инфекции, как туберкулез, чума, холера, многие венерические и желудочно-желудочные болезни, перестали

быть приговором. Казалось, что эти чудодейственные средства навсегда решили проблему бактериального заражения. Однако с течением времени бактерии научились противостоять патентованным препаратам, и сейчас бактериальные штаммы со множественной антибиотикоустойчивостью представляют серьезную угрозу.

Почему так случилось? Дело в том, что антибиотики – это средства борьбы одних микроорганизмов с другими. В результате миллиардов лет ведения этой «химической войны» бактерии не только усовершенствовали свое оружие, но и научились от него защищаться. В этом смысле устойчивость к антибиотикам – древний феномен.

Если на бактерии действовать противомикробным препаратом, они погибают. Но иногда в популяции бактерий оказываются мутанты, способные выжить в присутствии антибиотика, и они дают такое же устойчивое потомство. Подобное развитие ситуации предвидел еще создатель пенициллина Александр Флеминг, который в своей «нобелевской» лекции предупредил об этой опасности и призывал разумно применять антибиотики. Но он не был услышан.

Антибиотики стали применяться врачами повсеместно, и началось их массовое использование в животноводстве и птицеводстве. Как результат, люди стали потреблять антибиотики в повседневных продуктах питания, а бактерии, получая их в субтоксических концентрациях, – вырабатывать



Британский профессор, будущий нобелевский лауреат Александр Флеминг за работой в своей лаборатории в госпитале Святой Марии в Лондоне во время Второй мировой войны. *Public Domain/Imperial War Museum*

## «РЫЦАРИ» ПЕНИЦИЛЛИНА

Первооткрыватель антибиотиков Александр Флеминг был седьмым ребенком из восьми в семье небогатого шотландского фермера. Уже в детстве он тащил с улицы засушенных насекомых, листья, камни и прочие «экспонаты», разбрасывая их по всему дому.

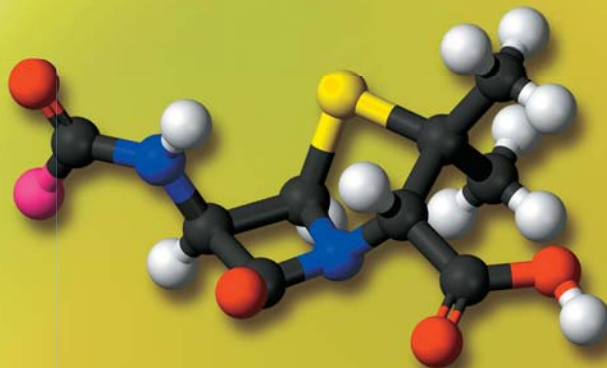
В 12 лет Александр поступил в Академию Килмарнока, а спустя два года переехал в Лондон, где посещал лекции в Королевском политехническом институте. В 1901 г. он поступил на медицинские курсы в госпитале Святой Марии в Лондоне и начал весьма успешно обучаться хирургии. Позже профессор А. Райт, создавший лекарство от брюшного тифа, пригласил его в лабораторию при клинике, где занимались разработкой методов диагностики и лечения сифилиса. В 1908 г. 27-летний Флеминг стал бакалавром бактериологии.

Во время Первой мировой войны он служил капитаном медицинской службы во Франции, где вместе с Райтом исследовал эффективность антисептиков при лечении инфицированных ран. После войны вернулся в свою лабораторию и начал работу по поиску противобактериальных средств. В 1922 г. он открыл фермент лизоцим, способный убивать бактерии и содержащийся в носовых выделениях, слюне и слезной жидкости.

Статья об открытии пенициллина вышла в 1929 г. в одном из британских журналов, посвященном экспериментальной патологии. Это сенсационное открытие состоялось, как и открытие лизоцима, на первый взгляд, случайно. В 1928 г. Флеминг, вернувшись из небольшого отпуска в лабораторию, известную своим беспорядком, обнаружил на агаре в чашке Петри, где содержались колонии стафилококков, колонию плесневых грибов рода *Penicillium*. Вокруг грибов питательная среда стала прозрачной из-за гибели бактериальных клеток. Так был открыт первый в мире антибиотик – «убийца бактерий».

Во время Второй мировой войны пенициллин спас десятки тысяч жизней. «Для разгрома фашизма и освобождения Франции Флеминг сделал больше, чем целые дивизии», – писали парижские газеты. Но в этом была заслуга не одного Флеминга. Сам ученый не располагал возможностями установить структуру пенициллина и организовать его наработку в больших количествах. Сделать это удалось фармакологу Г. Флори совместно с биохимиками Э. Чейном и Н. Хитли, работу которых финансировали американское и британское правительства.

В 1945 г. Флеминг, Флори и Чейн стали лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины (по правилам эта премия может быть разделена не более чем на трех человек). Сам первооткрыватель антибиотика получил 25 почетных степеней, 26 медалей, 18 премий и 13 других наград, а в 1944 г. был посвящен в рыцари



Трехмерная модель атомной структуры молекулы антибиотика пенициллина G из группы биосинтетических пенициллинов. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерии.  
*Public Domain/Benjah-bmm27*

соответствующие средства защиты. Для борьбы с устойчивыми бактериями начали разрабатываться все новые антибиотики, причем каждый из них обходился все дороже, а бактерии в конце концов научились защищаться и от новых препаратов.

Благодаря такому «раскачиванию качелей» уже к 80-м гг. XX в. патогенные бактерии приспособились к основным широко применяемым антибиотикам, и сейчас встречаемость таких «супербактерий» (или *мультирезистентных*, т.е. устойчивых к нескольким препаратам) приблизилась к критическому уровню.

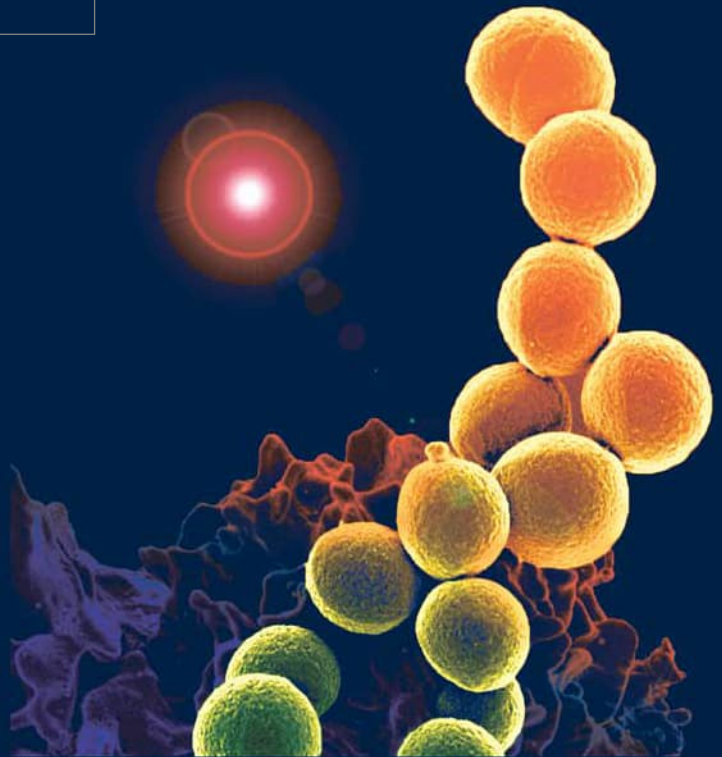
В 2017 г. ВОЗ опубликовала список из 12 видов бактерий, которые вызывают опасные заболевания (сепсис, менингит, пневмония, брюшной тиф, дизентерия и др.) и против которых антибиотики малоэффективны. Такие бактерии стали встречаться не только в больницах, но и в детских садах, фитнес-центрах, супермаркетах... К середине века ежегодные человеческие потери из-за отсутствия эффективных антибиотиков, по прогнозу ВОЗ, могут составить 10 млн человек в год.

На сегодняшний день в медицине применяется около 150 антибиотиков, причем некоторые из них уже малоэффективны. Доклинические испытания проходят свыше 250 препаратов, клинические – около полусотни, но пройдут годы до того момента, когда первые из них, прошедшие испытания (а это будет очень небольшая часть), поступят в больницы.

Золотистый стафилококк можно найти на слизистых оболочках и коже практически у каждого третьего человека на земном шаре. Он способен вызывать широкий спектр заболеваний: от кожных инфекций до тяжелых септических состояний с летальным исходом. Это одна из самых первых бактерий, у которых была обнаружена устойчивость к пенициллину: открытие было сделано в 1947 г., всего четыре года спустя после запуска лекарства в массовое производство.

Следующим антибиотиком против патогена стал метициллин, но уже в 1961 г. в Великобритании был обнаружен метициллин-резистентный штамм золотистого стафилококка (MRSA), который в 1999 г. стал причиной 37% смертельных случаев сепсиса в этой стране.

Со временем MRSA адаптировался к выживанию в присутствии большой группы антибиотиков. Наиболее часто именно с ним связаны так называемые внутрибольничные инфекции. Сегодня в США в половине случаев всех инфекций, вызываемых золотистым стафилококком, возбудителем служат штаммы, устойчивые к пенициллину, метициллину, тетрациклину и эритромицину



Вверху – бактерии золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), устойчивые к антибиотику метициллину, которые захватывают человеческие лейкоциты. Public Domain/NIAID.

Внизу – колонии *S. aureus* на питательной среде в чашке Петри. © CC BY 2.0/VeeDunn



NOTE: Slide flocculation and reproducible results should be at room temperature.

1. Label the test wells.
2. Using an individual pipette, dispense 0.5 ml of the sample and draw up 0.5 ml of the reagent.
3. Using the opposite pipette, dispense 0.5 ml of the reagent into the well.
4. Gently shake the well to dispense the reagent.

## COVID-19: ПРИЧИНА СМЕРТИ – БОЛЬНИЧНАЯ СУПЕРИНФЕКЦИЯ

В годы пандемии основное внимание сфокусировали на проблеме вирусных инфекций, однако в действительности бактериальные патогены не менее опасны. До начала пандемии COVID-19 в РФ ежегодно регистрировалось около 2,5 млн случаев так называемых внутрибольничных инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами. Треть таких больных можно было вылечить только антибиотиками самого последнего поколения, но в некоторых случаях никакие существующие препараты не помогли.

В 2020 г. «избыточная смертность» в РФ, по официальным данным, превысила показатели предыдущего года на 17,9%. И только треть этого прироста смертности была связана с пандемией COVID-19. Главной причиной смертности пациентов с пневмониями оказалась суперинфекция, заражение устойчивыми к антибиотикам патогенами. В первое время после развертывания ковидных больниц случаев заражения супербактериями было немного, но через несколько месяцев в них сформировалась больничная микрофлора, устойчивая к антимикробным препаратам.

Статистика по известному Московскому клиническому центру «Коммунарка» такова: в первые трое суток после поступления больные COVID-19 умирали от гипоксии и тромбоэмболических осложнений, но в более поздние сроки – от сепсиса, вызванного суперинфекциями. И число таких смертей составило около 73% всех летальных исходов!

При этом точной статистики септических осложнений на всей территории России нет: в статистику летальности попадает основной диагноз пациента (например, пневмония), а сепсис, даже если он был непосредственной причиной, просто не учитывается



Кристаллографическая структура токсина синдрома токсического шока (TSST-1) золотистого стафилококка – пептида, который продуцируют до четверти всех изолятов этой бактерии. Токсин воздействует на сосудистую систему, вызывая воспаление, жар и шок. © CC BY-SA 4.0/Boghog

И проблема не только в этом. К середине 1990-х гг. ученые открыли все антибиотики, которые было легко найти. С тех пор не удавалось обнаружить ни одного антибиотика, принципиально отличного от известных. Только в 2015 г. при скрининге некультивируемых почвенных бактерий был открыт *теиксобактин*, который сейчас проходит клинические испытания.

Так в чем дело, где новые антибиотики? Неужели наука оказалась бессильна?

## Война – удовольствие дорогое

Конечно, люди так просто не сдались микробам, но борьба с ними оказалась тяжелой. Разработка нового антибиотика трудна, очень дорога – это сотни миллионов долларов и годы (до 10 лет!) работы – и сопровождается множеством неудач.

Первый шаг на этом пути – фундаментальные исследования: нужно найти микроорганизм, производящий антибиотик. Для этого ученым приходится исследовать тысячи образцов. Так, чтобы найти *стрептомицин*, было проанализировано 10 тыс. образцов бактерий, собранных на всех материках планеты. А *окситетрациклин (террамицин)* американской компании *Pfizer* появился в результате изучения 130 тыс. образцов. Кстати сказать, в ходе этой работы исследователи почти сотню раз перепроверили стрептомицин.

После выделения в чистом виде новый антибактериальный агент должен быть испытан с точки зрения его воздействия на клетки не только бактерий, но человека. Далее кандидатный препарат проходит ряд долгих и дорогих доклинических и клинических исследований. Если он придет к «финишу», необходимо будет официально зарегистрировать его и потратить немалые средства на продвижение в клиники.

Что дальше? Новый эффективный антибиотик пускают в широкую продажу не сразу – сначала его будут применять ограниченно,



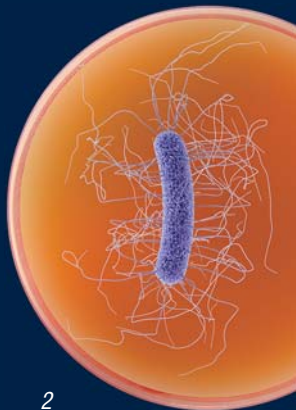
1

Энтерококки, например *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, ранее относились к непатогенным (или условно-патогенным) бактериям. Сейчас штаммы со множественной лекарственной устойчивостью являются одними из основных возбудителей внутрибольничных инфекций



4

Стрептококки группы А, в первую очередь *Streptococcus pyogenes*, служат причиной ряда острых инфекций: от скарлатины и пневмонии до артрита и менингита. Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и другим бета-лактамам растет; появились и штаммы, устойчивые к макролидам



2

*Clostridium difficile* вызывает диарею, опасную для людей, проходящих курс лечения и/или антибактериальную терапию. Инфекция обычно возникает во время госпитализации. В 2015 г. лекарственно-устойчивые *C. difficile* стали причиной смерти около 15 тыс. американцев



3

Бактерии рода *Campylobacter* вызывают лихорадку, боли и спазмы в животе, диарею, часто геморрагическую. Возможны осложнения в виде временного паралича. Тяжелую форму лечат ципрофлоксацином и азитромицином, однако устойчивость бактерий к этим антибиотикам растет

### ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ

Представители ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, представляющих угрозу для здоровья и жизни человека, которые приобрели устойчивость к противомикробным препаратам

ЭНТЕРОКОККИ

СТРЕПТОКОККИ

ЭНТЕРОБАКТЕРИИ

ГОНОКОККИ

КЛОСТРИДИИ

КАМПИЛОБАКТЕРИИ

- 1 – *Enterococcus faecalis*. Public Domain/CDC/Pete Wardell
- 2 – *Clostridium difficile*. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/Jennifer Oosthuizen
- 3 – *Campylobacter* sp. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/Alissa Eckert
- 4 – *Streptococcus pyogenes*. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit
- 5 – *Salmonella* серотипа Typhi. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/James Archer
- 6 – *Neisseria gonorrhoeae*. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/Alissa Eckert
- 7 – *Klebsiella pneumoniae*. Public Domain/NIAID/David Dorward
- 8 – *Mycobacterium tuberculosis*. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/James Archer
- 9 – *Aspergillus fumigatus*. Public Domain/CDC/Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit/Stephanie Rossow

Сальмонеллы (*Salmonella*) и кишечная палочка (*Escherichia coli*) – известные возбудители внутрибольничных инфекций. С 1993 г. некоторые штаммы *E. coli* стали устойчивы к нескольким видам фторхинолонов. С 2013 г. в больницах распространяются инфекции, вызванные карбапен-резистентными энтеробактериями, устойчивыми почти ко всем имеющимся антибиотикам. Почти половина таких пациентов умирают от сепсиса



5

*Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая ферменты карбапенемазы, относится к новой группе опасных штаммов с высокой устойчивостью к антибиотикам, в том числе к карбапенемам, часто использующимся в качестве «препарата отчаяния» при резистентных инфекциях. *K. pneumoniae* имеет многочисленные механизмы лекарственной устойчивости к антибиотикам, в том числе связанные с мобильными генетическими элементами



7

КЛЕБСИЕЛЛЫ

МИКОБАКТЕРИИ

Туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis*, был неизлечим до открытия стрептомицина в 1943 г. Сейчас резистентность к антибиотику – обычное явление, поэтому для лечения используют несколько препаратов. В наши дни штаммы туберкулезной палочки со множественной лекарственной устойчивостью ежегодно служат причиной около 150 тыс. смертей



8

ГРИБКИ

*Neisseria gonorrhoeae* вызывает гонорею – венерическое заболевание с тяжелыми последствиями. С 1970-х гг. преобладают штаммы с устойчивостью к пенициллинам, которая обеспечивается сразу двумя механизмами: мутациями в хромосомных генах, обеспечивающих связывание и удаление антибиотика, а также накоплением мобильных плазмид с геном ингибирующего фермента бета-лактамазы. Резистентность распространяется между штаммами благодаря горизонтальному переносу генов



6

Микроскопические грибы (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* и др.) часто вызывают болезнь и даже смерть у людей с иммунодефицитом, например больных СПИДом, туберкулезом, а также получающих химиотерапию. Из-за широкого использования противогрибковых препаратов у таких пациентов устойчивость патогенов к ним растет. Особо следует отметить флуконазол-резистентные виды *Candida*, число которых в последние годы увеличивается



9

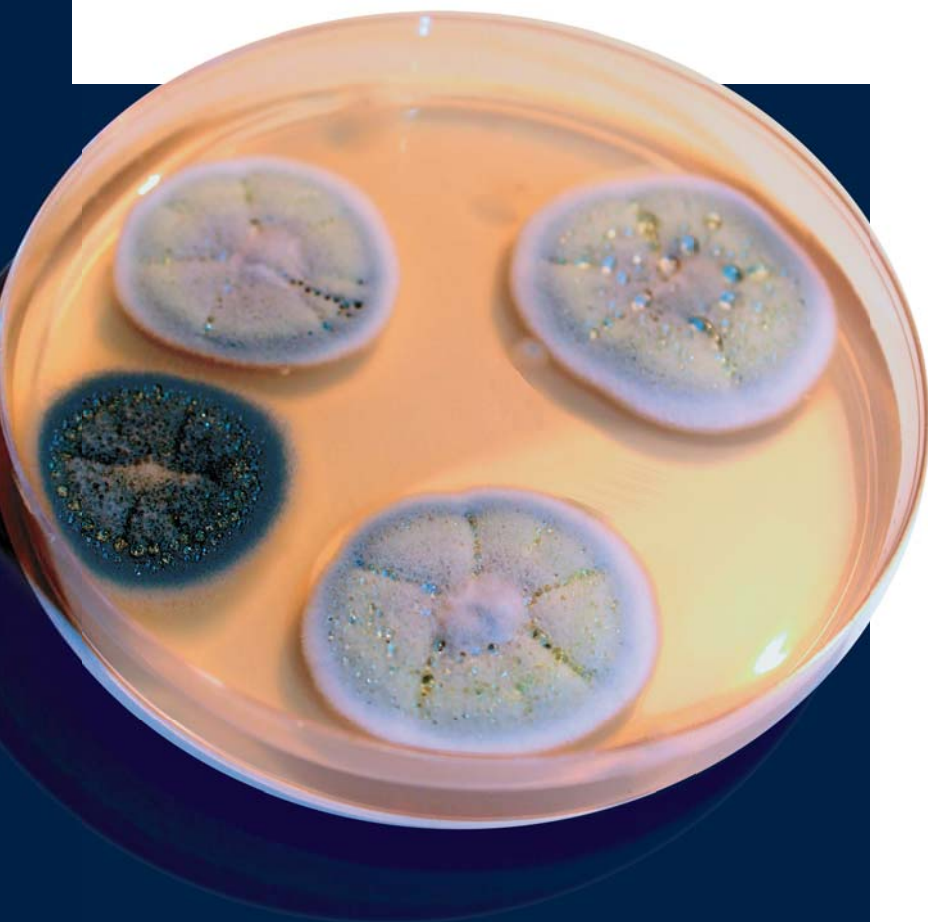
в качестве резерва для тяжелых случаев. А через несколько лет повсеместного применения бактерии к нему приспособятся, и он потеряет свою высокую эффективность. Достоинства антибиотиков являются их недостатком в смысле коммерции. Работающий антибиотик вылечит инфекционное заболевание за неделю. Два десятка инъекций – и все. А где продажи? Коммерчески более привлекательны препараты, которые принимают годами, а то и всю жизнь. Так что создание антибиотиков – это рискованное вложение средств.

Ни для кого не секрет, что в современной экономической системе фармацевтические компании служат своим интересам, а не потребностям людей. Им выгодно создавать не лекарства, полностью



Первый антибиотик – пенициллин – был получен из плесневого грибка рода *Penicillium*, случайно попавшего в чашку Петри со стафилококками. А первый производственный штамм был выделен из плесневелой дыни. Вверху – мандарин, зараженный одним из пенициллов. © CC BY-SA 4.0/Ivtorov

Слева – колонии *P. commune* и *P. chrysogenum* на агаре. © CC BY-SA 4.0/Convallaria majalis



избавляющие людей от болезни, а препараты, лишь ослабляющие болезненные симптомы. В этом смысле наиболее выгодными являются лекарства для терапии хронических заболеваний, таких как диабет, гипертония, ожирение, нарушения сна. Ведь эти препараты принимают пожизненно. Ну а самое выгодное – гомеопатические «сахарные шарики», производство которых стоит копейки, и БАДЫ, себестоимость которых – рубль.

Понятно, почему многие крупные компании сторонятся этой области фармацевтики и почему в ней



продолжает работать ограниченное число малых компаний.

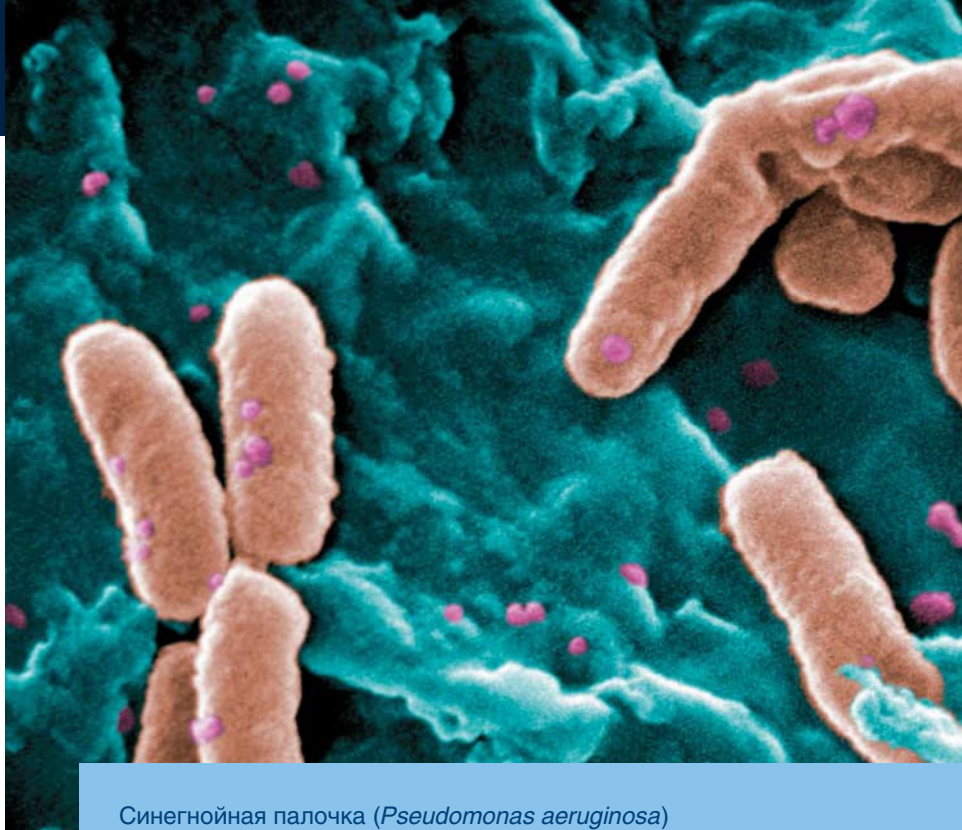
В результате, по мнению экспертов, сейчас нет достаточного количества разработок новых антибиотиков, которые помогли бы бороться с нарастающей опасностью антибиотикорезистентных бактерий. Что будет с нами, когда перестанут работать *ванкомицин* и другие последние резервные антибиотики? Так что мировая проблема сегодняшнего дня – это создание менее затратных подходов к поиску и созданию антибиотиков.

Дальнейшие работы по производству новых антибиотиков невозможны без государственной поддержки и применения новых исследовательских технологий. И правительства ведущих держав мира осознают эту необходимость.

Так, в 2014 г. правительство США приняло резолюцию *Combating Antibiotic Resistant Bacteria*, призывающую государственные агентства и частный сектор объединить усилия для разработки новых противомикробных средств, и выделило на решение этой задачи миллиарды долларов. В США упростили правила проведения испытаний и регистрации антибиотиков, чтобы дать возможность Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) ускоренно регистрировать новые антибиотики, а пациентам с тяжелыми инфекциями – получить помощь как можно быстрее.

В 2015 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила глобальный план действий по борьбе с лекарственной устойчивостью к препаратам, включая антибиотики.

С этого времени Национальные институты здравоохранения и Министерство здравоохранения и социальных служб США выделили миллиарды долларов на работы по изучению антибиотикорезистентности бактерий и созданию новых антибиотиков с участием



Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) обнаруживается при абсцессах и гнойных ранах, а также при воспалениях тонкого кишечника и мочевого пузыря. Этот широко распространенный патоген отличается низкой чувствительностью к антибиотикам, в том числе благодаря формированию биопленок в виде защищенной и прикрепленной к поверхности колонии.  
*Public Domain/CDC/Janice Haney Carr*

международных компаний. Двадцать крупных фармацевтических компаний организовали фонд *AMR Action Fund* – крупнейшее партнерство, инвестировавшее более 1 млрд долларов в малые компании, занимающиеся проблемой антибиотикоустойчивости. Этим компаниям оказывают техническую поддержку, им открыт доступ к ресурсам крупных компаний, таким как библиотеки химических соединений и экспертизы специалистов.

В России в 2017 г. была утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.», и сейчас готовится соответствующая программа исследований.

## Гражданская «мобилизация»

В последние годы появилось осознание, что проблему поиска новых продуцентов антибиотиков можно решить за счет привлечения большого количества добровольцев, т. е. в рамках так называемой *гражданской науки*. Таким образом можно организовать сбор огромного количества образцов на обширных территориях, что значительно удешевит начальную стадию поиска.

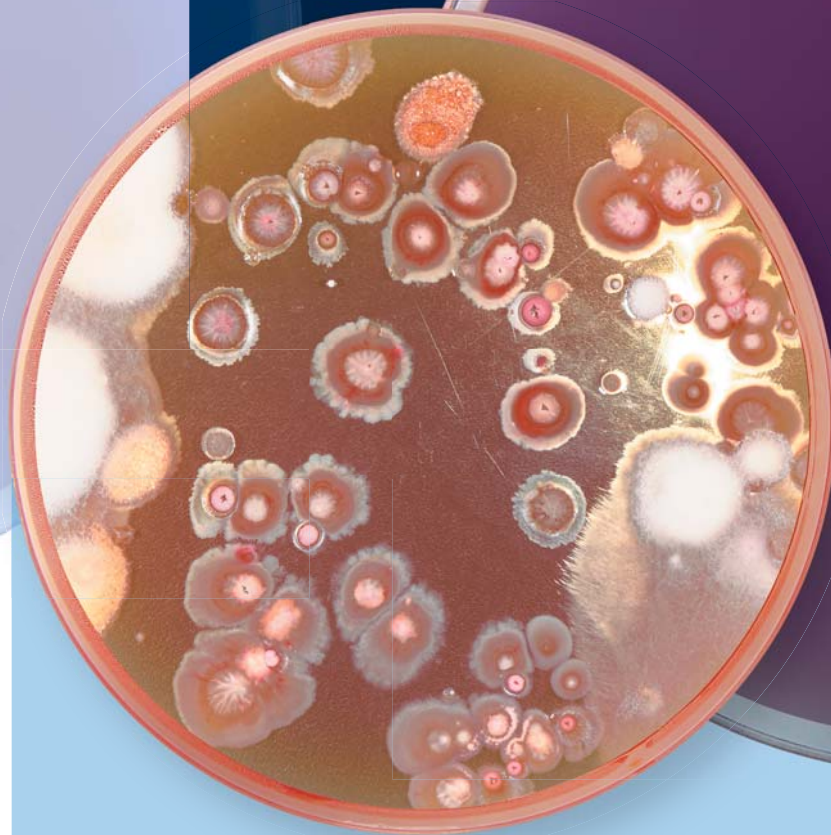
Интересно, что эти современные инициативы имеют свою предысторию. Возьмем, к примеру, пенициллин, открытый Флемингом. Штамм плесени, с которым работал ученый, продуцировал лишь следовые количества антибиотика и не мог стать основой для промышленного производства. Поэтому ученые настойчиво искали более эффективные продуценты по всему миру, и в этих поисках участвовали гражданские добровольцы и даже армия.

В конце концов нужный штамм был найден на заплесневевшей дыне, обнаруженной на одном из продуктовых рынков. Именно на основе этого штамма было получено большинство современных бактерий-продуцентов пенициллина.

Воодушевленные этим успехом фармацевтические компании развернули масштабные микробиологические поиски во всем мире. В 1950-х гг. такие крупные компании, как *Abbott vs Merck*, *Pfizer*, *Eli Lilly* и *Bristol-Myers Squibb*, широко использовали для этой цели подходы гражданской науки. К поискам привлекали всех: миссионеров, пилотов авиалиний, не говоря уже о самих сотрудниках компаний, их родственниках и друзьях, путешествующих по делам или для отдыха. Образцы собирали везде: в болотах, горах, на побережьях рек... В результате были получены сотни тысяч продуцентов и найдены антибиотики, использующиеся в наши дни.

Однако золотые годы «охотников за микробами» были недолгими. Находки становились все более редкими, и вскоре поиск новых штаммов стал сворачиваться. Одна из проблем – «повторные» открытия: исследователи обнаруживали в разных пробах одни и те же антимикробные вещества. Это и неудивительно, ведь в основном собирались почвенные образцы, из которых выделяли только те бактерии, которые легко культивировались в лабораторных условиях.

Большинство из того, что «лежало на поверхности», было собрано в течение нескольких лет. В 1980–1990-х гг. благодаря появлению и развитию «библиотек» органических молекул появилась надежда, что новые антибиотики можно будет создавать и без помощи бактерий-продуцентов. Однако ставка на химию не оправдалась – человек пока еще не стал таким искусным химиком, как природа.



Каждый участник австралийской программы *Soils for Science* может узнать, какие микробы живут в почве его земельного участка, посетив веб-галерею Института молекулярной биологии Университета Квинсленда, где опубликованы фотографии всех образцов на разных стадиях микробного роста.  
Фото с сайта <https://imb.uq.edu.au/soilsforscience>

## Современные «охотники за микробами»

В наши дни в ведущих странах мира реализуется несколько видов программ гражданской науки по поиску противомикробных средств. Самые простые варианты участия, ориентированные на учеников школ, предполагают сбор и отправку образцов для исследования в научные лаборатории.

К примеру, в рамках австралийской программы *Soils for Science*, организованной Университетом Квинсленда, всем желающим жителям Австралии бесплатно предоставляются наборы для сбора образцов. При этом организаторы просят участников по возможности поддержать проект финансово. Собранные образцы почвы направляются в университет, где микроорганизмы высеваются на питательные среды. Выделенные бактерии и грибы анализируют и помещают в криохранилище, а перспективные штаммы передаются специалистам для детальных исследований. Участники проекта могут наблюдать за ходом изучения образцов на специальном веб-сайте.

Аналогично устроена американская краудсорсинговая программа *Citizen Science Soil Collection Program*, организованная в 2010 г. Университетом Оклахомы. Она нацелена на поиск почвенных грибов – продуцентов



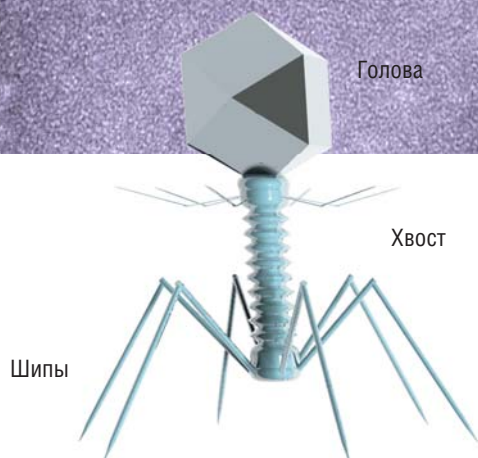
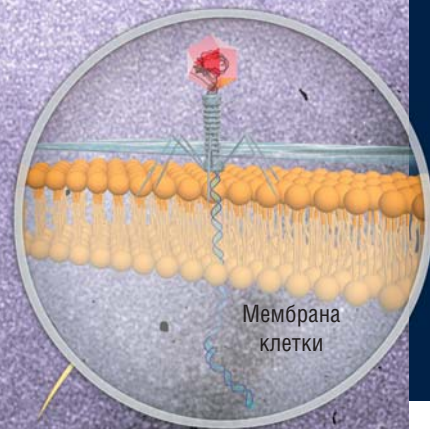
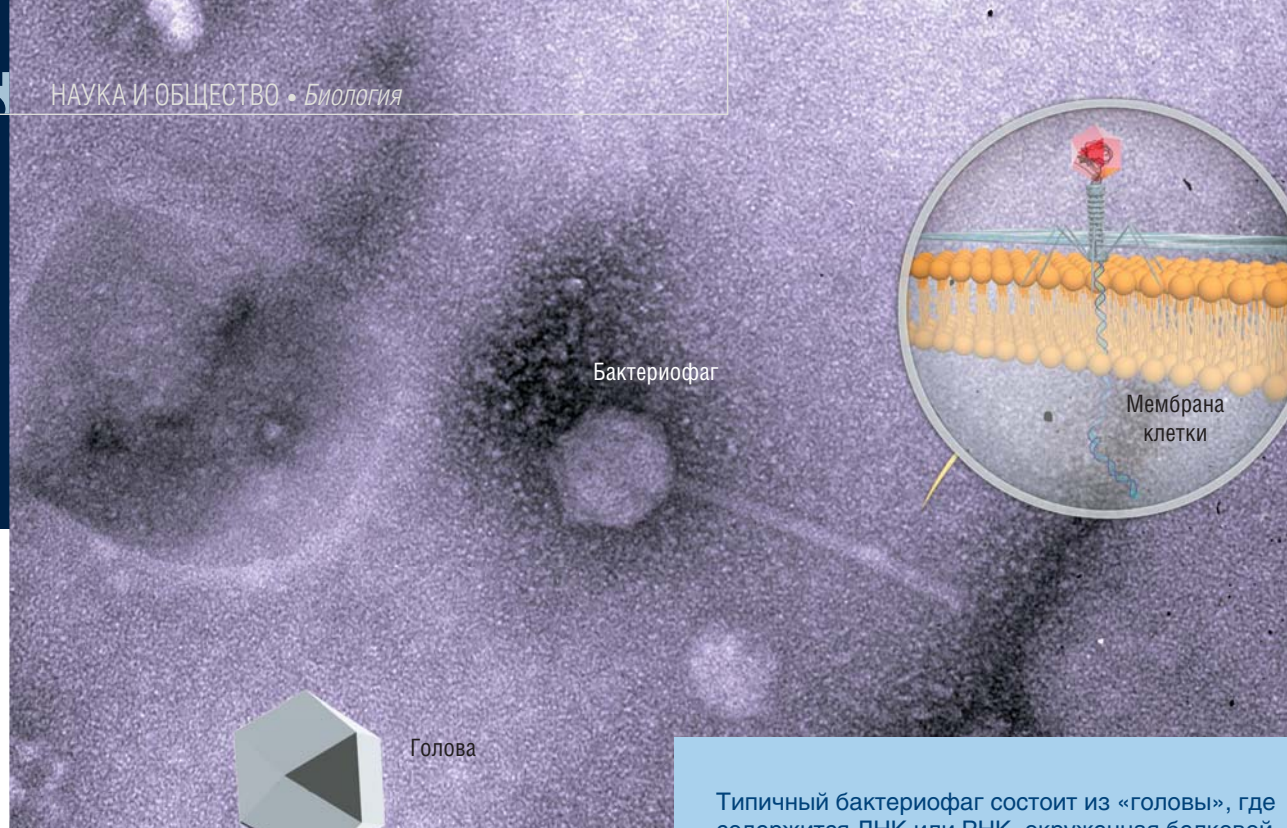
**Американский Президентский совет по науке и технологиям (PCAST) в 2012 г. сообщил, что для удовлетворения потребностей экономики страны в ближайшие годы необходимы дополнительно около 1 млн выпускников, получивших так называемое STEM-образование (в области естественных наук), сверх того, что может дать система образования США в ее современном виде. Ученые рекомендовали заменить обычные образовательные программы и лабораторные курсы студентов «открытие»-ориентированными курсами, что должно было повысить мотивацию студентов к освоению естественных наук, особенно на начальной стадии обучения. Анализ показал, что к 2012 г. менее 40% студентов, получивших образование в этой области, доходили до защиты дипломов. В качестве причины учащиеся указывали «трудные и нудные» вводные курсы, что мотивировало их переключаться на другие научные дисциплины. Сейчас около 50% учебных университетских естественнонаучных образовательных программ в США представлены программами нового типа.**

**Например, программа *Small World Initiative*® (SWI), организованная в Йельском университете в 2012 г., была направлена на вовлечение студентов в реальные исследования по поиску антибиотиков. Специалисты SWI разработали вводный курс по микробиологии, который участники программы используют для ознакомления с методами лабораторных и полевых исследований. Сейчас в этом проекте могут участвовать не только студенты, но и все желающие. В деятельность программы вовлечено множество образовательных организаций в США и 15 других странах, а ее курсы ежегодно посещают тысячи студентов и школьников**

Джейд, юная участница программы *Citizen Science Discovery Group* Университета Оклахомы, демонстрирует пакет с образцом почвы, собранной на заднем дворе. Слева – результат культивирования микробов из этого образца, который можно увидеть, кликнув по интерактивной карте мест сбора проб.

© CC BY-NC-ND 2.0/Daniel Hatton

потенциальных противобактериальных, противопаразитарных и противоопухолевых препаратов. Особенность этой программы в том, что участникам предлагают собирать образцы на принадлежащих им земельных участках. Участие в программе бесплатное, но организаторы просят вносить пожертвования для покрытия расходов: 6 долларов за набор или 180 долларов для обеспечения наборами всей школы.



Типичный бактериофаг состоит из «головы», где содержится ДНК или РНК, окруженная белковой или липопротеиновой оболочкой, и «хвоста» – белковой трубки, которую вирус использует для «инъекции» генетического материала в бактериальную клетку. Бактериофаг размножается за счет клеточных ресурсов, а сама зараженная бактерия погибает.  
По: (Рябчикова, Юнусова, 2016)

В ходе этой программы были обнаружены продуценты полезных продуктов: например, в образце с Аляски был найден штамм, производящий соединение *максимисици* с противоопухолевой активностью.

В 2015 г. стартовал масштабный британский проект *Swab and Send*. Желающие участвовать в нем могли приобрести за 5 фунтов (сейчас 10) пробирку, конверт с адресом и инструкции по поиску бактерий в самых загрязненных местах. В рамках этого проекта уже собрано свыше 10 тыс. образцов, из которых выделены сотни изолятов рода *Bacillus*, производящие вещества, убивающие патогенные бактерии, включая *золотистый стафилококк* и *кишечную палочку* со множественной лекарственной устойчивостью.

Некоторые программы предусматривают более высокий уровень участия волонтеров, которым высылаются наборы для проведения экспериментов по первичному поиску бактерий, способных убивать другие бактерии. Клоны таких потенциальных продуцентов антибиотиков затем направляются в специализированные лаборатории для углубленного изучения.

**Наиболее успешной «открытие»-ориентированной программой в США является SEA-PHAGES («Научно-образовательный альянс – охотники за фагами»), в рамках которой студенты занимаются поиском и изучением бактериофагов – вирусов, поражающих бактерии. Они являются перспективными «живыми антибиотиками», так как отличаются специфичностью и не представляют опасности для человеческого организма.**

**Программа, инициированная Университетом Питтсбурга, стала национальной и сегодня ее возглавляет Медицинский институт Говарда Хьюза – крупнейшая американская некоммерческая исследовательская организация. В программе SEA-PHAGE участвует свыше 4 тыс. студентов из более чем ста вузов из разных стран. В результате ее деятельности создана крупнейшая в мире коллекция бактериофагов, которые находят практическое применение в медицине**

Из щелочно-радоновой почвы вблизи церкви Святого Сердца в г. Тонил-Норт (Бохо, Великобритания, *справа*) исследователи из Медицинской школы Университета Суонси выделили новый изолят стрептомицетов (*Streptomyces* sp. *tyrophorea*). В экспериментах эти актинобактерии эффективно ингибировали рост нескольких супербактерий, устойчивых к антибиотикам. Предполагается, что с наличием этих бактерий связаны давно известные целебные свойства почв Бохо. *Public Domain/Youngbohemian*

*Справа внизу* – стрептомицеты *S. sp. tyrophorea* на вегетативной и спорообразующей стадиях. По: (Terra, Dyson, Hitchings1 et al., 2018)



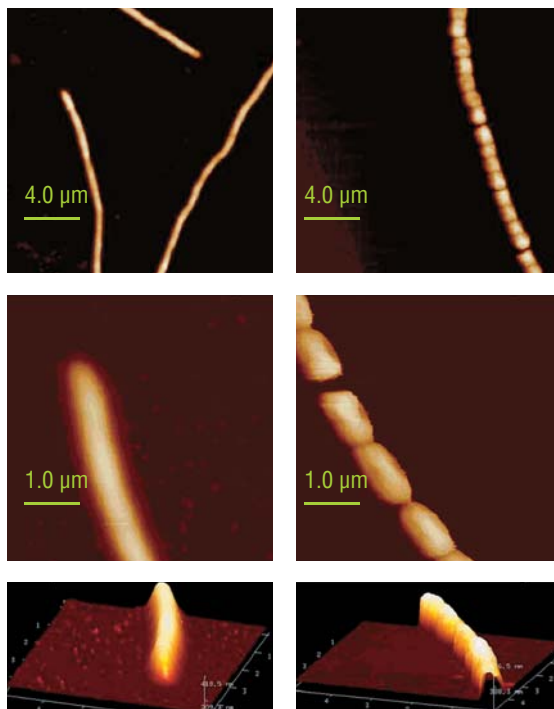
Примером может служить программа *Post/Biotics*, реализуемая в Великобритании и США. Для первичного отбора потенциальных продуцентов противомикробных соединений его участникам предоставляется маленькая домашняя «лаборатория». Результаты тестирования образца направляются ученым. Если они представляют интерес – запрашивается образец для детальных исследований.

Наконец, имеются большие программы для студентов вузов и школьников, в рамках которых их участники проходят основательное обучение микробиологии и сами проводят серьезные исследования: от сбора образцов до «расшифровки» геномов бактерий и определения структуры биологически активных веществ. Примеры – американские программы *Small World Initiative* (SWI) и SEA-PHAGES, организованные в соответствии с рекомендациями Президентского совета по науке и технологиям США заменить стандартные лабораторные курсы на «открытие»-ориентированные.

## Из почвы, носа и медвежьей слюны

Где же искать продуценты новых антибиотиков? Считается, что самое лучшее место для этого – почва, где обитает и борется друг с другом с помощью химического оружия множество самых разных микроорганизмов. Именно в обычной «грязи» были найдены наиболее эффективные антибиотики.

И этот поиск можно вести буквально под ногами. Так, сотрудники *Pfizer* объехали весь мир, обошли горы,



болота и реки, но вот парадокс: бактерия, продуцирующая окситетрациклин, была обнаружена в почве рядом с одним из заводов компании. Ванкомицин, применяемый с середины прошлого века, был найден в образце почвы, присланном миссионером из Борнео, эритромицин – в почве с Филиппин, а новый антибиотик



Основная часть пещерного «лунного молока» представлена достаточно плотными образованиями. Однако иногда его можно увидеть на стадии активного роста, когда отчетливо видны сплетения нитей-гиф актиномицетов (слева). Пещеры вблизи г. Кейв-Джанкшен (Орегон, США). © CC BY 2.0/Oregon Caves



Необычная форма этого наплыва «лунного молока» определяется его органическим основанием, вероятно корнем дерева, пробившимся сквозь скалу (справа). © CC BY 2.0/Oregon Caves

*даптомицин (кубицин)* – в образце со склонов горы Арарат.

Бывают и более удивительные случаи. К примеру, уже более двухсот лет жители местечка Бохо в Северной Ирландии совершают паломничество в местную церковь, где похоронен приходской священник, обладавший способностью исцелять больных. Перед своей смертью в 1802 г. он сказал, что земля с его могилы будет помогать при заболеваниях, которые успешно лечил он сам. С тех пор люди берут щепотку земли с могилы, заворачивают в ткань, кладут под подушку и молятся, а после выздоровления возвращают ее обратно.

Ученые объясняли подобные случаи исцеления эффектом плацебо, священники считали, что главную роль играют молитвы. Однако, когда в 2018 г. исследователи изучили образец земли с могилы, они нашли

### АНТИБИОТИКИ ИЗ «ЛУННОГО МОЛОКА»

Геологическая изоляция пещер делает их уникальным местом как для изучения микробных адаптаций к экстремальным условиям, так и для поиска потенциальных продуцентов новых биоактивных соединений. В первую очередь речь идет о представителях актиномицетов, относящихся к роду *Streptomyces*, наиболее известных и широко распространенных производителей антибиотиков.

Одно из мест обитания таких бактерий – малоизученное «лунное молоко», густая желеобразная паста толщиной до 10 см, формирующаяся на пещерных поверхностях, происхождение которой остается спорным. О лечебных свойствах этой субстанции говорится уже в древних медицинских трактатах: ее применяли при лечении ран и переломов, расстройствах пищеварения и других болезнях.

Ученые из Иркутского государственного университета совместно с немецкими коллегами выделили из «лунного молока» и вод подземного озера Большой Орешной пещеры – крупнейшей карстовой пещеры Сибири – 10 новых штаммов актиномицетов, производящих множество неизвестных биологически активных веществ. Изоляты стрептомицетов продемонстрировали высокую антибактериальную и противогрибковую активность, в том числе против *Candida albicans* – возбудителя молочницы (Aхеноv-Gрибанов, Voytsekhovskaya, Tokovenko *et al.*, 2016).

Подобные результаты получили бельгийские ученые при исследовании «лунного молока» из пещеры Грот-де-Коллемболов. Им удалось выделить 78 изолятов культивируемых стрептомицетов, из которых свыше 90% подавляли жизнедеятельность широкого круга патогенных бактерий и грибов, включая *Rasamsonia argillacea* со множественной лекарственной устойчивостью, вызывающий микозы при муковисцидозе и хронических гранулематозных заболеваниях (Maciejewska, Adam, Martinet *et al.*, 2016)



### СИЛА ДРАКОНА

В последние годы ученые ведут поиск антибиотиков не только в почве и среди микроорганизмов, но и среди макроорганизмов, таких, к примеру, как крупные рептилии. Известно, что у крокодилов даже тяжелые раны, полученные в схватках с соперниками, не воспаляются и заживают очень быстро. Еще в конце прошлого века было установлено, что некоторые белки из крови крокодилов способны уничтожать устойчивые к антибиотикам бактерии. А уже в 2008 г. американские биохимики показали, что сыворотка крови аллигаторов способна эффективно уничтожать 23 вида бактерий. В крови этих рептилий были обнаружены десятки катионных антимикробных пептидов. Синтезированные химические аналоги некоторых из них успешно боролись с такими бактериями, как кишечная палочка, золотистый стафилококк и синегнойная палочка (Bishop, Juba, Devine *et al.*, 2015).

Не менее устойчивыми к бактериальным инфекциям оказались и другие рептилии-гиганты – *комодские вараны*. Так, группа американских ученых из Университета Джорджа Мейсона выделила из крови этих сухопутных «драконов» белок VK25. Эксперименты показали, что этот белок эффективен против множества болезнетворных микробов, включая антибиотикоустойчивые, и даже способен воздействовать на *био пленки* – хорошо защищенные организованные бактериальные скопления, практически не поддающиеся лекарственному воздействию. Синтезировав искусственный аналог VK25, ученые обнаружили, что он оказался даже более сильным антибиотиком, чем оригинал (Chung, Dean, Propst *et al.*, 2017).

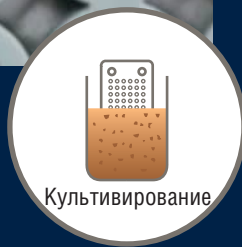
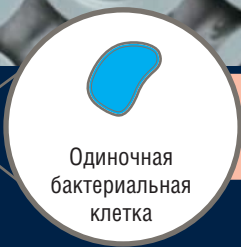
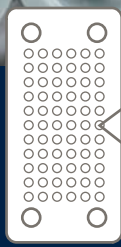
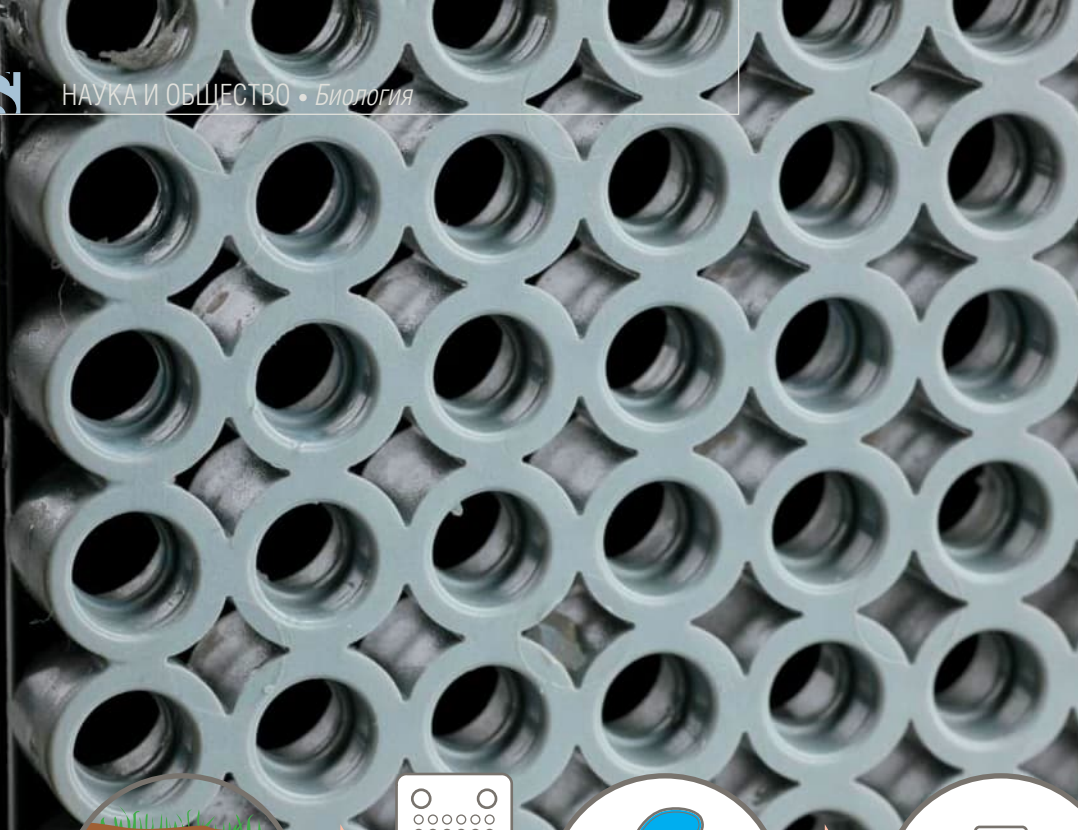
От рептилий не отстают и млекопитающие. Так, группа российских ученых при изучении микробиома ротовой полости сибирского бурого медведя обнаружила в его слюне бактерию *Bacillus pumilus*, выделяющую антибиотик амикумацин А. При изучении генома бактерии исследователям удалось обнаружить новый механизм, который бактерии используют, чтоб защититься от своего собственного «химического оружия». Тесты показали, что многие представители микробиоты кишечника человека чувствительны к «медвежьему» амикумацину, поэтому его можно использовать для регуляции ее состава (Terekhov, Smirnov, Malakhova, 2018)

Медведица Маша, из слюны которой были выделены бактерии *Bacillus pumilus* (слева), продуцирующие антибиотик. Фото автора. Public Domain/CDC/Dr. W.A. Clark

в нем штаммы *стрептомицетов*, продуцирующих вещества, способные подавлять рост нескольких опасных антибиотикоустойчивых бактерий.

Сегодня исследователи анализируют образцы из самых разных мест планеты: от пустыни Гоби до Тибетского плато. И одной почвой дело не ограничивается. К примеру, сотрудники Университета Восточной Англии выделили штаммы стрептомицинов с антимикробной активностью из... африканских муравьев! Эти муравьи выращивают для еды грибы, которые защищают от нападения патогенных бактерий с помощью других бактерий – продуцентов антибиотиков. Некоторые из этих антибиотиков проявляют активность в отношении инфекционных грибов, которые поражают человека и крайне трудно поддаются терапии существующими лекарствами.

Сейчас изучаются и другие бактерии, ассоциированные с живыми



Образцы разбавляют, чтобы в каждую ячейку попадала примерно одна бактерия, и смешивают с расплавленным агаром

Пластины с ячейками погружают в клеточную суспензию, которая заполняет сквозные отверстия, затвердевая в виде агаровых пробок. Ячейки с двух сторон закрывают полупроницаемые мембраны

*iChip* помещают обратно в почву, из которой взята проба. Выросшие в ячейках колонии передают на исследование

организмами, в первую очередь с насекомыми и рептилиями – с теми, кому приходится выживать в среде, «богатой» инфекционными агентами.

А ученые из московского Института биоорганической химии им. академиком М. М. Шемакина и Ю. А. Овчинникова РАН предположили, что бактерии, продуцирующие антимикробные вещества, можно найти в слюне животных, употребляющих в пищу несвежие животные продукты. Примером могут служить медведи, которые едят падаль и при этом не болеют. Применив оригинальный метод разделения бактерий, ученые действительно выделили из слюны сибирского бурого медведя штамм, производящий мощный антибиотик (Terekhov, Smirnov, Malakhova, 2018).

Продуценты антибиотиков можно найти не только «под носом», но и буквально в носу! К примеру, было известно, что условно-патогенный золотистый стафилококк, вызывающий болезнь только у людей с ослабленным иммунитетом, обнаруживается в носовой полости лишь у 30% населения. Оказалось, что в носу «счастливицев», не подверженных заболеванию, часто присутствует другая бактерия – *Staphylococcus lugdunensis*, продуцирующая антибиотик *лугдуниин*.

*iChip* – многоканальное устройство для выделения и выращивания «некультивируемых» бактерий в их естественной среде – состоит из пластин-чипов с 96 отверстиями (миниатюрные диффузионные камеры) и покрыт двумя полупроницаемыми мембранами, обеспечивающими диффузию питательных веществ и метаболитов.

По: (Pandey, 2015)

Вверху – пластина *iChip*.  
© CC BY-NC-SA 4.0/Science Museum Group Collections



Анализ мазков госпитальных пациентов показал, что золотистый стафилококк встречается лишь у 6% обладателей этой защитной бактерии и у 35% тех, кто ее не имел. Лугдунин оказался эффективен также в отношении других бактериальных штаммов, устойчивых к широко применяемому антибиотику.

Внимание исследователей до сих пор было сконцентрировано на суше, однако 70% поверхности планеты покрыто водой, и морские микроорганизмы по меньшей мере так же интересны, как и почвенные микробы. А в последнее время взоры обращены на такие слабо изученные территории, как Арктика, для исследования которых создаются специальные проекты и программы.

В частности, команда норвежского проекта *MabCent*, которая с 2007 г. занимается изучением морских организмов в арктических водах, уже собрала образцы из более тысячи мест вблизи побережья Норвегии. Широко известен и международный проект *PharmaSea*, в котором участвуют 24 страны. Его задача – сбор биологических образцов из экстремальных мест обитания – самых горячих, самых глубоких и самых холодных частей планеты, чтобы найти средства лечения инфекционных болезней и заболеваний центральной нервной системы.

В этом смысле в нашей стране с ее огромным природным разнообразием есть где развернуться. Особенно если учесть, что большая часть территории, в том числе с уникальными природными условиями, практически не изучена микробиологами.

**М**ногие специалисты сегодня задаются вопросом: существует ли реальный шанс найти новые антибиотики с помощью массовых экспериментов? Ведь такие поиски велись десятилетиями, не исчерпаны ли ресурсы?

Перспективы, безусловно, есть, ведь до сих пор было открыто лишь то, что легко доступно и можно обнаружить с помощью довольно примитивных исследовательских методов. Арсенал же современных технологий позволяет значительно расширить спектр микроорганизмов, доступных для изучения.

Кроме того, искатели прошлого могли найти лишь те бактерии, которые можно легко культивировать в лаборатории на обычных питательных средах. А таких среди почвенных бактерий не более 1%! Сегодня достигнут большой прогресс в изучении «некультивируемых» бактерий, которые перешли в разряд «трудно культивируемых».

Для работы с ними были разработаны специальные методы. Например, революционная технология *iChip* (изолирующий чип) позволяет выращивать бактерии в естественных для них условиях. Устройство представляет собой набор пластиковых пластин со множеством отверстий («одиночные камеры» для бактериальных

клеток), окруженных полупроницаемыми мембранами, через которые проходят питательные вещества и метаболиты. С помощью этого подхода уже удалось выделить много новых природных микроорганизмов, в том числе бактерий, производящих уже упомянутый теиксобактин, эффективный против ряда лекарственно-устойчивых штаммов.

Совершенно новые возможности для «охотников за бактериями» открывает поиск не самих микроорганизмов, а генетических последовательностей, которые кодируют потенциальные антибиотики. Этот подход, основанный на исследовании общей ДНК всего образца, уже привел к определенным успехам. Так, при анализе более 2 тыс. образцов, собранных волонтерами в США, ученые из Рокфеллеровского университета обнаружили гены, кодирующие представителей нового класса антибиотиков – *малацидинов*. В лабораторных экспериментах эти антибиотики оказались эффективны против золотистого стафилококка, устойчивого к антибиотикам из класса пенициллинов (Hover, Kim, Katz *et al.*, 2018).

Читатели, которые дочитали эту статью до конца, не хотите ли вы присоединиться к команде искателей антибиотиков? У вас есть уникальная возможность помочь найти решение важнейшей проблемы XXI в.! Регистрируйтесь на сайте проекта гражданской науки «Всероссийский атлас почвенных микроорганизмов как основа для поиска новых противомикробных продуцентов и ферментов с уникальными свойствами» (<https://microbeatlas.ru>), получайте инструкцию и ищите!

#### Литература

Власов В. В. *Гражданская наука: приглашаются все!* // *НАУКА из первых рук*. 2021. № 5/6(92). С. 128–145.

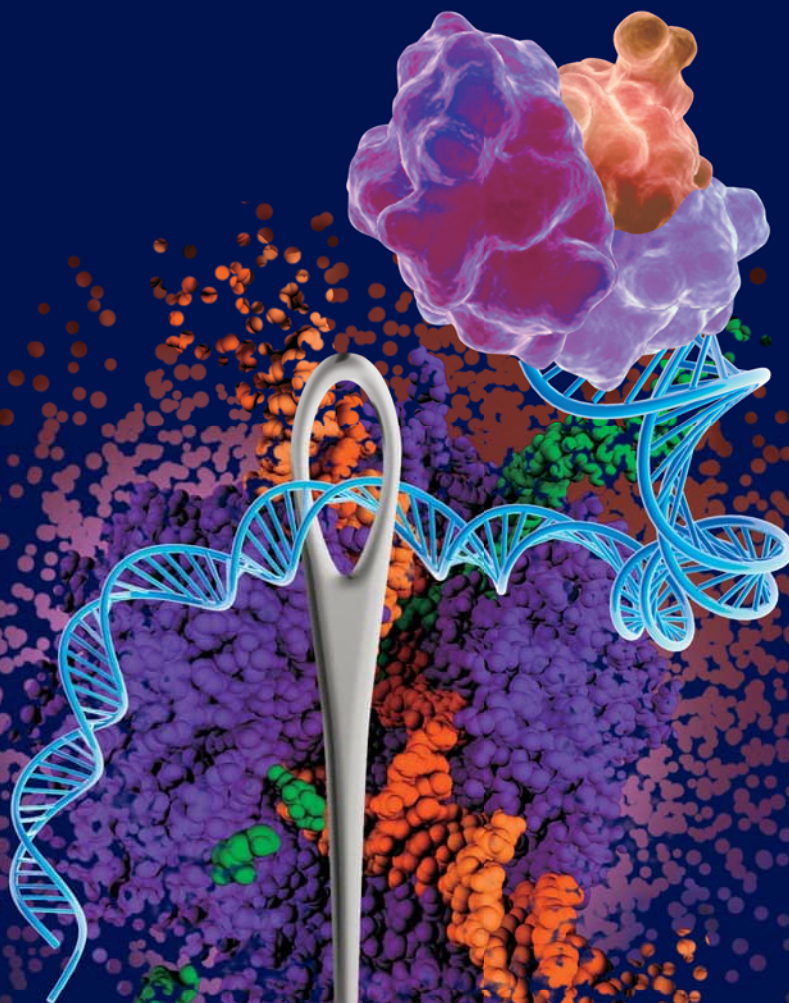
Седых С. Е., Воронина Е. Н., Галямова М. Р. и др. *Наука в руках школьника: сибирские «охотники за микробами»* // *НАУКА из первых рук*. 2021. № 5/6(92). С. 152–161.

Axenov-Gibanov D. V., Voytsekhovskaya I. V., Tokovenko B. T. *Actinobacteria Isolated from an Underground Lake and Moonmilk Speleothem from the Biggest Conglomeratic Karstic Cave in Siberia as Sources of Novel Biologically Active Compounds* // *PLoS One*. 2016. V. 11(2). P. e0149216.

Terekhov S. S., Smirnov I. V., Malakhova M. V. *et al. Ultrahigh-throughput functional profiling of microbiota communities* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. P. 9551–9556.

Terra L., Dyson P. J., Hitchings M. D. *et al. A Novel Alkaliphilic Streptomyces Inhibits ESKAPE Pathogens* // *Frontiers Microbiol.* 2018. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02458>.

Qin Z., Munnoch J. T., Devine R. *et al. Formicamycins, antibacterial polyketides produced by Streptomyces formicæ isolated from African Tetraponera plant-ants* // *Chem. Sci.* 2017. V. 8 (4). P. 3218–3227.



# ФЕРМЕНТЫ для ДНК:

## скальпели, ножницы и швейные иголки

**Ключевые слова:** генетические технологии, нуклеиновые кислоты, ферменты, гражданская наука, почва, флуоресцентный анализ.

**Key words:** genetic technologies, nucleic acids, enzymes, citizen science soil, fluorescent analysis



Как известно, практически все химические реакции в живых организмах протекают с огромными скоростями благодаря участию ферментов, чаще всего белковой природы. Ферменты работают как катализаторы, при этом их эффективность по сравнению с небелковыми катализаторами выше на несколько порядков. Они играют важнейшую роль во всех процессах жизнедеятельности организма, в том числе в метаболизме нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, выполняющих функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации любого живого существа: от бактерии до человека. Ферменты, «работающие» с нуклеиновыми кислотами, являются основными инструментами генных инженеров и крайне важны для развития современных биотехнологий. Однако поиск новых ферментов с улучшенными свойствами представляет собой нетривиальную задачу, для решения которой используются экспериментальные и биоинформационные подходы. А чтобы расширить этот поиск, к нему привлекают добровольцев-неспециалистов в рамках проектов гражданской науки, которая в последнее время становится эффективной частью научных исследований

**Б**елковые ферменты выступают в роли главных катализаторов во всех биохимических процессах: они увеличивают скорость химического превращения субстрата по сравнению с неферментативной реакцией в  $10^5$ – $10^{17}$  раз, тогда как обычные, небелковые катализаторы – лишь в сотни и тысячи. Так, одна молекула фермента *ренина* из желудка теленка способна за 10 минут створожить около  $10^6$  молекул молочного белка.

Колоссальная эффективность ферментативного катализа способствовала широкому применению ферментов во многих технологических процессах и сферах жизни человека. В наши дни ферментные препараты применяются в самых разных отраслях промышленности, в первую очередь пищевой (в хлебопечении, сыроварении, виноделии и др.) и легкой (например, в кожевенном производстве), при изготовлении моющих и косметических средств, а также в сельском хозяйстве (при приготовлении кормов и почвенных субстратов). Ферменты широко используются в фармацевтике и медицине, к примеру для диагностики.

Особое место среди всех биокатализаторов занимают ферменты, способные «работать» с нуклеиновыми кислотами, ДНК и РНК. Именно

Сотрудники лаборатории генетических технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск):

КУЗНЕЦОВ Никита Александрович – доктор химических наук, заведующий лабораторией, автор и соавтор 98 научных работ и 3 патентов

АЛЕКСЕЕВА Ирина Владимировна – ведущий инженер, автор и соавтор 14 научных работ

КУЗНЕЦОВА Александра Александровна – кандидат химических наук, научный сотрудник, автор и соавтор 38 научных работ

БАКМАН Артемий Сергеевич – младший научный сотрудник, автор и соавтор 3 научных работ

Слева – фермент РНК-полимераза II (фиолетовый цвет) пекарских дрожжей раскручивает двойную спираль ДНК и использует одну цепь в качестве матрицы для синтеза одноцепочечной матричной РНК (зеленый цвет). © CC BY 4.0/ Maria Voigt and PDB-101

© А. А. Кузнецова, И. В. Алексеева, А. С. Бакман, Н. А. Кузнецов, 2021



## НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ – ЗА ПЕРЕПИСЫВАНИЕ КОДА ЖИЗНИ

Первое исследование ферментативного катализа как химического процесса было проведено российским химиком немецкого происхождения К. С. Кирхгофом: в 1814 г. он впервые продемонстрировал ферментативную конверсию крахмала в растворимые углеводы. В наши дни биокатализаторы являются неотъемлемой частью передовых наукоемких технологий. При этом ферменты, позволяющие синтезировать и изменять нуклеиновые кислоты, занимают среди них особое место, а их первооткрыватели были удостоены Нобелевской премии. В 1978 г. Нобелевскую премию по медицине и физиологии получили американцы Г. Смит, Д. Натанс и швейцарец В. Арбер за открытие ферментов рестриктаз, которые стали широко использоваться в молекулярной биологии и генетической инженерии. В 1993 г. премию присудили американскому биохимику К. Муллису за создание метода ПЦР (полимеразная цепная реакция), а в 2006 г. – Р. Д. Корнбергу за фундаментальные исследования молекулярных основ транскрипции (копирование генетической информации с ДНК на РНК) у высших эукариотических организмов.

В 2020 г. лауреатами Нобелевской премии стали француженка Э. Шарпантье и американка Д. Даудна за разработку метода, названного в пресс-релизе Нобелевского фонда «переписыванием кода жизни» и получившего неофициальное название «генетические ножницы». Разработанная ими технология редактирования генома с использованием ферментов-эндонуклеаз CRISPR-Cas благодаря своей простоте и удобству применения является на сегодня самой популярной среди всех методов генетического редактирования

Лауреаты Нобелевской премии по химии за 2020 г.: французский микробиолог Эмманюэль Шарпантье и американский биохимик и генетик Дженнифер Даудна. © CC BY-SA 4.0/Bianca Fioretti, Hallbauer & Fioretti; © CC BY-SA 4.0/Mrl611

таким ферментам обязано своим существованием одно из самых быстроразвивающихся направлений биотехнологии – *геновая инженерия*, позволяющая напрямую манипулировать генетической информацией любого организма.

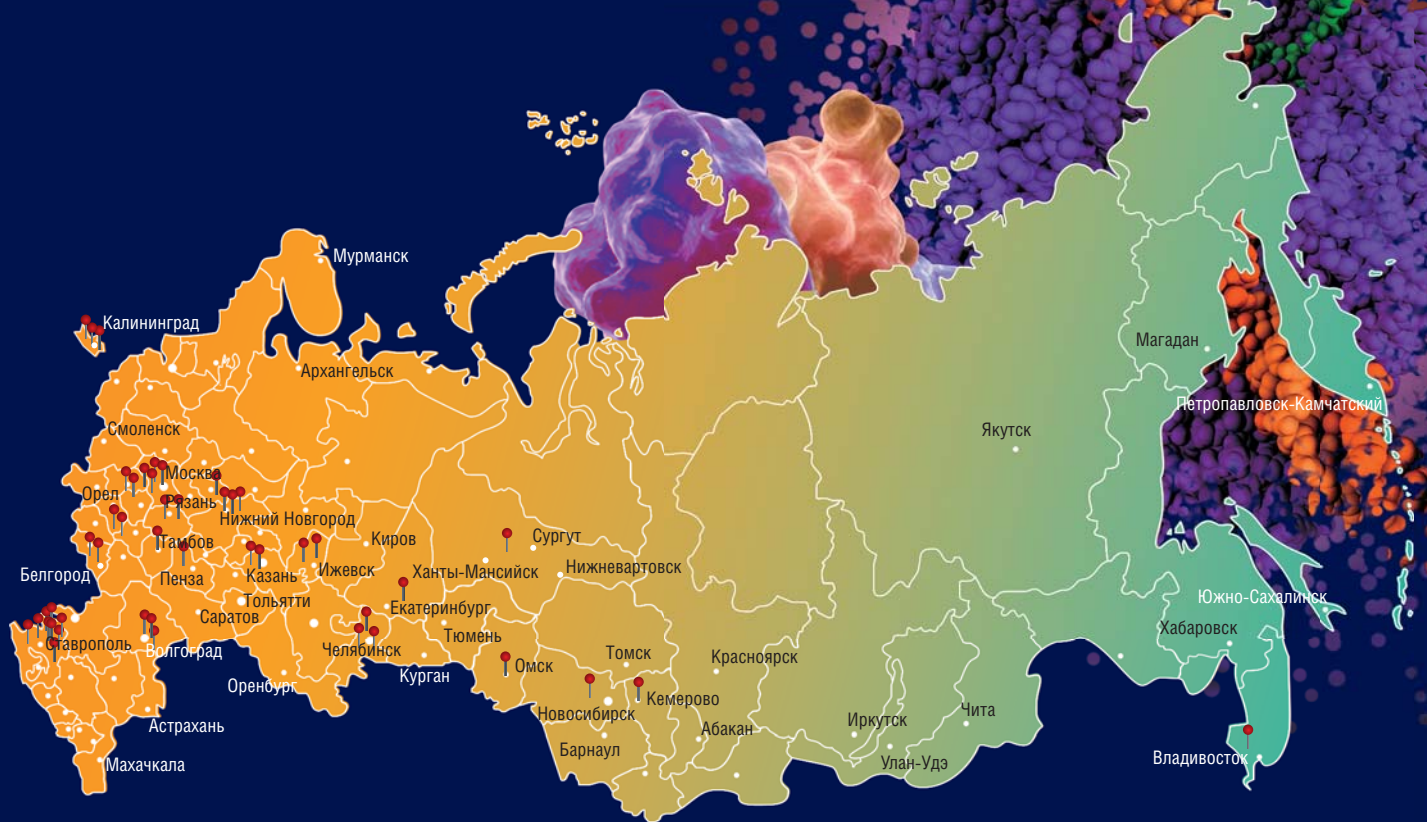
Однако инструменты воздействия на геном появились не сразу, а возникали по мере развития молекулярной биологии, генетики и других смежных наук. Для манипулирования молекулами нуклеиновых кислот сегодня используют ферменты, исполняющие функции генетических «скальпеля», «ножниц» и «швейной иголки». С помощью этих специализированных молекулярных машин мы можем «разрезать» цепочку ДНК в строго определенном месте, вырезать из нее кусок или, напротив, вставить новый, «заштопав» дырку.

И каждый такой фермент с новыми свойствами открывает и новые возможности, служит толчком к развитию новых научных направлений. Так появилась, к примеру, система геномного редактирования CRISPR-Cas, «подсмотренная» у бактерий и позволившая совершить настоящий биотехнологический прорыв в биологии, медицине и сельском хозяйстве.

Без этих ферментов не существовало бы и таких современных диагностических систем, как получившие широкую известность ПЦР-тесты, основанные на использовании *полимеразной цепной* реакции, с помощью которой можно многократно умножать малые количества исходного генетического материала. За два года нынешней пандемии только в России было сделано около 240 млн ПЦР-тестов на коронавирусную инфекцию, а всего в мире – более 4,8 млрд.

К сожалению, ферменты, позволяющие манипулировать с молекулами ДНК, в буквальном смысле дороже золота. К примеру, на начало 2022 г. цены на некоторые из них превышали 30 тыс. руб. за 0,1 мл раствора очищенного фермента, тогда как актуальная мировая цена золота составляла всего около 4 тыс. руб. за 1 г.

Сейчас во всем мире, в том числе и в России, научные и биотехнологические компании постоянно ведут поиск новых, «улучшенных» ферментов для генетических технологий. Но это непростая задача. Где и как искать их, а главное, как определить, какие из найденных соединений обладают уникальными свойствами?



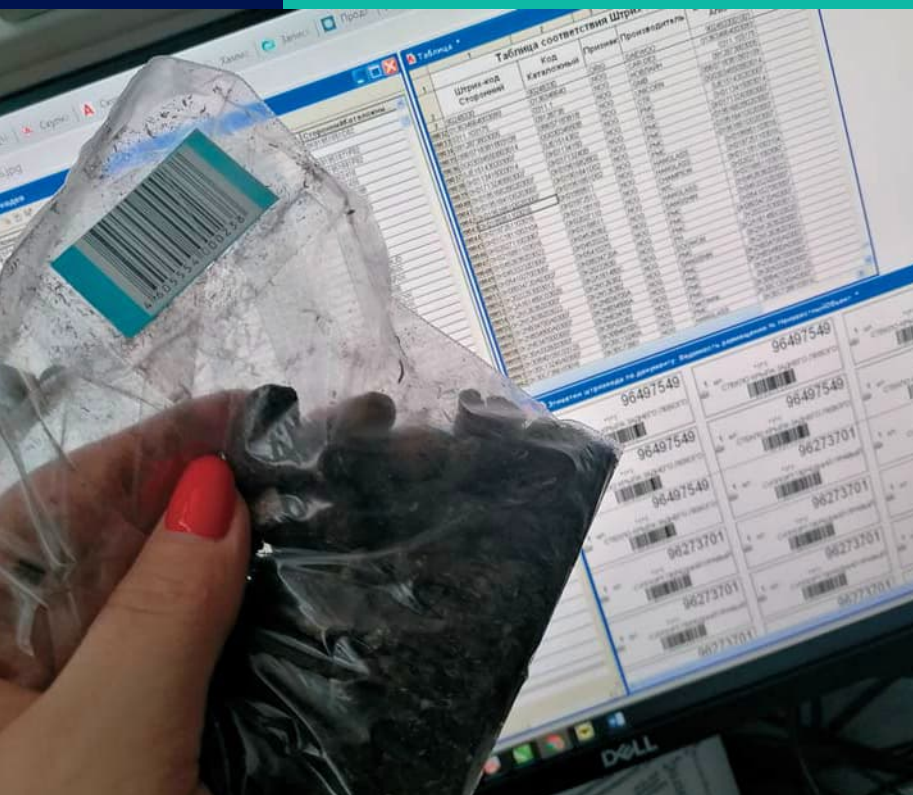
Точки сбора почвенных проб первых участников проекта «Всероссийский атлас почвенных микроорганизмов как основа для поиска новых противомикробных продуцентов и ферментов с уникальными свойствами»

## От тайги до британских морей

Новый исследовательский проект «Всероссийский атлас почвенных микроорганизмов как основа для поиска новых противомикробных продуцентов и ферментов с уникальными свойствами» реализуется в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 гг. при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Проект предполагает проведение на территории РФ широкомасштабных микробиологических исследований с участием ведущих ученых и исследовательских организаций. В ходе проекта планируется собрать и проанализировать более 25 тыс. образцов почвы из разных регионов нашей страны. Одна из основных задач – поиск новых штаммов-продуцентов ферментов для редактирования ДНК, который проводится в рамках соглашений с Минобрнауки РФ на 2021–2023 гг.

Проект, базирующийся на принципах гражданской науки, предполагает привлечение к работе большого числа волонтеров, преимущественно школьников и студентов. Добровольцы

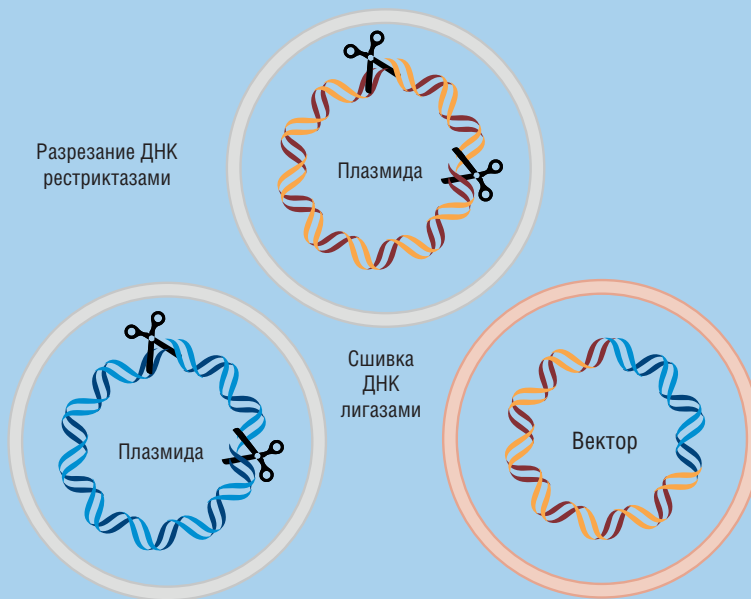


## ИНСТРУМЕНТЫ ГЕННЫХ ИНЖЕНЕРОВ

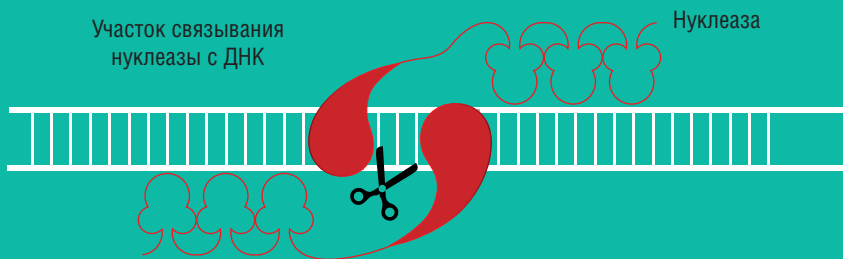
Какими они бывают – ферменты для манипуляции с самым сокровенным? Удивительно, но процедуры направленного изменения молекулы ДНК требуют относительно небольшого числа таких «инструментов».

Во-первых, это ферменты, с помощью которых ДНК разрезают в определенном месте. Для выполнения такой процедуры долгое время использовали «классику» – ДНК-рестриктазы (от лат. *restrictio* – ограничение). В наши дни этот список активно пополняется природными и искусственными сайт-специфическими нуклеазами из семейств «цинковые пальцы», TALEN и CRISPR-Cas (Закиян, Власов, Медведев, 2014). На сегодня известно уже более 5 тыс. природных систем рестрикции-модификации, а «СибЭнЗайм», одна из крупнейших российских биотехнологических компаний в этой области, производит и продает более 600 вариантов ферментов рестрикции.

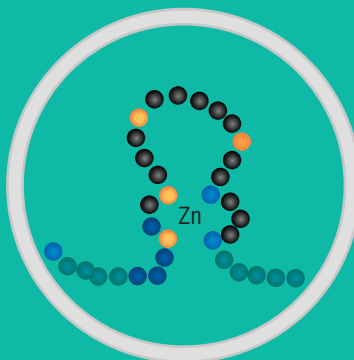
Следующая группа – ДНК-полимеразы, которые катализируют синтез ДНК с поразительной скоростью и точностью. Эти молекулярные машины широко используются в биотехнологии, например в многообразных ПЦР-тестах для обнаружения мутаций, которые могут привести к развитию наследственных заболеваний, а также для выявления инфекционных агентов. В биотехнологии и генетической инженерии ДНК-полимеразы, как правило, применяют для синтеза двуцепочечных фрагментов и «размножения» целевых фрагментов ДНК. Еще одна группа ферментов может соединять или модифицировать концы фрагментов ДНК. Например, ДНК-лигазы соединяют фрагменты ДНК, используя комплементарность их «липких концов». А нуклеотидилтрансферазы способны присоединить к цепочке ДНК модифицированное звено-нуклеотид



В генетической инженерии для манипуляций с геномами вирусов и бактерий используют ферменты рестрикции, которые разрезают молекулу ДНК, и ДНК-лигазы, соединяющие фрагменты ДНК в нужную конструкцию. *Вверху* – пример использования этих ферментов при создании генетических переносчиков-«векторов» из бактериальных плазмид, небольших автономных кольцевых двуцепочечных молекул ДНК. *По:* (Закиян, Власов, Медведев, 2014)



Домены «цинковые пальцы»



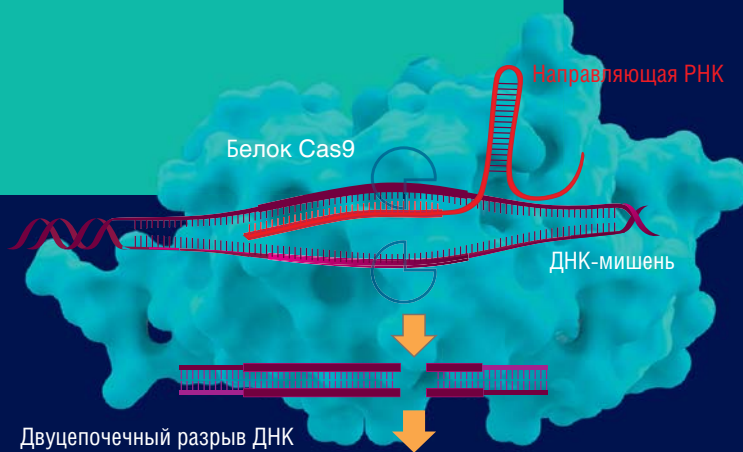
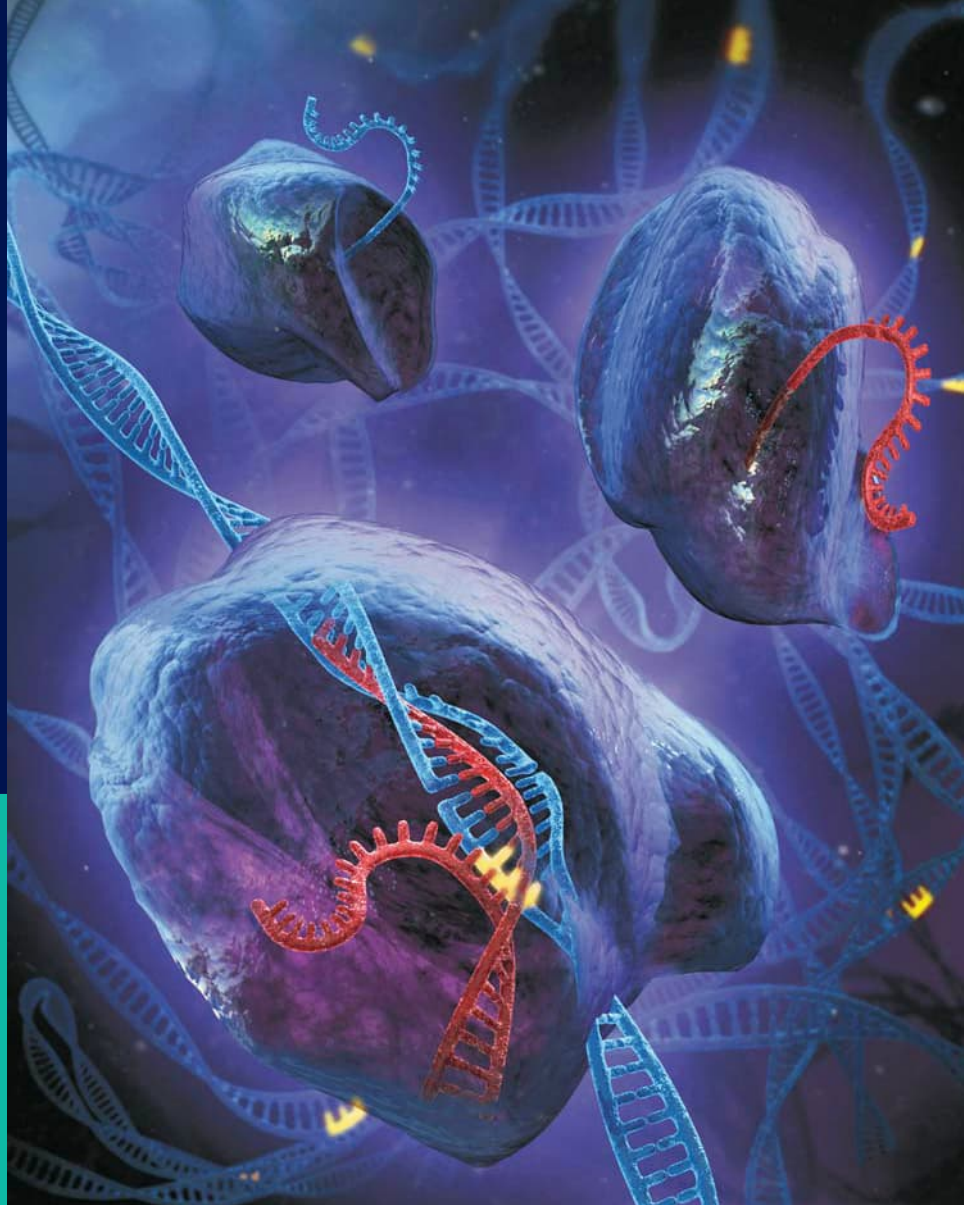
Для редактирования сложных геномов нужны ферменты, способные избирательно связываться с определенными последовательностями в структуре целевой ДНК и расщеплять ее в нужном месте. Пример – химерные *zinc-finger* нуклеазы, сложные белки, состоящие из двух субъединиц и содержащие атом цинка. Одна из субъединиц служит «ножницами», другая («цинковые пальцы») – адресующая, причем каждый белковый домен-«палец» способен специфически связаться только с одной последовательностью из трех нуклеотидов. *По:* (Закиян, Власов, Медведев, 2014)

принимают участие в начальных стадиях поиска: сборе почвы, посеве образцов на питательную среду в чашки Петри, первичном анализе микробных сообществ. Затем образцы почвы поступают в Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск), который в рамках этого проекта возглавляет консорциум из семи научно-исследовательских организаций.

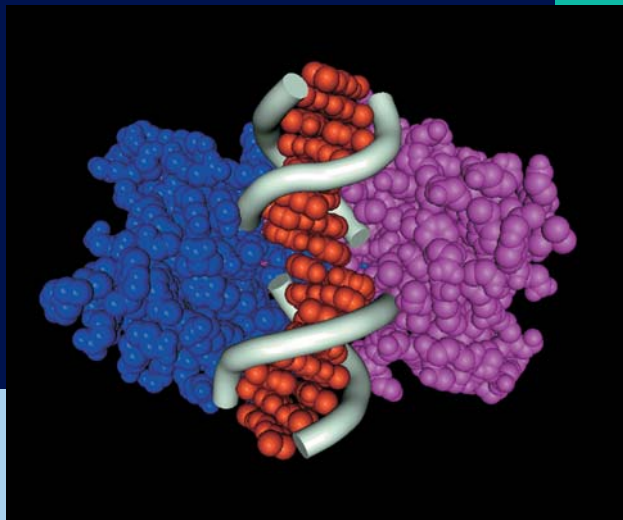
В ИХБФМ СО РАН образцы почвы используются для культивирования микроорганизмов в лабораторных условиях. Каждый из них содержит десятки и сотни видов микроорганизмов, в том числе ранее

При редактировании генома с помощью системы CRISPR/Cas9 маленькая «руководящая» молекула РНК (sgRNA) направляет белок-фермент Cas9 к целевой последовательности ДНК, комплементарно соединяясь с нужным участком.

© Prof. Feng Zhang, Broad Institute & Massachusetts Institute of Technology



В основу технологии редактирования генома CRISPR/Cas легла система «приобретенного иммунитета» бактерий, позволяющая им противостоять вирусам-бактериофагам. Современная система CRISPR/Cas состоит из двух основных частей: некодирующей РНК и ферментонуклеаз Cas. Направляющая РНК находит целевой участок гена и присоединяется к нему с помощью Cas-белков. В месте посадки нуклеаза разрезает цепь ДНК. В разрез можно встроить любую донорную молекулу ДНК: таким образом можно исправлять генетические нарушения или придавать организму новые свойства



неизвестных, которые являются потенциальными обладателями ферментов с новыми свойствами, например высокоточной ДНК-полимеразой или ДНК-рестриктазой с уникальным сайтом узнавания, либо новыми ферментами семейства CRISPR-Cas, которые являются частью системы бактериального «иммунитета».

Только в 2021 г. за первые три месяца реализации этого проекта 45 школьных команд собрали и отправили новосибирским исследователям около 500 образцов почвы.

## В поиске «генетических ножниц»

Один из генно-инженерных подходов для направленного воздействия на ДНК в составе генома – это высокоселективное расщепление на фрагменты одной либо сразу двух цепей ДНК в определенном участке. Так работают ферменты рестрикции (*ДНК-рестриктазы*, или *рестриксионные эндонуклеазы*), которые расщепляют двуцепочечную ДНК по определенным нуклеотидным последовательностям («сайты рестрикции»).

Наибольший интерес вызывают ДНК-рестриктазы, формирующие на концах разрыва характерные структуры – так называемые *липкие концы*. Они представляют собой одноцепочечные участки, которые можно использовать для направленного комплементарного соединения фрагментов ДНК на следующих этапах создания новой генетической конструкции.

На сегодня известны сотни ДНК-рестриктаз, отличающиеся последовательностью нуклеотидов в «сайте рестрикции» и «липких концах». Так, ферменты *никующие эндонуклеазы* (*ДНК-никазы*) специфически узнают определенную последовательность в ДНК так же, как и ДНК-рестриктазы. Однако они «разрезают» только одну цепь двойной нити.

Фермент эндонуклеаза рестрикции EcoRV, которая используется для ускоренного гидролиза ДНК, в комплексе с расщепленным фрагментом.  
© CC BY-SA 3.0/Engineer gena

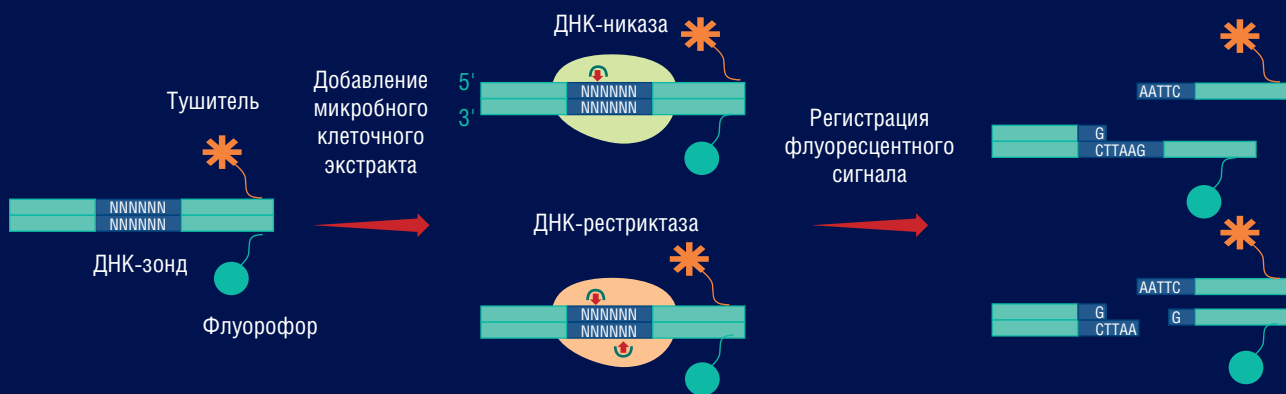
Последние достижения в области геномной инженерии связаны с применением ДНК-нуклеаз семейства CRISPR/Cas. Они разрезают ДНК там, куда им указывает «стрелочник» – *направляющая РНК*, которая комплементарно присоединяется к целевому участку генома. А использование синтетических направляющих РНК позволяет внести разрыв практически в любое место.

Открытие бактерий-продуцентов новых рестриктаз, высокоспецифичных к своим «сайтам рестрикции» и без побочной неспецифической активности, позволит расширить список ферментов для биотехнологий и заменить имеющиеся на более эффективные.

Классические варианты поиска ферментативной системы рестрикции-модификации в микроорганизмах основаны на прямом тестировании их клеточных экстрактов. Этими экстрактами обрабатывают образцы,







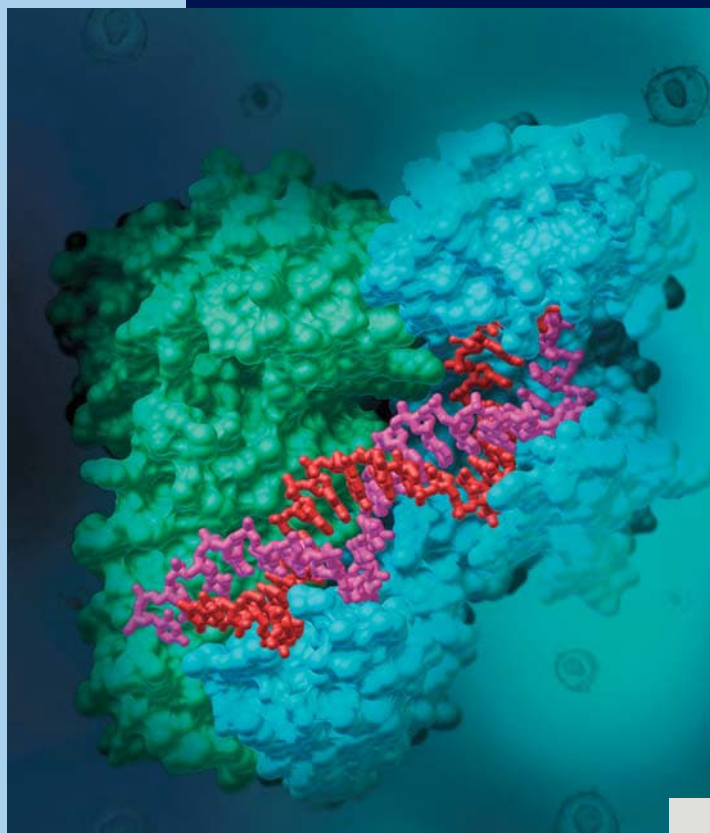
Для определения активности ферментов рестрикции в клеточном бактериальном экстракте используют ДНК-зонды с флуоресцентной меткой. Для детекции применяют метод флуоресцентного резонансного энергетического переноса (FRET). В этом случае детектирующая молекула содержит разные метки-красители – донора (флуорофор) и акцептора (тушитель флуоресценции). Характерной чертой переноса энергии от донора к акцептору является тушение флуоресценции первого и возникновение более длинноволновой флуоресценции второго. Скорость этого процесса зависит от расстояния между объектами. Расщепление ДНК-зонда приводит к появлению флуоресцентного сигнала за счет пространственного отдаления тушителя и флуорофора

содержащие протяженные фрагменты ДНК (например, ДНК фага  $\lambda$ ), а затем измеряют в них содержание продуктов расщепления.

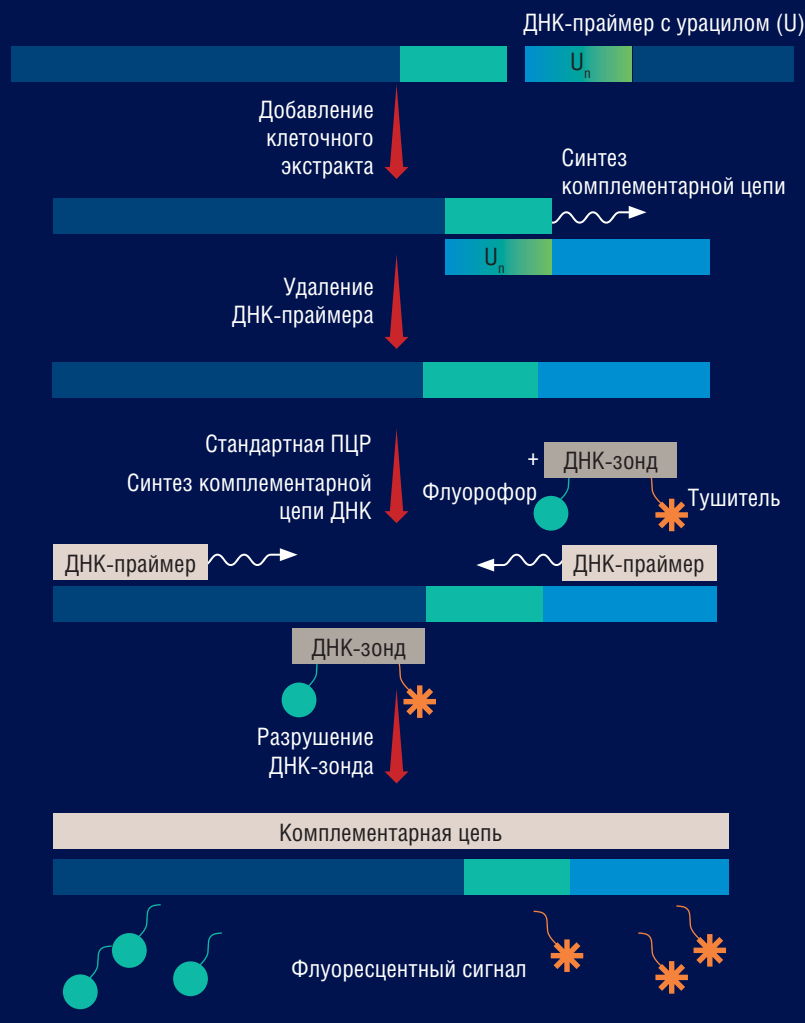
В лаборатории генетических технологий ИХБФМ СО РАН разработан высокочувствительный метод поиска ферментов рестрикции, для которого достаточно использовать одну колонию микроорганизмов, выращенную в чашке Петри.

Основой метода служат специальные ДНК-зонды – небольшие «кусочки» молекулы ДНК, каждый из которых имеет «рандомизированный» участок из шести звеньев-нуклеотидов, «собранных» случайным образом (напомним, что всего существует четыре природных нуклеотида). В результате мы получаем набор ДНК-зондов с огромным числом разных нуклеотидных последовательностей в этом участке, и среди этих вариантов могут оказаться и те, что будут узнаваться и расщепляться ферментами конкретного микроорганизма.

Активность ферментов рестрикции в исследуемом образце регистрируется по многократному увеличению флуоресцентного сигнала, который возникает лишь в том случае, если там идет активное расщепление молекул ДНК-зондов.



Фермент обратная транскриптаза катализирует образование ДНК по матрице РНК, т. е. процесс, обратный нормальной клеточной транскрипции – синтезу РНК по матрице ДНК. Такие ферменты есть у ретровирусов, например ВИЧ; их также используют в экспериментах по молекулярной биологии. На молекулярной модели обратной транскриптазы ВИЧ (вверху) красным цветом показана вирусная РНК, фиолетовым – ДНК, зеленым и голубым – субъединицы фермента. © CC BY 4.0/RCSB Protein Data Bank



Принципиальная схема метода определения активности ДНК-полимераз в клеточном экстракте. Исходная ДНК-матрица достраивается и удлиняется под действием бактериальной ДНК-полимеразы, при этом «затравкой» служит урацил-содержащий праймер. Позже при проведении стандартной ПЦР удлиненные молекулы ДНК связываются с ДНК-зондами с флуоресцентной меткой на стадии «отжига» (понижение температуры), когда идет связывание праймеров с матрицей. Затем праймеры достраиваются, образуя новую матрицу, а зонды разрушаются, что приводит к появлению флуоресцентного сигнала (метод FRET)

в клеточном экстракте колонии одного из микроорганизмов почвенного образца.

Чтобы выстроить по одной цепи ДНК вторую, комплементарную ей цепь, одной полимеразы недостаточно: в качестве «затравки» всегда используют *праймер* – короткий фрагмент ДНК, комплементарный мишени. В нашем случае применяется не совсем обычный праймер: в его составе нуклеотид *тимидин* заменен *урацилом*, который встречается только в РНК.

При инкубации матричного субстрата с праймером и клеточным экстрактом молекулы ДНК-матрицы могут удлиняться благодаря действию микробной полимеразы. Сам праймер затем удаляется путем добавления специального фермента.

На следующем этапе проводится стандартная ПЦР со стандартными праймерами и полимеразой, кроме того, в реакционную смесь добавляется специальный ДНК-зонд с флуоресцентной меткой. При достраивании комплементарной цепи на молекулах ДНК-матрицы все присоединившиеся ДНК-зонды разрушаются из-за специфической активности полимеразы,

## Сплести нить ДНК

В основе метода ПЦР лежит многократное последовательное удвоение определенного участка исходной молекулы ДНК с помощью *ДНК-полимеразы* – фермента, который присутствует в каждом организме без исключения. Ферменты, позволяющие проводить ПЦР с высокой точностью, очень востребованы как для исследовательских целей, так и для создания диагностических медицинских тест-систем.

Для поиска новых ДНК-полимераз в институте используют два взаимодополняющих подхода. Первый, более «классический» основан на экспериментальной проверке клеточных экстрактов всех исследуемых микроорганизмов на наличие полимеразной активности в жестких температурных условиях. При втором подходе проводится биоинформационный скрининг генов образца, кодирующих ДНК-полимеразы, с применением «маркерного шаблона». Последний был создан на основе данных строения активных центров ДНК-полимераз, которые уже используются в молекулярной биологии.

Экспериментальное определение активности микробных ДНК-полимераз проводится в несколько стадий. При этом основным субстратом служит «ДНК-матрица» – короткий фрагмент одноцепочечной ДНК, которая может достраиваться под действием ферментов полимераз, присутствующих

что приводит к появлению флуоресцентного сигнала. Такой результат означает, что в исходном клеточном экстракте присутствовала микробная ДНК-полимераза, которая смогла работать в заданных условиях среды.

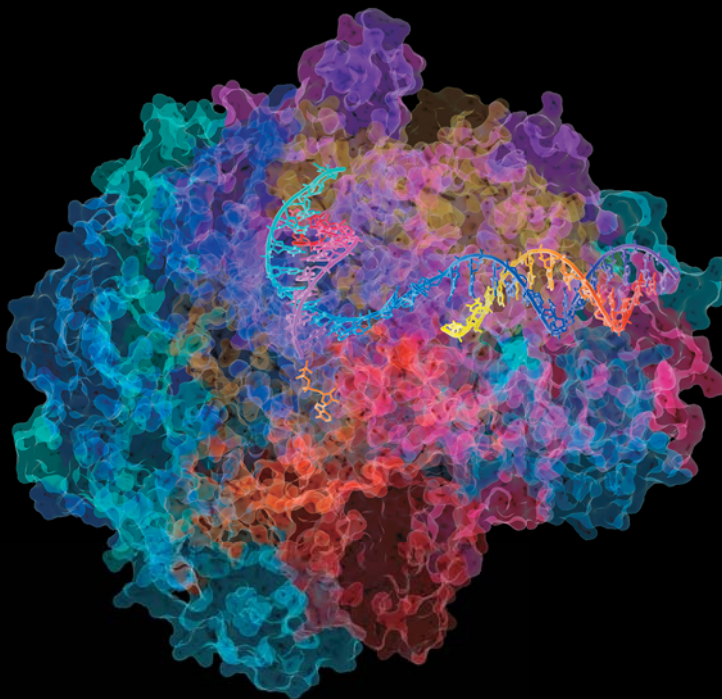
В биоинформационном анализе используются данные геномного секвенирования микроорганизмов из образцов почвы, собранных в рамках проекта. Уже в течение первых трех месяцев работы по проекту были расшифрованы сотни последовательностей генов разных микробных ДНК-полимераз.

В дальнейшем эти данные были проанализированы, чтобы найти гомологи ферментов, которые уже используются в биотехнологии. В результате удалось обнаружить восемь генов ДНК-полимераз, потенциально обладающих нужными свойствами. При этом выяснилось, что два фермента производятся неизвестными ранее видами микроорганизмов и представляют особый интерес для дальнейшего изучения.

Совмещение двух разных подходов позволяет, с одной стороны, отобрать микроорганизмы, ДНК-полимераза которых эффективно функционирует в «неблагоприятных» условиях, а с другой – оценить их сходство с известными ферментами.

Уже первые результаты по поиску ферментов для манипуляции с нуклеиновыми кислотами, полученные в рамках масштабного всероссийского проекта по изучению почвенных микроорганизмов, показали его перспективность. Но основная работа еще впереди.

Когда гены нужных ферментов будут идентифицированы, с помощью стандартных генно-инженерных методов можно будет создавать автономные генетические конструкции (плазмиды) для наработки этих биокатализаторов в клетках-суперпродуцентах,



Молекулярная структура фермента РНК-полимеразы II млекопитающих, который катализирует процесс транскрипции: синтез молекулы информационной РНК по матрице ДНК. Сама РНК, в свою очередь, служит матрицей для синтеза белка.  
© David Bushnell, Ken Westover and Roger Kornberg, Stanford University

использующихся для биотехнологических целей. Очищенные препараты ферментов будут изучаться, чтобы определить эффективность ферментативной реакции и другие важные параметры, например точность встраивания нуклеотидов в растущую цепь для ДНК-полимеразы или специфичность «генетических ножниц» к определенной последовательности ДНК.

Учитывая масштабность проекта, нет сомнений, что он увенчается успехом. А открытие новых ферментов с уникальными свойствами позволит существенно расширить инструментальный арсенал генетических технологий, без которых невозможно представить современную промышленность, сельское хозяйство и медицину.

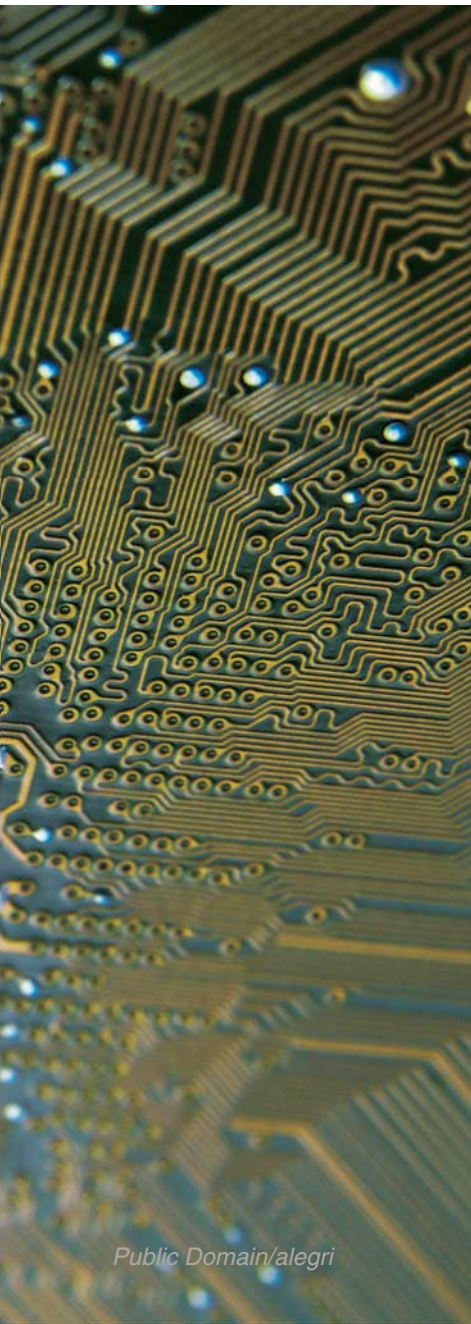
#### Литература

- Власов В. В. *Гражданская наука: приглашаются все! // НАУКА из первых рук.* 2021. № 5/6(92). С. 128–145.
- Власов В. В., Медведев С. П., Закиян С. М. «Редакторы геномов». *От «цикловых пальцев» до CRISPR // НАУКА из первых рук.* 2014. 2(56). С. 44–53.
- Aschenbrenner J., Marx A. *DNA polymerases and biotechnological applications // Curr. Opin. Biotechnol.* 2017. V. 48. P. 187–195.
- Tamura R., Toda M. *Historic overview of genetic engineering technologies for human gene therapy // Neurol Med. Chir.* 2020. V. 60(10). P. 483–491.
- Wang F., Li P., Chu H. C. et al. *Nucleic acids and their analogues for biomedical applications // Biosensors.* 2022. V. 12(2). P. 93.

# НА ПУТИ

## К «умному миру»

Устойчивое  
развитие  
и проблемы  
математического  
моделирования



Public Domain/alegr

Однажды великий французский математик Анри Пуанкаре обнаружил ошибку в отправленной в журнал статье, посвященной поведению сложных динамических систем. Статья к тому времени уже вышла из печати, и Пуанкаре спешно выкупил все экземпляры журнала, внес исправления и оплатил новый тираж. С такой авторской «катастрофы» началось развитие нового математического направления – теории хаоса и катастроф. Эта область теоретической математики имеет прямое отношение к пониманию эволюции реального мира и может служить яркой иллюстрацией к известному афоризму: «Нет ничего более практичного, чем хорошая теорема». Синергетика, бифуркации, притягивающие и отталкивающие множества – все эти процессы и явления, открытые теоретиками, мы наблюдаем в жизни природы и человеческого сообщества. И если взглянуть на нашу историю с точки зрения математики, то человеческую цивилизацию можно рассматривать как динамическую систему, существующую во времени и пространстве. Поведение такой системы кажется случайным, непредсказуемым и даже хаотичным, но на самом деле его можно описать математически обоснованной моделью

**Ключевые слова:** математическое моделирование, вычислительные науки, большие данные, информационные технологии, искусственный интеллект, цифровая медицина.

**Key words:** mathematical modeling, computer science, Big Data, information technology, artificial intelligence, digital medicine

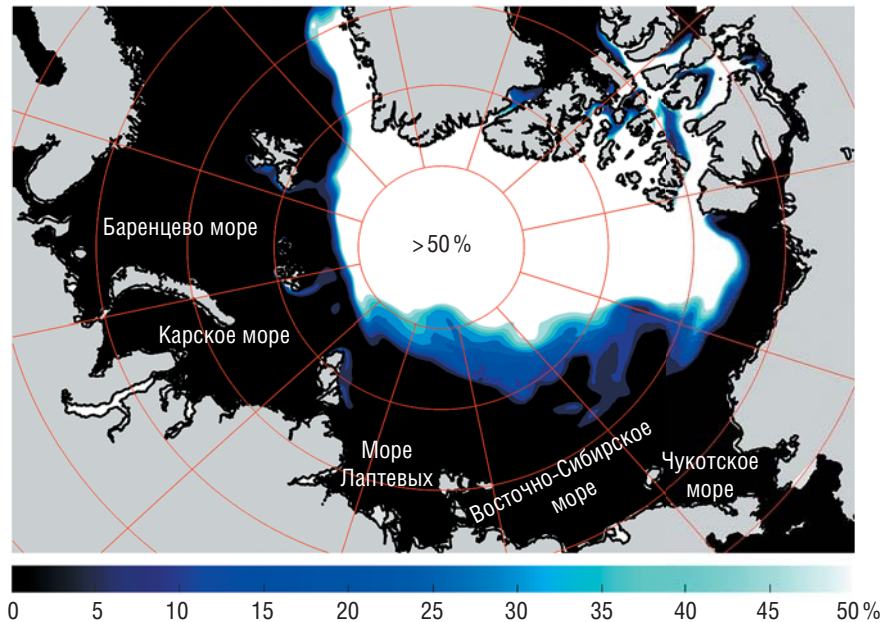


ИЛЬИН Валерий Павлович – доктор физ.-мат. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории вычислительной физики Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН. (Новосибирск). Автор и соавтор более 400 научных статей и 14 монографий

Как пушкинский Сальери «поверил алгеброй гармонию», так и современная наука с помощью мощных суперкомпьютерных систем и математического предсказательного моделирования способна просчитывать, анализировать и прогнозировать течение сложнейших процессов, происходящих в политике, экономике, обществе.

Представьте себе: финансовые кризисы и политические перевороты, техногенные катастрофы и военные конфликты – все это в итоге можно описать с помощью дифференциальных и интегральных уравнений, построив модель на основе компьютерной обработки огромных объемов информации.

© В. П. Ильин, 2021



Концентрация морского льда в Северном Ледовитом океане, рассчитанная по модели SIBCIOM для лета 2020 г. Еще полвека назад в летние месяцы практически вся площадь океана была покрыта льдами и на карте оказалась бы полностью окрашена в белый цвет. Сейчас с каждым годом льды отступают все дальше на север

А там уже остается всего один шаг до того, чтобы эти процессы оптимизировать и ими управлять, конечно, используя для этого новые машинные технологии и искусственный интеллект.

Скажете, это фантастика? Пока да. Хотя если уже существуют такие понятия, как «умный дом» и «умный город», то почему бы завтра не появиться «умному миру»?

## Моделирование как новый путь познания

Первые два десятилетия XXI в. можно охарактеризовать как период интенсивного накопления новых фундаментальных и прикладных знаний. Огромные успехи были достигнуты в познании тайн как живой, так и неживой материи. Но самый большой прогресс – в области информационно-вычислительных технологий, где темпы роста начиная с середины прошлого столетия с хорошей точностью выражаются эмпирическим законом Мура (один из основателей компании *Intel*), сформулированным им еще в 1965 г.: каждые 11 лет компьютерные мощности умножаются в 1000 раз.

В 2008 г. человечество вступило в эру *петафлопсных* суперЭВМ ( $10^{15}$  флопс, т. е. арифметических операций в секунду). Следующий шаг – появление первого *эксафлопсника* ( $10^{18}$  флопс), которое кардинально изменит возможности моделирования процессов и явлений реального мира. А эффект от ожидаемого в ближайшем десятилетии *квантового компьютера*, прототипы которого уже существуют, специалисты сравнивают

с эффектом появления первой атомной бомбы. В научных публикациях уже обсуждаются перспективы будущих *зеттафлопсных* ( $10^{21}$  флопс) машин.

Вычислительные науки (*Computer Science*) активно проникают во все без исключения сферы деятельности и, наподобие кровеносной или лимфатической системы, становятся той живительной средой, где зарождаются и проверяются идеи в физике, химии, биологии и материаловедении, обретающие затем плоть в энергетике, машиностроении, медицине, сельском хозяйстве, экономике, социологии и других областях жизни.

Способность компьютера хранить и обрабатывать огромные объемы информации породила паутину интернета и виртуальные миры, а вместе с тем и не всегда очевидные коммуникационные гуманитарные проблемы. Уже появились тренды к формированию самостоятельной «постнауки» *Data Science*, претендующей на достижение прагматических результатов путем простой статистической обработки *больших данных* (*Big Data*).

Современное человечество производит невообразимое количество измерений, из анализа которых складываются наши знания об окружающей действительности. Проблема усвоения и интерпретации экспериментальных данных – это актуальнейшее направление в прогнозировании погоды, геологоразведке, ядерной физике и т. д. Причем наиболее ценные результаты получаются не из поверхностной, а из глубокой обработки данных (*Data Mining*), основанной на наукоемких моделях изучаемых объектов, процессов или явлений.

И наконец, самые продвинутые составляющие технологий познания – *искусственный интеллект*

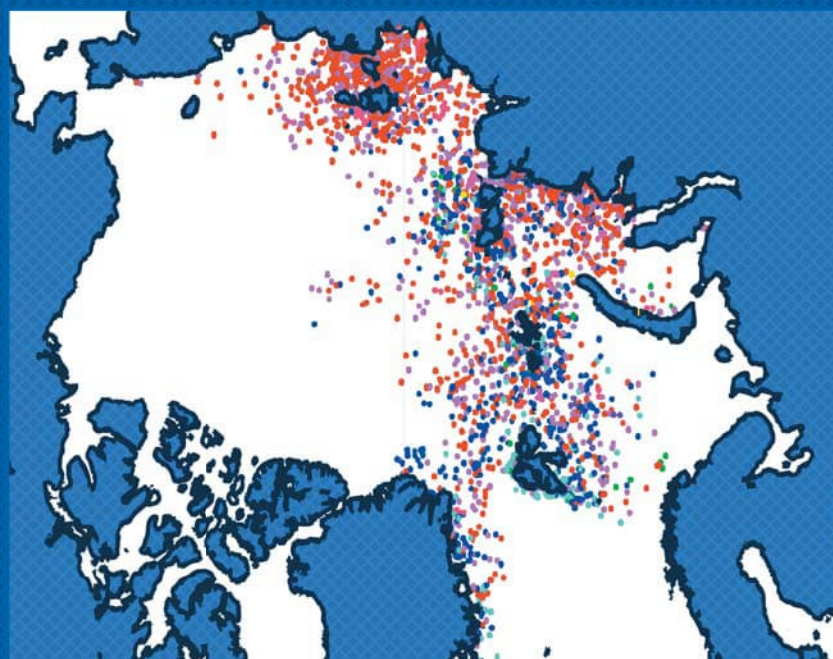
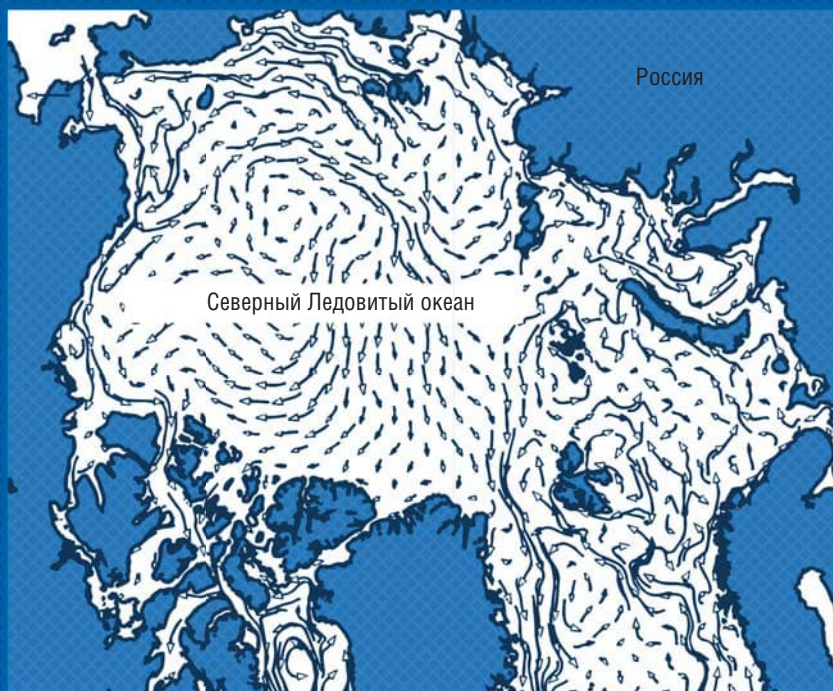
В течение многих лет в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (Новосибирск) разрабатывается и совершенствуется трехмерная численная модель океана и морского льда SibCIOM (*Siberian coupled ice-ocean model*). Модель предназначена для исследования климатической изменчивости состояния вод и льдов Северного Ледовитого океана и понимания определяющих ее физических механизмов (Голубева, Платов, 2009).

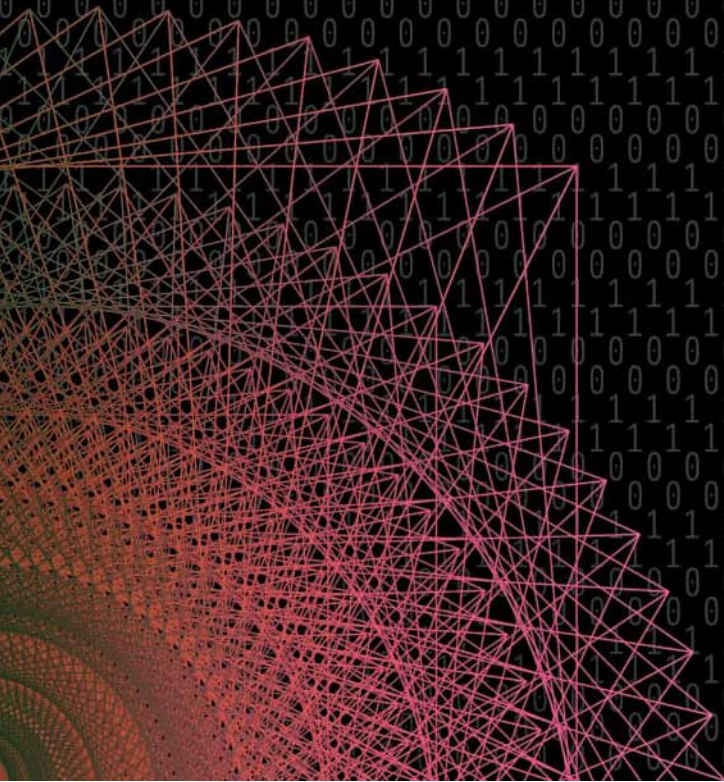
На основе этой модели рассчитываются поля течений, распределение температуры, солёности, толщины и концентрации ледового покрова. Это позволяет проследить климатические тенденции последних десятилетий: сокращение площади морского льда, рост поступления атлантических и тихоокеанских вод в Северный Ледовитый океан, повышение теплосодержания верхнего слоя океана и придонного слоя арктических морей (Голубева и др., 2015, Golubeva *et al.*, 2020).

С помощью базовой крупномасштабной модели океана и морского льда в ИВМиМГ СО РАН были рассчитаны поля течений для построения карт циркуляции вод Северного Ледовитого океана для Национального атласа Арктики

Поле течений в поверхностном слое Северного Ледовитого океана и перенос веществ из сибирских рек по акватории Северного Ледовитого океана с распространением по глубинам. Модель позволяет не только прогнозировать изменение климата в Арктике, но и рассчитывать распространение загрязняющих веществ, которые поступают в океан вместе с водами впадающих в него рек.

По результатам расчета модели SibCIOM





и машинное обучение. С ними связаны такие впечатляющие успехи, как распознавание образов, семантический анализ и многоязыковые переводчики текстов, игра в шахматы или го и т. д.

Первые результаты в этой области (например, автоматические преобразования сложных математических формул) были получены более полувека назад. Однако современные идеи и технологии открывают здесь просто фантастические перспективы. В качестве примера можно привести создание самых разнообразных роботов. Но с фундаментальной точки зрения наиболее важным представляется производство баз знаний по различным наукам и предметным областям, а также систем принятия решений, основанных на *онтологических принципах* и *когнитивных технологиях*.

Главное назначение интеллектуальных новаций – служить ускорителем зачастую драматически длительного процесса от зарождения идеи до ее овеществления в производственных разработках.

Приведенные рассуждения можно резюмировать следующей формулой: *высокопроизводительные вычисления + большие данные + искусственный интеллект = математическое моделирование*. Эта триединая структура и составляет новый путь познания. А фактически моделирование является интегрирующим фактором не только для различных наук и производств, но и для всех областей человеческой деятельности.

Современные компьютерные мощности, вычислительные методы и информационные технологии позволяют решать задачи такого масштаба и такой





Public Domain/Yajxuoaj

Высокопроизводительные  
вычисления +  
большие данные +  
искусственный интеллект =  
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ

Примером эффективного предсказательного моделирования, которым мне с коллегами пришлось заниматься еще в конце 80-х годов, может служить машинное проектирование прибора ночного видения (или ЗОП – электронно-оптический преобразователь). «Сердце» такого ЗОПа – это система более двадцати электродов сложной конфигурации, которые преобразуют слабейший входной сигнал в четкое изображение. Рассчитать такую конструкцию – значит решить математическую обратную задачу с минимизацией функций десятков параметров и множеством противоречивых ограничений. Строго формализовать такую постановку нельзя, и мы реально осуществляли человеко-машинное взаимодействие: запускали автоматический поиск на несколько часов счета ЭВМ, а затем включали «человеческий» фактор. В таком режиме за месяц нам удалось найти параметры ЗОПа, которые после изготовления его в «железе» полностью обеспечили ему «боевые» характеристики. Надо сказать, что производство такого «изделия» в заводских условиях методом дорогих проб и ошибок могло длиться больше года без видимого успеха.

*А. П. Ильин*

трудоемкости, которые невозможно было себе представить еще десятилетие назад. И сама жизнь сегодня предлагает нам такую задачу. К примеру, пандемия коронавируса, ставшая в последние два года глобальным вызовом, перед которым оказались бессильны национальные правительства, здравоохранение и медицинская наука, в системном плане как раз относится к разряду тех крупномасштабных катастроф наряду с природными, техногенными и социальными, в изучении которых можно успешно применить математические подходы и методы.

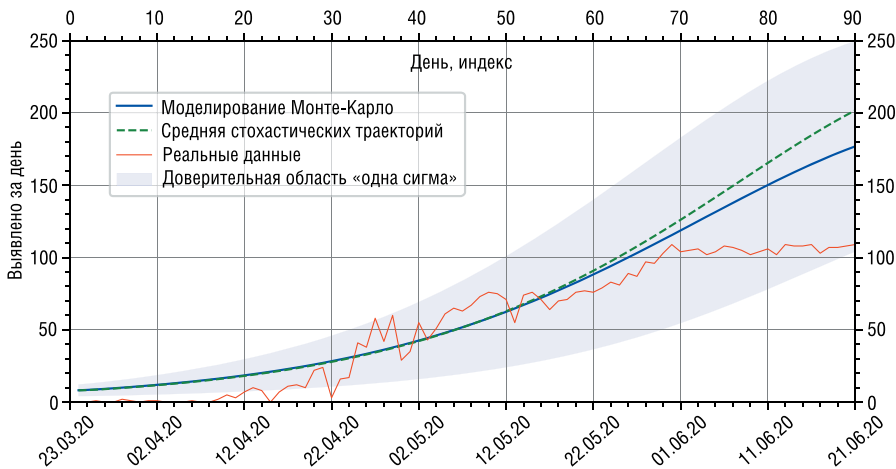
## Война миров: кто победит?

В начале нового тысячелетия человечество почувствовало себя на пороге величайшего научно-технологического прорыва. Вселенная готова открыть нам самые сокровенные тайны мироздания. Физики познают секреты макрокосмоса и микромира, биологи приближаются к чудесам геномной инженерии, а футурологи предрекают скорое будущее с неограниченной энергетикой, волшебными материалами, вечной молодостью и бессмертием.

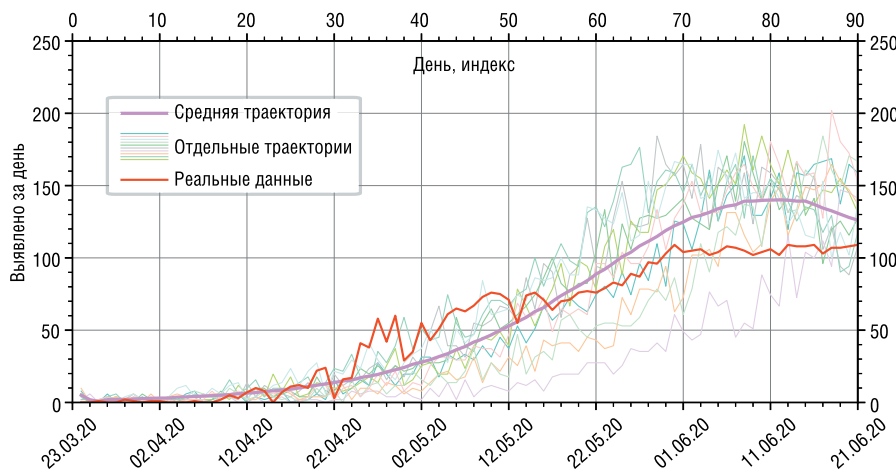
На фоне такого прогресса тем более поразительной оказалась незащищенность современного общества перед нашествием коронавируса. Вспоминается научно-фантастический роман Г. Уэллса «Война миров», в котором агрессивные инопланетяне на боевых машинах громили армии землян, но не смогли противостоять микробам и бактериям, оказавшимся для них губительными.

Обрушившаяся на человеческое сообщество пандемия и глобальные изменения сложившегося образа жизни уже стали центром новых дискуссий: философских, политических, исторических, экономических и гуманитарных. Мир внезапно стал иным и, может быть, уже никогда не вернется к «безмятежному» состоянию с привычными взглядами на материальные и духовные ценности. Нам потребуется время на то, чтобы принять и осмыслить эти перемены.

История человечества богата трагедиями и драмами самых разных масштабов, включая средневековые опустошительные эпидемии чумы, холеры и других страшных болезней. Из недавних примеров – «испанский грипп», поразивший множество стран в конце Первой мировой войны



Число выявленных больных COVID-19 в сутки в Новосибирске. Средняя стохастических (случайных) траекторий и кривая дифференциальной модели оказались очень близки, но реального развития событий ни та, ни другая не отражают. При этом реальная траектория эпидемии укладывается в доверительную область, полученную в результате вероятностного моделирования



Выборочные графики для модели с инкубационным периодом коронавирусной инфекции. При введении в вычисления данных об инкубационном периоде прогноз развития эпидемии становится более точным

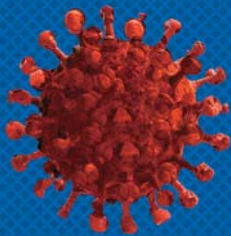
в 1918–1919 гг. Общее количество заболевших тогда исчислялось сотнями, а умерших – десятками миллионов.

Если сто лет назад «испанка» оставалась внутренним делом каждой страны, то нынешняя пандемия привела к закрытию границ и, как следствие, к гигантским социальным и финансовым потрясениям с непредсказуемыми последствиями. Одна из насущных проблем – неопределенность в поведении нового коронавируса в ближайшем и отдаленном будущем. Большинство принятых мер чисто оборонительные и недостаточны для того, чтобы справиться с угрозой. Конечно, специалисты всего мира занимаются изучением вируса для создания эффективных лекарственных препаратов. В этой области уже достигнуты серьезные успехи, включая разработку профилактических вакцин. Но несмотря на все исторические уроки, Всемирная организация здравоохранения и медицинские науки в целом не смогли не только предсказать вспышку нового опасного вируса, но и оценить масштабы возможных рисков.

Если же перейти от вопроса «кто виноват?» к формулировке «что делать?», то здесь открывается необъятное поле для организационных мероприятий и работы ученых. В первую очередь это биологические и медицинские исследования в самых разных направлениях, которые должны стать локомотивом для всех остальных научных дисциплин: физики, химии, материаловедения, нанотехнологий и т. д.

Однако надо смотреть в будущее и понимать, что сегодняшние истории болезней, биологические пробы и статистические данные – все это бесценный экспериментальный материал. На его основе должны формироваться базы знаний и коллекций опасных микроорганизмов, необходимые для развития фундаментальной вирусологии и эпидемиологии.

Конечная цель – предотвращение аналогичной биологической катастрофы в будущем. И непереносимое условие здесь – активное сотрудничество заинтересованных стран, которые должны создать надежную систему коллективной безопасности, аналогичную современной



С начала пандемии COVID-19 было предложено множество численных моделей для расчета и прогнозирования распространения этого заболевания. В основе многих из них – широко используемая математическая SEIR-модель на базе системы дифференциальных уравнений, которая считается классической для описания эпидемий. Группа ученых из ИВМиМГ СО РАН под руководством чл.-корр. РАН Г. А. Михайлова и проф. РАН М. А. Марченко разработала для описания эпидемии собственную модель, основанную на стохастических (вероятностных) методах, и с ее помощью доказала, что в случае с коронавирусом дифференциальные модели не могут дать достаточно точного долгосрочного прогноза.

Как выяснилось в результате исследований, усредненная кривая развития эпидемии, которую дает дифференциальная модель, потенциально имеет большое расхождение с реальным развитием событий и с течением времени это расхождение может становиться все больше, так что спустя неделю прогнозные и реальные значения могут отличаться уже в два раза. Поскольку распространение инфекции имеет случайный (стохастический) характер, просчитать его таким образом практически невозможно: слишком много факторов влияет на рост или падение заболеваемости.

Используя стохастический метод, ученые из ИВМиМГ просчитали более 150 тыс. сценариев распространения коронавируса и получили более 150 тыс. кривых, каждая из которых представляет собой один из вероятных вариантов хода эпидемии. Таким образом была получена доверительная область, границы которой определяют условно самый оптимистичный и самый пессимистичный сценарии, а между ними – «поле» для возможного развития событий. Вводя разные параметры, учитывая те или иные факторы, можно сужать это «поле» и делать прогноз более точным. Модель была разработана для Новосибирска, но может быть использована и для других регионов.

По словам профессора Марченко, эта модель «в определенной мере имитирует реальные процессы», а значит, наиболее адекватно описывает поведение эпидемии. По сравнению с многими другими имеющимися моделями она и более гибкая: так, с ее помощью можно просчитать, как повлияют на распространение эпидемии различные инкубационные периоды у разных штаммов вируса. Для этого нужно просто изменить в вычислениях значения соответствующих коэффициентов

международной службе предупреждения цунами. Необходимы стратегические запасы фармакологических средств и медико-санитарного оборудования – точно так же, как сохраняются в мирное время склады оборонительного и сдерживающего вооружения.

Управление всей этой сложной, разноплановой деятельностью – задача для математического моделирования. Уникальный масштаб этой работы предполагает создание интеллектуального вычислительного окружения, или экосистемы, представляющей собой открытое интегрированное программное обеспечение нового поколения. Другими словами, за всем этим колоссальным «антипандемийным» проектом, за всеми мерами и мероприятиями должна стоять математика в самом широком смысле этого слова: теоретическая, прикладная и вычислительная, программирование и информационные технологии, искусственный интеллект, высокопроизводительные расчеты на суперкомпьютерах.

Здесь уместно вспомнить, что зарождение и бурное развитие ЭВМ началось не само по себе, а было инициировано в 1950-е гг. жизненно важными задачами: разработкой национальных атомных проектов и созданием «ракетного цита». Сейчас перед нами стоит новая угроза, и первоочередная задача текущего момента – это спасение людей, сокращение и уничтожение эпидемических очагов, возвращение к нормальной жизни.

## Интерпол для вируса

Представьте себе гипотетическую «цифровую пандемию» – виртуального двойника настоящей, на которой можно было бы моделировать сотни и тысячи возможных сценариев, а с их помощью – изучать и понимать происходящие процессы, осуществлять предсказательное моделирование и даже управление использованием цифровой интерпретации всевозможных вирусологических технологий.

При всей грандиозности такой задачи она не представляется невыполнимой для современных суперкомпьютеров. Даже с учетом 8 млрд землян и регистрации 1 тыс. числовых характеристик на каждого человека объем информации для хранения является вполне допустимым. Передовые страны уже переходят к цифровой медицине, когда результаты каждого измерения температуры, давления, ЭКГ и других медицинских анализов пациента автоматически заносятся в его электронную карту. Все это кардинально меняет профилактическую и лечебную практику, которая может развиваться с использованием искусственного «врачебного» интеллекта на основе интегрированных медицинских данных.

Такой планетарный «антипандемийный» проект возможен только при активной международной кооперации и требует обсуждения многочисленных

социальных проблем, в том числе правовых вопросов доступа к огромным объемам персональных данных. Некоторым прототипом такой организации может служить международная система Интерпол для борьбы с уголовной преступностью. Разница здесь в масштабах: если число преступников составляет доли процента от всего населения планеты, то потенциальных переносчиков инфекции гораздо больше.

Динамические процессы протекают не только во времени, но и в пространстве. К примеру, в случае с пандемией это пассажирские потоки, в первую очередь между аэропортами крупных городов и различных государств. С медицинской точки зрения эти транспортные коммуникации следовало бы полностью перекрыть, но в современных экономических и социальных условиях сделать это нереально.

В итоге проблема пассажирских (да и грузовых) потоков для математиков формулируется как достаточно простая, понятная любому выпускнику матмеха *задача оптимизации на графах* (*граф* – математическая абстракция системы из объектов с парными связями), решение которой позволяет минимизировать инфекционные контакты при ограничениях различных типов. Однако исследовать влияние ограничений означает ответить на ряд сложнейших вопросов: от экономических и социальных до касающихся национальной или коллективной безопасности. Таким образом, задача в целом оказывается междисциплинарной.

Другой важный момент проблемы пандемии – ее масштабность, поскольку распространение инфекции необходимо изучать на самых разных уровнях: континентов, государств, городов... Даже внутри отдельного населенного пункта можно рассматривать передачу вируса между различными социальными группами.

И до сих пор речь шла только об эпидемиологических проблемах, а ведь есть еще процессы распространения инфекционного агента на уровнях клетки, отдельного органа или живого организма в целом. Наконец, самые, пожалуй, сложные для анализа предсказания и предотвращения возможных последствий – психологические и поведенческие моменты, или человеческий фактор. К примеру, реально ли обеспечить выполнение каких-то дисциплинарных мер и правил, не вызывая протестных акций?

Как мы видим, перед нами комплексная, фундаментальная мегапроблема. И пытаться решить ее «по частям», разрозненным направлениям, отделяя научную составляющую от экономической, а вопросы транспорта от вопросов здравоохранения, – значит добиться в лучшем случае локального, временного успеха. Решить такую проблему – задача для математического предсказательного моделирования с использованием искусственного интеллекта и на основе обработки огромных объемов информации, аккумулирующей

результаты научных, экономических, социологических исследований.

Сейчас попытки анализа (сказать «прогноза» – слишком смело) развития пандемии ориентированы на поиск ответов на достаточно прагматические вопросы: когда закончится эта волна и начнется ли следующая, каков будет процент заболевших и умерших в разных странах, появятся ли новые разновидности вирусов? Можно все эти характеристики изобразить графиками, диаграммами и с помощью современных систем 3D-видео, описать посредством дифференциальных и интегральных уравнений, а также создать модели изучаемых процессов и таким образом математизировать любую сложную динамическую систему.

Если хорошо исследовать и обосновать постановку такой задачи и затем построить высокопроизводительные алгоритмы, то дальше можно приступать к предсказательному математическому моделированию. И суперкомпьютеры с их огромными возможностями нам, безусловно, помогут.

## Устойчивое развитие: перезагрузка

Пандемия – это далеко не единственная «головная боль» человечества. Рано или поздно любой «всемирный карантин» заканчивается, и передовые страны снова включаются в технологическую гонку по образу и подобию «Формулы-1». И во время нынешней вынужденной исторической «паузы» у нас появилась возможность задуматься не только над вопросами о целях и средствах наших устремлений, но и о ценностях, которыми мы руководствуемся.

Основная проблема: можно ли построить модель устойчивого развития цивилизации? В этих обстоятельствах палочкой-выручалочкой снова оказывается математика, в широком смысле охватывающая теоретические и прикладные исследования, вычислительные методы и информационные технологии, программирование, интеллектуализацию алгоритмов и их отображение на архитектуру ЭВМ и, конечно, математическое моделирование.

Причем эти методы необходимо использовать не только в сфере экономики и технологии, но и в первую очередь для решения гуманитарных, социальных и этических вопросов межгосударственных и человеческих отношений. А это повлечет новые проблемы. В течение последних двух десятилетий компьютеры стали неотъемлемой частью нашей жизни, превратившись в незаменимых партнеров и помощников почти во всех сферах человеческой деятельности. С дальнейшим развитием технологий эти процессы будут только углубляться, и пока еще трудно прогнозировать, к чему это приведет. Сейчас многообразные аспекты

взаимоотношений человеческого разума и компьютера профессионально обсуждаются на самых разных уровнях, примером чего является Монреальская декларация об ответственном развитии искусственного интеллекта, принятая в 2017 г.

Новизна ситуации заключается в том, что глобализация сетевых и человеко-машинных контактов настоятельно требует своего системного анализа и в конечном итоге предсказательного суперкомпьютерного моделирования. Иными словами, проблемы человеческого существования в новом информационном мире должны исследоваться с помощью информационных же технологий. И если это парадокс, то только кажущийся.

На фоне происходящего технологического взрыва особенно актуальны вопросы концептуализации и систематизации новых понятий, скрывающихся за модными терминами вроде *deep learning* и «нейронные сети». К примеру, является ли цифровая экономика давно всем известной математической экономикой? Ответ здесь не очевиден, но понятен: если первый термин означает только сбор данных и формирование «виртуальных профилей» предприятий и управляющих структур, то второй – это содержательный анализ производственных или финансовых потоков с принятием мотивированных решений.

Единственный советский математик, ставший лауреатом Нобелевской премии, академик Л. В. Канторович получил награду не просто за открытие линейного программирования, а именно за практический вклад в экономику. Ее развитие – это на 99% фундаментальные проблемы математической теории управления и методов оптимизации (примененные к правильно сформулированным моделям), которые переживают в последние десятилетия вторую молодость.

В обозримом будущем можно ожидать и таких революционных открытий, как создание моделей оптимального государственного строя с различными формами собственности, распределения доходов, социальной политики, соотношения потребления и развития и т. д. За такими терминами, как «умные города» и «электронные правительства», фактически скрывается понятие просвещенной администрации на всех уровнях: от президентского до муниципального.

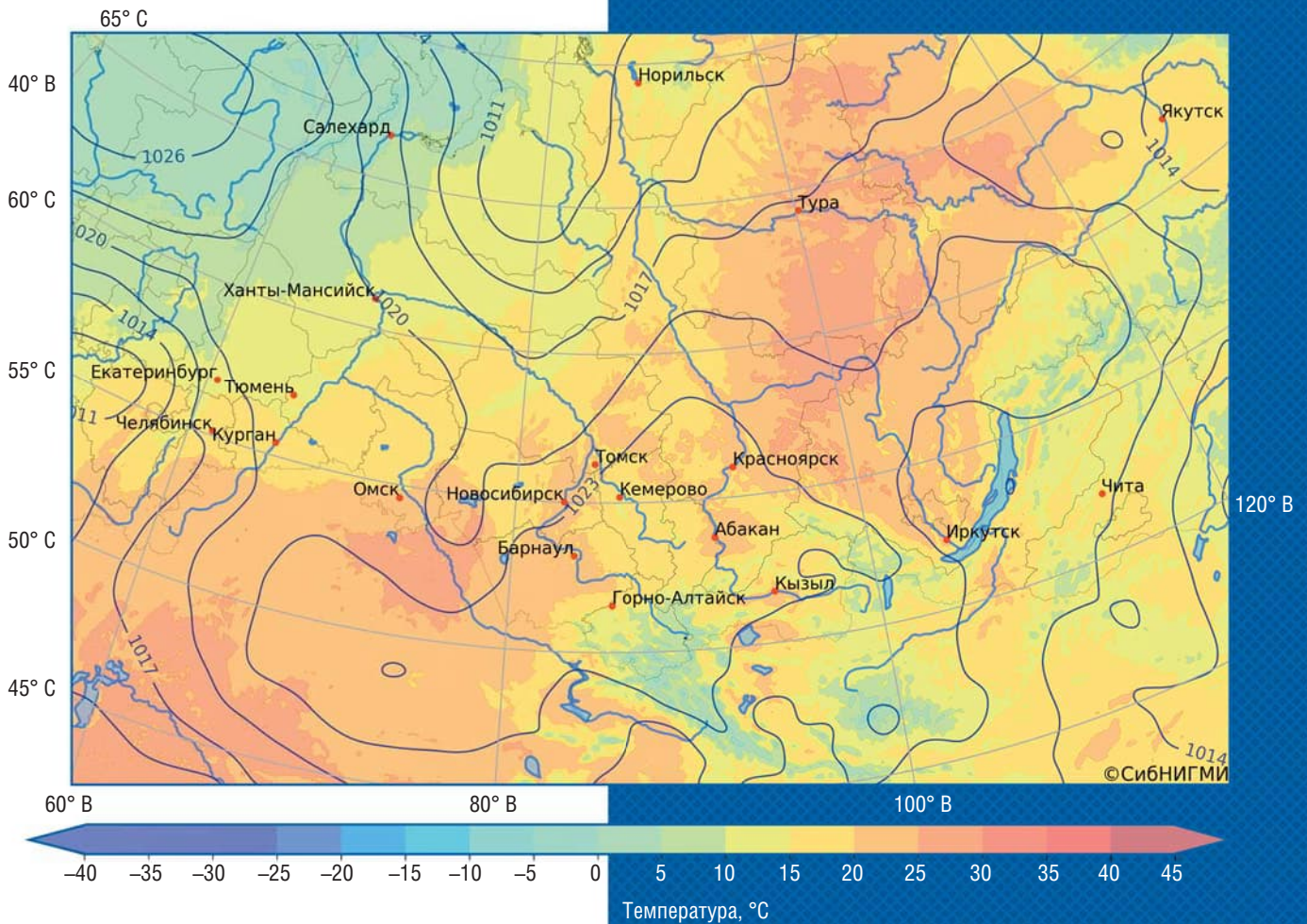
Достижение этой цели – объективно сложная научно-образовательная проблема. Компьютеризация технологии знаний требует в первую очередь построения математической модели изучаемых процессов или явлений. Это могут сделать только совместно математик и эксперт в предметной области, но для этого они должны найти общий язык и взаимопонимание, чего не предусматривает классическое высокоспециализированное образование. Такие междисциплинарные категории на стыке наук, как *вычислительная физика* или *математическая медицина*, уже давно входят в жизнь,



Договор о всеобъемлющем запрещении ядерных испытаний был подписан в 1996 г. Однако с тех пор ядерные державы не перестали совершенствовать свое оружие. И испытаний новых бомб тоже не прекратили. Вот только проводить их стали уже не на реальных полигонах, а на компьютерных – с помощью методов математического моделирования.

Лидером этой компьютерной гонки вооружений оказались Соединенные Штаты. В 1980–1990-х гг. они запустили Стратегическую компьютерную инициативу для обслуживания ядерного арсенала. Первая в истории полноценная 3-мерная симуляция взрыва термоядерной бомбы была осуществлена в декабре 1999 г. Симуляция заняла 493 часа на 1000 процессорах, использовала 640 000 Мб памяти и сгенерировала 6 терабайт данных. А спустя полгода в другой лаборатории была проведена 3-мерная симуляция второй ступени взрыва.

В то время мощность компьютеров еще не позволяла с абсолютной точностью воспроизвести весь процесс испытания от начала до конца, но появление в 2005 г. нового суперкомпьютера *ASC Purple* дало возможность ученым смоделировать подрыв ядерного и термоядерного оружия в полном объеме – точно так, как это происходило бы в реальности (*Delivering Insight: The History of the Accelerated Strategic Computing Initiative*, 2009). Сейчас проведение ядерных испытаний с помощью методов математического моделирования – обычная практика. Если учесть, что каждый реальный взрыв обходился бы в сотни миллионов долларов, то использование для этих целей виртуальных ядерных зарядов и компьютерных полигонов позволяет экономить колоссальные средства. Кроме того, виртуальные взрывы не приводят ни к разрушениям, ни к радиоактивному заражению почвы, воздуха и воды



но сейчас речь идет о значительном расширении этой тенденции.

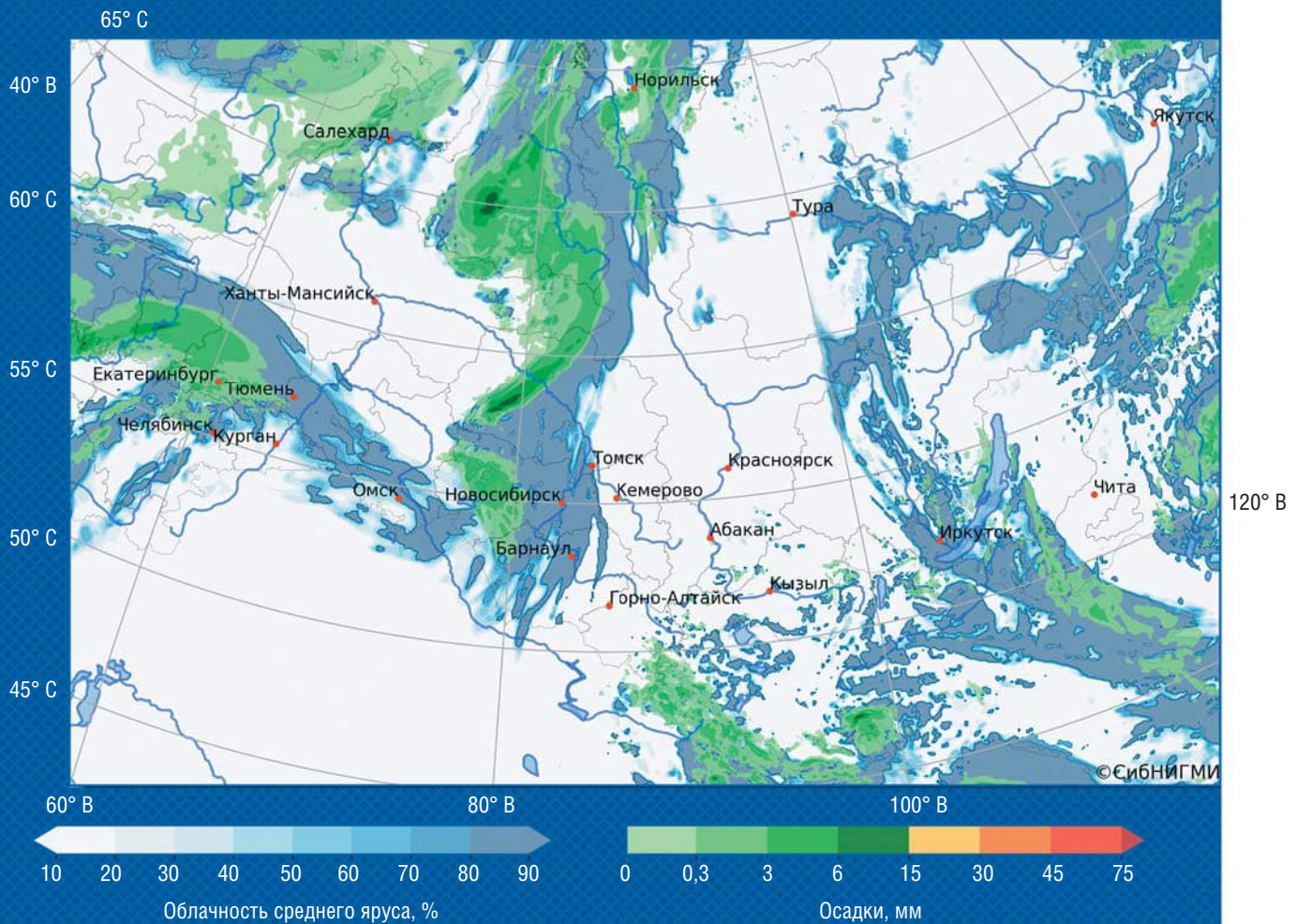
В частности, большую роль здесь должно сыграть и массовое использование обучающего программного обеспечения нового типа, основанного на дидактических принципах «глубокого машинного обучения». Без этого достижение устойчивого развития в наше время невозможно.

## Успеть на уходящий поезд

Трудно себе представить, какое множество практических задач, а также их математических моделей, вычислительных методов, информационных и программных технологий существует на свете, и все они непрерывно развиваются. Поэтому естественно, что в мире накопились и постоянно растут огромные объемы прикладного программного обеспечения. Но пока темпы его развития на порядки отстают от роста суперкомпьютерных мощностей, что позволяет специалистам говорить о мировом кризисе программирования, особенно прикладного.

Прогноз температуры в Сибири от 24.05.2020. Карты краткосрочных прогнозов погоды COSMO-Ru-Sib доступны на сайте СибНИГМИ. Они широко используются, к примеру, транспортными предприятиями. Каждый день в режиме реального времени составляются десятки и сотни карт прогноза температуры, атмосферного давления, облачности, осадков, силы и направления ветра, количества атмосферных загрязнений и др.

В связи с учащением экстремально опасных погодных явлений задача составления точного метеопрогноза с каждым годом становится все более сложной. В Сибири экстремальная погода, например, в течение летнего сезона часто связана с глубокой конвекцией (поднятие теплых околосредних масс воздуха в высокие слои атмосферы), приводящей к интенсивным осадкам и порывам ветра. Так возникают сильные грозы, ливни с градом, шквалистые ветры и смерчи. Существующим ранее моделям не удалось должным образом описывать и прогнозировать такие процессы, поскольку они не в состоянии детально моделировать жизненный цикл конвективных облаков.

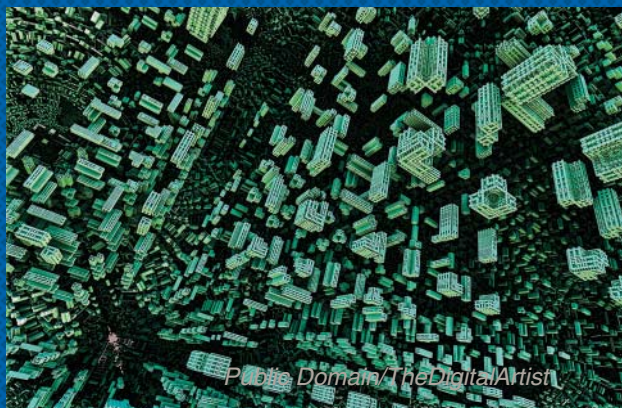


Для составления прогнозов погоды современная метеослужба России использует методы математического моделирования. Ученые Гидрометеорологического научно-исследовательского центра Российской Федерации (ФГБУ «Гидрометцентр России») и Сибирского регионального научно-исследовательского гидрометеорологического института совместно разработали суперкомпьютерную оперативную технологию численного прогноза погоды сверхвысокого разрешения COSMO-Ru-Sib для территории Сибири. Технология системы прогнозирования создана на базе европейской модели ICON-COSMO (Ривин и др., 2020).

Принципиальное отличие COSMO-Ru-Sib в том, что эта модель имеет шаг сетки 2,2 или 6,6 км, в то время как у моделей-предшественников он составлял 13–20 км. Это значит, что она может учитывать и описывать погодные явления (вихри, облака) размером от 2 км, которые были недоступны прежним численным моделям с их более грубой сеткой. Значительное увеличение разрешения стало возможным за счет использования супермощного вычислителя Cray XC40-AC.

Новая технология численного прогнозирования погоды предназначена для территории Сибирского федерального округа от Омской области на западе до границы с Якутией (50°–120° в.д. и 45°–75° с.ш.). Пока еще модель COSMO-Ru-Sib не получила оперативного внедрения, но ее тестирование на одной из систем метеонаблюдений показало, что увеличение точности прогноза может составить до 20 %

Прогноз облачности и осадков в Сибири от 24.05.20. Прогнозы погоды COSMO-Ru-Sib составляются не только для уровня 2 м над поверхностью земли, как на этой карте, но и для более высоких слоев атмосферы. Без таких «высотных» прогнозов не может обойтись авиация. Всего же модель COSMO-Ru-Sib позволяет определять характеристики погоды на 40 уровнях



В основе международных договоров по климату, таких как Киотский протокол и Парижское соглашение, лежат современные компьютерные модели. И все они базируются на работах Сюкуро Манабе и Клауса Хассельмана. Именно они считаются отцами-основателями математического моделирования климата. В 2021 г. эти ученые были удостоены Нобелевской премии по физике «за физическое моделирование климата Земли, математическое описание изменчивых систем и точный прогноз глобального потепления».

Манабе был первым, кто обнаружил взаимосвязь роста температуры в нижних слоях атмосферы с содержанием углекислого газа. Свою первую математическую модель изменения климата он построил еще в 1960-х гг., и она была одномерной, поскольку компьютеры того времени не справились бы с большим объемом вычислений. Но даже упрощенная модель ясно показала: ни кислород, ни азот на потепление не влияют, но чем выше содержание в воздухе двуокиси углерода, тем быстрее повышается температура. По расчетам Манабе, удвоение концентрации  $\text{CO}_2$  приводило к потеплению на  $2^\circ\text{C}$ .

Спустя десять лет после первых результатов, полученных Манабе, его коллега Хассельман создал свою математическую модель и показал, что ключевую роль в происходящих сейчас процессах изменения климата играет человек и его хозяйственная деятельность, в частности большие объемы парниковых газов, которые выделяются при сжигании углеводородов.

Сейчас существует более 100 компьютерных моделей климата, и все они являются развитием и продолжением работ нобелевских лауреатов Манабе и Хассельмана. Как показывают эти современные расчеты, максимум потепления, который человечество может себе «позволить» в течение XXI в., – это  $+2^\circ\text{C}$ . Дальнейший рост средней температуры на Земле грозит нам катастрофическими сценариями

Как отмечал еще в 2008 г. крупнейший специалист по суперкомпьютерам Джек Донгарра, директор-основатель лаборатории инновационных вычислений Университета Теннесси (США), ожидаемое в скором времени появление эксафлопсников с сотнями миллионов ядер ставит перед мировым вычислительным сообществом проблему создания программного обеспечения нового поколения. Предстоящий масштаб работ будет беспрецедентным. Фактически на повестке дня стоит вопрос о создании математической базы активных знаний, которая бы объединила, систематизировала и дополнила все имеющиеся в интернете разрозненные средства.

Чтобы представить уровень задач, стоящих перед вычислительным сообществом, можно обратиться все к тому же гипотетическому проекту «цифровая пандемия», который по глубине фундаментальных проблем, объему вовлекаемой информации, многообразию возможных сценариев и критических факторов не имеет исторических прецедентов. И одолеть эту проблему можно только «всем миром» в прямом смысле этого слова, т.е. на принципах открытости и кооперации разработчиков интеллектуального программного обеспечения всех стран и мобилизации к взаимодействию самых широких слоев населения: от ученых до государственных деятелей.

Другая актуальная проблема – суперкомпьютерная грамотность в ее новом понимании, которая еще не определилась со своими формулировками и квалификационными требованиями. Очевидно, что в этом процессе первые роли должны принадлежать математическим и технологическим компетенциям. Предстоящая массовая перекалфикация, подразумевающая овладение новыми информационно-вычислительными технологиями, появление новых смежных профессий и подготовку молодого поколения специалистов суперкомпьютерного будущего, ставит острые образовательные вопросы.

Актуальны будут и новые формы образования, но здесь, как говорится, нет худа без добра. Благодаря карантинным мерам в мире стал широко использоваться дистанционный формат обучения и общения, включая научные семинары, конференции и форумы. Такие технологии будут дальше, безусловно, осмысливаться и развиваться, в том числе на основе человеко-машинного взаимодействия.

Но говоря о светлом суперкомпьютерном будущем, не надо забывать, что любая медаль имеет две стороны. Не станут исключением и предстоящие технологические прорывы в индустриальных областях и социальных сферах. Уже сейчас СМИ предрекают массовую безработицу как следствие роботизации производств, предупреждают об опасностях «чипирования» населения и перехода на сплошное дистанционное



образование. В любом случае цифровизация и машинное обучение приведут к тому, что качественно изменится имидж различных специальностей и появятся новые массовые профессии.

Очевидно, что массовая информационно-технологическая грамотность в ближайшие годы станет сильнейшим катализатором развития в странах, которые овладеют соответствующими образовательными технологиями. А при наличии начального неравенства уровней технологического развития разрыв между передовыми и отстающими странами будет только усугубляться.

В связи с этим сегодня самое время задуматься о месте нашей страны в новом цифровом мире. Грядущие мировые изменения производственных отношений и социальной инфраструктуры требуют серьезных экономических вложений, посильных далеко не всем национальным сообществам. И чтобы Россия могла вместе с передовыми странами успеть на этот уходящий поезд научно-технологического прогресса, нам необходимо приложить серьезные усилия для обновления своего интеллектуального и инновационного багажа.

И здесь нельзя не отметить опасные тенденции, складывающиеся в стране последние два десятилетия. Несмотря на громкие призывы к научно-технологическим прорывам, мы заметно отстаем по таким критическим направлениям, как суперкомпьютерные мощности и особенно программное обеспечение.

Проблема не только в том, что другие страны зарабатывают миллиарды на продаже программных продуктов, тогда как мы, напротив, вынуждены тратить большие деньги на приобретение соответствующих лицензий. Иными словами, проигрываем вдвойне, и экономические потери – это еще меньшее из зол. В перспективе наше отставание чревато проблемами национальной информационной безопасности, и вот это действительно серьезная угроза.

Когда-то один из основателей династии Ротшильдов произнес знаменательную фразу: «Кто владеет информацией, тот владеет миром». С учетом новых реалий я бы выразился по-другому: в новом веке миром будет владеть тот, кто владеет информационными технологиями.

**В**о времена Аристотеля существовала только одна наука – философия, постигавшая тайны мироздания от космоса до законов человеческого разума. Последующие столетия привели к грандиозному расширению и углублению разделов знаний и, как следствие, к узкой специализации ученых из разных областей, с трудом понимающих друг друга.

Сегодня сохранить системный, или философский, взгляд на картину мира может только математика с ее технологиями моделирования и интеллектуальным

языком многоликого общения, который должен сыграть роль научного «эсперанто». Образно говоря, таким образом мы обретаем математизацию философии или, наоборот, философское осмысление математики и моделирования как орудия познания.

В практическом плане это дает ключ ко многим процессам, происходящим в окружающем мире и обществе. Предсказательное математическое моделирование – универсальный инструмент для решения широкого спектра задач: от технологических до управленческих, от локальных до государственных. И примером этого могла бы стать борьба с пандемией коронавируса. А конечной и высшей целью можно считать обеспечение условий для устойчивого развития всей человеческой цивилизации.

#### *Литература*

*Asch M., Moore T., Badia R. et al. Big data and extreme-scale computing: Pathways to Convergence-Toward a shaping strategy for a future software and data ecosystem for scientific inquiry // Internet J. High Perform. Computing Appl. 2018. V. 32. N. 4. P. 434–79.*

*Dha V. Data Science and Prediction // Commun. ACM. 2013. V. 56. N. 12. P. 64–73.*

*Dongarra J., Beckman P., Moore T. et al. The International Exascale Software Project Roadmap // Internet. J. High Perform. Computing Appl. 2011. V. 2. N. 1. P. 3–60.*

*Il'in V.P. Artificial Intelligence Problems in Mathematical Modeling / Springer Nature Switzerland AG 2019, V. Voevodin, S. Sobolev (Eds.) // RuSCDays. 2019. CCIS 1129. P. 505–516.*

*Il'in V.P. How to Reorganize Computational Science and Technologies? // Herald Russ. Acad. Sci. 2019. V. 89. N. 3. P. 250–258.*

*Il'in V.P. Mathematical Modeling and the Philosophy of Science // Herald Russ. Acad. Sci. 2018. V. 88. N. 1. P. 81–88.*

*LeCun Y., Bengio Y. Hinton G. Deep Learning // Nature. 2015. V. 521. P. 436–444.*

*Liao X., Lu K., Yang C. et al. Moving from exascale to zettascale computing: challenges and techniques // Front. Inform. Technol. Electron. Eng. 2018. V. 19. N. 10. P. 1236–1244.*

*Lussioni A., Bengio Y. Om the Morality of Artificial Intelligence // arxiv:1912.11945v1 cs.CY]. 26 Dec 2019.*

*Weinan E. Machine Learning and Computational Mathematics // Commun. Comput. Phys. 2020.*



# КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ:

## ОТ ЦИРРОЗА ДО ИНСУЛЬТА





ЧЕРНЫХ Елена Рэмовна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе и заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 600 научных работ

**Ключевые слова:** клеточные технологии, иммунотерапия, мезенхимальные стволовые клетки, дендритноклеточные вакцины.

**Key words:** cellular technologies, immunotherapy, mesenchymal stem cells, dendritic cell vaccines

© Е.Р. Черных, 2021

Один из самых авторитетных научных журналов мира – Science – в 1999 г. поставил открытие эмбриональных стволовых клеток на третье место по значимости в биологии после расшифровки структуры молекулы ДНК и реализации программы «Геном человека». А уже в 2007 г. исследования в этой области были отмечены Нобелевской премией.

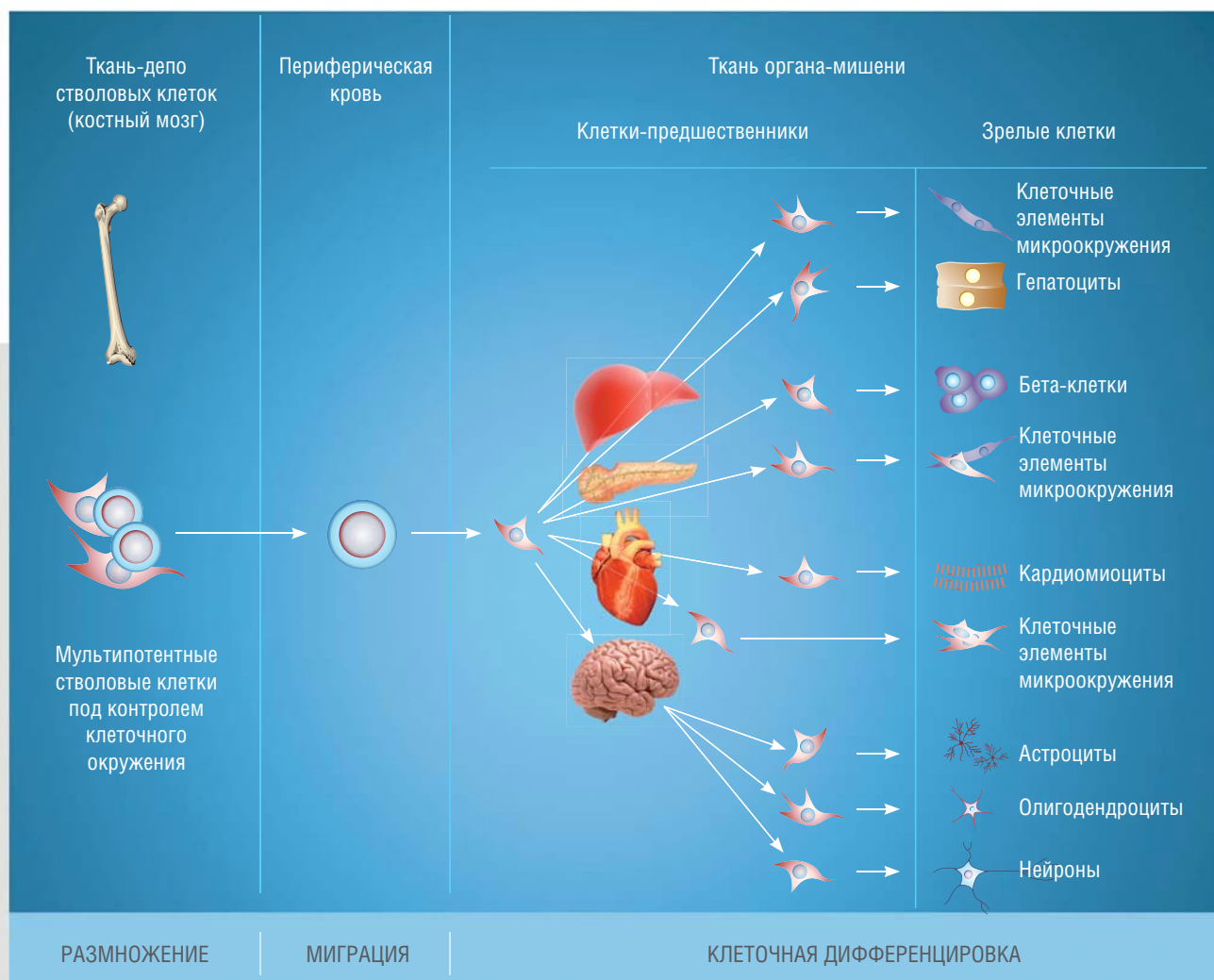
Открытие незрелых «предшественников» специализированных клеток органов и тканей стало сенсацией не только в научном мире: предполагалось, что уже в недалеком будущем мы сможем с помощью клеточных технологий выращивать новые органы, лечить наследственные болезни и даже возвращать молодость. Однако этим надеждам не суждено было сбыться в полной мере: путь «от пробирки» до клинического применения оказался слишком тернист. Тем не менее определенные успехи на этом пути уже есть, в том числе в новосибирском НИИ фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН, где изучаются возможности использования стволовых клеток и их продуктов для лечения самых разных заболеваний: от цирроза печени и рака до депрессии

Для меня и моих коллег все началось в 1900-х гг. с работ американского ученого и хирурга-онколога Стивена Розенберга. Один из пионеров иммунотерапии рака, Розенберг стал использовать для лечения злокачественных новообразований иммунные клетки крови – *натуральные киллеры* (НК-клетки). В нашем организме они являются компонентом «первой линии защиты» – *врожденного иммунитета* – и способны уничтожать зараженные и злокачественно перерожденные клетки. Для усиления киллерной активности Розенберг предложил воздействовать на НК-клетки с помощью одного из белков, регулирующих клетки иммунной системы (*интерлейкин-2*).

Мы решили повторить этот опыт, тем более что в ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» в то время была разработана технология получения генно-инженерного интерлейкина-2. К сожалению, терапия нескольких онкологических больных активированными клетками-киллерами явного клинического результата не дала. Зато выяснилось, что на фоне их введения операционные раны после удаления опухоли заживали быстрее и без осложнений.

Тогда и возникла мысль: если введение НК-клеток активирует неспецифический иммунитет в целом, то почему бы не использовать этот способ для лечения септических больных. В то время смертность от тяжелых форм сепсиса составляла 40–60%.

С этим предложением мы решили обратиться в отделение гнойной хирургии одной из новосибирских больниц. Нам удалось договориться о возможном сотрудничестве в случае появления тяжелого, практически безнадежного больного. И буквально через несколько дней из больницы позвонили: приезжайте.



Самыми ранними, абсолютно неспециализированными стволовыми клетками являются оплодотворенная яйцеклетка и клетки, возникающие в процессе первых циклов ее деления. В дальнейшем эти клетки становятся все более специализированными, превращаясь сначала в мультипотентные стволовые клетки, а затем в тканеспецифичные клетки, которые могут быть предшественниками лишь некоторых «родственных» клеточных типов.

Во взрослом организме имеются гемопоэтические стволовые клетки (родоначальницы всех клеток крови), стволовые клетки кожи, скелетной мускулатуры, миокарда, нейрональные стволовые клетки и др. Все эти стволовые клетки, «обитающие» в конкретных тканях, обладают высоким потенциалом к размножению и дифференцировке – и не только в клетки соответствующей ткани

Депо мультипотентных стволовых клеток находится в костном мозге. В органах-мишенях эти клетки дифференцируются в клетки-предшественники, а затем в соответствующие зрелые специализированные клетки. По: (Дыгай, Зюзьков, 2013)

Пациентом оказался человек без определенного места жительства с букетом тяжелых диагнозов. Попал он в больницу с флегмоной грудной клетки, ну а дальше – череда осложнений: выход гноя и воздуха в плевральную полость, прорыв гнойного содержимого в брюшную полость с развитием тяжелого перитонита, септический шок... Обычные меры не помогали – надежд на выздоровление не было.

Мы взяли у больного кровь, получили из нее клетки-киллеры, активировали их интерлейкином-2 и ввели внутривенно. Дело было перед выходными, а к понедельнику пациент был не просто жив, но и с «чистой» брюшной полостью...

Это было для нас первое применение клеточной технологии. Потом мы несколько лет успешно использовали этот метод для лечения септических больных,

но из-за появления эффективных антибиотиков нового поколения постепенно отказались от него.

## Стволовые клетки – строители или регулировщики?

*Стволовые, или недифференцированные, клетки* – это «предшественники» всех клеток нашего организма, способные превращаться (дифференцироваться) в клетки различных органов и тканей. Благодаря этим клеткам организм постоянно обновляется, заживает травмы, восстанавливает целостность тканей, поэтому первоначально их стали использовать исключительно в регенеративной медицине.

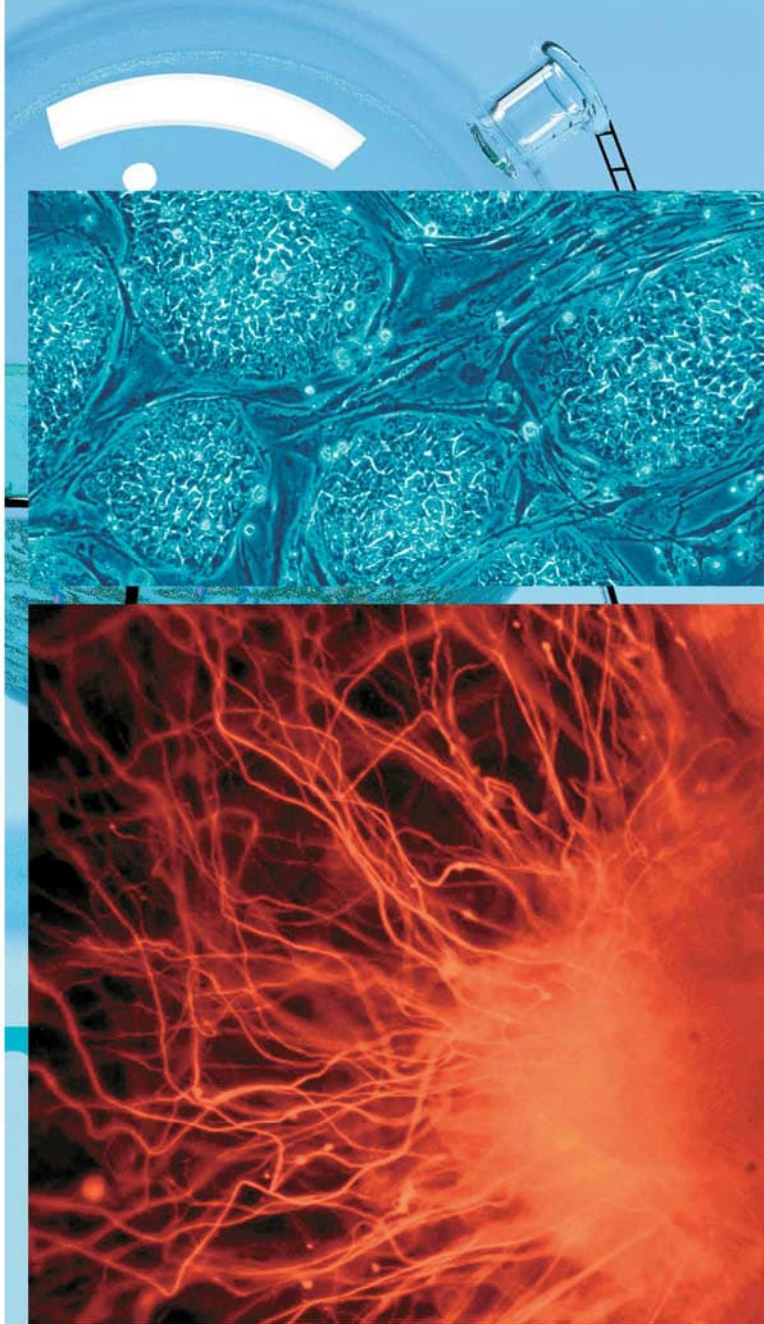
После открытия стволовых клеток специалисты надеялись, что с помощью клеточных технологий можно будет восстанавливать любые повреждения – в печени, почках, сердце, суставах... Для этого нужно лишь ввести необходимое количество клеток-предшественников в кровь – и они сами найдут больной или изношенный орган, начнут дифференцироваться в специализированные клетки тканей и замещать погибшие. Казалось, что найдена панацея и вскоре мы сможем лечить практически любые болезни.

Однако реальность оказалась иной. Выяснилось, что в разных тканях процессы регенерации идут по-разному. К примеру, стволовые кроветворные клетки действительно на протяжении нашей жизни дают начало всем форменным элементам крови: от эритроцитов и лейкоцитов до тромбоцитов. Сейчас такие клетки успешно применяются в лечении онкогематологических заболеваний. Но вот в других органах превращение стволовых клеток в клетки поврежденной ткани не наблюдалось.

Сегодня исследователи склоняются к мнению, что ведущий механизм терапевтического действия стволовых клеток – это *паракринная регуляция*. Суть ее заключается в том, что введенные в организм стволовые клетки вырабатывают огромное количество различных активных соединений, которые воздействуют на клеточное окружение и стимулируют процессы восстановления поврежденных тканей. Другими словами, сами по себе они не являются материалом «для ремонта» больного или изношенного органа, но запускают в нем процессы регенерации.

Примером могут служить *мезенхимальные стволовые клетки* (МСК), предшественники клеток жировой, хрящевой и костной ткани. В своем недифференцированном состоянии МСК обладают колоссальным иммуномодулирующим потенциалом, в частности они способны подавлять воспаление – основу большинства хронических заболеваний.

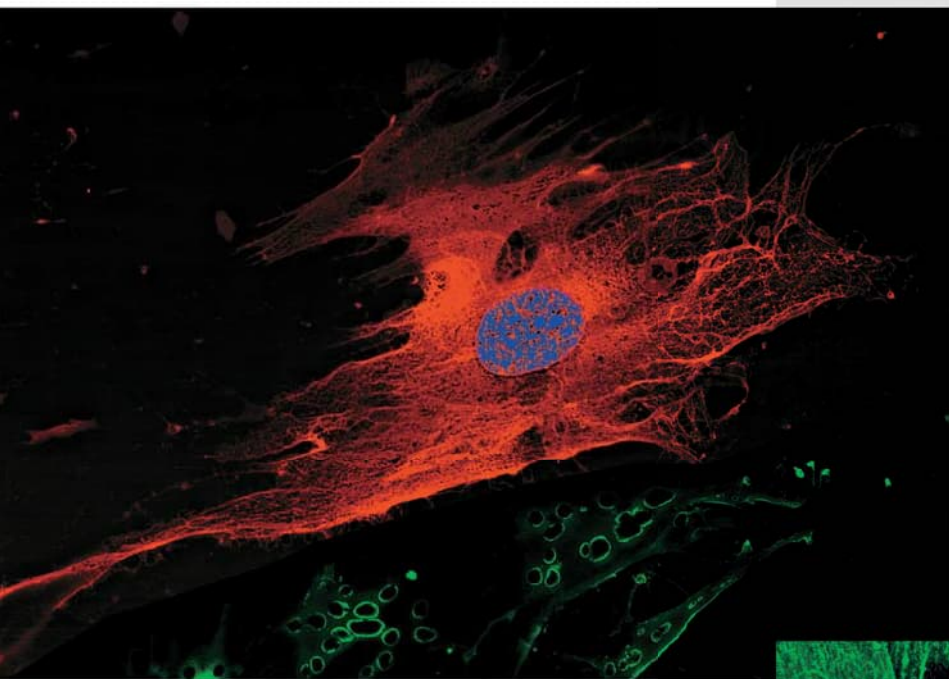
Длительный воспалительный процесс приводит к тому, что функциональные клетки органа начинают



Эмбриональные стволовые клетки человека (вверху) и нейроны, образовавшиеся из этих клеток (внизу).  
© CC BY 2.5/Nissim Benvenisty

отмирать, постепенно замещаясь соединительной тканью. Результат – сердечная и почечная недостаточность, фиброз легких... При введении такому пациенту МСК мы, во-первых, останавливаем патологический воспалительный процесс, во-вторых – стимулируем в органе процессы регенерации с участием собственных стволовых клеток.

На сегодня в мире был зарегистрирован лишь один препарат на основе МСК – *прохимал (Prochymal)*. Когда в 2013 г. патент купила австралийская компания



Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обнаруживаются в небольшом количестве в большинстве тканей взрослого организма. Обычно они служат предшественниками только определенных типов клеток. Слева – МСК из пульпы молочного зуба человека. Видны элементы цитоскелета, ядро, в нижней части снимка – синтезированный клеткой продукт. Авторы И. Новиков, А. Суббот, И. Вахрушев. © CC BY-SA 4.0

Внизу – клетки хряща (хондроциты), полученные из МСК (ядро клетки окрашено синим). © University of California, San Francisco / Dr. S. Schrepfer, X. Hu, A. Gravina, Dr. Dong Wang. Public Domain

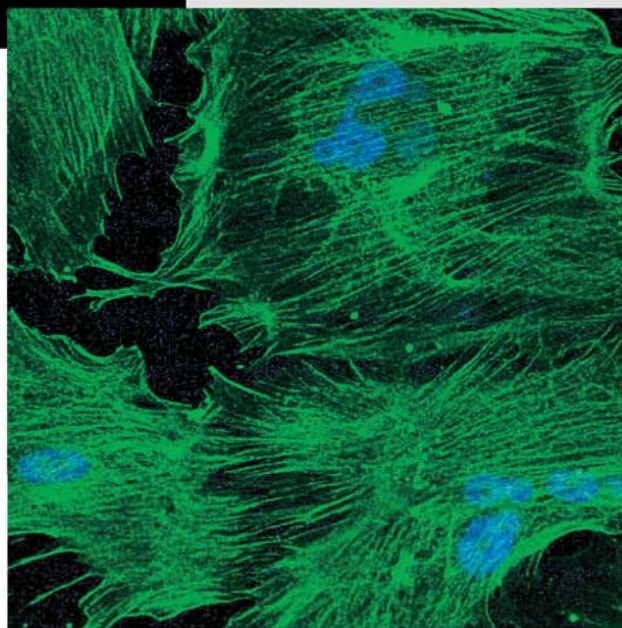
*Mesoblast*, препарат был переименован в *ренсил* (*Ryoncil*). Его применяют при осложнениях, связанных с пересадкой костного мозга от донора. Как известно, в 30–50% таких случаев развивается реакция «трансплантат против хозяина», когда здоровые иммунные донорские клетки начинают атаковать ослабленный организм пациента. Этот иммунный конфликт не лечится никакими известными методами – его могут предупреждать и «гасить» только МСК.

## Лечим цирроз

Способность МСК подавлять воспалительный процесс мы использовали для лечения *цирроза печени* – на сегодня неизлечимого заболевания, так как на поздних стадиях фиброз этого органа необратим. При этом именно воспаление служит триггером этой патологии, и неважно, какой оно природы: вирусной, алкогольной, аутоиммунной...

В НИИ фундаментальной и клинической иммунологии разработкой методов клеточной терапии цирроза печени начали заниматься с 2003 г. Это был довольно смелый шаг: в то время такие работы ни у нас, ни за рубежом еще не проводились. Так что мы оказались одними из первых, хотя сегодня в мире проведено уже более 40 клинических исследований эффективности МСК при циррозе печени.

К нам в клинику обычно попадают уже тяжелые пациенты, часто с декомпенсированной формой заболевания. Конечно, полностью вернуть здоровье больному в такой стадии уже нельзя, но можно облегчить его



состояние – в случае цирроза печени это уже большой успех.

Поначалу мы использовали костный мозг как источник МСК, позднее стали выделять из него предшественников этих клеток (Старостина, Пальцев, Останин и др., 2009; Шевела, Старостина, Пальцев и др. 2015). Но сама эта процедура была для пациента достаточно травматичной. Позже зарубежные и отечественные иммунологи показали, что аналогичные клетки имеются в жировой ткани, причем в ней их гораздо больше, а получить намного проще.

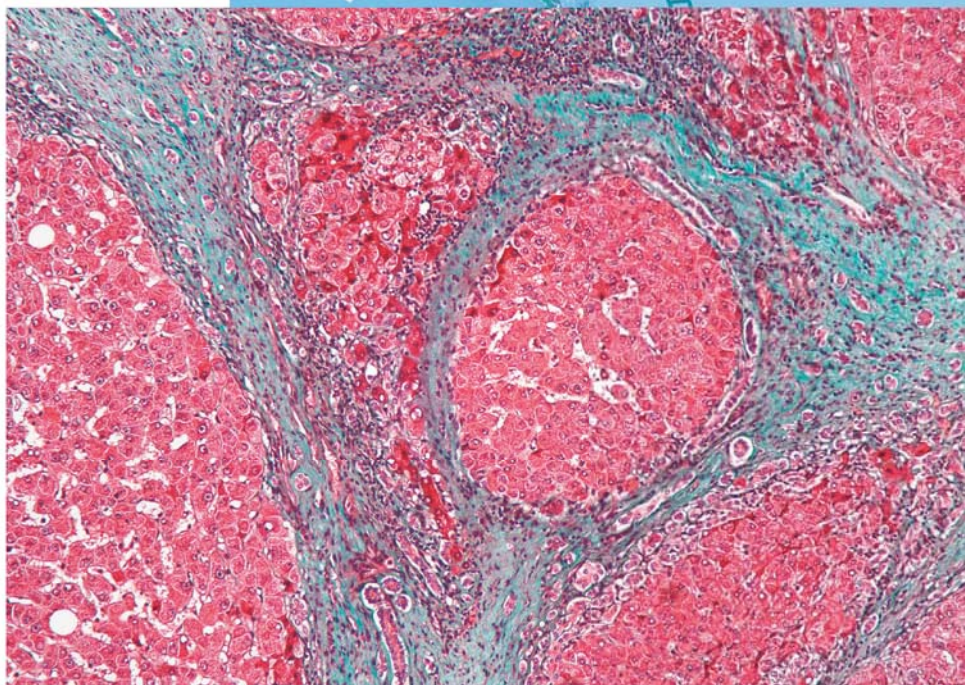
На микрофотографии образца печени больного циррозом видна узловая структура из островков печеночной ткани, окруженных соединительной тканью (показана синим цветом). Окраска трихромом. © CC BY-SA 3.0/Nephron

Сегодня мы используем собственную жировую ткань пациента, около 50–100 мл, обычно из области живота. Из этого образца выделяем фракцию незжировых клеток и помещаем в своего рода «инкубатор». Чтобы был понятен масштаб, приведу цифры: в 1 мл жира содержится около полумиллиона незжировых клеток, из которых не более 1% составляют предшественники МСК. В инкубаторе, используя специальные методики, мы выращиваем десятки миллионов МСК, которые затем внутривенно вводим пациенту.

Исследования, в которых МСК метили флуоресцентным красителем или радиоактивными метками, показали, что львиная доля введенных клеток оседает в легких, печени же «достается» лишь незначительный процент.

Но ведь цирроз – это не только большая печень, но и масса тяжелых осложнений: от нарушения проницаемости кишечника до энцефалопатии и внутренних кровотечений... Введенные МСК уменьшают воспаление, а также запускают процессы паракринной регуляции во всем организме. Начиная с легких, они цепной реакцией распространяются на другие пораженные органы, включая печень. И хотя потом эти клетки гибнут, свою задачу они выполняют. Это подтверждается и результатами сравнения уровня провоспалительных цитокинов до и после введения МСК. Разница выше на порядок!

Первое, что мы видим после такой процедуры, – у больного уменьшается астенический синдром. У него улучшается самочувствие и мозговая деятельность,



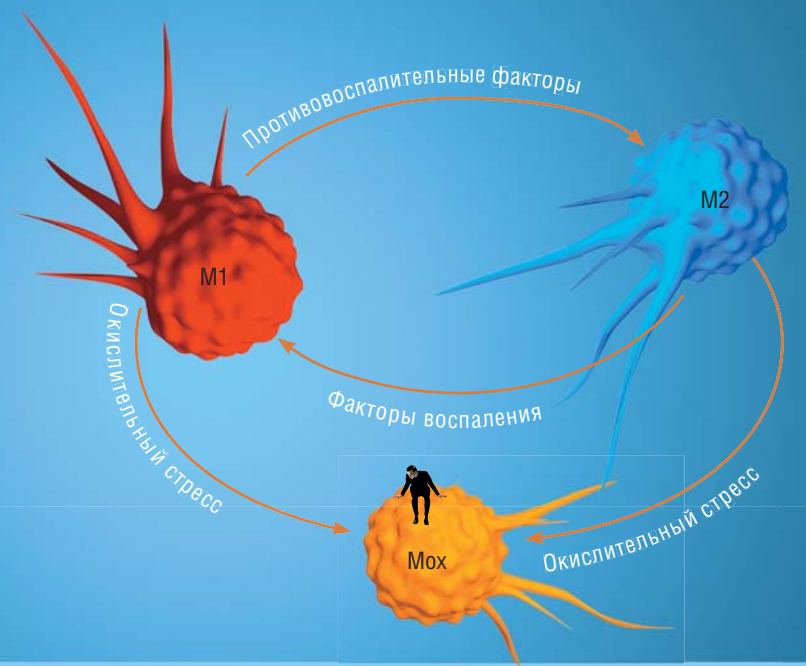
восстанавливается трудоспособность. И чем раньше начинается лечение, тем лучше оказывается результат.

У наших больных с начальной стадией цирроза (класс А), которые в течение 7–8 лет успели пройти несколько таких процедур, стабильное состояние и нормальное качество жизни. У пациентов со второй, более продвинутой стадией (класс В) МСК-клеточная терапия дает хороший эффект примерно в половине случаев, а на последней, третьей стадии (класс С) – в четверти. Главная задача тех, кто попадает к нам в терминальной стадии, – дожить до трансплантации, и иммуноклеточная терапия может им в этом помочь.

Встречаются и совсем неожиданные эффекты. У некоторых пациентов после иммунотерапии в печени с помощью компьютерной томографии обнаруживались какие-то очаговые изменения. И это не опухоль, а, как мы предполагаем, участки формирования новой печеночной ткани. Правда, доказательств этому нет – чтобы получить их, требуются биопсия и гистологический анализ. Но вряд ли кто-то из таких больных согласится на лишнюю и болезненную инвазивную процедуру, да и число их мало. Проверить же наши предположения на лабораторных животных проблематично: по крайней мере, ни лабораторные мыши, ни крысы не болеют настоящим «человеческим» циррозом. Если прекратить вводить этим животным токсические вещества, они спонтанно выздоравливают.

## Ингаляции... для мозга

Разработки в области клеточной терапии цирроза печени с помощью МСК сейчас активно ведутся во всем мире. Однако в нашем институте имеются и собственные оригинальные технологии. Так, за последние пять лет у нас была создана удивительно простая в применении технология для лечения мозговых патологий, связанных с воспалением, которая до сих пор не имеет аналогов в нашей стране и за рубежом. Мы назвали ее *ингаляционная интраназальная иммунотерапия*.



В зависимости от своего микроокружения макрофаги могут радикально менять свой фенотип, каждый раз исполняя в прямом смысле «полярные» функции. M1-макрофаги защищают организм от инфекционных агентов, M2 курируют процессы восстановления поврежденных тканей. Еще одна группа макрофагов (Mox) формируется в условиях окислительного стресса и участвует в антиоксидантной защите организма. По: (Душкин, 2012)

**«Классический» макрофаг M1 формируется из предшественника-моноцита под действием внутриклеточных сигналов после распознавания инфекционного агента и начинает активно синтезировать более чем сотню белков – факторов воспаления.**

**Но уже на начальных этапах воспалительного процесса M1 начинает активно секретировать и противовоспалительные низкомолекулярные липидные молекулы. Эти сигналы воздействуют на новые «рекруты»-моноциты в очаге воспаления: у них активируются гены, отвечающие за гармонизацию обмена веществ, а активность «провоспалительных» генов подавляется. В результате образуются макрофаги M2, которые останавливают воспалительный процесс и способствуют тканевому восстановлению.**

**Макрофаги ЦНС образуются из циркулирующих моноцитов костномозгового происхождения и пополняются на протяжении жизни. При острой патологии реkrутируемые макрофаги быстро приобретают M2-фенотип, который уже через неделю сменяется на M1. При хронических нейровоспалительных заболеваниях в ЦНС присутствуют клетки с M1- и M2-фенотипом: доминирование M1 ассоциировано с прогрессией заболевания, а M2 – с ремиссией**

Почему ингаляционная? При лечении головного мозга всегда стоит проблема: как преодолеть гематоэнцефалический барьер, представляющий своего рода клеточную мембрану, выстилающую сосуды мозга и защищающую его от потенциально опасных молекул и клеток, циркулирующих в крови. Этот же барьер может препятствовать проникновению в мозг и лекарственных средств, тогда как при вдыхании различные вещества могут попадать из носовой полости непосредственно в ткани головного мозга по ходу тройничного и обонятельного нервов.

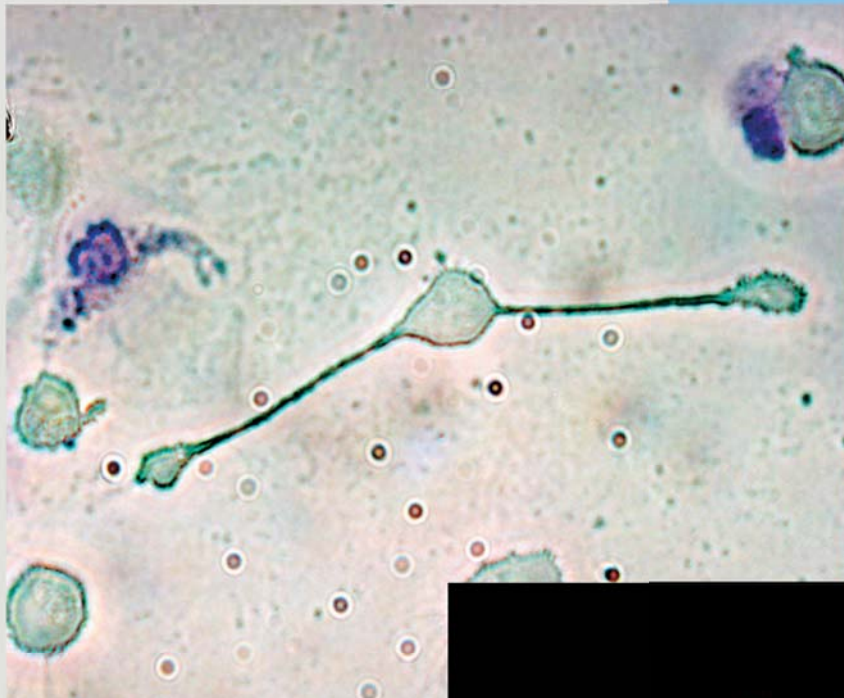
В своей технологии мы использовали клетки врожденного иммунитета – макрофаги. Эти иммунные клетки, как известно, могут выполнять различные специализированные функции в зависимости от микроокружения. Так, макрофаги M1, которые в буквальном смысле «пожирают» патогены и опухолевые клетки, выделяют сигнальные молекулы, стимулирующие образование очагов воспаления в качестве универсальной защитной реакции на «врага». А M2, о которых пойдет речь ниже, напротив, способствуют уменьшению воспалительного процесса и восстановлению поврежденных тканей.

Мы, конечно, не единственные в мире, кто использует противовоспалительное действие макрофагов 2-го типа. Например, немецкие исследователи изучают эффективность применения макрофагов при пересадке почки. Снимая воспаление, эти клетки тем самым уменьшают риск отторжения трансплантата.

Специфика нашего метода заключается в том, что мы используем не сами клетки, а их продукты, применяя для их доставки в мозг ингаляцию. Дело в том, что макрофаги M2, как и уже упомянутые мезенхимальные стромальные клетки, выделяют целый комплекс небольших активных и сигнальных молекул (цитокины, хемокины, факторы роста и др.), которые подавляют воспаление и стимулируют регенеративные процессы. Искусственно такую «композицию» подобрать очень сложно: в нее входит много различных молекул в разных концентрациях, и не все они на сегодня хорошо изучены.

Вот эти молекулярные продукты макрофагов и получают в качестве терапии наши пациенты. Состав, содержащий противовоспалительный





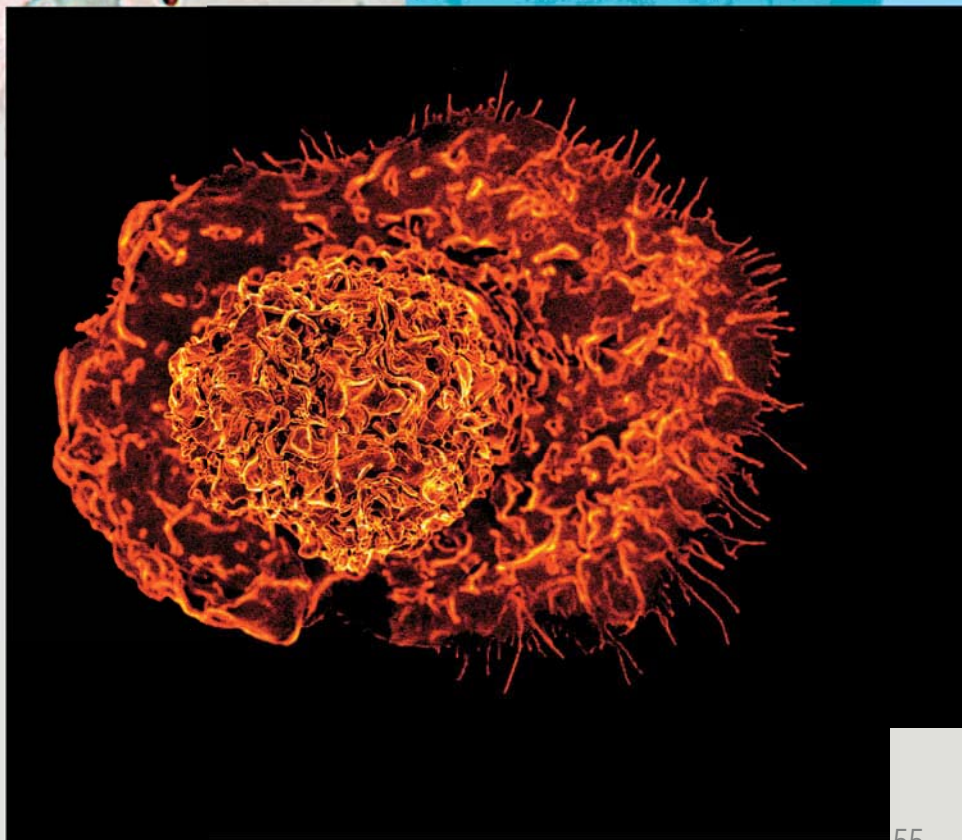
Макрофаги присутствуют практически в каждом органе и ткани, где выступают в качестве первой линии иммунной защиты от патогенов и поддерживают тканевый гомеостаз.

Слева – мышинный макрофаг BAC1.2f5, который образовал два отростка для захвата мелких частиц, возможно патогенов.

© CC BY-SA 2.0/magnaram

Внизу – «пожиратель»-макрофаг человека, раскрашенный в цвета Хеллоуина. Сканирующая электронная микроскопия.

© CC BY 2.0/NIAID



«коктейль», заливается в обычный ингалятор-небулайзер, создающий мелкодисперсный аэрозоль, которым больные дышат.

Мы применяли этот метод для лечения взрослых с *церебральным инсультом, хронической ишемией головного мозга* и детей с *задержкой речевого развития*. Надо помнить, что пусковым механизмом неврологических нарушений при инсульте, поражении ЦНС у новорожденных и даже при депрессии и шизофрении служит все тот же хронический воспалительный процесс в нервной ткани.

При этом в головном мозге процессы восстановления идут не так, как в других тканях и органах. Так, если кровь постоянно обновляется за счет новых кровяных телец, образующихся из стволовых клеток, то образование новых нейронов не играет значимой роли в процессах функционального восстановления мозговой ткани. Этот процесс идет преимущественно за счет регенерации у нейронов поврежденных аксонов (отростки, проводящие нервные импульсы), восстановления их защитной миелиновой оболочки, а также образования новых нейронных связей.

**Технология ингаляционной иммунотерапии на сегодня хорошо отработана. Сначала у пациента берут кровь из вены и выделяют крупные иммунные клетки – моноциты, предшественники макрофагов. Поскольку эти клетки способны подстраиваться под условия и «задачи», которые перед ними стоят, мы используем оригинальный подход к получению нужных клеток. Суть его заключается в том, что сигналом к превращению моноцитов в макрофаги M2 является поглощение ими клеток, гибнущих по механизму апоптоза («клеточное самоубийство»). Аналогичный процесс идет и в организме человека при повреждении тканей в очаге воспаления**

К примеру, при инсульте часть головного мозга просто гибнет, а в месте поражения впоследствии образуется полость, заполненная спинномозговой жидкостью. Восстановить такое повреждение невозможно, но в обход этого участка постепенно начинают формироваться новые нейронные пути, причем иногда они идут даже из другого полушария. Применяя интраназальную иммунотерапию, мы видим, как со временем у пациента восстанавливается речь и координация, уменьшается выраженность тревожно-депрессивного синдрома, улучшаются умственные функции (Останин, Давыдова, Старостина и др., 2018).

Но самый яркий эффект ингаляционной иммунотерапии наблюдается у других пациентов – детей с задержкой речевого развития (Шевела, Дегтярева, Сосновская и др., 2021). Мы проводили наши исследования на базе одного из новосибирских детских неврологических центров: многие из детей, которые там наблюдаются, могут произносить лишь отдельные слова, некоторые – только слоги. Но уже после месяца интраназальных процедур детей было не узнать: они начинали разговаривать целыми фразами, становились более коммуникабельными, у них повышалась социализация. И это отмечали не только родители, но и специалисты, которые с ними работали.

Конечно, строго говоря, нашу технологию нельзя назвать клеточной, поскольку мы вводим больному не сами клетки, а их продукты. С другой стороны, многие терапевтические эффекты стволовых клеток реализуются именно через молекулярные механизмы.

## Рак: найти и обезвредить

Еще одна наша методика, где клеточные технологии и иммунотерапия неразрывно связаны, касается лечения онкологических заболеваний. Как известно, *T-лимфоциты*, играющие важную роль в приобретенном иммунитете, устроены так, что не могут самостоятельно распознать ни бактерии или вирусы, ни собственные измененные патологические клетки организма. Для этого им нужны помощники – *дендритные клетки*, которые «профессионально» занимаются презентацией чужих *антигенов* (молекулы, вызывающие иммунный ответ) T-лимфоцитам. Для этого они захватывают чужеродный материал, «разрезают» его на мелкие фрагменты и представляют их T-лимфоцитам. По сути, именно дендритные клетки служат «включателем» иммунного ответа.

К сожалению, этот включатель иногда не срабатывает. К примеру, многие вирусы и клетки злокачественных опухолей могут вырабатывать вещества, угнетающие функцию дендритных клеток, которые уже не могут эффективно представлять чужеродные антигены T-клеткам.

Но что делать, если собственные дендритные клетки организма не выполняют положенную им функцию? Исправить ситуацию можно, если ввести такому больному полноценные дендритные клетки, уже «нагруженные» нужным антигеном. Этот прием очень напоминает привычную иммунизацию против инфекций, а сам клеточный препарат так и называется – *дендритноклеточная вакцина*.

Технология получения дендритных клеток в принципе хорошо известна: у пациента забирают кровь, выделяют из нее *моноциты* – относительно незрелые крупные лейкоциты, которые можно по определенной схеме дифференцировать в дендритные клетки. Затем эти клетки нагружают нужными антигенами, для чего культивируют, к примеру, с суспензией разрушенных опухолевых клеток. Как правило, терапия больного включает серию вакцинаций: 4–6 раз с интервалом 1–2 недели, а затем желательны поддерживающие курсы на протяжении всей жизни.

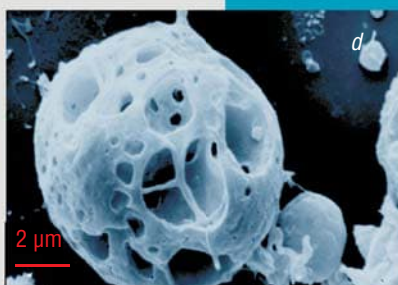
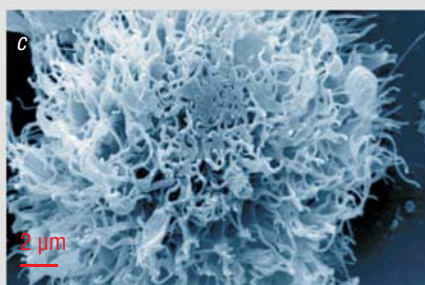
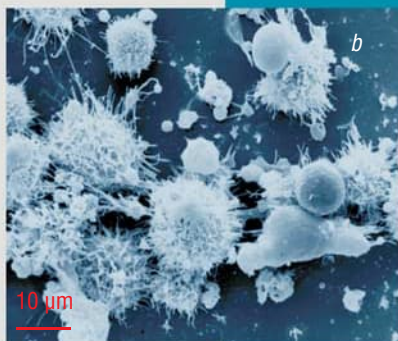
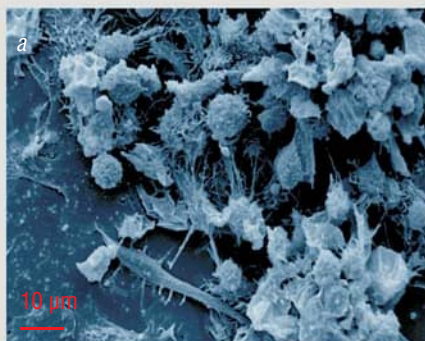
## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА

Многие до сих пор убеждены, что введение стволовых клеток само по себе может провоцировать развитие рака. Однако те незрелые клетки-предшественники, которые получают из собственной ткани пациента, а затем вводят обратно, принципиально ничем не отличаются от других таких же клеток организма. Хотя теоретически такая опасность все-таки существует, что и было показано, в частности, в экспериментах на животных.

Так, МСК животных, будучи не слишком стабильными генетически, при длительном культивировании (особенно при многократном разделении и переносе в другие лабораторные сосуды для выращивания) могут действительно трансформироваться в опухолевые. Но разработанная в нашем институте технология, предусматривающая ограниченное время культивирования клеток, а также достаточно высокая генетическая стабильность МСК человека (Meza-Zepeda, Noer, Dahl *et al.*, 2008) снимают эту проблему.

Но есть и другая потенциальная угроза. МСК обладают иммуносупрессивным действием, поэтому возникает вопрос: не могут ли они настолько снизить эффективность работы нашей собственной иммунной системы, что это спровоцирует рак? Однако, в отличие от многих широко применяемых препаратов-иммуносупрессоров, такие клетки вводятся однократно, и мы никогда не отмечали при этом иммунодефицитного состояния.

Реальная опасность заключается в том, что введение стволовых клеток может стимулировать рост уже имеющейся опухоли. Поэтому мы очень тщательно обследуем пациентов и обязательно берем анализы на онкомаркеры. Больному, у которого в анамнезе есть опухолевый процесс, лечение МСК противопоказано

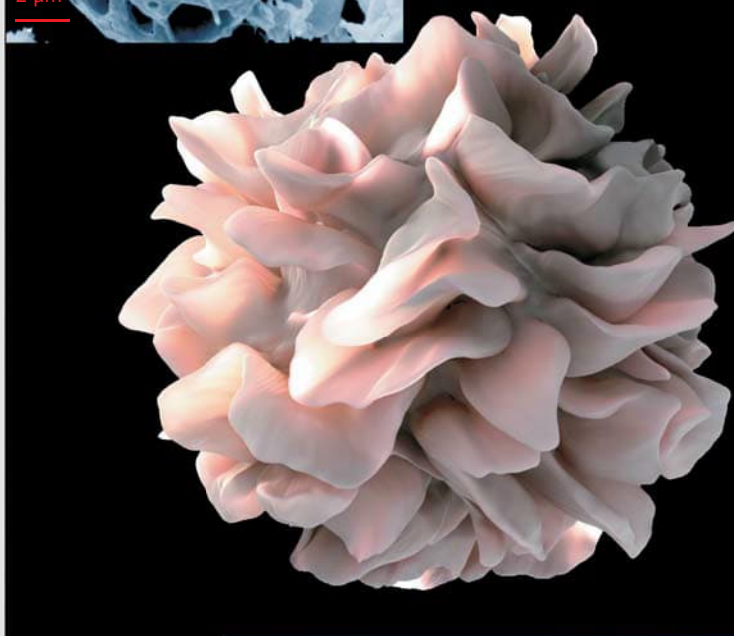


Миелоидные дендритные клетки образуются из костномозговых гемопоэтических клеток-предшественников. В лабораторных условиях их можно получить из моноцитов периферической крови. Слева – зрелые (a, b) и апоптотические/некротические (c, d) дендритные клетки. © CC BY-SA 3.0/ J. Neumüller, S. E. Neumüller-Guber, J. Huber, A. Ellinger, T. Wagner

Внизу – модель дендритной клетки человека, на поверхности которой находятся пластинчатые отростки, которые могут складываться обратно на мембрану. © NIH/ NCI/D. Bliss, S. Subramaniam

Дендритноклеточные вакцины апробируют во многих странах. На сегодня к практическому применению официально разрешена единственная вакцина, сделанная по этому принципу, – *Sipuleucel-T* (*Provenge®*), разработанная против рака предстательной железы американской биотехнологической компанией *Dendreon Corporation* (Kantoff, Higano, Shore *et al.*, 2010). Ожидается, что в ближайшем будущем Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешит применять в клинической практике еще одну дендритноклеточную вакцину против *глиобластомы* (злокачественная опухоль головного мозга) – *DCVax-L*, разработанную американской фармацевтической компанией *Northwest Biotherapeutics*.

Наш опыт в области дендритноклеточных вакцин также связан прежде всего с *глиобластомой*. Это чрезвычайно агрессивная, рецидивирующая опухоль с очень плохим прогнозом: за 15 месяцев половина больных, которым поставлен такой диагноз, умирают. В этом смысле американским ученым удалось



добиться весьма обнадеживающих результатов: благодаря вакцине *DCVax-L* около 30% пациентов живут после операции более трех лет (Liau, Ashkan, Tran *et al.*, 2018).

Хотя наши работы по масштабу намного скромнее, по результатам они вполне сравнимы: доля наших пациентов с *глиобластомой*, перешагнувших трехлетний рубеж выживаемости, составляет 29%.

Более того, кое в чем мы пошли дальше наших американских коллег. Дело в том, что когда мы проводим химио- или лучевую терапию, то зрелые раковые клетки погибают, а их предшественники остаются, потому что ведут себя неактивно и не делятся, а потом дают начало новому витку опухолевого роста. Однако дендритные клетки, которые получают по нашей технологии, не позволяют им «отсидеться». Они обладают более

выраженной цитотоксической активностью – способностью убивать раковые клетки, причем не только зрелые, но и, как выяснилось, стволовые (Тыринова, Леплина, Мишинов и др., 2010; Leplina, Tyripova, Tikhonova *et al.*, 2015). Правда, здесь нужно сразу оговориться, что клеточная вакцина служит лишь дополнением к хирургическим и другим методам борьбы с раком. Сначала нужно удалить злокачественное новообразование и лишь затем стимулировать иммунный ответ, чтобы нанести по оставшимся опухолевым клеткам еще один удар.

Кстати сказать, возможности дендритноклеточных вакцин не ограничиваются только онкопатологией. В частности, мы успешно применили этот метод для лечения пациентов с часто рецидивирующей

*герпетической инфекцией* (Leplina, Starostina, Zheltova *et al.*, 2016). Применение вакцины позволяет примерно в три раза увеличить период между обострениями, а в комбинации с противовирусной терапией – свести рецидивы практически к нулю и добиться стойкой ремиссии.

Следующим нашим шагом стала апробация клеточной вакцины у пациентов с гепатитом С. О результатах говорить пока рано, но уже ясно, что и в этом случае вакцина вызывает специфический противовирусный иммунный ответ (Chernykh, Leplina, Oleynik *et al.*, 2018).

## Клетка вне закона

Возможности иммунотерапии сегодня пусть и не безграничны, но очень широки. Мы можем выделить из организма и культивировать различные иммунные клетки, перепрограммировать их под нужные нам задачи или восстановить утраченные функции, а затем вновь ввести пациенту. Таким образом мы можем усилить иммунный ответ на какой-то конкретный антиген либо, наоборот, подавить его.

Сегодня мы могли бы лечить многие заболевания без грубых вмешательств, используя естественные природные механизмы. Могли бы – но не имеем права, согласно закону «О биомедицинских клеточных продуктах», принятому в июле 2016 г. и обновленному в августе 2021 г. В свое время мы очень ждали этот закон и возлагали на него большие надежды. Но с его выходом лишились даже тех скромных возможностей, которые имели.

Ранее в законодательстве существовало такое понятие, как «медицинская технология», которую можно было зарегистрировать в реестре Роспотребнадзора и применять на практике. Теперь правила игры изменились, и мы больше не имеем права заниматься тем, чем успешно занимались много лет.

При этом логика наших законодателей часто приводит в замешательство. К примеру, трансплантация стволовых кроветворных клеток костного мозга больным с лейкозами и злокачественными лимфомами разрешена, а больным другого профиля – уже под запретом. Нежировую клеточную фракцию, полученную из жировой ткани, использовать можно, а выделенные из нее мезенхимальные клетки – нет.

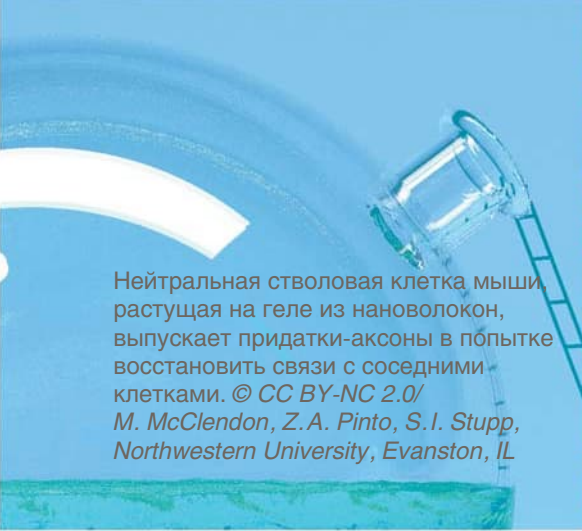
Закон определяет биомедицинский клеточный продукт как *клеточную линию*, т.е. группу однотипных клеток с одинаковой функцией. Однако при клеточной иммунотерапии мы в основном имеем дело с разнородными клеточными популяциями. А это уже другой субстрат, который, по идее, не должен подпадать под этот закон. Однако по умолчанию подпадает.

Можно привести еще немало других противоречий и несоответствий. К примеру, согласно действующему закону, клеточный продукт должен пройти все доклинические испытания на мелких и крупных лабораторных животных, как и любой лекарственный препарат. Но в нашем случае сделать это просто невозможно, за редким исключением.

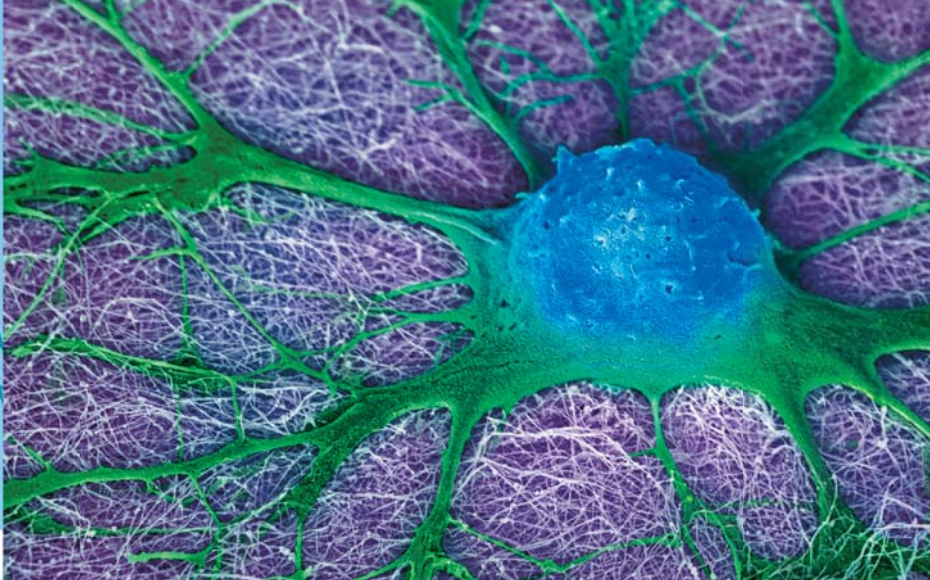
Наша иммунотерапия «пациентзависимая»: мы работаем с клетками, которые берем у конкретного пациента и ему же вводим обратно. Если ввести эти клетки животному, его организм их просто отторгнет. Конечно, есть еще иммунодефицитные мыши, у которых человеческие клетки не отторгаются, но, как отмечалось выше, само функционирование организма таких животных моделей далеко от человеческого. Что же касается крупных животных, то иммунодефицитных собак и кошек пока не существует.

Результат закономерен: за пять лет с момента принятия нового закона ни один биомедицинский продукт на основе иммунных или стволовых клеток не был зарегистрирован. Поэтому сегодня вся наша работа в области





Нейтральная стволовая клетка мыши, растущая на геле из нановолокон, выпускает придатки-аксоны в попытке восстановить связи с соседними клетками. © CC BY-NC 2.0 / M. McClendon, Z.A. Pinto, S.I. Stupp, Northwestern University, Evanston, IL



регенеративной иммунотерапии идет строго в рамках клинических или поисковых научных исследований и проводится в очень небольшом объеме. К примеру, за пять лет терапии макрофагами у нас прошли всего около сотни пациентов. А могли бы тысячи!

Что делается в мире? Сегодня в лидеры по числу исследований в области клеточной иммунологии вышла КНР. Китайское государство разрешает использовать клеточные технологии в порядке «экспериментальной терапии», причем 60 % таких пациентов – иностранцы.

Клеточные технологии активно используются и в клиниках Германии и Израиля. К примеру, в Израиле с помощью мезенхимальных клеток выращивают костную ткань с сосудами. В принципе, это умеют делать и у нас в России. Но не делают, потому что нельзя. Неудивительно, что наши соотечественники, у кого была такая возможность, до недавних пор уезжали лечиться за рубеж. А могли бы приезжать в Новосибирск.

**М**ногие, и я в том числе, считают, что будущее медицины будет во многом определяться клеточной терапией. Вопрос в том, как это будущее сделать реальностью.

До сих пор есть ряд заболеваний, для которых пока не существует методов лечения с доказанной эффективностью. Например, аутоиммунные патологии или такие тяжелые заболевания ЦНС, как рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз, которые превращают человека в инвалида. Да и «обычная» депрессия, которая, по прогнозам ВОЗ, вскоре станет одной из главных причин нетрудоспособности. Не говоря уже о новых инфекциях, которые могут оказаться опаснее COVID-19. В отношении многих из этих патологий иммунотерапевтические методы уже применялись, причем с обнадеживающими результатами.

Здесь будет уместно снова вспомнить про нашу технологию лечения сепсиса с использованием активированных лимфоцитов, которую мы стали применять в 1990-е гг. После появления новых поколений антибиотиков от нее отказались, однако вполне вероятно, что

она вновь станет актуальной из-за стремительного роста лекарственной устойчивости бактерий. Ведь чуть ли не каждые полгода появляются новые штаммы возбудителей с резистентностью к имеющимся препаратам, и нужно искать новые. К тому же при борьбе с инфекцией очень важно воздействовать не только на патоген, но и на иммунную систему самого человека, а клеточные технологии своей эффективности не теряют...

#### Литература

Останин А.А., Давыдова М.Н., Старостина Н.М. и др. Интраназальные ингаляции биоактивных факторов, продуцируемых M2-макрофагами, в лечении больных с органическими поражениями головного мозга // *Мед. иммунология*. 2018. Т. 20(4). С. 577–588.

Шевела Е.Я., Старостина Н.М., Пальцев А.И. и др. Эффективность клеточной терапии при циррозе печени // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2015. № 4. С. 232–238.

Шевела Е.Я., Дегтярева В.Г., Сосновская А.В. и др. Корректирующий эффект растворимых факторов макрофагов M2-фенотипа у детей с нарушением речи // *Мед. иммунология*. 2021. Т. 23(5). С. 1137.

Chernykh E.R., Shevela E. Ya., Starostina N.M. et al. Safety and therapeutic potential of M2-macrophages in stroke treatment // *Cell Transplantation*. 2016. V. 25. P. 1461–1471.

Chernykh E., Leplina O., Oleynik E. et al. Immunotherapy with interferon- $\alpha$ -induced dendritic cells for chronic HCV infection (the results of pilot clinical trial) // *Immunol Res*. 2018 Feb. V. 66(1). P. 31–43.

Leplina O. Yu., Tyrinova T. V., Tikhonova M.A. et al. Interferon alpha induces generation of semi-mature dendritic cells with high pro-inflammatory and cytotoxic potential // *Cytokine*. 2015. V. 71(1). P. 1–7.

Leplina O., Starostina N., Zheltova O. et al. Dendritic cell-based vaccines in treating recurrent herpes labialis: Results of pilot clinical study // *Hum Vaccin Immunother*. 2016. V. 12(12). P. 3029–3035.

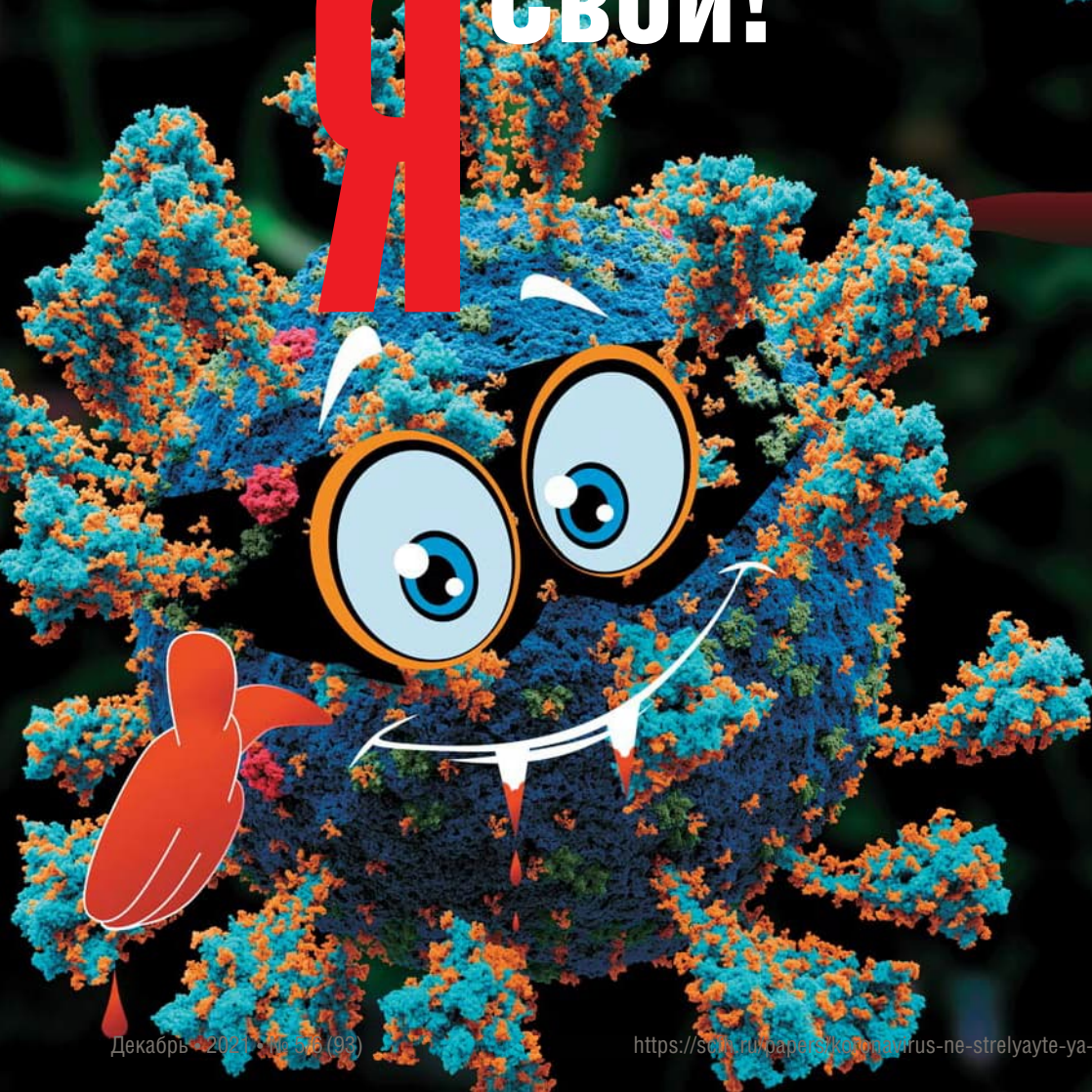


А. Т. МАРЬЯНОВИЧ, Д. Ю. КОРМИЛЕЦ

Коронавирус:

**НЕ  
Я**

**СТРЕЛЯЙТЕ,  
СВОЙ!**



© А. Т. Марьянович,  
Д. Ю. Кормилец, 2021



МАРЬЯНОВИЧ Александр Тимурович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Специалист в области протеомики, пептидной регуляции и физиологии гематоэнцефалического барьера



КОРМИЛЕЦ Дмитрий Юрьевич – начальник центра информационных технологий Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург). Специалист в области применения компьютерных технологий в биологических и медицинских исследованиях

Почему новый коронавирус SARS-CoV-2 обладает такой высокой заражающей способностью? Почему многие случаи этой инфекции протекают в очень тяжелой форме? Почему многие заболевшие сообщают о полной, хотя и временной утрате обоняния? Авторам этой статьи, петербургским ученым, удалось найти одну из причин, определяющих характерные особенности протекания коронавирусной инфекции, и это – определенное сходство между вирусными и человеческими белками. «Не стреляйте, я свой!» – возможно, именно это «говорит» патоген нашей иммунной системе сразу после того, как попал в организм. А вирусные белки, маскируясь под белки человека, «подставляют» последние под удар нашего собственного иммунитета

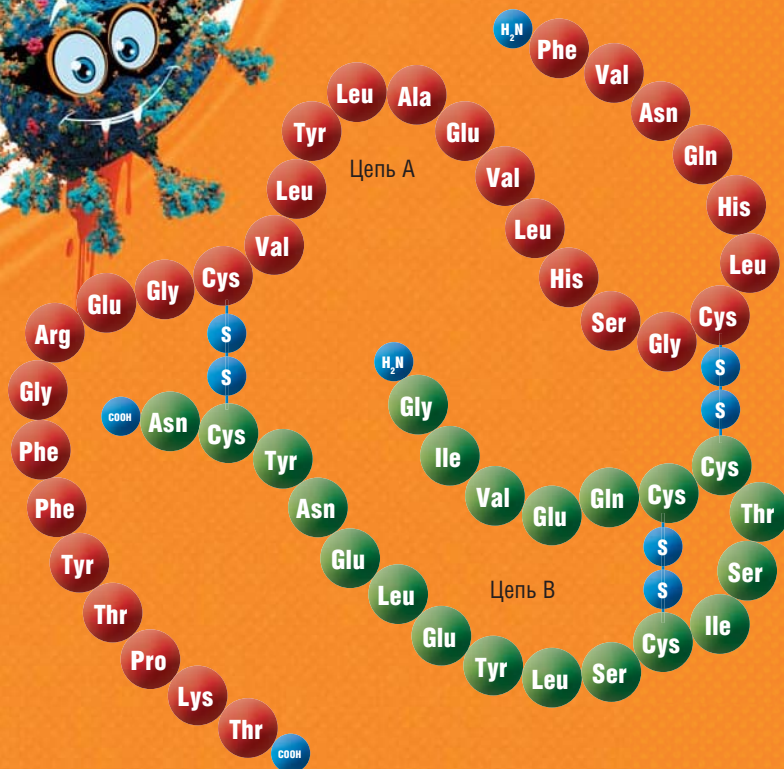
**В**о взаимоотношениях SARS-CoV-2 и человеческого организма есть несколько важных моментов, которые стоит выделить особо. В первую очередь это *гомология* – структурная схожесть между человеческими и вирусными белками. Оказалось, что белки коронавируса содержат в своей структуре короткие (по 7–10 аминокислот) участки, которые буквально совпадают с участками различных человеческих белков (Khavinson, Terekhov, Kormilets *et al.*, 2021). Примером может служить самый известный из белков коронавируса – *S-гликопротеин* (шиповый белок, или S-белок), состоящий из 1273 аминокислот. У этого вирусного белка мы обнаружили десятки аминокислотных участков, гомологичных участкам белков человека. Такая особенность вирусных белков имеет важные последствия как для самого патогена, так и для организма человека. И одна из них – способность вируса к *молекулярной мимикрии*.

Как и другие вирусы, SARS-CoV-2 представляет собой молекулу *нуклеиновой кислоты* (в данном случае РНК), окруженную молекулами белков, как *структурных*, формирующих вирусную оболочку и нуклеокапсид, так и *неструктурных* (регуляторные ферменты и др.). Попадая в организм человека (например, на слизистые оболочки верхних дыхательных путей), вирус должен «решить» первоочередную задачу – избежать распознавания, чтобы не позволить системе врожденного иммунитета уничтожить себя еще до того, как он инфицирует клетку.

Атомарная модель внешней структуры SARS-CoV-2 (каждый «шарик» – атом), построенная на основе достоверных научных данных из открытых источников.  
© CC BY-SA 4.0/Alexey Solodovnikov (Idea, Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant)

**Ключевые слова:** коронавирус, SARS-CoV-2, гомология белков, молекулярная мимикрия, аутоиммунный ответ.

**Key words:** coronavirus, SARS-CoV-2, protein homology, molecular mimicry, autoimmune response



Пример белка – молекула человеческого гормона инсулина. Она образована двумя полипептидными цепями (А и В), соединенными дисульфидными мостиками (S-S). Первичная структура (аминокислотная последовательность) инсулина у разных видов различается.  
© CC BY 2.0/ Zappys Technology Solutions

### «ГЛАВНАЯ ДОГМА» В ПАРЕ АБЗАЦЕВ

Если вы хорошо помните содержание школьного учебника по биологии, можно этот текст пропустить. В ином случае напомним, что любые белки – это цепочки из десятков, сотен или тысяч аминокислот. В этом смысле молекулу белка можно сравнить со спутанными дамскими бусами, где каждая бусина – одна из 20 известных аминокислот.

Каждая аминокислота имеет свое название и буквенное обозначение. Например, А – это аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота и т.д. до У – тирозина. Поэтому запись первичной структуры (последовательности аминокислот) белка выглядит как огромное слово длиной в несколько сотен или тысяч букв. Буквы-аминокислоты «ставятся в строку» в строгом соответствии с инструкцией, записанной в молекуле ДНК, где каждая аминокислота закодирована тройкой нуклеотидов.

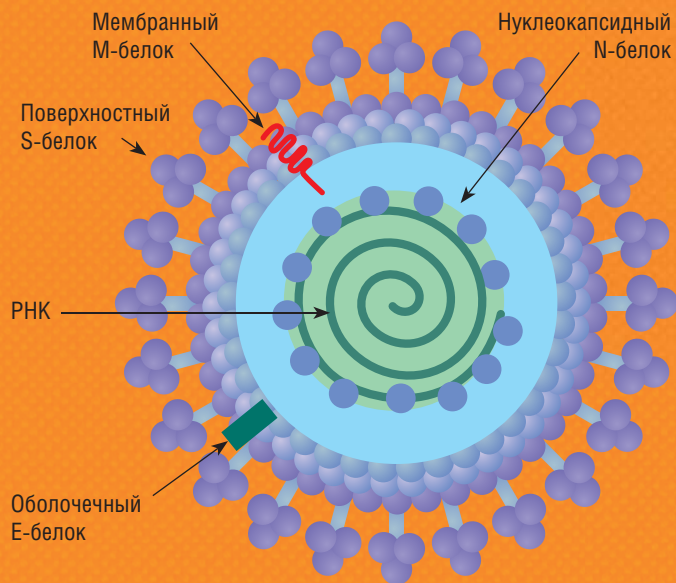
Здесь надо уточнить, что на саму ДНК воздействуют разные факторы внешней среды, к примеру ионизирующие излучения, которые в небольших дозах есть везде и всегда. В результате наша ДНК-инструкция по сборке белка может измениться (мутировать), и клетка начинает синтезировать белок немного иного аминокислотного состава, а следовательно, и других свойств. Если новый белок значительно нарушает нормальное функционирование организма, то такая особь погибает, как правило, не успев оставить потомство, а мутация, соответственно, выбраковывается из генофонда биологического вида. В случае нейтральных изменений мутировавшая ДНК передается потомкам. В той же редкой ситуации, когда изменения в ДНК повышают приспособляемость организма к внешней среде, новая версия постепенно вытесняет предыдущую. Накопление полезных изменений в течение 4 млрд лет создало все многообразие животных, включая и вид *Homo sapiens*

Для этого вирус может встроить в структуру своих оболочечных белков аминокислотные последовательности, похожие на участки человеческих белков. И тогда наша иммунная система будет дезориентирована. На решение проблемы «свой или чужой?» уйдет время, за которое патоген успеет проникнуть в клетки, где начнет размножаться. Чем больше гомологичных участков встроит вирус в свои белки, тем успешнее он обманет иммунную систему.

Вирус вынуждает зараженную клетку прекратить синтез собственных белков (информация о том, как их производить, хранится в клеточном ядре в виде молекул ДНК). Вместо этого он навязывает клетке свою информацию, записанную в молекулах его РНК/ДНК, и заставляет ее строить из собственных материалов новые вирусные частицы. Функционирование самой клетки при этом нарушается, и она погибает.

И вот теперь мы подошли к главному. В конечном итоге иммунная система все же распознает факт «вторжения» и «признает» все инородные для организма вирусные белки подлежащими уничтожению. Она синтезирует *антитела* – специальные белки, которые должны связаться с белками-антигенами «агрессора», чтобы помочь его уничтожить. Однако эти антитела не должны затрагивать белки человеческого тела, а также белки





Модель структуры вирусной частицы SARS-CoV-2. Вирион покрыт внешней оболочкой, под которой находится белковая мембрана, окружающая нуклеокапсид – комплекс из молекулы РНК и нуклеокапсидного белка N, служащего каркасом. Поверхностный S-белок, прикрепленный к оболочке, способствует проникновению вирусной частицы в клетку хозяина. У вириона также имеется ряд неструктурных белков, которые выполняют самые разные функции, необходимые для размножения вируса. *CC BY-SA 4.0/Gi. A. Rossi, O. Sacco, E. Mancino, L. Cristiani, F. Midulla*

**Белки коронавируса по функциям разделяют на структурные (поверхностные и оболочечные) и неструктурные (регуляторные, ферменты и др.).**

**Пока что внимание исследователей занято почти исключительно поверхностным шиповым белком (S-белок) – именно его молекулы, демонстративно выставленные наружу, создают вокруг вирусных частиц эффект «солнечной короны», если рассматривать их под электронным микроскопом. Но к группе структурных белков относятся и другие, к примеру мембранный M-белок, а также малый оболочечный E-белок и нуклеокапсидный N-белок. И все эти белки, а также ряд неструктурных белков (ORF3a, ORF7a, ORF8, ORF9b и др.) имеют участки сходства с белками человека.**

**Предположительно, функции всех этих вирусных белков при инфицировании организма распределяются следующим образом: белки S и M, в большей степени контактирующие с человеческими клетками, обеспечивают вирусу молекулярную мимикрию. Прочие структурные и все неструктурные белки в основном ответственны за инициацию аутоиммунных процессов**

постоянно живущих в нем полезных бактерий, к примеру *лактобактерий* кишечника.

Но если между белками коронавируса и человека есть сходство в некоторых участках, то антитела могут «ударить» не только по вирусным белкам, но и по нашим собственным! Это и называется *аутоиммунным процессом*. И опять: чем больше будет в белках гомологичных участков, тем выше риск нарушений в работе механизмов иммунного ответа.

## Иммунные провокаторы

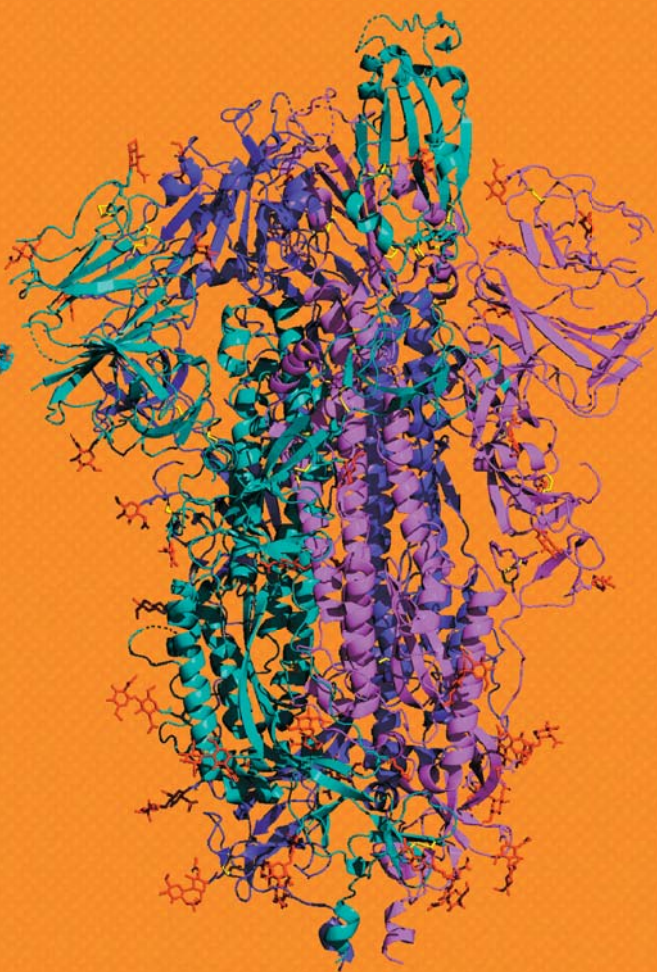
Перечислить все функции всех белков, вовлекаемых в ответ иммунной системы на SARS-CoV-2, в научно-популярной статье невозможно. Ограничимся двумя примерами.

Первый – это белки *обонятельных* и *вкусовых рецепторов*. Как известно, один из распространенных симптомов коронавирусной инфекции – временная потеря обоняния и вкуса. И как выяснилось, белки рецепторов запаха и вкуса также имеют участки сходства с белками коронавируса.

Так, в ферменте *репликазный полипротеин RPP 1a*, расположенном внутри вирусной частицы, имеется два участка, гомологичных участкам в молекулах белков обонятельных рецепторов человека 2W1 и 52N2. А в вирусном белке ORF7b, взаимодействующем с ключевыми белками врожденного противовирусного иммунитета, есть участок, гомологичный участку в белке 7D4 обонятельных рецепторов. Кроме того, в нем имеется два участка белков коронавируса, гомологичные белкам вкусовых рецепторов.

Вполне возможно, что наша собственная иммунная система, вырабатывая антитела против вирусных белков, наносит удар и по всем этим белкам. Позднее их функции восстанавливаются.

Второй пример связан с *поверхностным S-белком* коронавируса, в котором нам удалось выявить более двух десятков участков, гомологичных белкам человека. Среди последних – сократительный немышечный белок *нетрадиционный миозин XVIIIa (MYO-XVIIIa)*, участвующий в регуляции воспалительных процессов в альвеолах легких человека (не здесь ли связь с одним из наиболее тяжелых вариантов ковидной инфекции –



пневмонией?). Этот же белок влияет на работу рецепторов системы врожденного иммунитета, расположенных на макрофагах – иммунных клетках, функция которых состоит в захватывании и переваривании проникших в организм патогенов и токсинов.

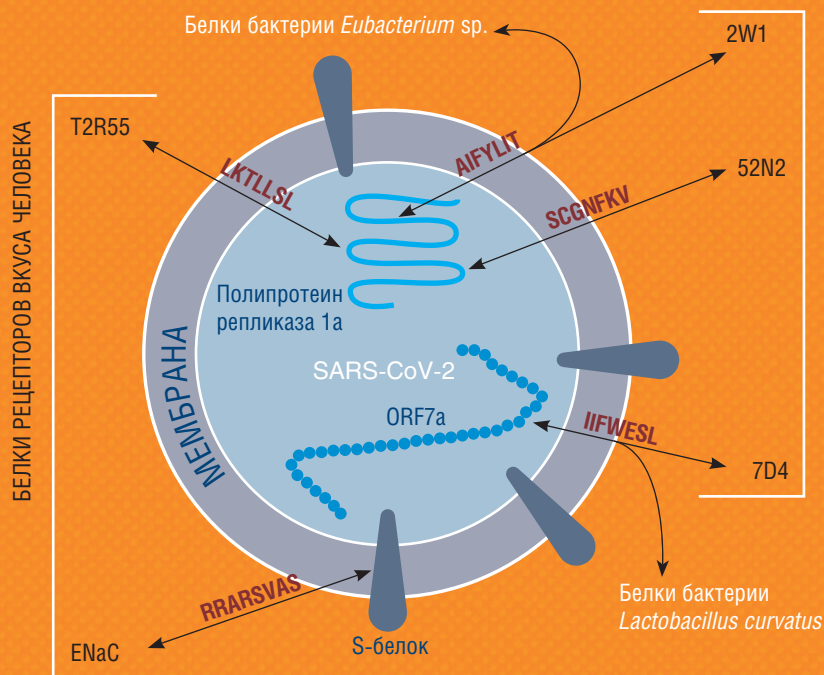
Именно макрофаги ответственны за «первую линию» обороны организма, в том числе и от вирусов. И гомология коронавируса белков с МУО-ХVIIа сначала помогает патогену скрываться от опознания иммунной системой, а позже ослабляет иммунный ответ организма.

В целом мы отметили десятки человеческих белков, которые могут быть повреждены в ходе аутоиммунного процесса при ответе организма на коронавирусную инфекцию. Функции этих белков в организме в значительной мере уже известны, и, проверив их сохранность у больных COVID-19, клиницисты смогут обнаружить новые нарушения, пока ускользающие от их внимания.

Шиповый S-белок, который связывается с клеточными рецепторами, – самый известный из всех белков SARS-CoV-2. Молекула этого поверхностного белка состоит из трех мономеров (показаны разным цветом). © 5-HT2AR. Public Domain Dedication

Внизу – полная последовательность S-белка, включающая 1273 аминокислоты. Красным цветом выделены 24 области, гомологичные белкам человека (Khavinson, Terekhov, Kormilets et al., 2021)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNII  
 RGWIFGTTLDSTKQSLIVN NATNVVIKVFCEFCNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY  
 FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSEKCTL  
 KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRG  
 DEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNLDKSVGGNYNYLRYLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGV  
 GYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNT  
 SNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICAYQTQTNSPRRARSVASQSIAYTMSLGAENSV  
 AYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPD  
 PSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPPLTDEMIAYQTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG  
 VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQL  
 IRAAEIRASANLAATKMSECVLQSKRVDFCGKGYHLSFQPSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGTHWVFTQRNFY  
 EPQITDNTFVSGNCDVVIGVNNVTYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKWP  
 WYIWLGFIAGLIAVMVIMLOCMTSCCSCCKGCCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT



Некоторые участки белков коронавируса SARS-CoV-2 длиной 7–8 аминокислот (AIFYLIT, SCGNFKV и др.) оказались идентичны участкам белков обонятельных и вкусовых рецепторов человека (в частности, рецептора горького вкуса T2R55), а также некоторым белкам симбиотических кишечных бактерий. По: (Khavinson, Terekhov, Kormilets et al., 2021)

### «ВОЛК В ОВЕЧЬЕЙ ШКУРЕ»

Коронавирусные белки схожи с белками не только человека, но и некоторых безвредных и даже полезных бактерий, обитающих в пищеварительном тракте человека, например с белками лактобактерий, которых много в кисломолочных пищевых продуктах.

При заражении через рот вирусные частицы SARS-CoV-2, попавшие в кишечник, могут в этом случае маскироваться под полезную бактерию, к присутствию которой иммунная система этого органа давно «привыкла» (к слову сказать, 80% иммунных клеток человека находятся именно в кишечной стенке). С другой стороны, при распознавании интервента иммунная система кишечника может заодно «ударить» и по полезным бактериям, вызывая дисбактериоз и диарею.

Белки коронавируса имеют некоторое сходство и с белками таких привычных для нас злаков, как пшеница, кукуруза, ячмень, и других обычных компонентов пищи большинства людей. Вполне возможно, что ответ иммунной системы на заражение вирусом нарушает их переваривание, что вполне соответствует «интересам» вируса, ведь любое ослабление организма человека облегчает патогену процесс размножения

Например, в коронавирусных белках S и ORF9b есть участки, гомологичные участкам белков, которые принимают участие в регуляции *сперматогенеза*. Здесь уместно вспомнить, что о временном нарушении мужской репродуктивной функции упоминают как об одном из последствий новой коронавирусной инфекции. Зная об этих и подобных им «поломках», можно будет своевременно их предотвращать или лечить с помощью уже существующих либо специально разработанных методов.

### Открытие как «побочный продукт»

Почему почти два года назад мы начали искать там, где не искали другие? Ведь согласитесь, что предполагать сходство белков вируса и растений – идея не из числа очевидных.

Предыстория такова. В течение нескольких десятилетий мы и наши коллеги из Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии исследовали физиологические эффекты *пептидов* – маленьких фрагментов белковых молекул, играющих в организме человека множество важных ролей (к примеру, многие из них являются гормонами).

В предпандемийную эпоху нас живо интересовал вопрос, есть ли в белках человека *мотивы* (последовательности аминокислот), которые мы унаследовали



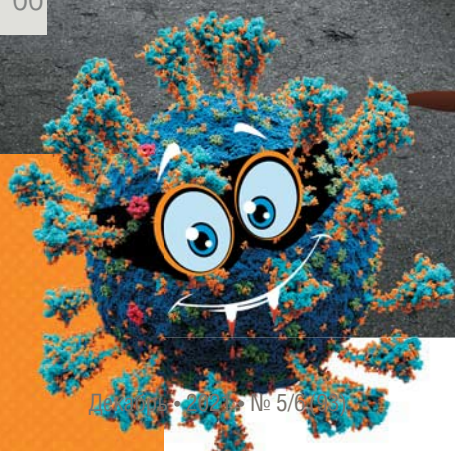
от самых далеких наших предков – одноклеточных организмов. Кое-что уже было известно. Например, что *инсулин*, самый важный гормон в нашем теле, является одновременно и самым эволюционно древним. Так, инсулиноподобный материал выделили из растений и инфузорий, а также из нескольких штаммов бактерии – *кишечной палочки* (Collier *et al.*, 1987; LeRoith *et al.*, 1980; и др.). Это означает, что соответствующие гены практически не менялись в течение 4 млрд лет – естественный отбор «признал» инсулин крайне удачным эволюционным проектом».

В ходе подобных исследований мы среди прочего обнаружили, что гормон *ксенин*, функция которого связана с функцией инсулина, синтезируется практически в неизменном виде на протяжении почти 1,8 млрд лет (Maryanovich, Kormilets, Polyanovsky, 2018). Тем самым мы «удлиними» срок его существования на много сотен миллионов лет против того, что было известно до наших изысканий.

Обнаружив очередной пептид с полезными свойствами, мы задались вопросом: откуда он и из какого белка образовался? Чтобы проследить «траекторию» подобных гормонов по направлению к корням эволюционного древа, мы вынуждены были создать на основе уже существующих и находящихся в общественном достоянии компьютерных программ свою собственную, которая примерно за одну минуту «просматривает» структурные формулы почти всех известных белков бактерий, одноклеточных, грибов, растений и животных, вплоть до человека.

Как это происходит? Представьте себе, что на двух полосках бумаги написаны два очень длинных слова, где каждая буква – это аминокислота. Мы протягиваем одну ленту вдоль другой и ждем момента, когда

© CC BY 2.0/Gauthier DELECROIX



заданное число букв, идущих подряд, в обоих словах совпадет. Только в отличие от человека-наблюдателя компьютер делает это почти мгновенно. В результате мы смогли сказать: «Такой-то гормон нам удалось проследить от уровня рыб, а такой-то – только от земноводных».

Проблема происхождения вирусов еще интереснее: никто не знает, когда и как они возникли. Наши попытки сопоставить совокупности белков вирусов и человека заметных результатов не давали, но привычка их сравнивать оставалась.

Когда пришла весна 2020 г. и миру объявили, что он находится в состоянии пандемии, в нашем распоряжении оказались данные из открытых источников, касающиеся структуры 33 млн белков (или 11 млрд аминокислот). С помощью нашей компьютерной программы мы просмотрели первичные структуры всех этих белков, обнаружив десятки коротких идентичных участков в белках коронавируса, с одной стороны, и в белках человека, животных, растений и бактерий – с другой.

Модификация программы, выполненная нашим коллегой Александром Тереховым из Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, позволила собрать более полную информацию о гомологии белков коронавируса и человека. В результате мы обнаружили в структуре оболочечного *E*-белка коронавируса комбинацию из восьми аминокислот подряд (VNSVLLFL), встречающуюся в одном из белков человека, а непосредственно рядом с ней – еще и комбинацию из восьми аминокислот (AFVVFLLV), характерную для белка лактобактерий.

Вероятность случайного сочетания 16 аминокислот подряд равна единице, деленной на шесть с двадцатью нулями. Для большей наглядности представим себе рулетку, на диске которой только 20 ячеек (по числу аминокислот). И если на одно вращение колеса и запись результата мы будем тратить по 1 минуте, то, чтобы гарантированно получить заданное сочетание (VNSVLLFLAFVVFLLV), придется в течение миллиона лет крутить миллиард таких рулеток.

Общая же длина участка *E*-белка, гомологичного белкам человека и его полезных кишечных бактерий, составила 28 аминокислот (VNSVLLFLAFVVFLLVTLAILTALRLCA). Для случайного подбора этой комбинации «рулетку» пришлось бы вращать астрономическое число раз –  $20^{28}$ !

Но если случайный подбор столь длинных комбинаций исключен, то зачем они появились в результате эволюции? Мы предположили, что коронавирус собрал из ДНК различных организмов столь длинную последовательность в свой *E*-белок ради мимикрии, и эта

«встройка» оказалась *адаптивной*, т. е. повысила шансы вируса на проникновение и размножение в организме человека.

Вот так, запустив автоматический поиск, мы в качестве «побочного продукта» выявили в белках нового коронавируса участки сходства с белками не только человека, но и других организмов.

**В** наши дни десятки научных коллективов по всему миру создают новые вакцины против коронавируса, и все они направлены против вирусных белков-антигенов. Можно ли имеющиеся знания относительно сходства белков коронавируса и человека применить уже сегодня? Почему нет?

Очень желательно, чтобы будущие вакцины были нацелены на те участки вирусных белков, которые имеют минимальное сходство с человеческими. Это позволило бы уменьшить вероятность аутоиммунного повреждения белков организма человека и таким образом снизить частоту осложнений при вакцинации. В этом смысле мы, как геологи-нефтегазоразведчики, указали на перспективный район. Теперь дело за другими специалистами.

Вирусные инфекции будут преследовать человечество постоянно – COVID-19 в этой череде не первый и не последний. Непрерывно будет изучаться и взаимодействие вирусов с организмом-хозяином. Надо многое проверить, и чем большее число специалистов получит в руки данные вроде тех, что представлены здесь, тем скорее будут проведены исследования, от которых зависит здоровье и благополучие каждого из нас.

#### *Литература*

Abdelmageed M. I., Abdelmoneim A. H., Mustafa M. I. et al. Design of a multiepitope-based peptide vaccine against the E protein of human COVID-19: An immunoinformatics approach // *Biomed. Res. Int.* 2020. ID 2653286.

Khavinson V., Terekhov A., Kormilets D. et al. Homology between SARS CoV-2 and human proteins // *Sci. Rep.* 2021. 11(1):17199.

Lederberg J. *Infectious history* // *Science.* 2000. V. 288(5464). P. 287–293.

Maryanovich A. T., Kormilets D. Y., Polyakovskiy A. D. Xenin: the oldest after insulin? // *Mol. Biol. Rep.* 2018. V. 45(2). P. 143–150.



М. А. КОРЮКОВ, А. А. КЕЧИН, О. В. ПОПОВА

# ОРВИ: не «Коронай» единой

**Ключевые слова:** вирусы, респираторные заболевания, эпидемии, иммунная система, вакцинация.

**Key words:** viruses, respiratory infections, epidemics, immune system, vaccination

© CC BY 2.0/Tom Thai

Человечество уже больше двух лет находится в состоянии перманентной войны с коронавирусом SARS-CoV-2: на начало 2022 г. от COVID-19, по официальным оценкам, погибли около 5,5 млн человек, или 0,07 % населения планеты. Неудивительно, что на фоне этой борьбы на второй план отошли другие опасные инфекционные агенты, вирусные и бактериальные, которые также вызывают острые респираторные заболевания у человека и животных. А между тем об их существовании не стоит забывать, ведь до появления SARS-CoV-2 именно эти инфекции были одной из главных причин смертности в мире

КОРЮКОВ Максим Александрович – студент 1-го курса магистратуры ФЕН Новосибирского государственного университета, лаборант лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 3 научных работ

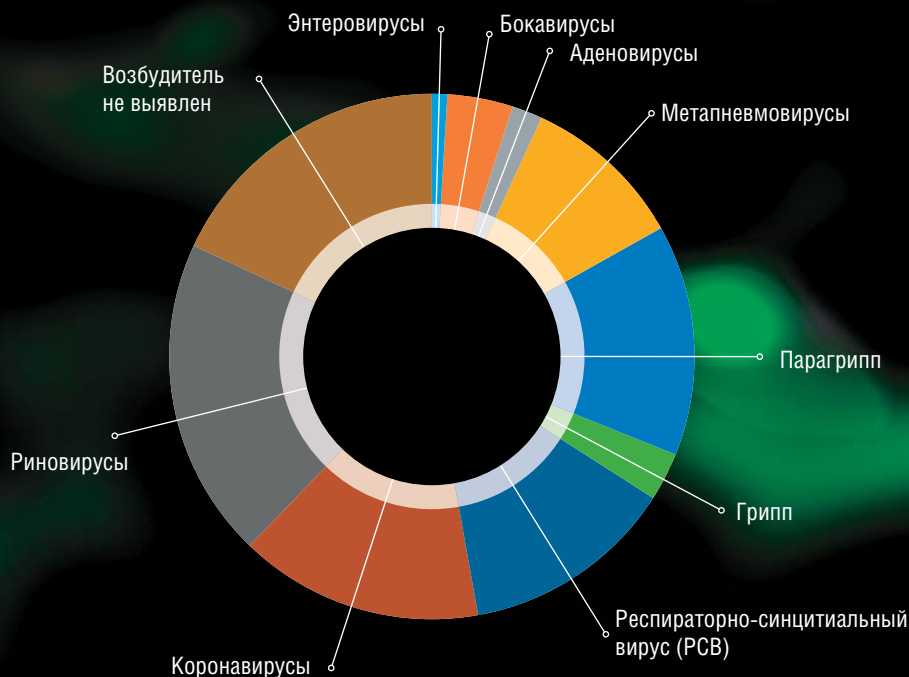


КЕЧИН Андрей Андреевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор свыше 50 научных работ



ПОПОВА Ольга Викторовна – заместитель главного врача по медицинской части Поликлиники ОВУМ (Кемерово). Лауреат премии «Молодость Кузбасса». Автор и соавтор 6 научных работ





В течение года у нас есть шанс встретиться с целым букетом различных вирусов, которые вызывают острые респираторные инфекции. Спектр таких патогенов может меняться по годам. Слева – структура возбудителей ОРВИ в РФ за 2014 г. По: (Kupchenko, Ponezheva, 2016)

По данным Всемирной организации здравоохранения, респираторные инфекции занимают первое место в рейтинге болезней, измеряемом потерянными годами жизни в результате смерти или инвалидности. В свою очередь, инфекции нижних дыхательных путей являются третьей по значимости причиной смертности даже в развитых странах, а в развивающихся занимают лидирующую позицию.

У детей вирусы ответственны более чем за 90% всех случаев поражений верхних дыхательных путей и примерно за половину – нижних. Для взрослых характерно аналогичное распределение, однако нижние дыхательные пути у них чаще инфицируются патогенными бактериями.

Клинические проявления всех респираторных заболеваний варьируют от бессимптомных случаев до смертельных. Многие вирусы «нацелены» лишь на определенный участок дыхательной системы, в то время как другие менее избирательны. Вирусы гриппа, парагриппа, метапневмовирусы и некоторые аденовирусы в основном поражают нижние дыхательные пути, а риновирусы и коронавирусы – верхние.

Источником вирусной инфекции в большинстве случаев является другой человек, однако некоторые вирусы могут передаваться человеку от животных, как домашних, так и диких. К примеру, появляются новые штаммы вируса гриппа, которые ведут свое происхождение от вирусов гриппа птиц или свиней. А еще недавно малоизвестные коронавирусы, вызывающие сезонные ОРВИ, могли произойти от вирусов летучих мышей и грызунов.

На сегодня известно около 200 респираторных вирусов человека, относящихся к разным семействам. Из-за большой изменчивости в пределах каждой группы этих неклеточных инфекционных агентов дополнительно выделяют разные серотипы (по характеру связывания с различными антителами хозяина), а также генотипы (на основе различий в геноме). Как и у бактерий, эти варианты нередко различаются патогенностью

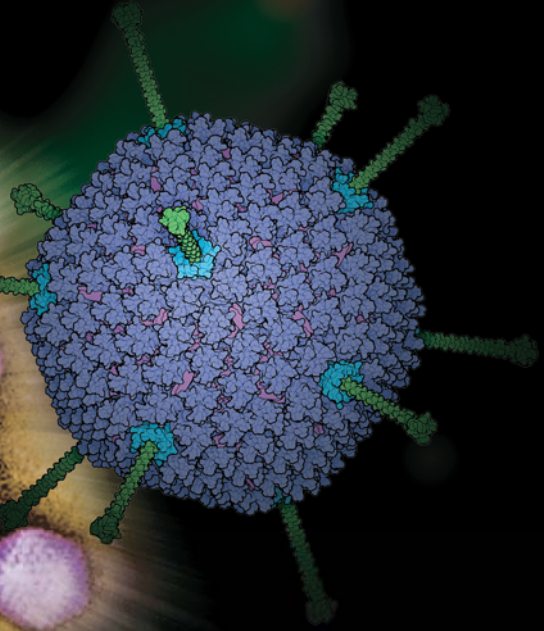
## Из патогена – в вакцинный вектор

Наш список «простудных» вирусов возглавляют аденовирусы (Adenoviridae), и не только потому, что идут первыми по алфавиту. Во-первых, эти вирусы являются одной из главных причин заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей человека, в первую очередь у детей. К примеру, есть мнение, что в возрасте до 4 лет аденовирусы вызывают около 15% всех ОРЗ.

Вспышки этой инфекции наиболее часты в начале учебного года и во время призывов в армию. Аденовирусы очень устойчивы и могут сохранять свою вирулентность (способность заражать организм), даже находясь в воде и на поверхности предметов домашнего обихода в течение нескольких недель.

Семейство аденовирусов делят на 7 групп (A–G), которые генетически значительно различаются. Каждая группа дополнительно делится на серотипы/генотипы. Для верхних дыхательных путей человека опасны





Аденовирусы вызывают в основном легкие инфекции дыхательных путей и кишечника у людей и животных. Справа вверху – молекулярная модель частицы аденовируса, созданная на основе данных по рентгеновской дифракции.

© CC BY 4.0/D. S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank

Вверху – кластер вирионов аденовируса под электронным микроскопом.

© CDC/ Dr. G. William Gary, Jr. Public Domain

некоторые представители групп В, С и Е, причем наиболее тяжелые случаи связаны с заражением аденовирусами группы В. Так, считается, что более одной пятой всех случаев заражения аденовирусами были вызваны аденовирусом 7-го серотипа из группы В.

Но аденовирусы представляют интерес для человека не только из-за своей патогенности. Именно эти распространенные и очень хорошо изученные инфекционные агенты часто используются в качестве носителей-векторов для создания средств генной терапии и вакцин. Сегодня благодаря успехам генной инженерии можно так изменить геном вируса, что он либо вообще не сможет сам размножаться, либо будет размножаться только в «нужном месте» – это делает его управляемым и предсказуемым.

Важным свойством аденовирусов является их высокая *иммуногенность*, т. е. способность вызывать сильный иммунный ответ – как к своим собственным белкам, так и к чужеродным, которые кодируются «чужими» генами, добавленными в их геном. Аденовирусы

выбирают в качестве носителей еще и потому, что они могут эффективно заражать определенные типы клеток, устойчивы к изменениям температуры и их легко выращивать.

Среди известных 57 серотипов аденовирусов в качестве векторов для вакцин чаще всего используется 5-й серотип (HAdV-5), обладающий выдающейся иммуногенностью, а также 26-й серотип. Однако сейчас на эту роль претендуют и другие аденовирусы, в том числе вирусы животных, что связано с клинически доказанным снижением эффективности вакцин на основе HAdV-5. Причина в том, что этот аденовирус распространен повсеместно, поэтому многие люди уже имеют против него антитела (Afkhami, Yao, Xing, 2016).

Именно на основе аденовирусов разработаны и многие вакцины против COVID-19, включая российские. «Спутник V» – двухкомпонентный: в состав первого компонента входит аденовирусный вектор на основе 26-го серотипа, в который встроены гены поверхностного S-белка SARS-CoV-2, второго – вектор на основе 5-го серотипа.

Аденовирус 5-го серотипа стал основой и вакцины китайской компании *CanSino Biologics*, которую Министерство обороны Китая официально разрешило использовать для вакцинации врачей некоторых армейских подразделений еще 25 июня 2020 г. – за полтора месяца до регистрации «Спутника V». Стоит упомянуть и вакцину AZD1222 производства компании *AstraZeneca*, созданную на основе аденовируса шимпанзе.



## Коронавирусы: дамоклов меч

Коронавирусы (Coronaviridae) названы так благодаря характерным шипам на поверхности вирусных частиц – белкам *S-гликопротеинам*, которые на изображениях, полученных с помощью электронной микроскопии, образуют вокруг вирусных частиц нечто вроде солнечной короны.

Первые коронавирусы, идентифицированные в 1960-х гг., не представляли особого интереса для исследователей, поскольку было установлено, что они вызывают лишь типичные симптомы простуды. Репутация этих патогенов кардинально изменилась с появлением в начале 2000-х гг. SARS-CoV-1 – возбудителя тяжелого *острого респираторного синдрома*, известного как *атипичная пневмония*.

Ветеринар берет образцы крови верблюда для анализа во время первой вспышки ближневосточного респираторного синдрома, вызванного MERS-CoV, в Йемене. 2014 г.

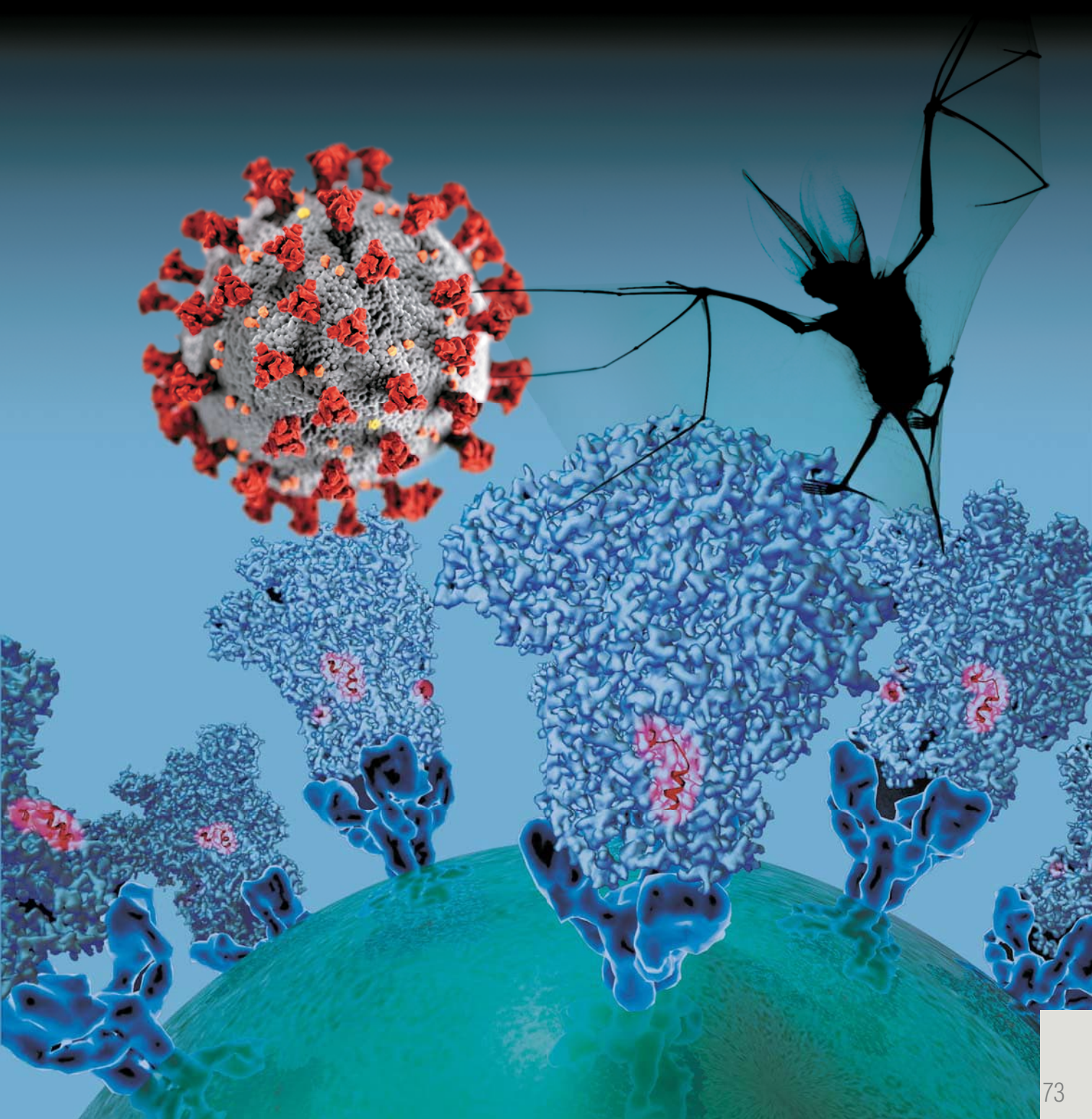
© CC BY 2.0/Awadh Mohammed Ba Saleh/CDC Global

### КОРОНАВИРУС КОРОНАВИРУСУ РОЗНЬ. ИЛИ НЕТ?

Так называемые сезонные коронавирусы (HCoV-229E, -OC43, HCoV-NL63, -HKU1) постоянно циркулируют среди населения, являясь причиной до 30% всех инфекций дыхательных путей. А поскольку генетически они родственны SARS-CoV-2, возбудителю COVID-19, то уже с начала пандемии активно обсуждается вопрос о возможности кросс-реактивности и кросс-нейтрализации антител против разных видов коронавирусов. Другими словами, об их способности связываться с антигенами близкородственных видов коронавирусов либо препятствовать заражению ими. Специалисты лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (Новосибирск) с помощью технологии секвенирования нового поколения идентифицировали возбудителя у трех пациентов с признаками ОРВИ – им оказался сезонный коронавирус HCoV-OC43. Все эти люди были вакцинированы «Спутником V» и демонстрировали после вакцинации высокий уровень антител к поверхностному S-белку SARS-CoV-2, с помощью которого вирус прикрепляется к клетке. Это означает, что, несмотря на сходство таких белков у разных коронавирусов, антитела против них не проявляют кросс-нейтрализующую активность. В этом смысле люди, переболевшие сезонными коронавирусами,

по-видимому, также не имеют эффективной защиты от «нападения» SARS-CoV-2 (Корюков, Кечин, Шамовская и др., 2022).

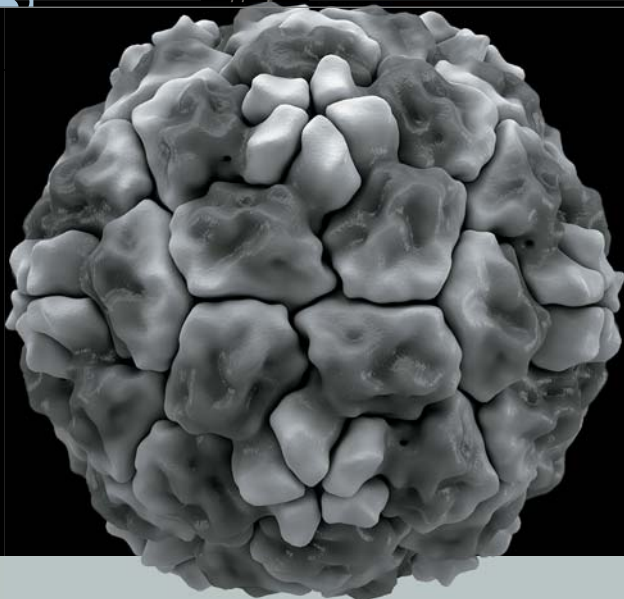
Подчеркнем, что в этом случае речь идет об антителах именно к поверхностному белку-шипу, который значительно варьирует даже у самого SARS-CoV-2. Однако недавно британские исследователи обнаружили перекрестно-реактивный иммунный ответ на SARS-CoV-2, который обеспечивается так называемым *T-клеточным иммунитетом*. Именно специфические T-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать зараженные клетки, обеспечивают долгосрочную защиту от патогена. И результаты обследования семей, в которых имелись больные COVID-19, показали, что T-лимфоциты переболевших сезонными коронавирусами инфекциями хорошо узнают внутренние белки вируса SARS-CoV-2. При этом количество этих иммунных клеток коррелировало с эффективностью защиты от заболевания. А поскольку внутренние белки коронавирусов гораздо менее изменчивы, чем поверхностные, это может способствовать защите и от новых штаммов SARS-CoV-2 (Kundu, Narean, Wang *et al.*, 2020)



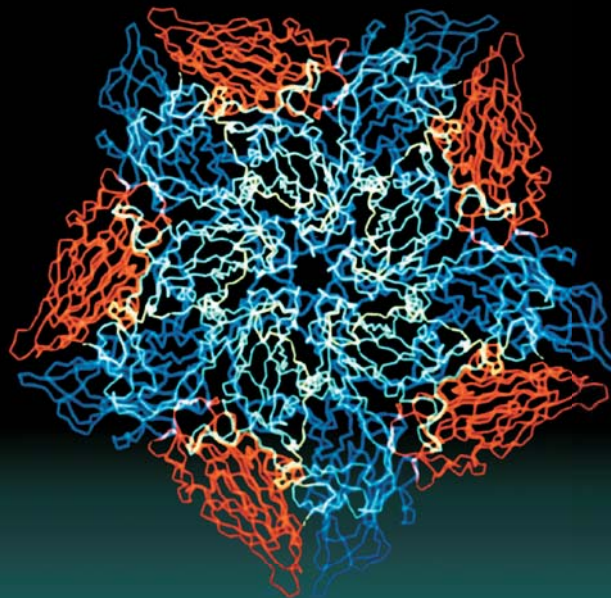
На структурной модели вириона SARS-CoV-2 красным цветом выделены поверхностные S-белки, окружающие его подобно солнечной короне.  
© CDC/Alissa Eckert, MSMI; Dan Higgins, MAMS

Справа вверху – коричневая ушастая летучая мышь. Летучие мыши служат резервуаром для ряда патогенов, включая коронавирусы.  
Рентгеновская проекция.  
© CC BY-NC 4.0/Chris Thorn xrayartdesign.co.uk

Реконструкция вирусной мембраны коронавируса, «украшенной» шиповидным S-гликопротеином. Красным цветом отмечен участок, который служит потенциальной мишенью для вакцин.  
© CC BY-NC 2.0/ David Veester, University of Washington



Капсид (оболочка) риновируса человека HRV14 (вверху) включает пентамеры, состоящие из копий трех оболочечных белков (разным цветом, справа). © CC BY-SA 4.0/ Thomas Splettstoesser и © ENERGY.GOV, Public Domain



Во время вспышки в 2003 г. летальность составила 11% (*Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)...*, 2003). После этого отношение исследователей к этой группе вирусов заметно изменилось, и с тех пор было идентифицировано огромное число различных коронавирусов человека и животных. Помимо респираторных были описаны вирусы, вызывающие *гастроэнтерит*, *гепатит* и *энцефалит* у мышей и *перитонит* у кошек.

В связи с постоянным открытием новых коронавирусов их систематика часто меняется. На сегодня подсемейство *Orthocoronaviridae* делится на 4 рода ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Среди них для человека опасны представители  $\alpha$ - и  $\beta$ -коронавирусов. К последним относится не только всем известный SARS-CoV-2, но и MERS-CoV, возбудитель *ближневосточного респираторного синдрома*. Этот патоген с осени 2012 г. до начала 2020 г. инфицировал более 2,5 тыс. человек, из которых около трети умерли.

Основным природным резервуаром коронавирусов признаны летучие мыши. Эпидемия COVID-19, начавшаяся в 2019 г. в Китае и переросшая в пандемию, стала драматическим напоминанием, что коронавирусы животных представляют серьезную угрозу для человечества, поскольку в результате мутаций может появиться крайне опасный для нас вирус. Насколько велико разнообразие этих коронавирусов и их хозяев, до сих пор неизвестно. К примеру, в случае с MERS-CoV

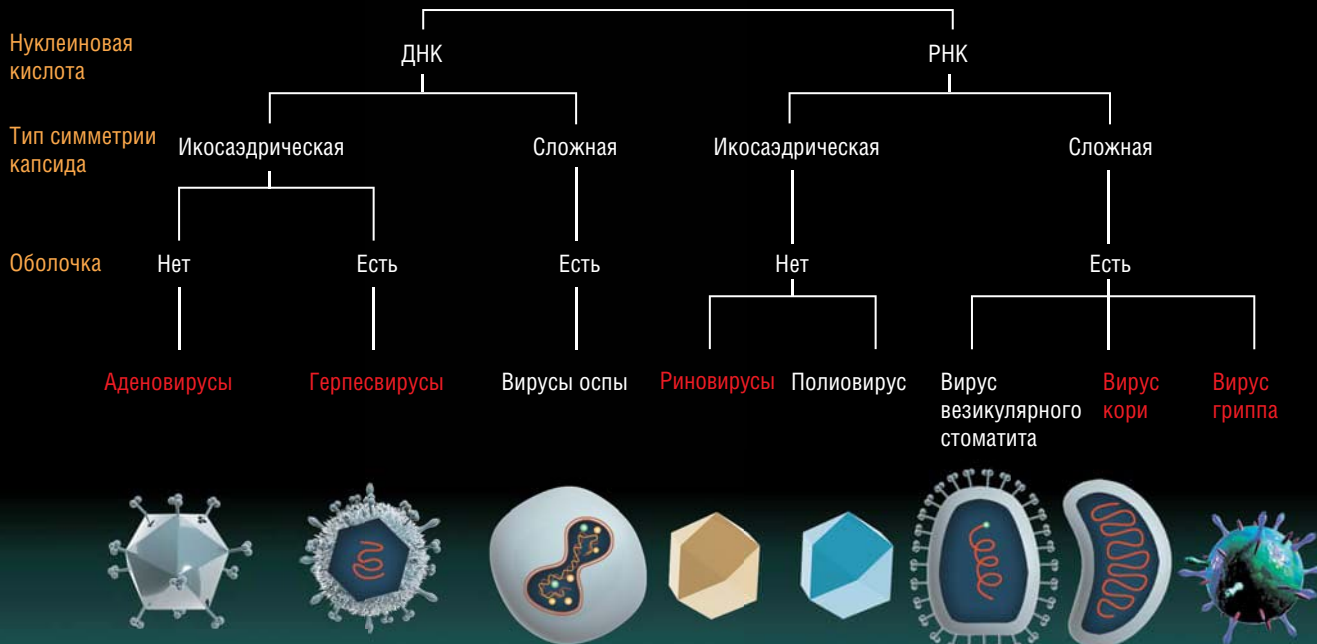
его промежуточным хозяином стал одnogорбый верблюд. Поэтому невозможно предсказать, где и когда следует ждать вспышки новой коронавирусной инфекции.

## Пикорнавирусы: клин клином вышибать

Представителей семейства *пикорнавирусов* (*Picornaviridae*) можно отнести к самым распространенным патогенам респираторной системы человека: к примеру, в 2014 г. они стали причиной более чем 35% случаев ОРВИ в РФ. В мировом масштабе эта цифра варьирует в пределах 20–30%, что делает эти вирусы одними из главных возбудителей ОРВИ.

Это большое семейство включает более 30 родов и 75 видов, большинство из которых заражает млекопитающих и птиц. Многие пикорнавирусы человека могут вызывать заболевания не только верхних дыхательных путей, но и центральной нервной системы, печени и желудочно-кишечного тракта.

Клинически значимым является род *энтеровирусов* (*Enterovirus*). Большая их часть является патогенами желудочно-кишечного тракта, однако ряд из них (некоторые штаммы *вирусов Коксаки*, *эховирусов* и др.) является возбудителями респираторных заболеваний. К этому роду относятся и риновирусы – основная причина ОРВИ в мире. К счастью, в большинстве случаев эти заболевания протекают в легкой форме.



Как правило, лекарственной терапии при риновирусной инфекции не требуется. Известно, что большая часть штаммов лучше размножается в носовой полости, где температура ниже, чем в легких: 33–35 и 37 °С соответственно. Размножение риновирусов приводит к устойчивой секреции *интерферонов* – белков с противовирусными свойствами, что в конечном итоге приводит к повышению температуры тела, ограничивающему распространение вируса. Поэтому снижение субфебрильной температуры с помощью жаропонижающих может усугубить болезнь.

Разработка как специализированных лекарств, так и вакцин против риновирусов представляется практически невозможной, поскольку они подразделяются более чем на 99 различных серотипов.

С другой стороны, есть мнение, что переболеть «легкой простудой» иногда даже полезно. К примеру, риновирусная инфекция может защитить от намного более

Среди всех потенциально онколитических вирусов, способных разрушать опухолевые клетки (*вверху*), немало возбудителей ОРВИ у человека (*помечены красным цветом*). По: (Cattaneo, 2008)

### ВИРУСЫ ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ

Среди огромного множества самых разных вирусов есть немало опасных, а нередко и смертельных для человека. Однако благодаря одному свойству вирусов – способности размножаться только в живой клетке – они могут использоваться в качестве терапевтических средств при лечении онкологических заболеваний (Нетесов, Чумаков, 2013; Нетесов и др., 2017).

Все дело в том, что клетки опухоли являются для вирусов идеальной мишенью: они физически более доступны для заражения и активно делятся, что «на руку» этим внутриклеточным паразитам, целью которых является захват синтетического аппарата клетки, который они используют для размножения. При этом развитие генной инженерии позволяет создавать вирусы, обладающие способностью распознавать, поражать и уничтожать только раковые клетки, не затрагивая здоровые.

Сейчас в роли онколитических вирусов очень активно исследуются уже хорошо изученные энтеровирусы, аденовирусы и др. И это понятно, поскольку многие из них либо практически не патогенны для человека, либо вызывают очень легкое заболевание. Главное достоинство такого лечения – минимум побочных эффектов по сравнению с широко применяющейся химио- и радиотерапией. Но, несмотря на это, к такому методу терапии рака до сих относятся скептически, опасаясь проявления патогенных свойств самого «лекарства»

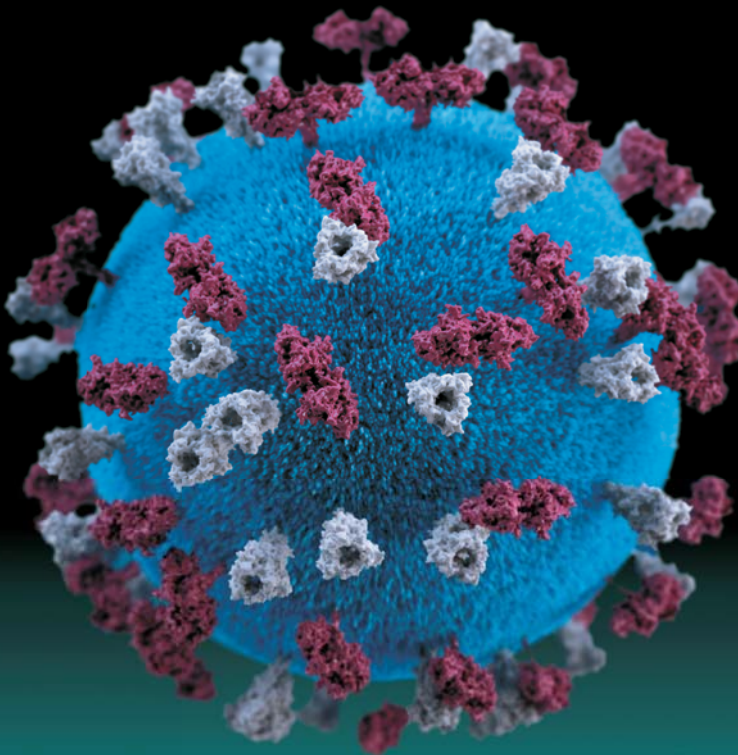
опасного заражения коронавирусом SARS-CoV-2. Предполагается, что она способствует снижению пиковой вирусной нагрузки при COVID-19 благодаря активации синтеза интерферонов как важнейшего компонента врожденного неспецифического иммунитета. С другой стороны, риновирусная инфекция стимулирует производство рецепторов ACE2, которые SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку. Так что о роли этой и других вирусных инфекций в защите от COVID-19 пока трудно судить.

Зато известно, что периодические лихорадки, вызванные инфекционными заболеваниями, могут снижать риск развития онкологических болезней (Kleef, Jonas, Knogle *et al.*, 2001; Repasky, Evans, Dewhirst, 2013; Kozak, Jedrzejewski, Pawlikowska *et al.*, 2018). Конечно, это не означает, что нам нужно специально заражаться риновирусами или другими «простудными» патогенами, – они и сами нас найдут.

## Парамиксовирусы: от «свинки» до парагриппа

Представители очень разнородного семейства *парамиксовирусов* (Paramyxoviridae) чаще всего вызывают у человека респираторные заболевания с легким течением, однако в некоторых случаях могут наблюдаться тяжелые обострения.

К особо опасным относятся вирусы *кори*, *парагриппа*, *паротита* («свинки»), а также *вирус Нипах*, который может вызывать энцефалит. Последний вирус по своему эпидемическому поведению похож на SARS-CoV-2: распространяясь в основном среди представителей рукокрылых, он периодически вызывает эпидемические вспышки в Южной Азии, создавая угрозу новой пандемии.



Поверхность вириона кори усеяна гликопротеиновыми бугорками. Бордовым цветом отмечены молекулы гемагглютинаина – белка, ответственного за связывание с клеткой-мишенью, серым – F-белков, ответственных за дальнейшее слияние и проникновение.  
© CDC/Allison M. Maiuri, MPH, CHES/Alissa Eckert

Наиболее распространены вирусы парагриппа, среди которых выделяют 4 основных типа, вызывающие заболевания разной тяжести. Именно этот вирус чаще всего служит причиной *крупа* – затруднения дыхания вследствие сужения просвета гортани.

Остальные известные на сегодня парамиксовирусы пока не заражают человека, однако вызывают серьезные заболевания у птиц, летучих мышей, собак и других животных, представляя потенциальную угрозу для людей. Что касается вирусов кори и паротита, которые не имеют других природных «резервуаров» помимо человека, то их в принципе можно искоренить с помощью вакцинации, учитывая наличие действенных вакцин.

Однако в последнее время в ряде стран наблюдается оживление антивакцинаторского движения, в том числе против трехкомпонентной вакцины, направленной одновременно против кори, паротита и краснухи. Одной из побудительных причин стала работа врача Э. Уэйкфилда (1998), где он утверждал о наличии связи между этой вакциной и аутизмом. Его статья, впоследствии отозванная из-за фальсификации данных, получила широкую известность не только среди ученых, поскольку выжимки из нее были опубликованы во многих газетах.

В результате до сих пор случаются вспышки этих заболеваний, примером чего могут служить массовые заболевания корью в 2019 г. в США и других странах. По данным ВОЗ, в тот год только в Конго было выявлено свыше

310 тыс. случаев этой болезни, причем более 6 тыс. – со смертельным исходом.

## Пневмовирусы – провокаторы астмы

Группа *пневмовирусов* (Pneumoviridae) была лишь недавно выделена в отдельное семейство из парамиксовирусов. Как видно из названия, эти вирусы поражают дыхательную систему.

На сегодня семейство включает два рода и пять видов. Наиболее известен *респираторно-синцициальный вирус* (РСВ), который хотя бы раз обнаруживается почти у всех детей в возрасте до 2 лет, при этом пневмония развивается лишь в 0,1–0,8% случаев. Однако, если инфицирование этим вирусом в первые годы жизни протекает с осложнениями (например, с развитием *бронхиолита*), оно служит фактором риска развития астмы. Поэтому желательно иметь возможность профилактики этой инфекции, но на сегодня разработаны лишь кандидатные вакцины.

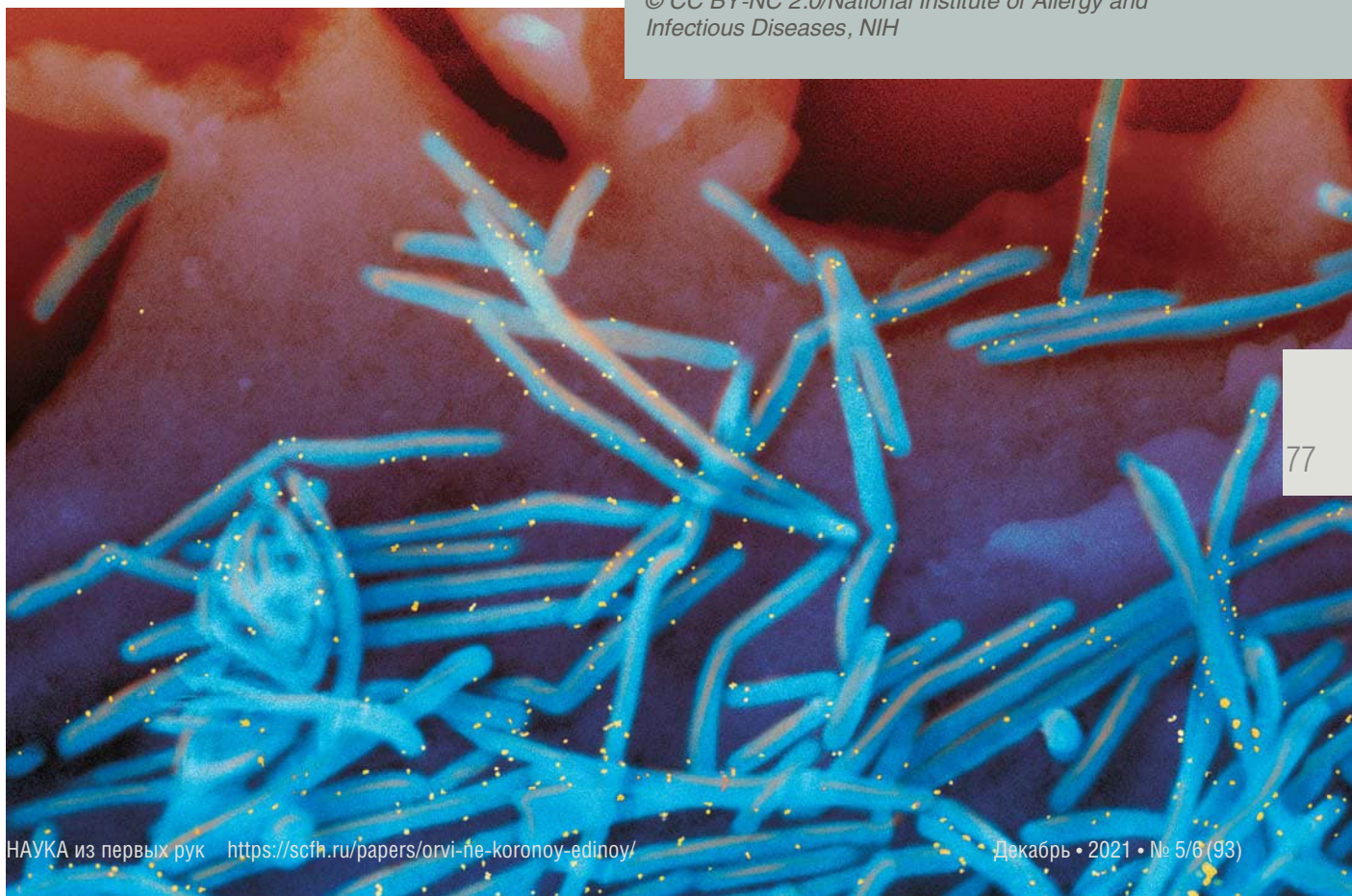
Отдельный род составляют *метапневмовирус птиц* (AMVP) и *метапневмовирус человека* (HMPV), впервые обнаруженный в 2001 г. Геномы этих двух вирусов

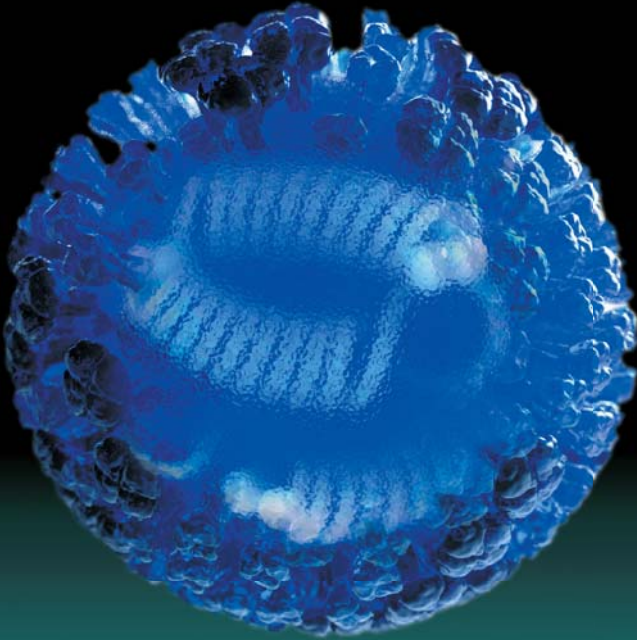
очень схожи, однако человеческий оказался неспособным размножаться в птицах (Williams, Shafagati, 2019). Так что, если метапневмовирус человека и возник изначально как зоонозная инфекция, сейчас он адаптирован исключительно к человеческому организму.

Подобно многим другим респираторным патогенам, HMPV вызывает тяжелые заболевания преимущественно у младенцев, пожилых и людей с хроническими заболеваниями, такими как астма и эмфизема. У детей пик заболеваемости приходится на второе полугодие первого года жизни. Эта инфекция так же, как РСВ, служит фактором риска развития астмы. Подавляющее большинство людей в первые пять лет жизни хотя бы раз сталкиваются с HMPV, однако возможно и повторное инфицирование на протяжении всей жизни.

Бессимптомное течение этой болезни наблюдается крайне редко. Усугубить течение болезни могут сопутствующие вирусные или бактериальные инфекции. По некоторым данным, частота сочетанной инфекции для этой группы вирусов колеблется от 6 до 23%.

Эти вирионы респираторно-синцициального вируса (РСВ) человека с поверхности эпителиальных клеток легких помечены антителами (желтым цветом) против вирусного F-белка.  
© CC BY-NC 2.0/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH





На поверхности компьютерной модели вириона вируса гриппа видны конгломераты из белков гемагглютинаина и нейраминидазы, а в центре – 8 рибонуклеопротеиновых комплексов, представляющих собой свернутую в кольцо одноцепочечную РНК, связанную с внутренними белками. © CDC/Douglas Jordan/Dan Higgins

## Грипп: от «испанки» до «птичьего»

Самой тяжелой среди сезонных респираторных инфекций, пожалуй, является грипп, вызываемый вирусами из семейства *ортомиксовирусов* (Orthomyxoviridae). Эта инфекция традиционно представляет серьезную проблему для здравоохранения, недаром смертность от COVID-19 сравнивают со смертностью именно от этой ОРВИ.

Но грипп гриппу рознь. Как известно, эти вирусы поражают не только человека. Так, из 4 типов вирусов гриппа (А–D) лишь вирусы группы В встречаются исключительно среди людей. Вирусы гриппа D поражают крупный рогатый скот и не опасны для человека, тогда как вирусы группы А могут передаваться человеку от свиней и птиц.

Вирусы группы А делят на подтипы на основе двух поверхностных белков: *гемагглютинаина* (H) и *нейраминидазы* (N). Существует 18 подтипов гемагглютинаина и 11 подтипов нейраминидазы, которые потенциально могут составлять 198 различных комбинаций, из них 131 обнаружена в природе.

Некоторые из вирусов этой группы уже вызывали смертоносные вспышки заболеваемости во всем мире. Самый серьезный случай – это пандемия знаменитой «испанки», вспыхнувшая в 1918 г., вызванная вирусом гриппа типа А, подтипа H1N1. Этот вирус образовался путем так называемого *антигенного сдвига* – процесса, в ходе которого сегменты генома вирусов гриппа свиней, людей и уток перемешались с образованием нового подтипа. По некоторым оценкам, эта инфекция поразила треть населения всего мира, или около полумиллиарда человек, из которых не менее 50 млн погибли (для сравнения: за два года нынешней пандемии от COVID-19 погибли в десять раз меньше).

Последующие эпидемии гриппа были менее смертоносными: в 1957 г. число жертв «азиатского гриппа» (H2N2) составило более 2 млн человек, а в 1968 г. «гонконгский грипп» (H3N2) унес жизни около 1 млн.

Что касается гриппа В, то из-за меньшего разнообразия гемагглютинаина и нейраминидазы его делят только на две линии: В/Yamagata и В/Victoria. И мутируют эти вирусы медленнее, чем гриппа А.

Благодаря *антигенному дрейфу* – случайным изменениям в генах, меняющим поверхностные белки-*антигены*, которые распознаются антителами хозяина, – вирусы гриппа успешно ускользают от иммунной системы человека. А из-за высокой антигенной изменчивости периодически появляются абсолютно новые штаммы с новыми свойствами. Поэтому даже вирусы «птичьего» гриппа H5N1, практически не передающиеся от человека к человеку, могут измениться настолько, что станут для нас крайне опасными.

Наиболее эффективным способом борьбы с гриппом считается вакцинация. Сегодня имеется большое разнообразие вакцин, как живых, так и инактивированных, включая *субъединичные*, состоящие лишь из двух вирусных белков: гемагглютинаина и нейраминидазы. Обычно вакцины направлены против двух вирусов гриппа А (H1N1 и H3N2) и одного-двух вирусов гриппа В.

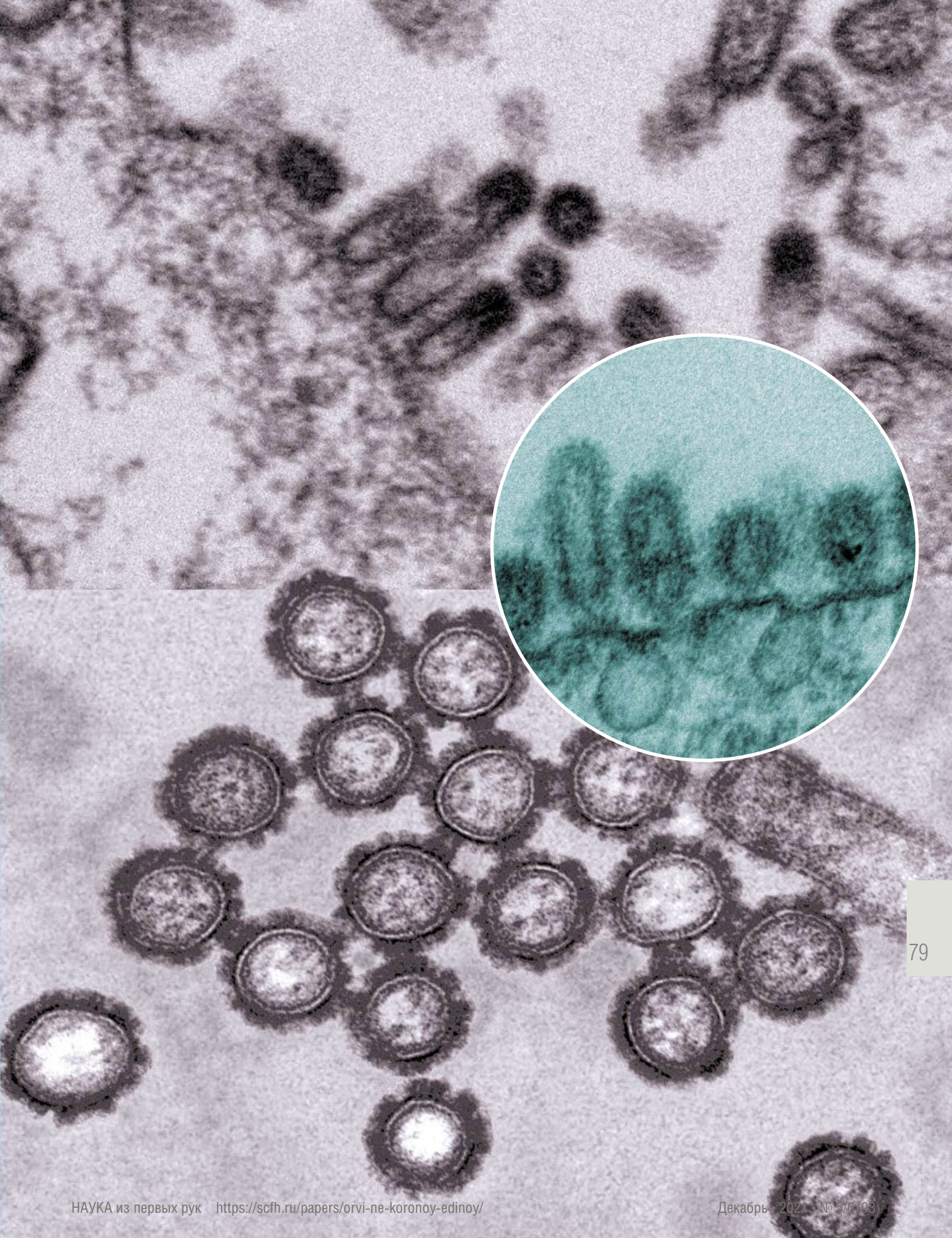
Состав вакцины ежегодно пересматривается за полгода до предстоящего сезона гриппа, поскольку вирусы постоянно эволюционируют. Глобальный мониторинг циркулирующих штаммов гриппа ведется ежегодно, однако дать точные предсказания очень сложно, поскольку процесс антигенного дрейфа случаен.

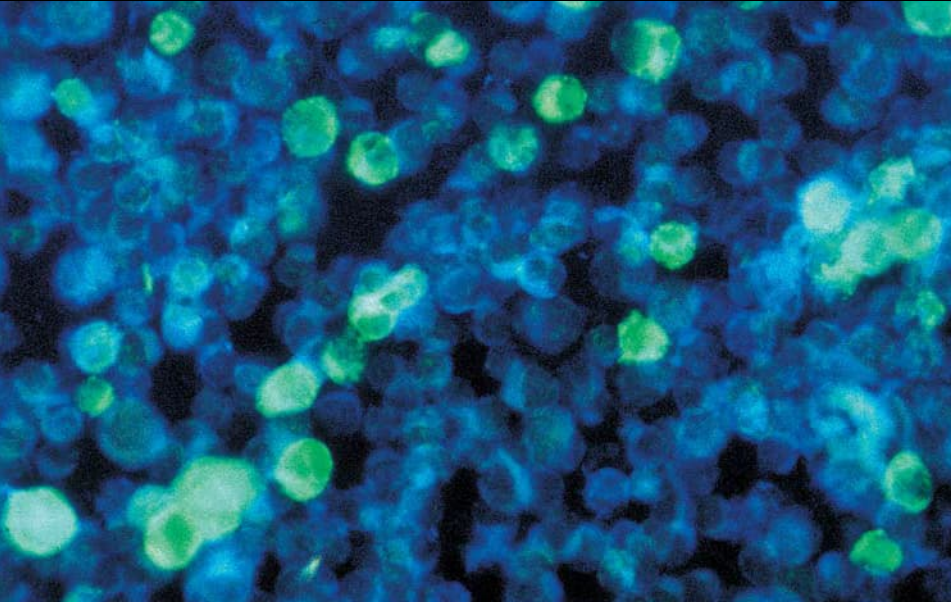
Почкование частиц вируса гриппа в зараженных клетках (*справа вверху*). В момент почкования вирионы имеют удлинненную форму; *темные участки* – рибонуклеопротеиновые комплексы.

Фото Е. Рябчиковой (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск)

*Справа внизу* – частицы вируса гриппа H1N1. Именно этот серотип вызвал эпидемию «испанки», поразившей в 1918–1920 гг. свыше 550 млн человек. © CC BY-NC 2.0/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH







Среди этих клеток от пациента с лейкозом есть и зараженные вирусом Эпштейна – Барра – одним из герпесвирусов, способных вызывать респираторные заболевания. Благодаря использованию флуоресцентных антител такие клетки светятся зеленым в ультрафиолетовом свете.  
© CDC/ Dr. Paul M. Feorino

### С КАКИМ ШТАММОМ ВЫ «СОГРЕШИЛИ» В ПЕРВЫЙ РАЗ?

Очень интересным, хотя и малоизвестным широкой публике феноменом является так называемый антигенный импринтинг, или первичный антигенный грех («парадокс Беркита») (Francis *et al.*, 1953). Речь идет о свойстве иммунной системы «запоминать» самый первый вирусный антиген (молекула или ее часть), с которым она столкнулась. И при последующей инфекции другими штаммами (к примеру, тот же грипп), пусть и близкородственными, но несущими другие антигены, иммунная система будет все также упорно реализовывать защитные реакции против того самого первого штамма, не обращая внимания на то, что реальный враг уже другой.

К сожалению, механизмы этого феномена, открытого еще в середине прошлого века, до сих пор плохо изучены. Это явление, существование которого было подтверждено в многочисленных исследованиях, еще раз напоминает нам, как сложен иммунный ответ на различные инфекции. А в случае с гриппом наводит на мысль о целесообразности ежегодной вакцинации, эффект от которой может сильно варьировать.

Такой антигенный импринтинг, с одной стороны, может быть полезен для активизации иммунитета против консервативных эпитопов – структур на поверхности вирусных антигенов, распознаваемых антителами или иммунными В-клетками организма. С другой стороны, он может отрицательно повлиять на формирование иммунитета к значительно различающимся, хотя и близкородственным вирусам. В том числе поэтому так важно тщательно подходить к подбору состава вакцин

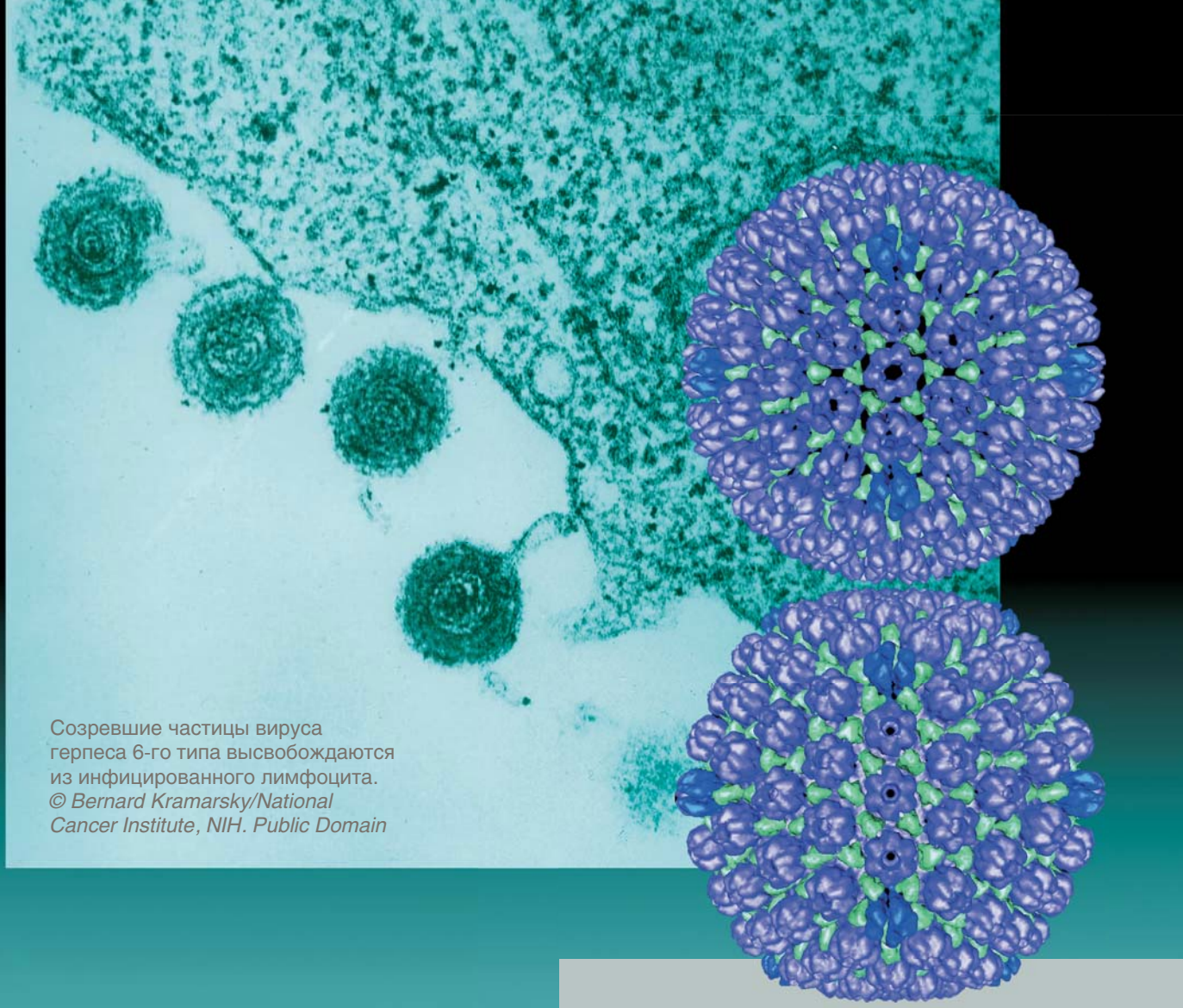
Существует несколько методов прогнозирования очередного этапа эволюции гриппа. Один из популярных – анализ «родословных» деревьев, с помощью которого можно установить связи между объектами на основе сходств или различий их генома.

Современные биоинформационные технологии позволяют прогнозировать будущие вспышки заболеваемости гриппом на основе статистических данных по распространению разных штаммов вируса. Но, используя различные математические подходы при анализе, можно получить и разные результаты. С 2013 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США даже организуют соревнования, в которых исследовательские коллективы со всего мира представляют свои прогностические модели.

При антигенном несоответствии между штаммами вакцины и циркулирующими штаммами гриппа эффективность вакцинации может быть невысока. Другая проблема – существование природного резервуара вирусов гриппа в виде диких водоплавающих птиц. Так что искоренить эту инфекцию практически невозможно. Однако новые инновационные подходы для определения «кандидатов» для вакцин могут повысить эффективность профилактики гриппа.

### Бокавирусы: заражаются все

*Бокавирус*, который относится к семейству *парвовирусов* (Parvoviridae), был открыт относительно недавно. Впервые его идентифицировали в 2005 г. в мазках из носоглотки детей с респираторными заболеваниями. Как показывают серологические исследования, около 76 %



Созревшие частицы вируса герпеса 6-го типа высвобождаются из инфицированного лимфоцита.  
© Bernard Kramarsky/National Cancer Institute, NIH. Public Domain

детей и 96 % взрослых имеют антитела к этим вирусам, т. е. за свою жизнь каждый из нас хотя бы один раз был инфицирован.

На сегодня известно уже 4 генотипических варианта бокавируса, которые в основном поражают детей, при этом лишь один (HBoV-1) вызывает заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей, а остальные – заболевания желудочно-кишечного тракта. При этом считается, что чаще всего люди сталкиваются именно с HBoV-1.

Роль бокавируса в развитии респираторных заболеваний долгое время не удавалось установить, поскольку в более чем 70 % случаев его обнаруживали вместе с другими вирусами (аденовирусы, риновирусы и др.). Определение истинной роли бокавирусов в развитии этих болезней существенно затрудняет и тот факт, что их до сих пор не удается выращивать в лабораторных условиях.

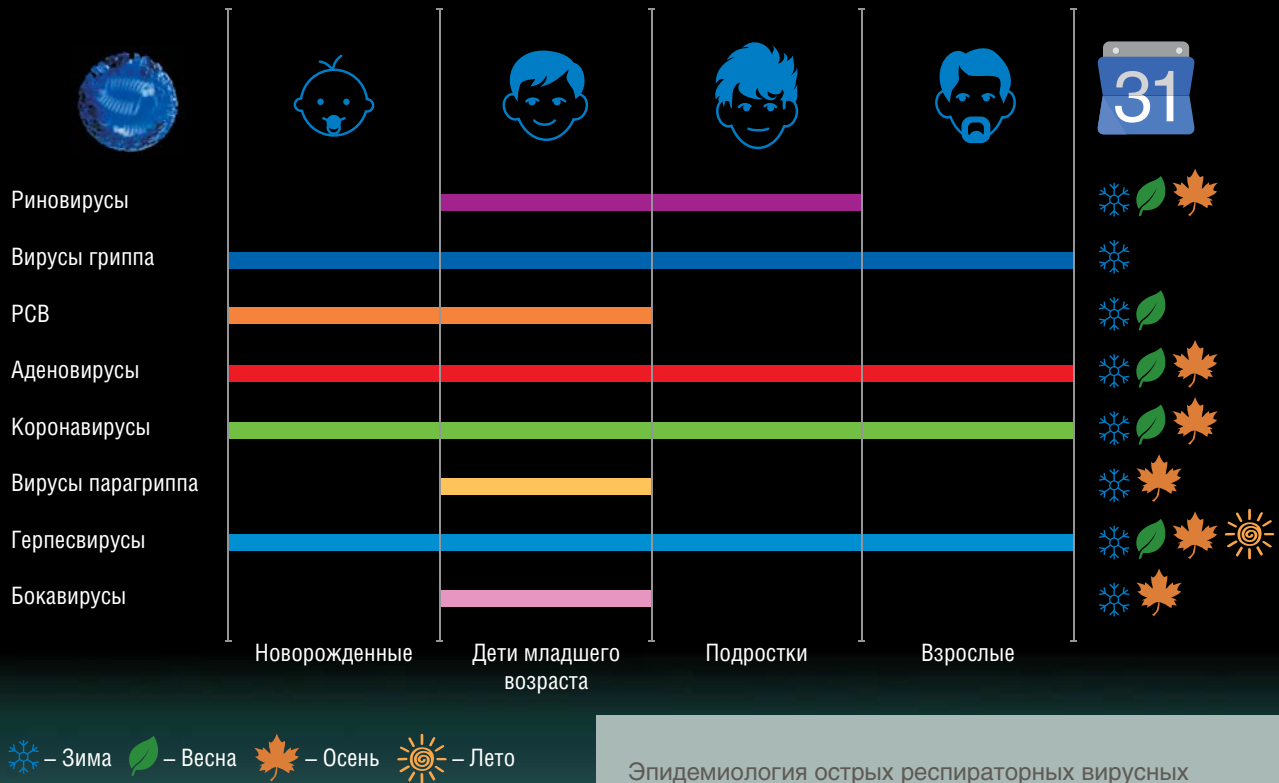
Респираторная бокавирусная инфекция обычно протекает в легкой форме, часто бессимптомно, однако в некоторых случаях требуется госпитализация.

Внешняя белковая оболочка (капсид) вириона простого герпеса 1-го типа: прокапсид (вверху) и зрелый капсид (внизу). По мере созревания вируса отверстия в прокапсиде закрываются, чтобы стабилизировать оболочку. Изучение этого процесса может помочь определить, как патоген заражает клетки. © CC BY-NC-SA 2.0/Bernard Heymann, Ph.D., NIAMS Laboratory of Structural Biology Research, 2003

## Герпес – не только на губах

*Герпесвирусы* (Herpesviridae) – одна из самых распространенных групп вирусов: они способны поражать не только млекопитающих, но и птиц, рептилий, амфибий и рыб.

Человека инфицируют представители нескольких подсемейств и 8 типов этого большого вирусного семейства. Они вызывают целый спектр самых разнообразных заболеваний: от *орального* и *генитального герпеса* и *ветряной оспы* до *опоясывающего лишая*, *синдрома*



Эпидемиология острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызываемых разными группами вирусов, хотя и имеет много общих черт независимо от вида возбудителя, но различается по сезону и в разных возрастных группах

хронической усталости и саркомы Капоши. Первичное инфицирование герпесвирусами происходит, как правило, в детстве, при этом заболевание возникает далеко не у всех – вирус может находиться в скрытом (*латентном*) состоянии на протяжении всей жизни.

В некоторых случаях заражение этими вирусами приводит к появлению кашля с выделением мокроты, болей в грудной клетке, одышки и даже пневмонии. В первую очередь это относится к герпесвирусам человека 6-го типа (HHV-6A и HHV-6B).

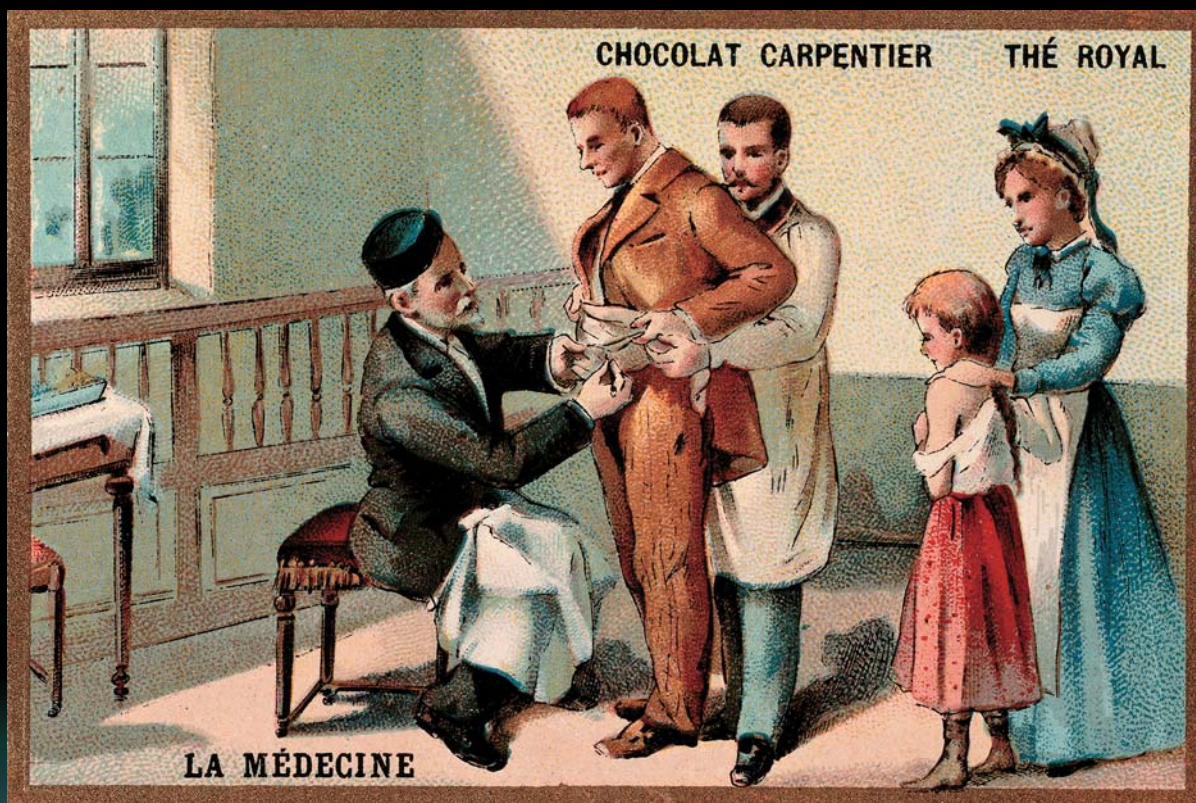
Эти вирусы отличаются способностью встраиваться в геном: около 1% всего населения мира несут в своей ДНК их гены (Pellett, Ablashi, Ambros *et al.*, 2014). Считается, что интеграция происходит в областях *теломер* – концевых участков хромосом, причем этот процесс может идти в самых разных клетках организма, что способствует *горизонтальной* (внутри популяции) и *вертикальной* (через половые клетки) передаче вируса. В результате распространенность HHV-6B среди взрослого населения превышает 90%.

Наличие генетически «встроенного» вируса приводит к тому, что в тканях и жидкостях человека с помощью

лабораторных методов может быть ошибочно диагностирована активная инфекция. Важно, что при воздействии некоторых средств противовирусной терапии вирус HHV-6 может и на самом деле активизироваться.

То же самое может произойти в ситуации подавления иммунной системы человека, в том числе при иммуносупрессивной терапии, назначаемой, к примеру, при трансплантации. Так, вирус HHV-6B был обнаружен в 165 из 685 образцов пациентов с трансплантированными кроветворными стволовыми клетками (Reid, Lynch, Weigt *et al.*, 2016). В подобных случаях герпесвирусы способны вызывать крайне тяжелые заболевания респираторной системы, такие как *острая интерстициальная пневмония*, которые нередко заканчиваются смертью. Иммуносупрессивное состояние характерно и для пациентов, находящихся на *искусственной вентиляции легких*, в том числе при COVID-10. В этом случае могут обостряться не только герпесвирусные, но и другие инфекции дыхательных путей.

Респираторные заболевания у людей могут вызывать и другие герпесвирусы: *цитомегаловирус*, *вирус Эпштейна – Барра* и *вирус ветряной оспы* (Reid, Lynch,



Французский ученый Луи Пастер первым предложил вакцины на основе ослабленных возбудителей болезни. На хромолитографии Пастер прививает вирус бешенства (в реальности он, как химик, сам не ставил прививки). © Wellcome Collection. Public Domain

Weigt *et al.*, 2016). Однако такие случаи встречаются крайне редко.

Против герпесвирусов 1–5-х типов уже существуют эффективные препараты, в первую очередь *ацикловир*. По своей структуре это органическое соединение очень похоже на азотистое основание *гуанин*, входящий в состав нуклеиновых кислот. Во время репликации ДНК в зараженной клетке производные ацикловира конкурируют с «нормальным» предшественником нуклеотида, который должен встраиваться в цепь при копировании ДНК. При встраивании в цепь они действуют как терминатор, блокируя работу фермента *ДНК-полимеразы* и таким образом останавливая синтез вирусной ДНК.

При этом ингибирование репликации будет происходить лишь в клетках, зараженных герпесвирусом. Дело в том, что превращать ацикловир в аналог нуклеотида может лишь вирусный фермент *тимидинкиназа*, а вот клеточная тимидинкиназа такой способностью не обладает. Этот пример наглядно показывает, как довольно простой (с точки зрения химического дизайна) препарат может избирательно влиять на вирусные ферменты.

Подводя итог, нужно отметить, что клиническая картина заболевания для всех респираторных вирусов очень похожа, так как во всех случаях входными воротами инфекции служат клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей человека. В свою очередь, «склонность» вирусов к конкретным органам-мишеням определяет ее специфику.

Избежать встречи с респираторными вирусами практически невозможно. И хотя каждый день мы сталкиваемся с огромным числом патогенов, благодаря работе нашей иммунной системы большая часть из них не вызывает серьезных заболеваний. При этом реакция людей на инфицирование очень индивидуальна, и в некоторых случаях могут возникнуть серьезные осложнения. В группу повышенного риска, как правило, входят дети, иммунитет которых только начинает формироваться, а также пожилые люди, поскольку способность их иммунной системы бороться с новыми инфекциями снижается.

Большинство заболеваний дыхательных путей не имеют какого-либо специфического лечения. Самым действенным способом борьбы с ними является

профилактика, в первую очередь вакцинация – если имеются соответствующие вакцины. Благодаря вспышке COVID-19 люди начали активно использовать респираторы и дезинфектанты, которые действенны не только против SARS-CoV-2, но и против других, не менее серьезных вирусных и бактериальных патогенов.

Острые респираторные заболевания до сих пор недооцениваются, поскольку в большинстве случаев протекают в легкой форме и не приводят к потере трудоспособности. Однако не стоит забывать, что иногда они могут повлечь крайне серьезные последствия, причем эта причинно-следственная связь часто может быть неочевидна. Поэтому к профилактике и контролю за распространением этих патогенов нужно подходить более ответственно, чем это было принято до сегодняшнего дня.

#### Литература

Afkhami S., Yao Y., Xing Z. *Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens // Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2016. V. 3. P. 16030.

Kleef R., Jonas W.B., Knogler W., Stenzinger W. *Fever, cancer incidence and spontaneous remissions // Neuroimmunomodulation.* 2001. V. 9. N. 2. P. 55–64.

Kupchenko A.N., Ponezheva Z.B. *Actual Methods' of Diagnosis and Treatment Arvi // Arch. Intern. Med.* 2016. V. 6. N. 1. P. 6–12.

Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F. et al. *Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers // Rev. Med. Virol.* 2012. V. 22. N. 3. P. 144–155.

Repasky E. A., Evans S. S., Dewhirst M. W. *Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists // Cancer Immunol. Res.* 2013. V. 1. N. 4. P. 210–216.



**Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), независимо от вида возбудителя, локализуется в верхних отделах дыхательных путей. Вирусы начинают размножаться в эпителиальных клетках носоглотки, гортани, трахеи и бронхов, что приводит к местному воспалению и интоксикационному синдрому, включая лихорадку, слабость и др. Болезнь может протекать по разным сценариям, при этом наиболее опасными являются осложнения на различные органы и системы организма.**

**Симптомы многих ОРВИ схожи, поэтому их не всегда удается точно диагностировать. Чаще всего при диагностике опираются на общую симптоматику, визуальный осмотр горла и носа, прослушивание легких. Дополнительно назначается общий анализ крови и мочи, в некоторых случаях – лабораторная диагностика**

## СИМПТОМЫ

### Конъюнктивит

аденовирусы (редко)  
коронавирусы (иногда)  
вирусы гриппа

### Насморк/заложенность носа

аденовирусы  
коронавирусы  
вирусы парагриппа  
риновирусы  
бокавирусы  
вирусы гриппа  
РСВ

### Воспаление гортани/трахеи

аденовирусы  
коронавирусы  
вирусы парагриппа  
риновирусы  
бокавирусы  
вирусы гриппа

### Кашель

аденовирусы (редко)  
коронавирусы  
герпесвирусы (редко)  
вирусы парагриппа  
бокавирусы  
вирусы гриппа  
РСВ

### Воспаление лимфоузлов

Генерализованное (часто):  
аденовирусы  
герпесвирусы  
Шейного, подчелюстного (редко):  
коронавирусы  
РСВ

### Редко:

вирусы парагриппа  
бокавирусы  
вирусы гриппа

### Нарушение функций ЖКТ

аденовирусы (20–30%)  
коронавирусы (50%)  
бокавирусы (20–30%)  
вирусы гриппа (возможно)

Характеристики и особенности протекания респираторных вирусных инфекций человека в зависимости от вида возбудителя

### Осложнения

**ОТИТ, СИМУСИТ:**  
аденовирусы  
риновирусы  
**ОСТРЫЙ БРОНХИТ, ПНЕВМОНИЯ:**  
коронавирусы  
герпесвирусы  
вирусы парагриппа  
вирусы гриппа  
РСВ

**ОБОСТРЕНИЕ БРОНХ. АСТМЫ, ХОБЛ**  
аденовирусы  
вирусы парагриппа  
риновирусы  
РСВ  
**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ:**  
аденовирусы  
коронавирусы  
вирусы гриппа

### Начало заболевания

#### ОСТРОЕ:

коронавирусы  
риновирусы  
вирусы гриппа

#### ОСТРОЕ ИЛИ ПОДОСТРОЕ:

аденовирусы  
герпесвирусы  
бокавирусы  
РСВ

#### ПОДОСТРОЕ

вирусы парагриппа

### Интоксикационный синдром

#### ВЫРАЖЕННАЯ СЛАБОСТЬ:

коронавирусы  
герпесвирусы  
вирусы парагриппа  
вирусы гриппа

#### СИЛЬНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ:

коронавирусы  
герпесвирусы  
вирусы гриппа  
РСВ

#### МИАЛГИЯ

аденовирусы  
коронавирусы  
герпесвирусы  
вирусы гриппа

#### ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК:

коронавирусы  
вирусы гриппа

#### ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА:

коронавирусы  
герпесвирусы  
вирусы гриппа



# ОКСИЛИПИНЫ: ЭВОЛЮЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО «ЭСПЕРАНТО»



Каждый раз, когда мы проливаем на себя горячий чай, разбиваем коленки об асфальт или заражаемся гриппом, в наших поврежденных тканях запускается синтез биологически активных веществ – оксипинов. Это первый сигнал бедствия и крик о помощи от пострадавших клеток. Высшие многоклеточные организмы: животные, растения, грибы, водоросли – все они в своей межклеточной коммуникации используют аналогичные, удивительно похожие по структуре и функциям химические соединения. Такие же соединения умеют синтезировать и некоторые одноклеточные: простейшие и бактерии, правда, до недавнего времени было не совсем понятно для чего. Прояснить этот вопрос удалось с помощью методов биоинформатики, а попутно получилось найти и новую молекулярную мишень для борьбы с антибиотикоустойчивыми бактериями



КУРАКИН Георгий Федорович – ассистент кафедры биохимии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва). Ассоциированный член Королевского биологического общества (AMRSB). Сфера научных интересов – биохимия и биоинформатика. Автор и соавтор 42 научных работ



САМОУКИНА Анна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гигиены и экологии, начальник научного отдела Тверского государственного медицинского университета. Сфера научных интересов – медицинская микробиология. Автор и соавтор 96 научных работ

**Ключевые слова:** оксипины, липоксигеназы, многоклеточность, бактерии, водоросли, растения, грибы, антибиотикорезистентность.

**Key words:** oxylipins, lipoxygenases, multicellularity, bacteria, fungi, algae, plants, antibiotic resistance

Оксипины распространены в мире живого очень широко: их синтезируют не только животные, но и растения, а также слизевики-микросомиты из группы простейших и бактерии, например синегнойная палочка (слева).  
© CC BY-SA 4.0/ Usman Bashir; Public Domain/Medical Illustrator: Jennifer Oosthuizen

© Г. Ф. Куракин,  
А. М. Самоукина, 2021

Оксипины человека – это группа биологически активных молекул, которые дирижируют воспалением, универсальной защитной реакцией организма животных. Они регулируют почти все составляющие этого процесса: движение лейкоцитов к месту повреждения, их активацию, повышение проницаемости мелких сосудов, свертывание крови и т. п. При этом среди человеческих оксипинов есть как стимуляторы воспаления (например, лейкотриены и большинство простагландинов), так и его супрессоры (например, липоксины).

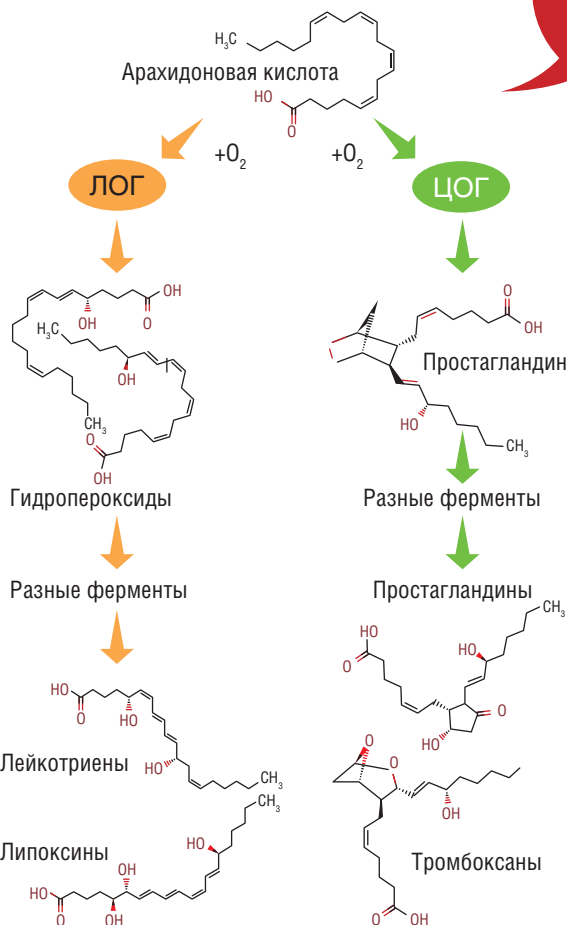
С этой функцией оксипинов знаком любой, кто хоть раз для подавления воспалительного процесса принимал таблетку аспирина или ибупрофена – эти препараты нацелены именно на блокирование синтеза простагландинов. А для лечения астмы иногда используются лекарства для блокирования синтеза лейкотриенов или их рецепторов, например zileuton или монтелукаст.

Все оксипины синтезируются из полиненасыщенных жирных кислот, имеющих несколько двойных связей (C=C) в углеродном «хвосте». Обилие таких связей делает эти жирные кислоты удобной мишенью для присоединения кислорода, в результате чего получаются производные с группой –ОН или =О, которые мы и называем оксипинами. Из всех жирных кислот человеческие клетки используют для синтеза оксипинов лишь одну – арахидоновую, с четырьмя изолированными двойными связями. Поскольку ее молекула содержит 20 атомов углерода, все оксипины животных и человека называются еще эйкозаноидами (от др.-греч. двадцать).



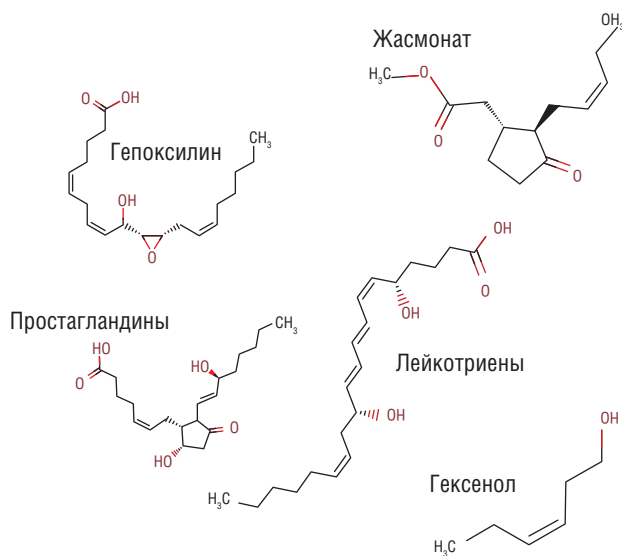
**ОКСИЛИПИНЫ** – небольшие биологически активные молекулы – встречаются во всех царствах живой природы. У животных, включая человека, оксиплины выделяются поврежденными клетками и выполняют роль «сигнала бедствия». В ответ на него к месту повреждения «сбегаются» лейкоциты, запуская процесс воспаления – универсальную защитную реакцию организма животного

«На меня напали!  
Нужна помощь!»



При повреждении тканей в результате травмы или проникновения патогена клетки животных начинают производить из арахидоновой жирной кислоты 20-углеродные оксиплины (эйкозаноиды): лейкотриены и простагландины, стимуляторы воспаления (вверху). Часть из этих молекул синтезируется при участии ферментов циклооксигеназ (ЦОГ), другие – липоксигеназ (ЛОГ) (слева).

Вверху слева – мышь-малютка из семейства мышинных, одно из самых мелких млекопитающих.  
© CC BY-NC-ND 2.0/ LHG Creative Photography



Представители обширного мира оксилпинов имеют разную структуру (слева), но все они синтезируются из жирных кислот с ненасыщенными двойными углеродными связями. Внизу – кристаллографическая структура арахидонат-5-липоксигеназы человека, фермента синтеза лейкотриенов.  
© CC BY-SA 4.0/ Boghog

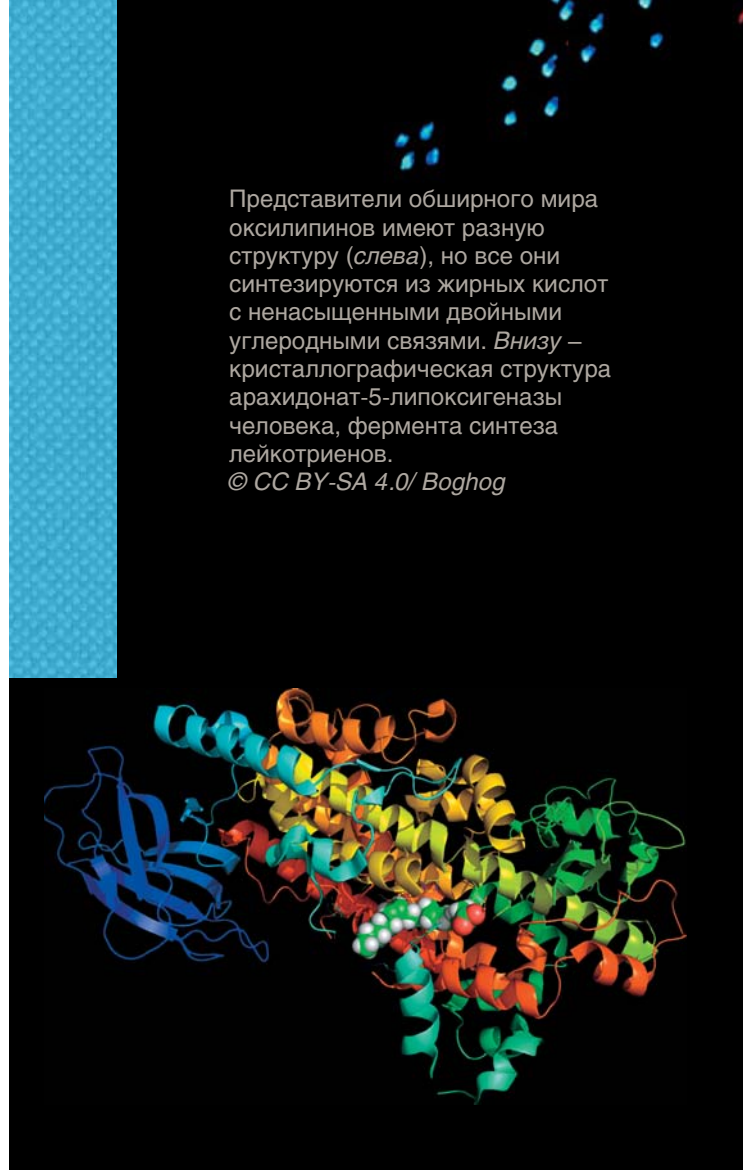
Свободной арахидоновой кислоты в цитоплазме клетки мало, поэтому при ее повреждении специальный фермент расщепляет фосфолипиды клеточной мембраны, буквально «выдергивая» из нее эту кислоту. Ее дальнейшим окислением занимаются два основных фермента: *циклооксигеназа* и *липоксигеназа*. Оба фермента катализируют, по сути, одну и ту же реакцию перекисного окисления липидов, только делают это в разном месте, в результате чего на выходе получаются продукты разной конфигурации. К примеру, в случае циклооксигеназы молекула замыкается в пятичленное кольцо.

Всего существует шесть типов липоксигеназ, которые участвуют в производстве лейкотриенов и липоксинов. Сначала они трансформируют арахидоновую кислоту в довольно неустойчивые *гидропероксиды*, которые самопроизвольно преобразуются в *эпоксиды*, а далее целый набор ферментов наводит на них «лоск», превращая в конечный продукт. Существует и два типа циклооксигеназ, с помощью которых синтезируются простагландины.

Все вышеизложенное хорошо знакомо медикам и биологам. Но интрига в том, что потрясающе похожие на оксилпины биологически активные вещества встречаются и в других царствах живых организмов.

## Растения: «Помогите, меня едят!»

Мембраны растительных клеток не содержат арахидоновой кислоты, но зато в них есть похожая на нее *линоленовая кислота*, с 18 атомами углерода и 3 изолированными двойными связями (de León, Hamberg, Castresana, 2015). Эта жирная кислота используется растениями для биохимических превращений, очень похожих на биосинтез наших эйкозаноидов. Получающиеся



метаболиты называют *октадеканоидами*, или, чтобы не путаться, просто оксилпинами.

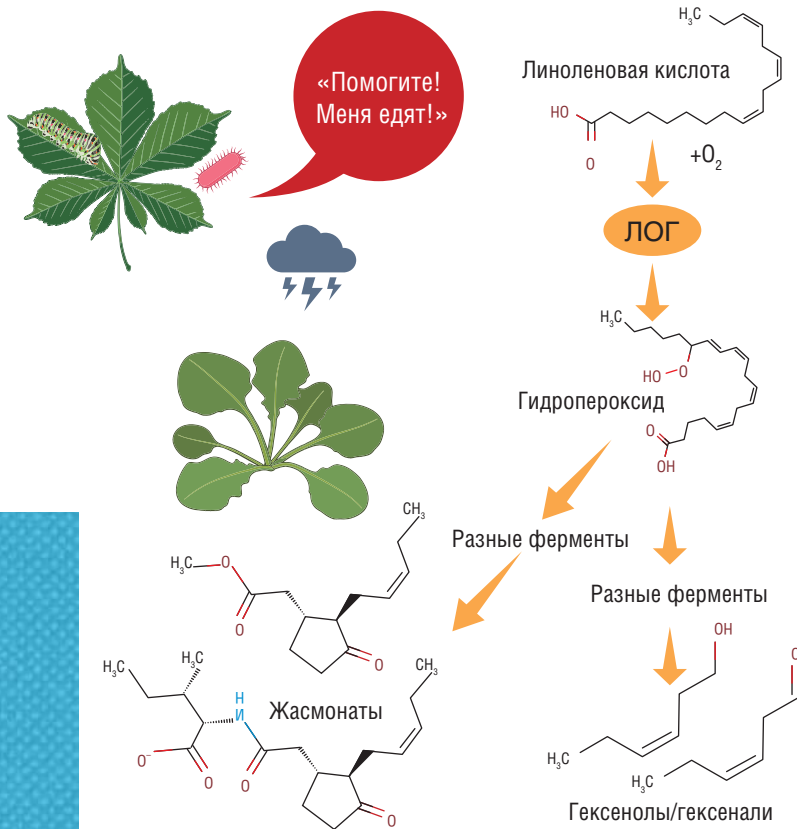
Начальный этап производства этих веществ аналогичен тому, как это происходит у животных. У растений есть и свои липоксигеназы – гомологи животных ферментов, которые синтезируют из линоленовой кислоты гидропероксиды. А вот дальше начинаются различия. Два фермента сразу подхватывают часть молекул гидропероксида и «нарезают» их на *летучие спирты* и *альдегиды* (мы так не умеем – все наши оксилпины нелетучи).

Оставшаяся часть гидропероксида будет обработана каскадом ферментов, не похожих на человеческие (Хелдт, 2011). В итоге получается *жасмоновая кислота*, которую вместе с ее производными (эфир, гликозиды и др.) называют *жасмонатами*. Химически их можно считать аналогами наших простагландинов, вот только синтезируются они у растений иначе.

В любом случае налицо определенное биохимическое сходство между нашими и растительными оксилпинами. Но что насчет их функций? Идея, что они также



Первые растительные химические аналоги животных простагландинов были выделены в 1962 г. из жасмина крупноцветкового, что дало название всей группе этих гормонов растений. Слева – один из представителей рода жасмин (*Jasminum*). © CC BY 2.0/Ziad Fhema



У растений, как и у животных, оксилпины регулируют реакцию клеток на повреждение, вызванное травмой или внедрением патогена. Только вместо воспаления они инициируют выделение широкого круга защитных химических веществ – фитонцидов

Большинство растительных оксилпинов синтезируются с участием ферментов липоксигеназ, гомологичных ферментам животных. Среди растительных оксилпинов – мощные гормоны жасмонаты, а также летучие оксилпины: гексенолы и гексенали. Рис. создан с помощью сервиса BioRender.com



Яркие краски золотой осени создаются растительными «гормонами стресса», в числе которых жасмонаты – дальние «родственники» простагландинов животных.  
© CC BY-NC 2.0 / Stanley Zimny

схожи, на первый взгляд кажется безумной – у растений ведь не бывает воспаления! Растительные клетки, в отличие от животных, заключены в жесткие целлюлозные оболочки, что исключает для них всякую возможность примчаться на выручку к терпящим бедствие, как это делают наши лейкоциты.

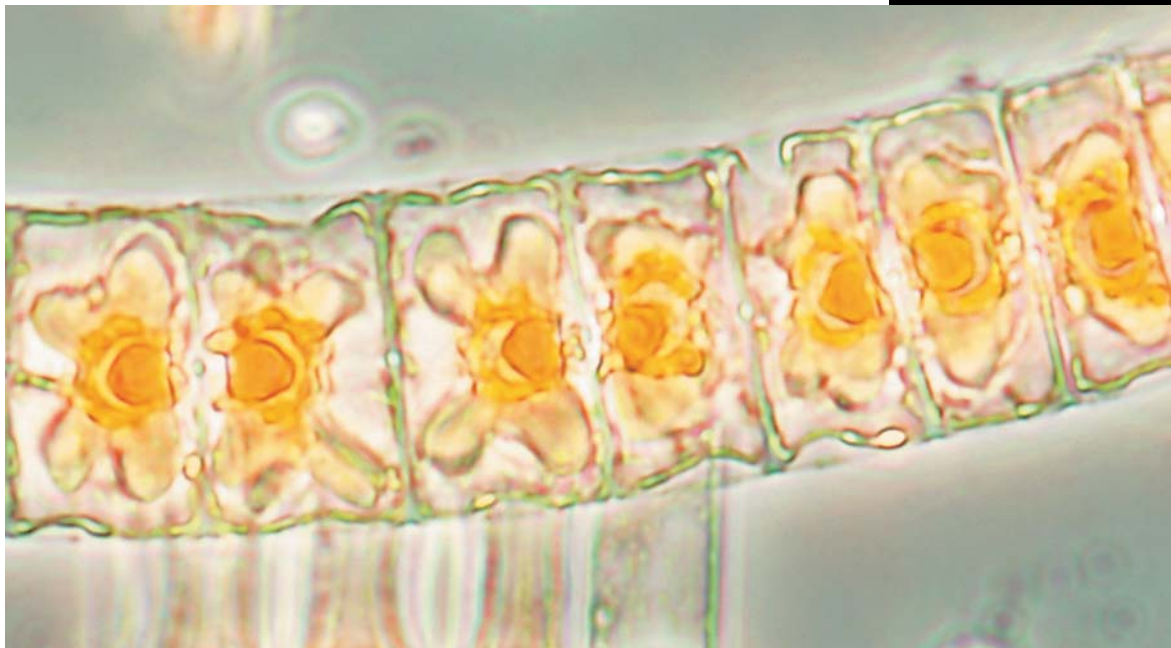
И все же, если посмотреть шире, функциональное сходство окажется фантастическим. Ведь под словом «воспаление» скрывается характерный для животных стереотипный ответ на повреждение. Но растения также реагируют на подобные ситуации, пусть и не так, как мы. И эти реакции как раз и координируются растительными оксипипинами.

При вторжении патогена растения пускают в ход настоящее «химическое оружие». Их возможности по части синтеза *вторичных метаболитов* – соединений, не участвующих в метаболизме самого растения, – многократно превосходят наши. Так, в случае нашествия бактерий или грибов они могут применить и *фитоалексины* (низкомолекулярные антибиотики), и *дефензины* (небольшие антимикробные пептиды, очень похожие на человеческие), и набор ферментов, способных разрушать клеточную стенку непрошенного гостя (Freeman, Beattie, 2008; Хелдт, 2011). Так что у растений тоже есть иммунитет – просто он очень непохож на наш.

Жасмонаты, а также летучие альдегиды и спирты, образующиеся при их синтезе, запускают в организме растений каскад иммунного ответа. И в этом состоит их кардинальное сходство с эйкозакоидами позвоночных: и у растений, и у животных оксипипины участвуют в регуляции иммунитета.

При этом белки-рецепторы, через которые действуют эти соединения, у них различаются, что кажется удивительным. У животных это преимущественно встроенные в клеточную мембрану рецепторы, по форме напоминающие серпантин и связанные с молекулами *G-белка*. У растений гомологи этих рецепторов не обнаружены, да и вообще рецепторы оксипипинов у них изучены плохо. Известно лишь, что для жасмонатов рецептором служит мультибелковый комплекс, совершенно не похожий на наши рецепторы оксипипинов (Mach, 2009).

Но роль оксипипинов у растений шире, чем у животных, – для них это еще и часть ответа на стресс как таковой. Эти сигнальные молекулы координируют ответ растения на засуху, избыточную соленость или освещение, а также на другие невзгоды окружающей среды. И если наши простагландины – это лишь медиаторы воспаления, то их растительные химические аналоги жасмонаты – настоящие гормоны стресса!



По сути, оксипилены переключают растение с режима роста на режим защиты. В частности, именно они ингибируют фотосинтез и деление клеток, «притормаживая» все жизненные процессы растения в начале листопада перед долгой зимой (Савченко, Застрижная, 2014).

Оксипилены решают еще одну проблему растений, связанную с отсутствием у них вербальной и невербальной коммуникации. Животные используют звуки, движения и слова (в случае человека), чтобы общаться с сородичами, но растения так не умеют. И решают они эту проблему опять же с помощью «химии».

«Плач» растений знаком всем, кто чувствовал сладкий запах свежескошенной травы – так пахнут те самые ароматные летучие оксипилены, альдегиды и спирты, образующиеся из жирных кислот при повреждении клеток. И на нападение растительоядных животных они реагируют аналогичным образом.

Растения «плачут» не зря. Так, один из летучих жасмонатов – *метилловый эфир жасмоновой кислоты* – способен передаваться по воздуху от растения к растению и заблаговременно инициировать защитные реакции «соседей» (Jang *et al.*, 2014). Кроме того, подобным образом они могут позвать на помощь другие виды, к примеру *наездников* – мелких паразитических насекомых, естественных врагов личинок, поедающих листья (Хелдт, 2011).

Коммуникацией функции оксипиленов растений не ограничиваются: некоторые из них сами являются антимикробными агентами и способны уничтожить бактерии и грибы. Но все-таки именно коммуникационная функция представляется особенно важной, учитывая обстоятельства, в которые растения исходно поставлены эволюцией. С этих позиций оксипиленовая сигнализация растений и животных кажется очень похожей: как животные, так и растительные клетки с помощью этих сигнальных молекул «кричат» своим соседям: «Помогите, меня едят!»

Среди диатомовых водорослей, отличающихся панцирем из кремнезема, есть как одноклеточные, так и колониальные формы. Вверху – колониальные диатомовые водоросли канадской Арктики. Фото М. Полен

Растительные оксипилены не только обеспечивают химический «иммунный ответ» на повреждение, но и служат «гормонами стресса», регулируя жизненные процессы в организме растения. Они также используются для коммуникации не только между клетками, как у животных, но и между особями



## Водоросли и грибы: «Ты мне нравишься!», но «Не толкайся!»

Здесь мы вступаем на не слишком твердую почву: оксипирины и их роль в других группах организмов изучены не слишком хорошо. К примеру, наши знания на этот счет в отношении одноклеточных *красных*, *бурых* и *диатомовых водорослей* довольно фрагментарны.

Установлено, что водоросли также «плачут» оксипинами в ответ на инфекцию, стресс или повреждение и используют их для иммунной защиты. Но если для растений и животных составлены подробные схемы биосинтеза этих биологически активных веществ, то про водоросли мы знаем лишь только, что у них есть липоксигеназа(-ы) с той или иной субстратной специфичностью (Andreou, Brodhun, Feussner, 2009).

Так, мы пока можем лишь догадываться о том, по какому пути у бурых и диатомовых водорослей идет биосинтез *феромонов*, сигнальных веществ, благодаря которым мужские и женские половые клетки находят друг друга – примечательный факт химической коммуникации у одноклеточных организмов. По структуре эти молекулы представляют собой разветвленные или циклические углеводороды, и на сегодня есть убедительные доказательства, что формируются они из оксипиринов (примерно так же, как летучие альдегиды и спирты у растений) (Rui, Boland, 2010).

Что касается такого царства многоклеточной жизни, как *грибы*, то биосинтез оксипиринов у них очень сложен и до конца не ясен даже специалистам.



Плесневый гриб аспергилл желтый (*Aspergillus flavus*) – известный патоген многих сельскохозяйственных культур. Растет в виде мицелия, который в неблагоприятных условиях может образовывать склероции (сплетения гиф в виде шара). Размножается конидиями – спорами бесполого размножения (слева). Фото Scot Nelson/ Public Domain.

Справа – колония гриба на агаре.  
© CC BY 2.0/JIRCAS Library

Известно, что ферменты липоксигеназы у грибов есть. Правда, некоторые из них вместо «обычного» железа содержат марганец, но биохимический механизм их действия от этого заметно не меняется (Brodhun, Feussner, 2011). И так же, как и растения, грибы синтезируют летучие оксипирины.

Но у этих удивительных организмов, обладающих признаками как растений, так и животных, есть и гомологи наших циклооксигеназ. Однако их задача у грибов вовсе не синтез простагландинов. Эти ферменты у них либо занимаются той же работой, что липоксигеназы (превращают в гидропероксиды жирные кислоты), либо «врезают» в молекулу последних сразу две гидроксильные группы (так работают *диолсинтазы*).

Оксипирины грибов выполняют важную функцию: обеспечивают им «чувство кворума» («чувство локтя»), что позволяет грибам менять свою морфологию в зависимости от плотности популяции.

Грибы не «плачут» оксипинами – с их помощью они говорят соседям: «Не толкайся!» или «Не мешай!» В ответ сосед может «переключиться» и сменить форму

своего тела, состоящего из переплетения нитей-гиф, на компактную или вообще на одноклеточную, как у дрожжей. Именно так поступает гриб *Ceratocystis ulmi*, возбудитель голландской болезни ильмовых пород (Brodhun, Feussner, 2011). А гриб *Aspergillus flavus* под их действием может поменять стратегию бесполого размножения, перейдя из режима образования покоящейся стадии (склероция) в режим формирования спор (конидий) (Horowitz Brown *et al.*, 2008).

И за все эти метаморфозы отвечают оксипирины, образуящиеся по липоксигеназному пути. А дальние «родственники» наших циклооксигеназ участвуют в синтезе оксипиринов, регулирующих переключение между половым и бесполом размножением (Brodhun, Feussner, 2011).

## Простейшие и бактерии: вопросов больше, чем ответов

Представители всех описанных выше царств, к которым принадлежат высшие эукариотические (т. е. имеющие оформленное клеточное ядро) организмы, используют оксипирины для межклеточной сигнализации. Вне зависимости от того, что хочет «сказать» клетка, с их помощью она посылает какой-то важный сигнал другой клетке. Другими словами, главная и общая функция оксипиринов – служить своего рода биохимическим «эсперанто».

Это могло бы быть примером впечатляющей эволюционной консервативности, однако мы слишком мало знаем о функциях ферментов, участвующих в синтезе этих биологически активных веществ за пределами



Агрегация одноклеточных амёб слизевика *D. discoideum* в многоклеточную структуру. Изображение Bruno in Columbus/Public Domain

растений, животных, грибов и водорослей. У самого эволюционного «корня» этих больших групп лежит пропасть незнания. Это удручает, ведь, по словам одного из основателей синтетической теории эволюции Ф. Г. Добжанского, «ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции».

Мы же в этом смысле знаем очень мало не только о бактериях – прокариотических организмах, но даже о простейших, которые являются одноклеточными или колониальными эукариотами, неспособными к фотосинтезу, как водоросли.





**Клеточный слизевик *Dictyostelium discoideum* относится к миксомицетам, одноклеточным эукариотическим организмам, которые умеют формировать многоклеточные структуры. Большую часть жизни они существуют в виде одиночных почвенных амёб. Однако при недостатке пищи (бактерий) несколько случайно оказавшихся рядом амёб «склеиваются» и служат центром, вокруг которого агрегируются другие голодные амёбы. В результате образуется агрегат из нескольких десятков тысяч клеток, который способен направленно ползать, как единый многоклеточный организм. Клетки «слизняка» начинают дифференцироваться и в конечном счете формируют разные части плодового тела, в зрелом виде очень похожего на шляпочный гриб. Жизненный цикл этого псевдомногоклеточного организма завершается рассеиванием спор, прорастающих в новые амёбы. У слизевиков с «выключенной» липоксигеназой формирования плодового тела не происходит**

Зрелые плодовые тела  
слизевика *D. discoideum*.  
© CC BY-SA 4.0 /Usman Bashir



Формирование плодовых тел многоклеточного слизевика *D. discoideum*.  
© CC BY-SA 4.0 /Usman Bashir

Публикаций о липоксигеназе у простейших нет. Исключение – запись в базе данных, касающаяся слизевика *Dictyostelium discoideum* (*Phenotype and Strain Details for lipA-//dictyBase. Electronic resource*). Сытый диктиостелиум представляет собой обычную одиночную почвенную амёбу. Но при голодании слизевика сбиваются вместе, образуя многоклеточный агрегат, перемещающийся как единое целое, а затем и плодовое тело, напоминающее гриб. И при наличии мутации в гене липоксигеназы формирование такого плодового тела нарушается.

Что касается бактерий, то биохимия липоксигеназ описана для нескольких видов *циано-* и *миксобактерий*. Эти ферменты также превращают жирные кислоты в гидропероксиды, которые затем конвертируются в гидроксиды. Но для бактерий, как и для водорослей, сделать подробную схему биосинтеза оксипипинов пока невозможно.

Нужно отметить, что липоксигеназы удобны своей впечатляющей консервативностью: почти у всех живых организмов это семейство ферментов выполняет одни и те же функции. Более того, в основе всех этих ферментных белков лежит консервативный участок (*домен*), который легко распознается при анализе аминокислотной последовательности специальными программами. Поэтому оценить распространенность этих ферментов можно, просто «просканировав» имеющиеся базы данных средствами биоинформатики.

С помощью такого анализа удалось обнаружить гены, кодирующие потенциальные липоксигеназы, в 0,5% «расшифрованных» на сегодняшний день геномов бактерий. У *архей* – древнейших одноклеточных организмов, не имеющих ядра и мембранных структур, которых не так давно выделили из бактерий в отдельное надцарство, – этот метод не выявил наличия липоксигеназ (Horn *et al.*, 2015; Куракин, Самоукина, Потапова, 2020).

Полученные результаты говорят о том, что большинство бактерий спокойно обходится без липоксигеназы, хотя сотни из них этот фермент все же имеют. И это почти тот же фермент, что производит лейкотриены



Ферменты липоксигеназы, участвующие в синтезе оксипинов, обнаружены у некоторых бактерий, однако об их функции известно мало. Исключение – синегнойная палочка, которая использует этот фермент для активации синтеза противовоспалительных оксипинов в зараженных клетках. Возможно, таким «трюком» пользуются и другие патогенные бактерии

Бактериальные клетки синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) со множественной лекарственной устойчивостью.  
Illustrator Jennifer Oosthuizen/CDC/Public Domain

в нашем организме и жасмонаты в организме герани на окне. Но вот сведения о его функции у бактерий крайне скудны.

В далеком 2007 г. немецкие исследователи попытались ранить цианобактерию *Nostoc punctiforme* ультразвуком так же, как ранее другие научные группы – диатомовые водоросли. Оказалось, что при этом носток, как и диатомеи, «плачет» оксипинами – продуктами работы липоксигеназ (Lang, Feussner, 2007). К сожалению, в этом исследовании не была изучена реакция других бактериальных клеток на выделение этих молекул и их возможная биологическая роль.

А вот у почвенной бактерии *Mycobacterium xanthus*, напротив, только этот ответ и был изучен: добавление к культуре бактерии ее собственного оксипина усиливало подвижность клеток (An, Oh, 2018). Но осталось непонятным, что означает такое поведение в реальных условиях.

На этом фоне прорывом выглядит информация о функции липоксигеназы и оксипинов у синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), опасного внутрибольничного патогена. Как выяснилось, она ими пользуется, чтобы искусно обходить иммунный ответ зараженного человека (Morello *et al.*, 2019).

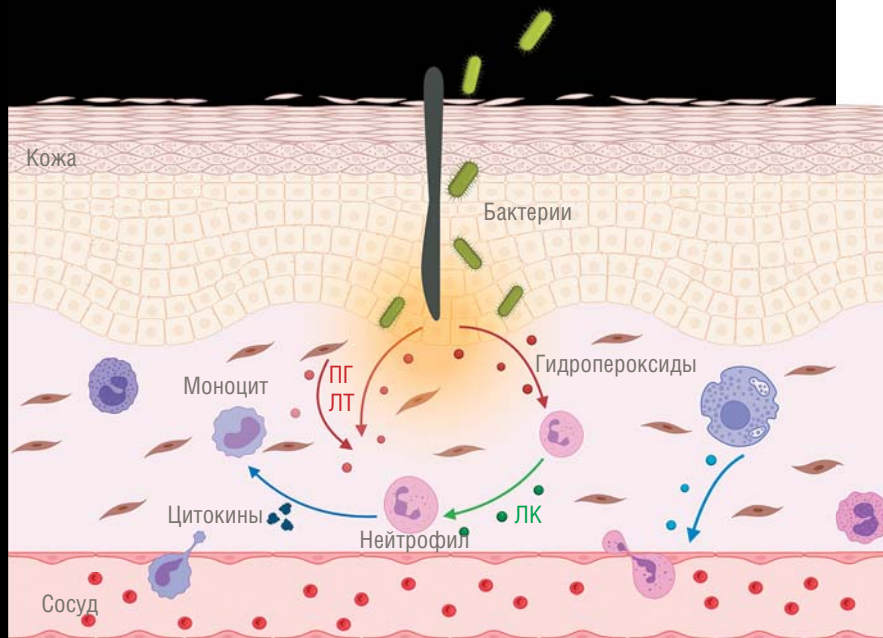
Как это происходит? Вспомним, что у нас есть несколько групп эйкозаноидов, тормозящих воспаление, и среди них липоксины, которые служат

для своевременного завершения реакции на повреждение. И синегнойная палочка применяет свою липоксигеназу, чтобы направить синтез эйкозаноидов хозяина по нужному пути! Для этого она производит вещества-предшественники липоксинов, используя наши липиды – своих у нее нет. Эти молекулы затем захватываются человеческими иммунными клетками-макрофагами, где и происходит дальнейший синтез липоксинов, молекулы которых по мере «готовности» выходят через клеточную мембрану. Другие иммунные клетки в месте проникновения патогена воспринимают их как сигнал «Отбой тревоги!», защита отключается, и бактерия может спокойно делать свое черное дело.

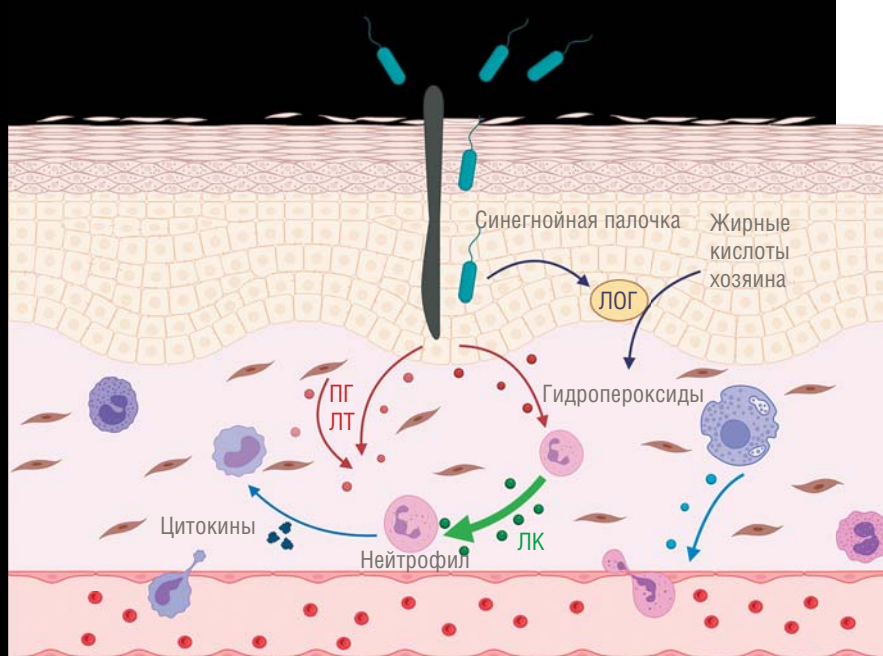
Но все же синегнойная палочка – это лишь одна бактерия из множества «счастливых» обладателей липоксигеназы. И мы вновь возвращаемся к вопросу: зачем бактериальному миру липоксигеназы, вернее – оксипины, которые с их помощью синтезируются?

## Слово за биоинформатикой

Чтобы разобраться в том, для чего организмам оксипины и как они научились их производить, мы обратились к методам биоинформатики. Главным объектом послужила липоксигеназа – самый консервативный фермент биосинтеза оксипинов, как уже упоминалось. Мы «просканировали» белковые последовательности бактерий и простейших, имеющиеся в базах данных, чтобы найти среди них липоксигеназы. А затем стали искать связи между наличием этого



При внедрении инфекционного агента обычно развивается воспалительный процесс, при этом действие оксипилинов, стимулирующих воспаление (простагландины, ПГ; лейкотриены, ЛТ), отчасти уравнивается действием их противовоспалительных «коллег» (липоксины, ЛК). Последние тормозят активность лейкоцитов и не дают воспалению стать неконтролируемым (*вверху*). В случае синегнойной палочки сценарий меняется. Бактерия выделяет собственную липоксигеназу (ЛОГ), повышающую в ткани хозяина уровень гидропероксидов жирных кислот – предшественников липоксинов, что приводит к избыточному синтезу этих веществ. В результате воспаление подавляется, что облегчает бактериальную инвазию.  
Создано с помощью BioRender.com



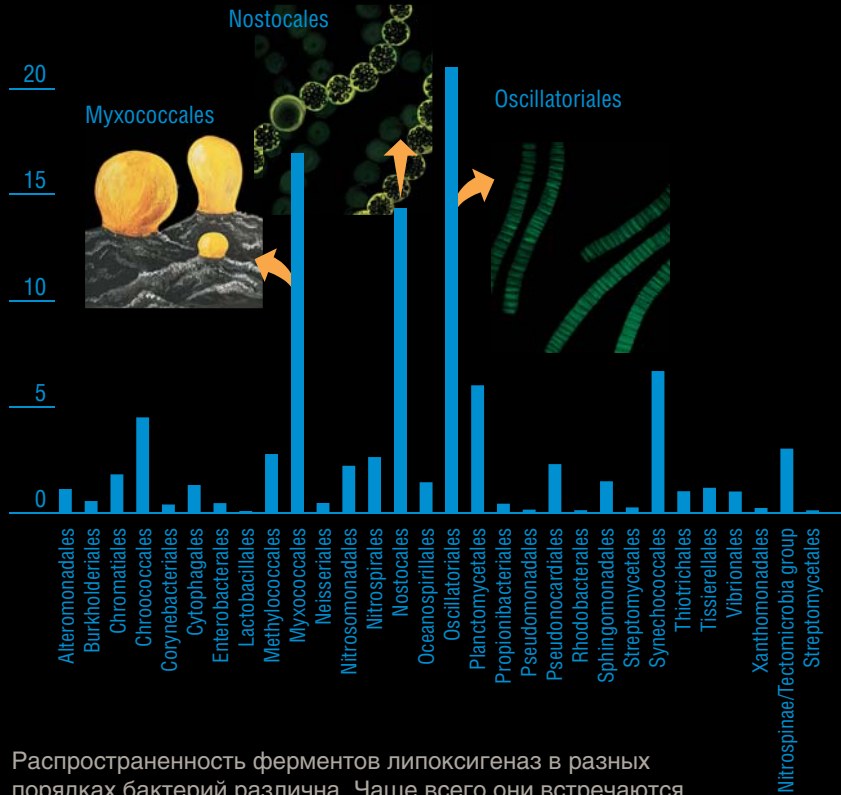
фермента и какими-нибудь особенностями его обладателя (Куракин, Самоукина, Потапова, 2020).

Начали с простой статистики: подсчитали встречаемость липоксигеназ в разных таксономических группах и уже на этом этапе как среди бактерий, так и среди простейших выявились таксоны-лидеры.

Среди бактерий особенно отличились *миксобактерии* (*Mycobacteriales*), а также *ностоковые* (*Nostocales*) и *осцилляториевые* (*Oscillatoriales*) из отдела цианобактерий. Среди простейших – *миксомицеты*, или *слизевики* (*Mycetozoa*), и *оомицеты* (*Oomycota*). Все эти таксоны объединяет одна важная черта – многоклеточность. Нет, здесь нет ошибки – многоклеточные бактерии и простейшие (как упомянутый выше слизевик диктиостелиум) существуют.

Начнем с цианобактерий. Под микроскопом многие из них выглядят как ниточка, да и по физиологии они напоминают нитчатые *зеленые водоросли*. Все клетки в нити соединены в подобие единого организма, причем между клетками имеются специальные контакты-мостики, через которые они обмениваются метаболитами. А клетки колоний ностоковых даже могут дифференцироваться в разные типы: вегетативные, формирующие саму «нитку», и *гетероцисты*, способные фиксировать азот.

Миксобактерии и миксомицеты, несмотря на принадлежность к разным доменам, в некотором роде коллеги: у них сходный тип многоклеточности и похожая экология. Живут они в лесной подстилке, в почве, на разлагающейся листве и древесине, а питаются другими бактериями. При недостатке пищи миксобактерии сбиваются в «рой» для коллективной охоты, а когда становится совсем голодно, собираются в единый многоклеточный организм, формируя плодовые тела. Примерно то же самое способны делать и одноклеточные слизевики.



Распространенность ферментов липоксигеназ в разных порядках бактерий различна. Чаще всего они встречаются среди цианобактерий, принадлежащих к ностоковым (*Nostocales*), миксобактериям (*Mucococcales*) и осцилляториевым (*Oscillatoriales*), для которых характерна примитивная многоклеточность. То же самое верно для простейших: липоксигеназы чаще встречаются среди слизевиков-миксомицетов (*Mucomyces*) и мицелиальных оомицетов (*Oomycetes*), способных образовывать многоклеточные агрегаты. Рис. А. Самоукиной

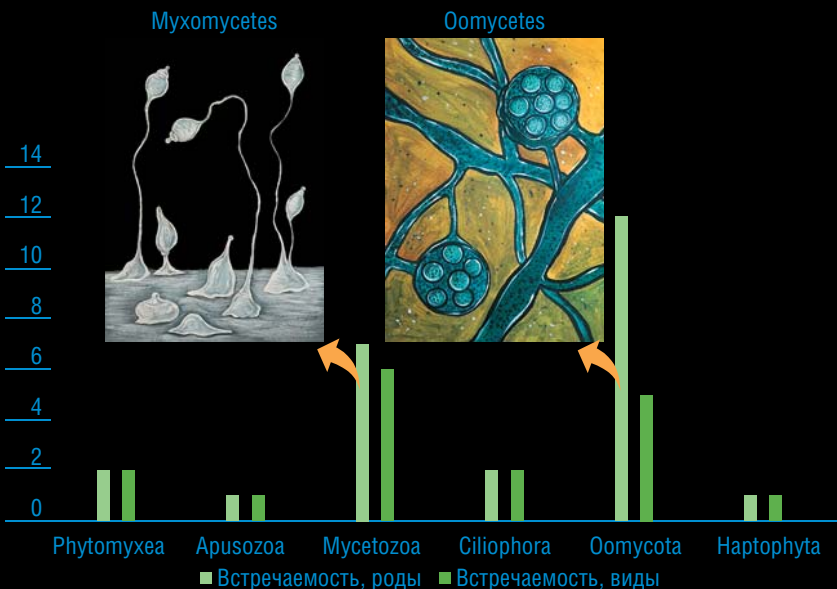
А вот оомицеты своей жизненной формой полностью копируют... грибы. Эти псевдогрибы даже формируют мицелий из нитей, хотя с точки зрения биохимии и филогенетики они ближе к некоторым водорослям.

Таким образом, лидерами по встречаемости липоксигеназ оказались таксоны, на которых эволюция «экспериментировала» в создании многоклеточности, пусть и примитивной.

Новые свидетельства в пользу этой гипотезы дал филогенетический анализ, суть которого состоит в реконструкции эволюции белков (или нуклеиновых кислот) на основе их последовательностей. Такие филогенетические модели обычно имеют вид дерева, мы же предпочли строить их в виде сети. Причина в том, что у нас были основания предполагать, что гены липоксигеназ между бактериями распространяются не вертикально (от общего предка к потомкам), а горизонтально – между разными видами.

И предчувствия нас не обманули: оказалось, что бактерии передавали друг другу липоксигеназы в основном именно с помощью *горизонтального переноса*. Это стало понятно уже по тому факту, что эволюционно отдаленные группы попали в одни филогенетические кластеры. А учитывая относительную низкую распространенность многоклеточности в бактериальном мире, можно утверждать, что это не случайное совпадение.

Дополнительный анализ показал, что липоксигеназы, скорее всего, сначала появились у цианобактерий. Эти организмы первыми на Земле научились формировать многоклеточные структуры. Скорее всего, они стали делать это уже во времена так называемой *кислородной катастрофы* – появления в атмосфере свободного кислорода около 2,5 млрд лет назад. От цианобактерий гены липоксигеназ



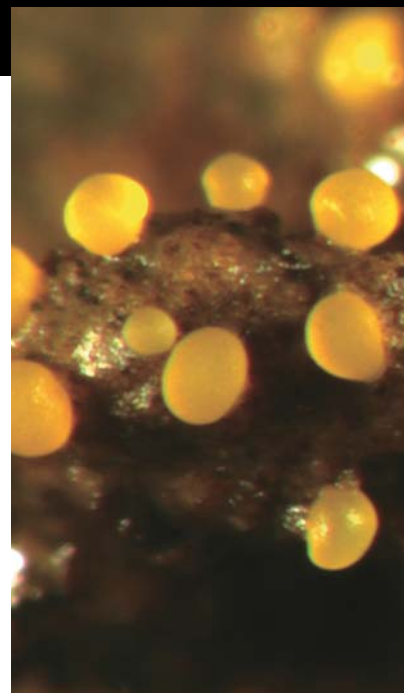


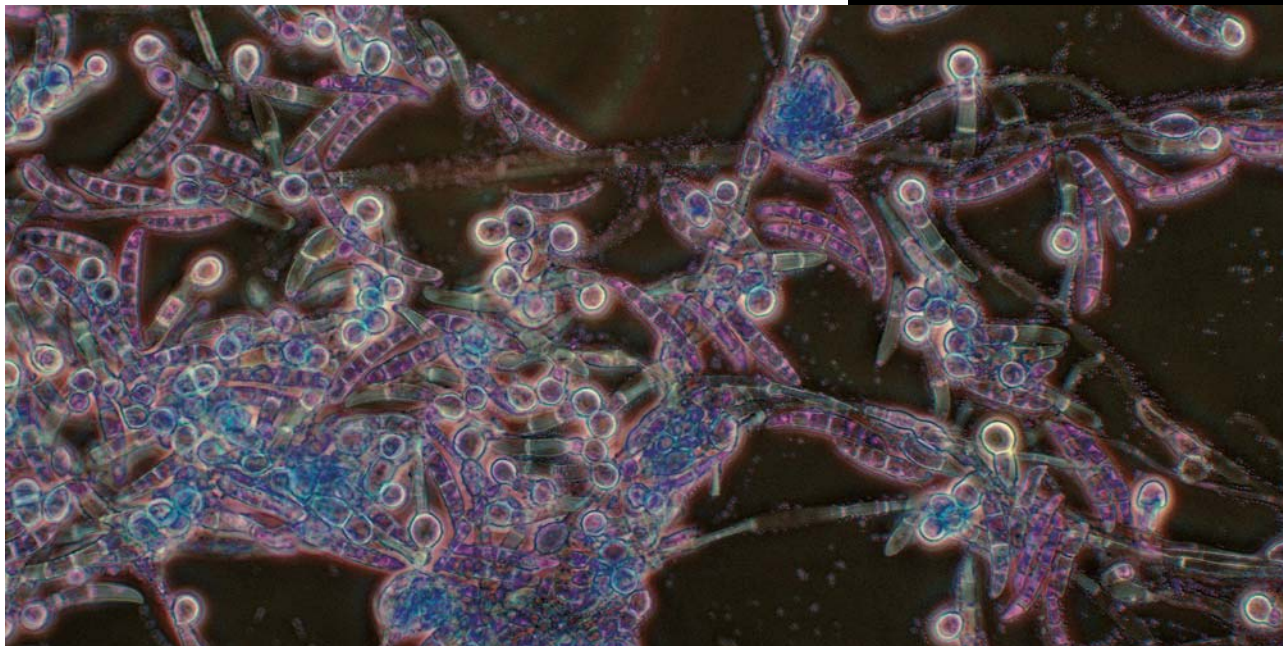
Эти желёные шарики (или, как их еще называют, «кобыльи яйца») на берегу пруда представляют собой колонии бактерии *Nostoc pruniforme* – одного из многих представителей многоклеточных цианобактерий из порядка ностоковых.  
© CC BY-SA 3.0/Christian Fischer

Миксобактерия *Myxococcus xanthus* формирует грибоподобные плодовые тела путем агрегации отдельных клеток, как это делают диктиостелиевые слизевики.  
Внизу слева – колония голодных бактерий, образующая плодовые тела; справа – плодовое тело со спорами, состоящее примерно из 100 тыс. отдельных клеток.  
© GFDL/Trance Gemini;  
© CC BY-SA 4.0/Michiel Vos

неоднократно заимствовала другая группа многоклеточных бактерий – миксобактерии.

Чтобы реконструировать эволюцию липоксигеназ у эукариот, мы учли статистическую значимость каждой ветки, молекулярную эволюцию соответствующих таксонов и другие факторы. Собрав все данные воедино, мы выделили на филогенетическом древе предположительные события обретения липоксигеназ разными группами многоклеточных эукариотов. И таких событий оказалось несколько! Все они были независимы друг от друга и, что самое главное, эволюционно связаны с моментами появления многоклеточности.





## Бактерии: гении и злодеи

Дополнительный статистический и эволюционный анализ дал нам и неожиданные результаты. Похоже, что не одна синегнойная палочка использует липоксигеназу для вторжения в организм человека. Таких бактерий может быть много, что значительно увеличивает масштаб проблемы.

Среди видов, которые попали в нашу выборку, многие не обладают многоклеточностью ни в каком виде. Когда эти бактерии распределили по группам на основе их экологических особенностей, то среди них обнаружилось много симбиотических и патогенных микроорганизмов для человека.

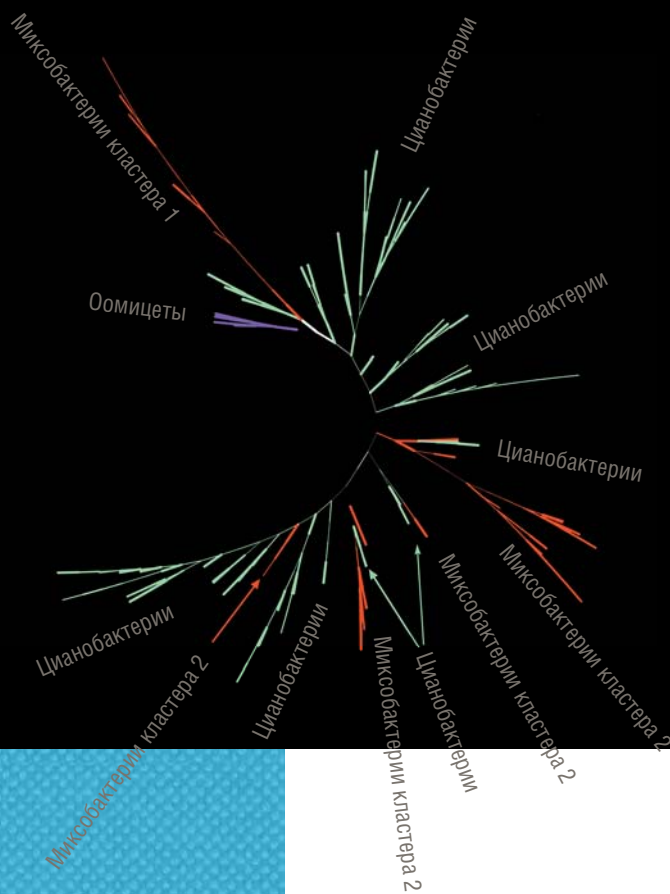
В группу патогенов вместе с синегнойной палочкой попало много ее «коллег», мало опасных для здоровых, но очень опасных для людей с ослабленной иммунной системой или сопутствующими заболеваниями. Почти все представители этой группы чаще всего являются возбудителями внутрибольничных инфекций и вызывают у больных сходные поражения: сепсис, хирургическую инфекцию кожи и подкожной клетчатки, болезни легких.

Еще одна характерная черта бактерий этой группы – легкая смена хозяев, даже если они относятся к разным царствам. К примеру, та же синегнойная палочка способна поражать не только человека, но и растения. Она в этом не одинока: так делают, к примеру, бактерии *Burkholderia gladioli* и *Pantoea ananas*. Сами их названия говорят о том, какие растения предпочитают поражать эти виды, известные как опасные внутрибольничные патогены.

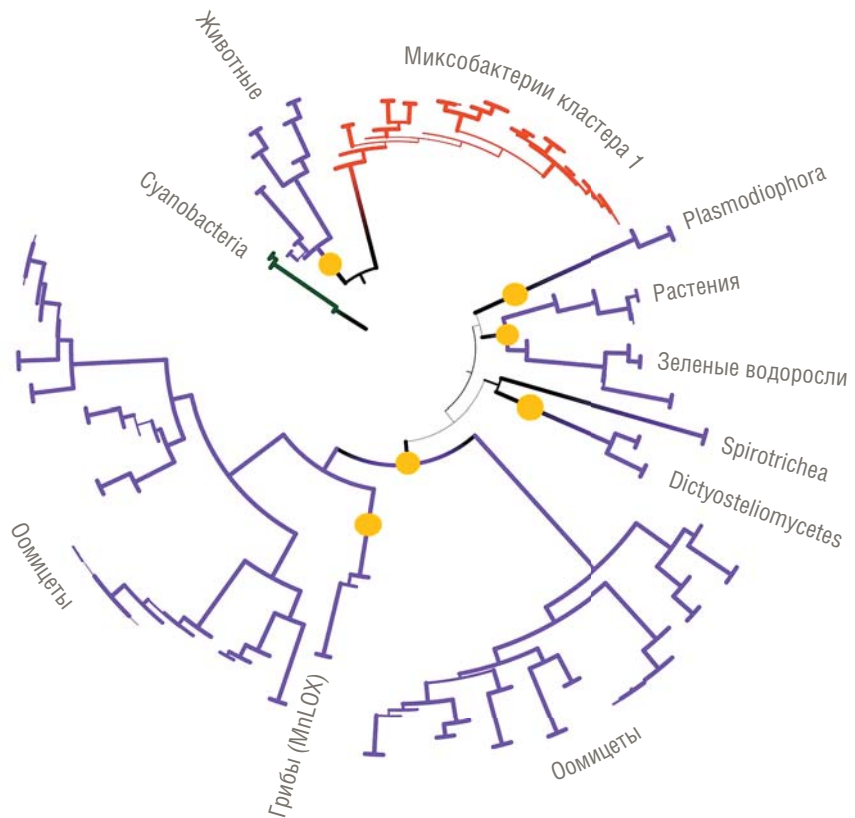
Судя по нашим данным, липоксигеназы всех патогенов и симбионтов при анализе кластеризуются вместе. И это, вероятно, неслучайно. Скорее всего, все эти бактерии используют стратегию синегнойной палочки: синтезируют оксилепины, с помощью которых «обманывают» иммунную систему хозяина.

Представитель оомицетов – паразитический вид *Pythium insidiosum*. Этот грибоподобный почвенный организм является важным патогеном животных и может переноситься грибным комариком. © CC BY-SA 3.0/ Doc. RNDr. Josef Reischig, CSc.

С помощью биоинформатического подхода при анализе распространенности ферментов липоксигеназ среди бактерий и некоторых эукариот удалось выявить две эволюционные «ассоциации» наличия этих ферментов: с многоклеточностью и патогенностью/симбиозом (Куракин, Самоукина, Потапова, 2020)



«Прицельное» филогенетическое дерево для ферментов липоксигеназ цианобактерий (зеленым цветом) и миксобактерий (красным цветом). Толщина ветвей соответствует величине их статистической значимости. На дереве можно увидеть, что красные ветви расположены среди зеленых. Это означает, что миксобактерии заимствовали свои липоксигеназы у цианобактерий, а не наоборот. Оомицеты использованы с технической целью как внешняя группа. По (Куракин, Самоукина, Потапова, 2020)



На «прицельном» филогенетическом дереве, построенном для липоксигеназ эукариот, отмечены (желтыми кружками) предполагаемые события независимого обретения этих ферментов многоклеточными организмами. Эти события по времени примерно совпадают с появлением у этих организмов многоклеточности. По (Куракин, Самоукина, Потапова, 2020, с изменениями)



При анализе распределения обладателей липоксигеназ среди одноклеточных бактерий по экологическим группам выяснилось, что в их числе много симбиотических и патогенных представителей. Причем эти бактерии способны поражать широкий спектр живых организмов

Такая роль этих сигнальных молекул также является разновидностью коммуникации – еще одной гранью биохимического «эсперанто». Причем эволюционно она, вероятно, вторична. Сначала бактерии изобрели липоксигеназу для поддержания оксипипиновой коммуникации между клетками, и этот «язык» прижился у ряда бактерий и у многих эукариот. И лишь впоследствии небольшая группа бактерий научилась использовать его для обмана, щедро поделившись с другими «злодеями».

В итоге нашего биоинформатического исследования вырисовывается следующая картина. Липоксигеназы – основные ферменты пути синтеза сигнальных молекул оксипипинов – были, скорее всего, «изобретены» цианобактериями. Их позаимствовали другие многоклеточные бактерии – миксобактерии. Отдельные группы эукариот также переняли липоксигеназы (от кого именно, пока неизвестно) в те периоды своей истории, когда у них возникла многоклеточность, хотя бы и примитивная. Последняя закономерность прослеживается во всем живом мире. Она объясняет, почему липоксигеназы есть только у 0,5% бактерий, тогда как у многоклеточных растений и животных их встречаемость гораздо выше.

Но здесь возникает другой вопрос: если липоксигеназы эволюционно сопутствовали обретению многоклеточности, то какую роль они в этом сыграли? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет. Найденная связь лишь подтверждает гипотезу, что бактерии используют липоксигеназу для синтеза оксипипинов так же, как это делают растения и животные, и что именно они были авторами этой идеи. Но вот насколько такая коммуникация критична для возникновения многоклеточности? Этот вопрос весьма интригующий – вдруг ключ к сложности современного живого мира лежит именно здесь?

Изучение эволюции оксипипиновой сигнализации и самих липоксигеназ открывает и новые возможности использования последних в качестве генетического маркера опасных штаммов бактерий либо мишени для преодоления устойчивости к антибиотикам. И в этих выводах мы не одиноки.

Так, в 2019 г. группа под руководством Х. Кампоса-Гомеса из американской компании *Southern Research* экспериментально охарактеризовала еще одну оксипипиновую коммуникационную систему у синегнойной палочки, в которой участвует фермент диолсинтаза, не родственной липоксигеназе (Martínez, Cosnahan, Wu *et al.*, 2019). То, что бактериальным патогенам необходимо «чувство кворума» при внедрении в организм человека, было известно и ранее, но обычно оно ассоциировалось с другими химическими соединениями. Теперь известно, что в этой форме бактериальной коммуникации задействованы и оксипипины, а воздействие на них может стать принципом действия новых антибиотиков.

Позже в журнале *Infection Control Today* вышла заметка с обнадеживающим названием: «Новый язык бактериальной сигнализации указывает путь к лечению инфекций» (2019). В ней Кампос-Гомес заявил: «Мы пытаемся разработать новое поколение

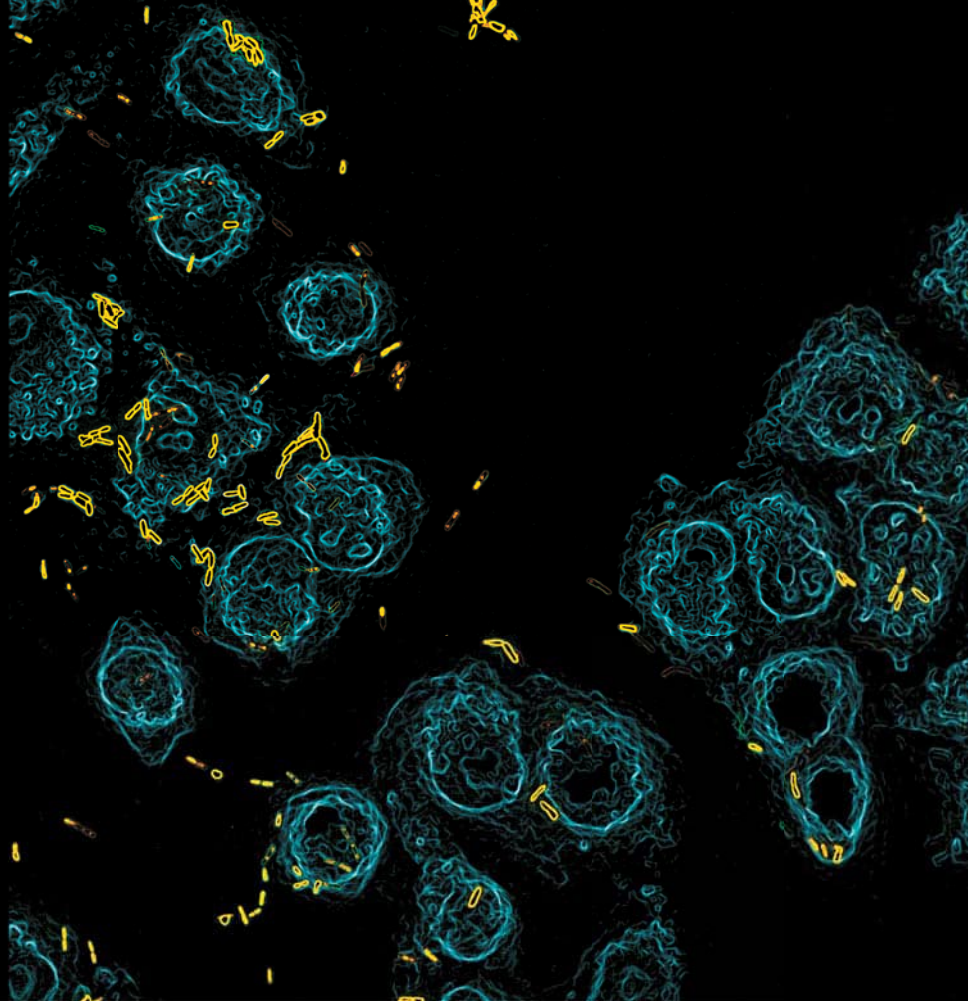


Патогенные бактерии *Pseudomonas aeruginosa* активируют свою программу вирулентности уже через 20 с. после контакта с хозяином.

Справа – синегнойная палочка (желтым цветом) колонизирует клеточную культуру эпителиальных клеток легкого.

© CC BY 4.0 /Benoit-Joseph Laventie

Изучение у бактерий оксипиновой сигнализации, которую животные и человек используют для межклеточного «общения», возможно, сможет помочь в разработке стратегий борьбы с бактериальной устойчивостью к антибиотикам



антибиотиков, которые не убивают бактерии напрямую, что снижает их шансы на выработку резистентности. Мы хотим разоружить бактерии, а иммунная система сама разберется с ними». И это заявление удивительно перекликается с нашим обзором в *Laboratory News* под заголовком: «Липоксигеназы микроорганизмов: следующая мишень для борьбы с антибиотикорезистентностью?» (Kurakin, Samoukina, Potapova, 2020).

Мы надеемся, что результаты изучения эволюции оксипиновой сигнализации, в ходе которой была сделана такая случайная находка, как ассоциация с бактериальной патогенностью, привлекут внимание наших научных и медицинских коллег к липоксигеназам, и эта работа станет примером фундаментального исследования, неожиданно давшего практический выход.

#### Литература

Куракин Г. Ф., Самоукина А. М., Потапова Н. А. Липоксигеназы бактерий и простейших могут участвовать в межклеточной сигнализации и подавлении иммунного ответа // *Биохимия*. 2020. Т. 85. № 9. С. 1256–1273.

Савченко Т. В., Застрижная О. М., Климов В. В. Оксипины и устойчивость растений к абиотическим стрессам // *Биохимия*. 2014. Т. 79. № 4. С. 458–475.

Хелдт Г.-В. *Биохимия растений*. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. 472 с.

Andreou A., Brodhun F., Feussner I. Biosynthesis of oxylipins in non-mammals // *Prog. Lipid Res.* 2009. V. 48. N. 3/4. P. 148–170.

Brodhun F., Feussner I. Oxylipins in fungi // *FEBSJ*. 2011. V. 278. N. 7. P. 1047–1063.

Freeman B. C., Beattie G. A. An overview of plant defenses against pathogens and herbivores // *Plant Health Instructor*. 2008.

Horn T., Adel S., Schumann R. et al. Evolutionary aspects of lipoxygenases and genetic diversity of human leukotriene signaling // *Prog. Lipid Res.* 2015. V. 57. P. 13–39.

Morello E., Perez-Berezo T., Boisseau C. et al. *Pseudomonas aeruginosa* lipoxygenase LoxA contributes to lung infection by altering the host immune lipid signaling // *Frontiers Microbiol.* 2019. V. 10. P. 1826.

<https://www.infectioncontrolday.com/view/new-bacterial-signaling-language-offers-pathway-treat-infections>

<https://www.labnews.co.uk/article/2031213/microbial-lipoxygenases-a-next-target-against-antibiotic-resistance>

Публикация на основе статьи в сетевом издании «Биомолекула», опубликованной в рамках конкурса «БиоМолТекст-2020/2021»

# Потрясение Европы



Руины церкви Святого Николая в Лиссабоне. Гравюра на меди Ж.-Ф. Ле Баса, 1757 г. Городской музей Лиссабона. Public Domain/ NISEE-PEER Library/The Earthquake Engineering Online Archive – Jan Kozak Collection (KZ90)

**Ключевые слова:** землетрясение, сейсмическая опасность, цунами, Лиссабон, Португалия.

**Key words:** earthquake, seismic hazard, tsunami, Lisbon, Portugal



*Великое Лиссабонское землетрясение случилось праздничным утром 1 ноября 1755 г. – в День Всех Святых. Оно не только разрушило столицу Португалии, ввергнув в панический ужас оставшихся в живых жителей, но и потрясло умы всей просвещенной Европы, поставив вопрос о «благости Бога» и роли Провидения в мироустройстве и делах человеческих. Это сильнейшее землетрясение в Европе, вызвавшее единственное известное нам трансокеанское цунами в Атлантике, повлияло на становление сейсмологии – одного из важнейших разделов современной геофизической науки*

ГУСЯКОВ Вячеслав Константинович – доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией математического моделирования цунами Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (Новосибирск). Председатель Комиссии по цунами Международного геодезического и геофизического союза (1995–2003), заместитель председателя Комиссии по геориску МГГС, участник многих научных экспедиций в России и за рубежом. Автор и соавтор более 200 научных работ по проблеме цунами и других природных катастроф

© В.К. Гусьяков, 2021

Теплое и солнечное утро субботы 1 ноября 1755 г. – День Всех Святых, один из главных католических праздников. Жаркого летнего зноя уже нет, с моря дует приятный утренний бриз. Все церкви столицы Португалии заполнены горожанами, которые пришли на утреннюю мессу. Королевская семья во дворце готовится к приему послов, прелатов и министров и торжественной мессе в соборе Сан-Роке, богато украшенном по случаю праздника. Городские улицы полны нарядных людей, направляющихся в церкви, на главные торговые площади или просто прогуливающих по набережной.

Лиссабонская гавань наполнена судами из портов всего мира, склады и пакгаузы прилегающего к ней Нижнего города забиты самыми разнообразными товарами, привезенными со всех четырех континентов. За два месяца до этого из Рио-де-Жанейро вернулась целая флотилия из 28 судов, доставившая в метрополию почти 2,5 тонны добытого на бразильских приисках золота в песке и самородках – на сумму более 8 млн реалов!



Суда также доставили большой груз сахара, тропических специй, слоновой кости, черного и красного дерева, китового уса – товаров, за которые была готова щедро платить вся остальная Европа.

Подходит к концу 1755 г. – один из самых успешных в череде лет процветающего государства. Располагаясь на узкой полоске Пиренейского полуострова, эта «золушка Европы», как называл Португалию Стефан Цвейг, с населением, едва превышавшим полтора миллиона человек, сумела с большой выгодой использовать свое географическое положение. Начав с прокладки морского пути вокруг Африки для доставки в Европу индийских драгоценностей и пряностей с Молуккских островов, она уже к середине XVI в. стала великой морской державой, первооткрывателем всего восточного полушария. Превратив свою столицу во входные ворота для товаров со всего мира, Португалия стала главной таможней Европы и на равных разговаривала с такими европейскими грандами, как Италия, Франция, Германия.

В середине XVIII в. Лиссабон был не только, по сути, главным морским портом Европы, но и четвертым по величине (после Лондона, Парижа и Неаполя) европейским городом с населением около 275 тыс. человек. Этот процветающий и по-настоящему красивый город раскинул свои улицы и кварталы на холмистых склонах правого берега реки Тежу. Среди европейцев была популярной поговорка: *Qui no ha visto Lisboa non ha visto cosa boa* («Кто не видел Лиссабона, тот не видел красоты»).

Выгодное географическое положение Лиссабона играло важнейшую роль в развитии города и всей Португалии. Город разместился в устье Тежу, которое является великолепной и хорошо защищенной гаванью для судов. В этом отношении Лиссабон имел неоспоримые преимущества перед Кадисом – главным испанским портом на Атлантике, гавань которого была значительно менее удобна, ее низкие отлогие берега плохо

защищали от зимних атлантических штормов. Тежу как главная водная артерия Пиренейского полуострова обеспечивала Лиссабону и отличную связь с Толедо, важным экономическим и торговым центром Испании, которая вместе с Португалией делила в XVI–XVII вв. контроль над всем остальным миром.

Но ни богатство, ни защищенная гавань не смогли уберечь блестящую португальскую столицу от стихийного бедствия, которое обрушилось на город праздничным осенним утром 1 ноября 1755 г.

## Репетиция Апокалипсиса

Социальные потрясения, например эпидемии, войны и экономические кризисы, и даже такие природные бедствия, как бури и наводнения, обычно имеют какие-то признаки надвигающейся катастрофы, пусть слабые и малозаметные. Однако сильное землетрясение всегда внезапно. Начинаясь неожиданно, оно разрывает время для попавших в него людей, городов и даже целых государств на «до» и «после». Так было во времена античности, так есть сейчас, несмотря на все успехи сейсмологии, специальные государственные программы по прогнозу землетрясений и тысячи разнообразных датчиков и приборов, работающих в сейсмически активных областях.

Но в случае Лиссабонского землетрясения все было не совсем так. Уже после пережитого бедствия люди вспоминали необычные природные явления, которые

Панель фрески «История Лиссабона» работы Нуно Сараива на улице Норберто-де-Араужо. Подобные картинки, связанные с трагическими событиями 1755 г., использовались в брошюрах и «веревочных книжках», рассказывавших о землетрясении в Лиссабоне.

© CC BY-SA 4.0/Nuno Saraiva





позднее были расценены как грозные признаки приближения природного катаклизма. Среди них – колебание уровня воды в колодцах, изменение ее вкуса и цвета, смена русла и пересыхание небольших ручьев, появление неприятных сернистых запахов, беспокойство животных... Однако все эти события происходили в разных местах и в разное время, поэтому связать их в единую картину приближающейся природной катастрофы было трудно.

В Лиссабоне землетрясение началось около половины десятого утра по местному времени. Земля содрогнулась, послышался глухой, мощный гул, временами похожий на раскаты грома. Колебания почвы, вначале небольшие, в виде мелкой дрожи, быстро нарастали, в домах начали падать предметы, людям стало трудно держаться на ногах.

В момент начала землетрясения мало кто понимал, как долго оно продлится и насколько сильным окажется. Непосредственно на территории Португалии и вблизи ее границ нет сейсмически активных зон, сильные землетрясения здесь достаточно редки, и повторяются они, согласно историческим данным за последнюю тысячу лет, примерно каждые 52 года (Викулин и др., 2007). Однако за пять предшествующих лет лиссабонцам уже пришлось испытать шесть сейсмических толчков – возможно, это были активные проявления готовящегося сильного землетрясения.

Побережье в столичном районе Кашкайш. Близость хорошо защищенного порта Лиссабона к открытой всем ветрам Атлантике давала Португалии несомненные преимущества, которыми она умело пользовалась в эпоху Великих географических открытий. *Фото автора*

Люди на улицах почувствовали, что земля под ногами как будто ожила, камни брусчатки пришли в движение, на поверхности стали заметны земляные волны. Тем, кто находился на палубах кораблей в Лиссабонской бухте, казалось, что высокие здания в городе начали качаться из стороны в сторону, по словам одного из капитанов, «как пшеничные колосья от легкого ветерка в поле». В стенах зданий стали появляться трещины, из которых вылетали кирпичи и камни. По словам очевидцев, сильный гул хорошо слышался только в первую минуту толчков, потом его перекрыли другие звуки катастрофы: грохот падающих предметов и рушащихся стен, рев и вой ужаса животных, крики о помощи...

Жителям равнин, выросшим с понятием незыблемости «земной тверди», трудно представить себе ощущения человека, под ногами которого эта самая «твердь» внезапно приходит в движение. Это ощущение, главным чувством которого является панический страх, можно сравнить лишь с чувством внезапной

**«Люди с лицами бледней, чем у мертвецов, надеялись только на свои ноги; чтобы спасти свою жизнь, они бежали куда глаза глядят, не разбирая дороги. Некоторые из них выскочили из постелей, прикрыв наготу простыней, ища и не находя, где укрыться. Отчаявшиеся, потерявшие надежду на помощь, многие не видели иного способа облегчить свои страдания, как только броситься в объятия бездны, развернув уста свои, чтобы испить смерть».**

***Из письма очевидца события  
Антониу душ Ремедиуша***

невесомости при попадании самолета в глубокую воздушную яму, когда каждая секунда кажется вечностью. Люди, живущие в сейсмически активных областях и регулярно ощущающие сотрясения почвы, говорят, что даже 30-секундное землетрясение кажется бесконечным. А Лиссабонское землетрясение продолжалось 7 минут (!) с двумя короткими перерывами, не всеми замеченными.

В самом городе сила толчков по современной 12-балльной шкале интенсивности землетрясений достигла 10 баллов. По-видимому, здания начали рушиться со второй минуты. На людей, находящихся внутри, валились потолки, балки, стропила и сами черепичные крыши, а на тех, кто был на улицах, – карнизы, балконы, лепнина, а потом и обломки стен. Над городом начало подниматься огромное облако пыли, затмившее солнце и настолько плотное, что людям становилось трудно дышать.

*Справа вверху – экс-вото (от лат. «по обету») Богоматери Звезды – церковное подношение в благодарность за чудесное спасение ребенка из-под обломков здания во время Лиссабонского землетрясения. Худ. Ж. Г. Строберле. Музей Лиссабона. Public Domain*

*Руины церкви Святого Павла в Лиссабоне. Гравюра на меди Ж.-Ф. Ле Баса. Городской музей Лиссабона. Public Domain/NISEE-PEER Library/The Earthquake Engineering Online Archive – Jan Kozak Collection (KZ723)*

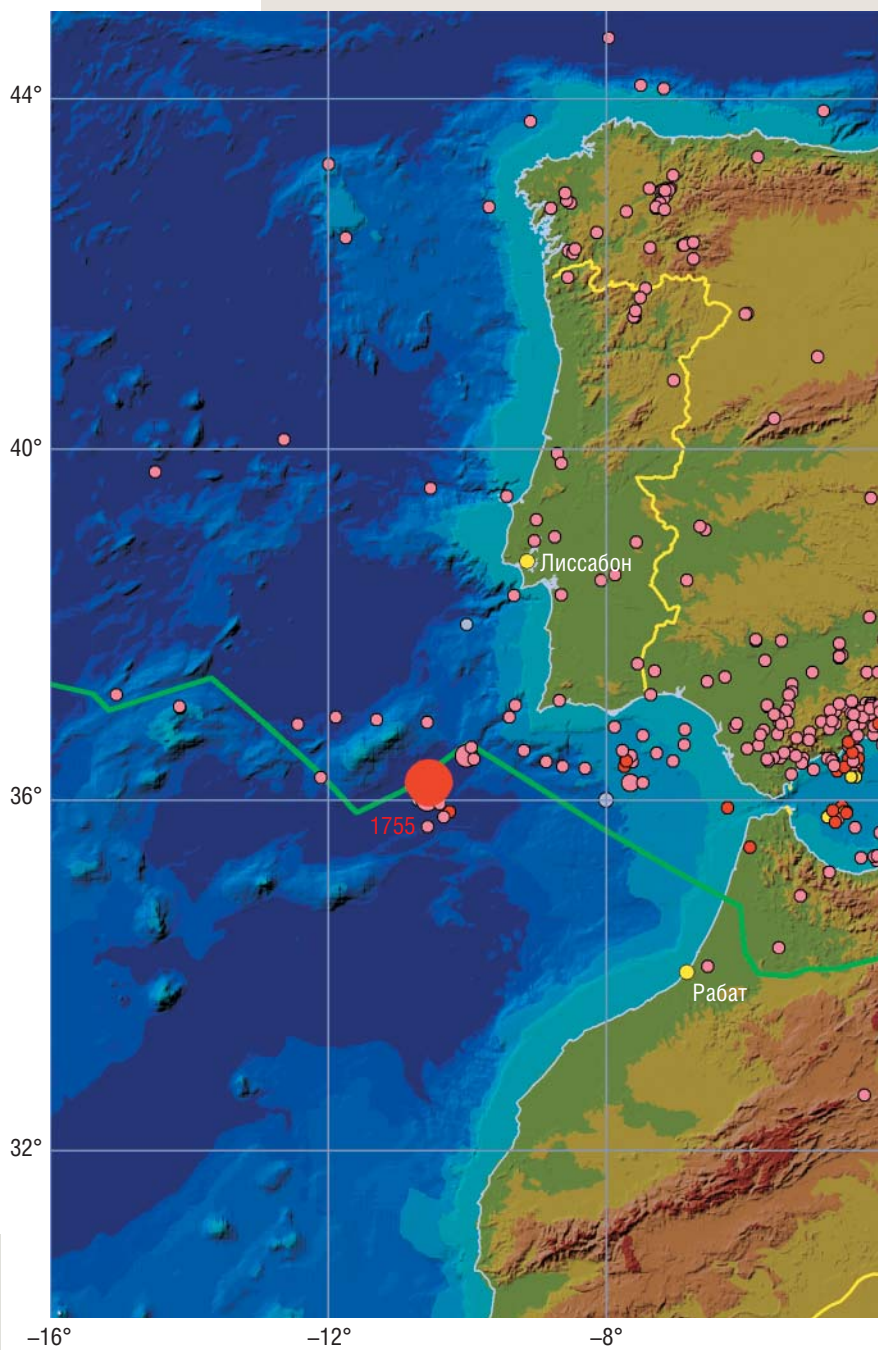


«Простой народ был убежден, что пришел день Страшного Суда: усердствуя в проявлении благочестия, люди не расставались с распятиями и изображениями святых; в перерывах между подземными толчками все: и мужчины, и женщины – принимались петь молитвы и совершать над умирающими религиозные обряды; а когда земля вновь начинала трястись, они падали в отчаянии на колени, крича “Господи, Спаси!” пронзительными голосами».

**Из письма очевидца события англичанина Томаса Чейза**

Великое Лиссабонское землетрясение. Рис. из книги А. Жиберн (*The world's foundations, or Geology for beginners, 1883*). © CC BY-SA 4.0





Очаг Лиссабонского землетрясения 1755 г. располагался в океане примерно в 250 км от ближайшего участка побережья (в районе банки Корриндж), на границе контакта Евразийской и Африканской плит (зеленая линия). Очаги современных землетрясений, зарегистрированных с 1904 г., показаны красными значками.  
© ИВМиМГ СО РАН

Полная внезапность катастрофы, исключившая какую-либо возможность оценки ситуации и подготовки к ней, заставила людей действовать в соответствии с глубоко заложенными в человеческую природу инстинктами и подсознательными рефлексам. По словам Товареша, «именно в этом кроется безжалостная правдивость землетрясения: оно обнажает сущность людей, лишившихся своего контекста, своей культуры».

По иронии судьбы большинство зданий на Руа Формоза (Красивая улица), где располагались публичные дома Лиссабона, почти не пострадали, как и их обитательницы. На фоне тысяч погибших в храмах прихожан этот получивший широкую известность факт очень смутил сторонников благочестия и стал одним из центральных пунктов возникшей во всей просвещенной Европе дискуссии о «жестокости» или «благости» Бога.

Когда наконец прекратились сейсмические толчки, стихли подземный гул и грохот, а пыль стала оседать, уцелевшие начали приходить в себя, пытались понять, что произошло. Привычный облик города изменился до неузнаваемости: целые кварталы исчезли, узкие улицы были засыпаны обломками. Люди с трудом пробирались в сторону гавани, надеясь найти прибежище на судах. Многие спустились

Большинству жителей, хорошо знакомых с библейскими преданиями, стало казаться, что наступил предсказанный в «Апокалипсисе» конец света. Всякий старался спастись сам, забыв в эти страшные минуты про самых близких людей, детей, родителей, «самых верных жен». Как отмечает португальский писатель и историк Р. Товареш (2009) в книге, посвященной Лиссабонскому землетрясению, тема «непомерного себялюбия» стала впоследствии предметом длительного обсуждения, печатного и публичного, поскольку внезапно наступившая катастрофа «обнажила человеческую сущность, показав истинную цену притязаний на добродетель и милосердие».





На этой гравюре на меди, сделанной в год, когда случилось землетрясение в Лиссабоне, изображен город в руинах и огне. Цунами обрушивается на берег, разрушая причалы, в бухте гибнут корабли. Городской музей Лиссабона. Public Domain/NISEE-PEER Library/The Earthquake Engineering Online Archive – Jan Kozak Collection (KZ128)

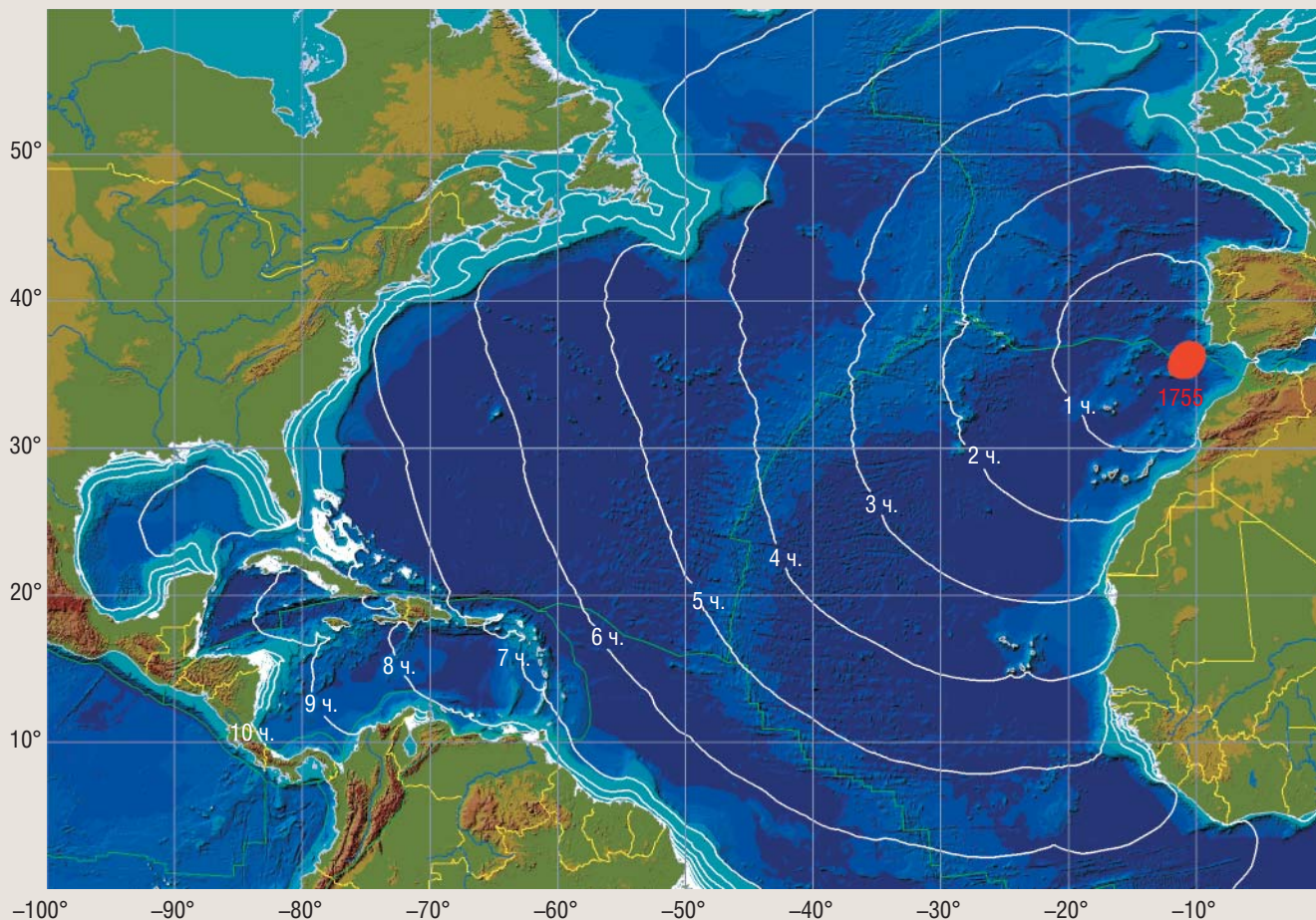
к реке Тежу, уровень которой в момент землетрясения настолько упал, что во многих местах обнажилось дно. Все суда, находившиеся в гавани, ощутили моретрясение, вызванное воздействием сейсмических волн на дно залива, вода в гавани кипела, по поверхности ходили водяные валы. А спустя примерно час после землетрясения со стороны океана пришло цунами...

Следы отложений Лиссабонского цунами 1755 г. на ближайшем к очагу участке побережья в провинции Алгарве. Фото автора

## «Гнев» океана

Очаг Лиссабонского землетрясения располагался в Атлантическом океане, на границе раздела, отделяющей Евроазиатскую плиту от Африканской. Как и для всех землетрясений доинструментальной эры, точное положение эпицентра осталось неизвестным, поэтому предположения о его местоположении приходится делать на основании карты *изосейст* – линий, ограничивающих зоны, где землетрясение проявилось с одинаковой силой. Для цунамигенных землетрясений местоположение очага может быть уточнено на основе данных о временах пробега цунами. Впрочем, точность





Карта изохрон (изолинии равных времен) Лиссабонского цунами 1755 г. Цифры у изохрон соответствуют времени распространения волны в часах. © ИВМиМГ СО РАН

таких сведений в эпоху, когда часы считались предметом роскоши, оставляет желать лучшего.

Сейчас очаг Лиссабонского землетрясения ассоциируют с сегментом межплитовой границы раздела длиной около 200 км, который проходит по дну океана в районе локального поднятия дна – вытянутой и достаточно мелководной банки Корриндж. Средняя глубина ложа океана в районе межплитовой границы составляет около 4,5 км, но в районе банки Корриндж она не превышает 400 м. Столь большой перепад глубин мог сыграть свою роль в увеличении интенсивности цунами за счет вклада подводных оползней и гравитационных *турбидитных потоков*, вызванных землетрясением. Следы этих оползней, сошедших с подводных склонов банки Корриндж, видны в колонках донного бурения, выполнявшегося в этом районе в 1970–1980 гг. в рамках международного проекта глубоководного бурения DSDP (*Deep Sea Drilling Project*).

По сообщению капитана корабля, оказавшегося в момент землетрясения в районе банки Корриндж, корпус судна испытывал сильнейшие удары, людей на палубе подбрасывало на высоту до полутора метров. Расстояние от очага землетрясения до гавани Лиссабона составляет около 250 км, и волна цунами может преодолеть его за 50–60 мин – это вполне соответствует данным о времени прихода в гавань первой волны.

По сообщениям очевидцев, всего было три волны, из них максимальная – вторая, она имела высоту 5–6 м, срывала с якорей находившиеся в гавани суда и выбрасывала на берег сотни рыбацких баркасов и лодок. Прилегающие к гавани улицы Байшу (Нижний город) были затоплены на 250–300 м, однако благодаря расположению Лиссабона на склонах холмов, плавно понижающихся к устью Тежу, вклад цунами в общую картину разрушения города оказался относительно небольшим.

Гораздо сильнее от цунами пострадала юго-западная часть побережья страны, где ущерб от него был преобладающим. В районе мыса Сан-Висенте, крайней юго-западной оконечности Пиренейского полуострова, высота волн достигала 15 м. В сообщениях из береговых поселений провинции Алгарве говорилось о 30-метровых волнах – там были разрушены или серьезно повреждены многие береговые крепости.

Крайне разрушительным оказалось воздействие цунами и на испанское побережье в районе Кадиса, где высота волн достигала 10–12 м. Также сильно пострадал африканский берег к югу от Гибралтара. В марокканских портах Маракеш, Касабланка, Танжер, Рабат и Сафи были разрушены все гавани, высота волн достигала 15 м, а счет жертв цунами шел на тысячи. Высокие волны цунами прокатились на Канарских и Азорских островах.

Чтобы пересечь Атлантику и достичь североамериканского побережья, цунами потребовалось семь часов. Каких-либо данных о высоте волн до нас не дошло, предположительно, они достигали 1,5–2 м. Основной удар пришелся на Карибский бассейн. Цунами прокатилось по всей цепочке Малых Антильских островов, достигнув максимальной высоты в 6,5 м на о. Саба. Документальных свидетельств о жертвах цунами в Карибском регионе нет, но они, несомненно, были,

поскольку приближение цунами к западному побережью Атлантики не предвлялось никакими сейсмическими предвестниками. Для обитателей Малых Антиль приход большой волны оказался совершенно внезапным, и у всех, кто находился на берегу, было мало шансов на спасение.

Вид на правый берег р. Тежу во время Лиссабонского бедствия. В попытке передать весь ужас и масштаб катастрофы художник соединил на ней три одновременных события: землетрясение, разрушившее городские строения; цунами, накатывающееся с бухты на берег; пожар, возникший после обрушения зданий. В современных изданиях в подписях к этому изображению на эту деталь часто указывают как на ошибку художника. Однако это был сознательный прием, часто используемый живописцами той эпохи для усиления информационного и эмоционального воздействия. Гравюра на меди из книги Г.-Л. Хартвига (*Volcanoes and Earthquakes: A Popular Description in the Movements in the Earth's Crust, 1887*). Public Domain/The Earthquake Engineering Online Archive – Jan Kozak Collection (KZ103)





Палаточный лагерь на руинах Лиссабона на старинной гравюре из книги Ж. Клерк-Рампаля (*Mer: la Mer Dans la Nature, la Mer et l'Homme*, 1913). Public Domain

### ПОЧЕМУ СОТРЯСАЕТСЯ ЗЕМЛЯ?

Землетрясения сами по себе были обычным явлением во многих странах, таких как Италия, Греция, Персия и Китай, но представления о причинах их возникновения вплоть до XVIII в. практически отсутствовали. Несмотря на колоссальный прорыв в географических познаниях Земли, достигнутый в предыдущих столетиях, сведения о ее внутреннем строении были ограничены глубиной известных пещер и шахт того времени. Все, что лежало ниже этого уровня, оставалось такой же *terra incognita*, как и во времена античности.

Так, древние японцы полагали, что источниками сотрясений почвы являются движения сома – именно на этой рыбе, по их представлению, и покоились Японские острова. Европейцы довольствовались объяснением Аристотеля, который предполагал, что в землетрясениях виновны ветры (движение воздуха, одного из четырех первоэлементов), ищущие выхода из пещер в недрах Земли, куда они предварительно проникли из атмосферы.

Лиссабонская катастрофа заставила европейских ученых обратить внимание на поиск физических механизмов этого природного явления. Уже в 1760 г. появилась книга английского естествоиспытателя и геолога Д. Митчелла «Предположения о причинах возникновения землетрясений и наблюдения за этим феноменом». Базируясь на достижениях механики того времени, он пришел к правильному выводу, что причиной колебаний почвы при землетрясении является прохождение упругих волн, «вызванных движением пород, находящихся в милях под поверхностью земли».

Землетрясение и связанные с ним события произвели настолько глубокое воздействие на молодого И. Канта, что этот немецкий философ потратил много усилий на сбор всей доступной информации. Результатом его размышлений стало создание собственной теории о причинах землетрясений, где он связывал эти явления с обрушением заполненных горючими газами пустот в земле

Для оценки выделенной в очаге сейсмической энергии используют величину *магнитуда землетрясения*. Измеряется она в условных единицах (от 1 до 9,5 по шкале Рихтера), которые вычисляются по колебаниям, регистрируемым сейсмографом. Землетрясение 1755 г. было, несомненно, сильнейшим в истории всего Европейского континента: в большинстве европейских исторических каталогов его магнитуда равна 8,5–8,7. А сам создатель магнитудной шкалы, американский сейсмолог Ч. Рихтер (1958) на основании анализа макросейсмического эффекта и распространенности резонансных колебаний (*сейшей*) уровня воды в европейских озерах оценил его магнитуду в 8,7–9,0.

Принимая во внимание расположение очага, разрушительные проявления цунами на ближайших участках побережья и высоты волн на противоположных берегах Атлантики, мы с полным основанием можем говорить о магнитуде 9,0, т. е. отнести его к классу мегаземлетрясений, способных возбуждать трансокеанские цунами (Гусяков, 2016).

## Земля, вода и огонь

Уход с берега третьей волны не стал окончанием постигшей Лиссабон катастрофы. Ближе к вечеру главную опасность для оставшихся в живых стали представлять разгоревшиеся под завалами пожары, всегда возникающие в районах плотной городской застройки при землетрясениях. Пример – гигантский пожар, охвативший Токио после землетрясения 1 сентября 1923 г. Из-за большого количества дерева и бумаги, характерного для традиционного японского дома, пожар быстро превратился в огненный шторм, где нашли свою смерть большинство из 140 тыс. жертв токийского землетрясения.

Дворцы, церкви и жилые дома Лиссабона были преимущественно каменными, но в них были деревянные полы, перекрытия, двери и мебель – пищи для огня, возникшего от опрокинутых свечей, церковных люстр и непогашенных домашних очагов, было достаточно. Множество людей погибло в огне и дыму, не имея возможности выбраться через завалы. Самая страшная участь ждала раненых и покалеченных людей, до которых огонь добрался внутри зданий. Так, в госпитале Всех Святых сгорело 400 больных; такая же участь постигла многих заключенных тюрьмы Инквизиции, наполовину разрушенной землетрясением. Полностью сгорел Королевский дворец, Патриарший собор, здание Лиссабонского оперного театра («Опера ду Техо»),

который был открыт всего за семь месяцев до землетрясения.

В огне погибли несметные художественные и культурные ценности, накопленные в Лиссабоне за два предшествующих века. Только в королевской библиотеке находилось более 70 тыс. книг, включая бесценные первопечатные книги, изданные до 1500 г., уникальные географические карты; в королевском архиве хранились судовые журналы, дневники и описания путешествий великих мореплавателей, начиная с Бартоломео Диаса и Васко да Гамы.

Все это было безвозвратно утеряно. Пожары продолжались до самой ночи, тушить их было нечем и некому. Людям, выбравшимся из полностью разрушенных частей города на окружающие холмы, было видно зарево от пожара, довершавшего уничтожение столицы. Есть мнение, что широкому распространению и большой (до трех суток) продолжительности пожаров способствовали горючие газы, поднимавшиеся на поверхность по вскрывшимся трещинам и разломам.

Королевская семья во время землетрясения не пострадала, но шок от пережитого был таков, что король Дон Жозе I не пожелал восстанавливать разрушенный дворец. Несколько последующих лет королевское семейство провело в полевом лагере на восточной окраине

Одно из поздних художественных изображений Лиссабонского землетрясения 1755 г. *Public Domain*





Маркиз Помбал, понимая масштаб и значимость случившегося в Лиссабоне природного бедствия, осознал необходимость точной фиксации происшедшего для потомков. Он сам составил специальный опросник о событии и его последствиях и приказал разослать его во все провинции страны. В него вошли, к примеру, такие вопросы: Как долго продолжалось землетрясение? Сколько было сильных толчков? Какова степень разрушения зданий? Как вели себя животные? Что происходило с источниками воды? Ответы на эти вопросы, до сих пор хранящиеся в национальном архиве Португалии, дали возможность достаточно точно оценить силу землетрясения. Распространение таких опросников после каждого сильного землетрясения стало стандартной практикой только во второй половине XX в.

города, у подножия холма Ажуда, где были построены ставшие знаменитыми Королевские шатры.

Подобное поведение, вызванное страхом перед зданиями с толстыми каменными стенами, хорошо защищающими от летней жары, но такими опасными при землетрясении, было типичным для многих выживших лиссабонцев в течение еще многих лет после бедствия. Лишившись крова, большинство горожан были вынуждены перебраться в близлежащие деревни, где они поначалу укрывались в полотняных палатках, а потом стали строить деревянные дома. Страху перед

Портрет маркиза де Помбала – влиятельного португальского политика и министра при короле Жозе I, который руководил восстановлением столицы после Лиссабонского землетрясения. *Public Domain/Cabral Moncada Leilões*

Слева – памятник маркизу на площади его имени в Лиссабоне. Фото автора





Король Португалии Дон Жозе I, в правление которого случилось Лиссабонское землетрясение 1755 г.  
Худ. М. А. ду Амарал. Public Domain/Hermitage Museum

угрозой нового землетрясения в немалой степени способствовали повторные толчки (*афтершоки*), происходившие много раз в день, которые всегда сопровождают разрядку оставшихся напряжений в очаговой области. И этот процесс продолжался долгие месяцы.

Общее число жертв Лиссабонской катастрофы до сих пор является предметом дебатов, в первую очередь из-за отсутствия точных данных о населении города: фигурируют цифры от 10 до 90 тыс. человек. Точных подсчетов никто не проводил, а оценить сейчас, какая часть жителей погибла под развалинами зданий, а какая – от пожара, не представляется возможным.

С уверенностью можно говорить лишь о том, что число погибших от цунами не могло превышать 10% от общего числа жертв, поэтому оценка в 1 тыс. человек в этом случае представляется весьма реалистичной

(Baptista *et al.*, 1998). Такая цифра была получена из соотношения территорий города, подвергшихся воздействию сейсмических толчков и цунами. В целом Лиссабон расположен на довольно значительном возвышении по отношению к уровню моря в гавани, и даже шестиметровые волны могли залить только прилегающую к порту полосу территории протяженностью не более 2–3 км и шириной в 200–350 м, что составляет небольшую часть от общей площади городской застройки.

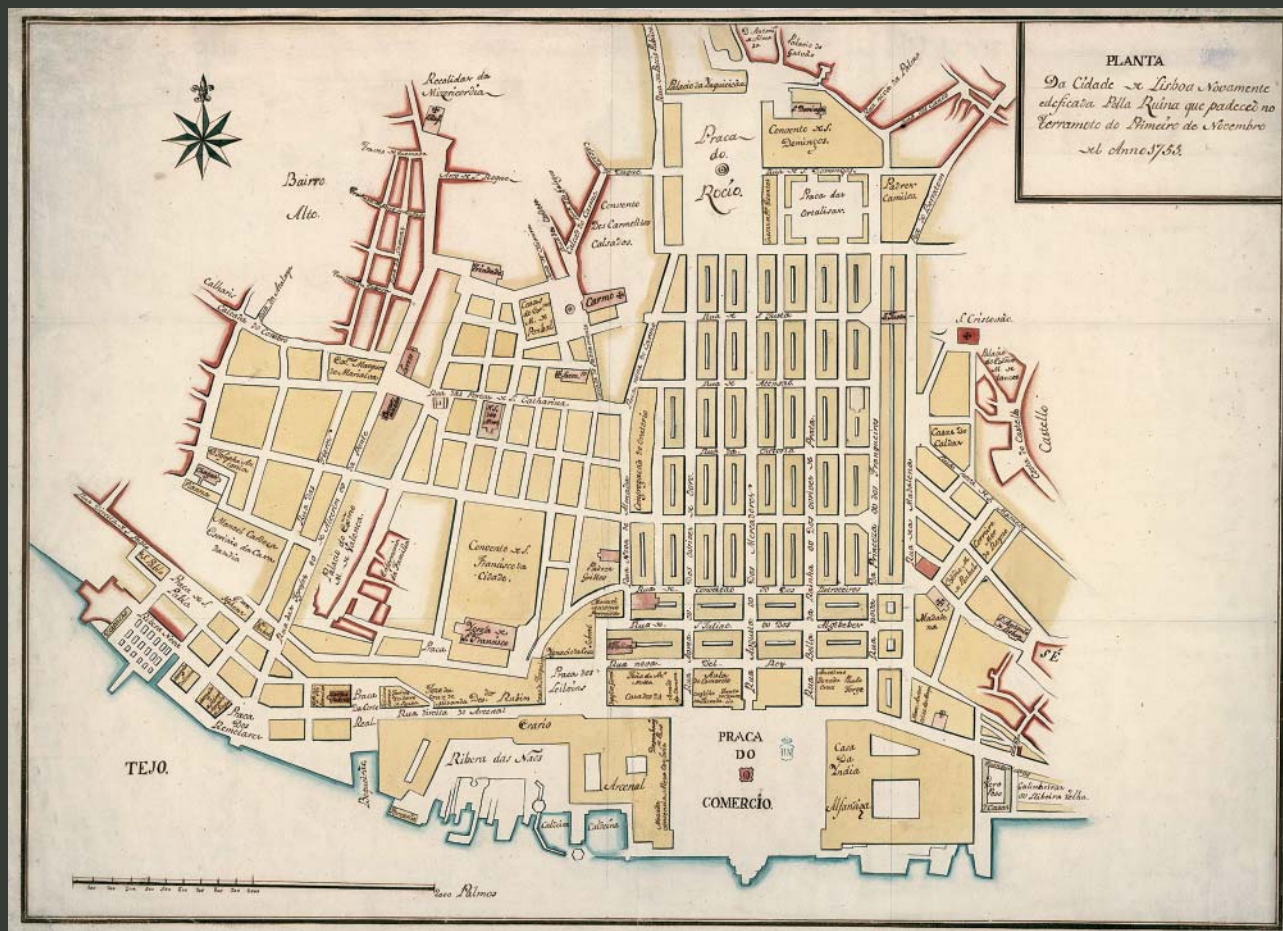
## «Похоронить мертвых и накормить живых»

Как ни велико было число погибших при Лиссабонском землетрясении, большая часть населения все-таки осталась в живых, хотя и лишилась практически всех средств к существованию. Необходимо было принять срочные и решительные меры для налаживания элементарного быта.

К счастью, в правительстве нашелся человек, который смог взять на себя ответственность за восстановление нормальной жизни жителей столицы и прилегающих к ней районов страны. Им был королевский министр Себастиан Жозе де Карвалью-и-Мелу (граф де Оэйраш), вошедший в историю под именем маркиза Помбала. Здравый смысл и неукротимая энергия этого человека в немалой степени способствовали быстрому началу «спасательных операций», как мы называем это сегодня. Широко известным стал его ответ на заданный королем вопрос, что следует делать в ситуации всеобщего бедствия: «Похоронить мертвых и накормить живых».

Уже в декабре 1755 г. Себастиан Жозе был назначен на пост Секретаря по делам Королевства (что сегодня соответствует посту министра внутренних дел) и фактически принял на себя руководство пострадавшими районами страны. В его лице король Дон Жозе I нашел человека с твердой волей, ясным пониманием ближайших целей и задач и готовностью к самым решительным действиям ради их достижения.

Первостепенной задачей для предотвращения угрозы эпидемии чумы стало предание земле тел погибших людей и животных. Для этого были привлечены армейские части, введенные в город из соседних провинций страны. Отдельной проблемой стало согласование ускоренной процедуры установленных церковью погребальных ритуалов с католическими прелатами. Не менее срочной задачей являлось быстрое восстановление продовольственного снабжения города, для чего были приняты меры для срочного подвоза зерна и других



продуктов из окрестных провинций. Торговля велась на площади Россиу, где находилась городская биржа, при этом торговцам было предписано под угрозой серьезных репрессий продавать припасы по ценам, которые были в ходу до землетрясения.

Еще одной важнейшей задачей стала борьба с преступностью. Не успела откатиться третья волна цунами, затопившая портовую часть города, как Лиссабон захватила волна мародерства, грабежей и насилия. Масштабы преступности оказались настолько велики, что для ее пресечения пришлось пойти на самые жестокие меры. Королевским указом предписывалось казнить мародеров и грабителей, пойманных с поличным, в тот же день без суда и следствия. Во всех районах города были поставлены виселицы, которые сразу включились в «работу». После снятия с виселиц преступникам отрубали головы, которые складывали в пирамиды на помостах. Только такими чрезвычайными мерами удалось прекратить грабежи и разгул насилия в разрушенном городе.

Не столь срочной, но не менее важной, была проблема расчистки улиц и восстановления транспортной сети пострадавших районов. Для ее решения королевским

План Лиссабона, который был восстановлен из руин, оставшихся после землетрясения 1755 г., 1786 г. *Public Domain/Biblioteca Digital Hispanica*

указом предписывалось использовать пушки для разрушения всех поврежденных зданий, независимо от их принадлежности (королевские, общественные или частные), и вывоза обломков за пределы города.

По мере налаживания нормальной жизни во весь рост встала проблема возрождения столицы государства. Уже 5 декабря 1755 г. королю был подан проект восстановления Лиссабона, составленный военным инженером, генералом Мануэлом да Майа. Генерал предложил пять вариантов восстановления города, различающиеся по степени радикальности. Четыре первых из них базировались на достаточно разумном даже с точки зрения современной сейсмологии подходе к повторяемости сильных землетрясений. Генерал указывал, что «имевшее место землетрясение не является предвестником нового и, поскольку во все предшествующие годы в Лиссабоне не происходило подобных явлений,



не следует ожидать их повторения и в обозримом будущем».

Первый вариант предполагал восстановление города в том же виде, в котором он был до 1 ноября 1755 г., при этом права собственности на участки сохранялись. Этот вариант неизбежно привел бы к восстановлению достаточно хаотичной застройки района Байши, примыкающей к портовой части города. Второй вариант допускал модернизацию главных улиц, в частности их расширение и спрямление, с условием минимизации компенсаций бывшим владельцам участков. В третьем варианте предлагалось вовсе пренебречь правами прежних собственников и исходить только из общегородских интересов; этот план также предусматривал запрет на строительство зданий выше трех этажей.

Наиболее радикальным был четвертый вариант. Согласно этому проекту, город необходимо спланировать заново, а улицы сделать геометрически правильными, при этом частные дома, как и разрушенные общественные здания и храмы, получали новую «прописку». В итоге именно этот вариант был одобрен и реализован. Что касается последнего варианта генерала да Майа,

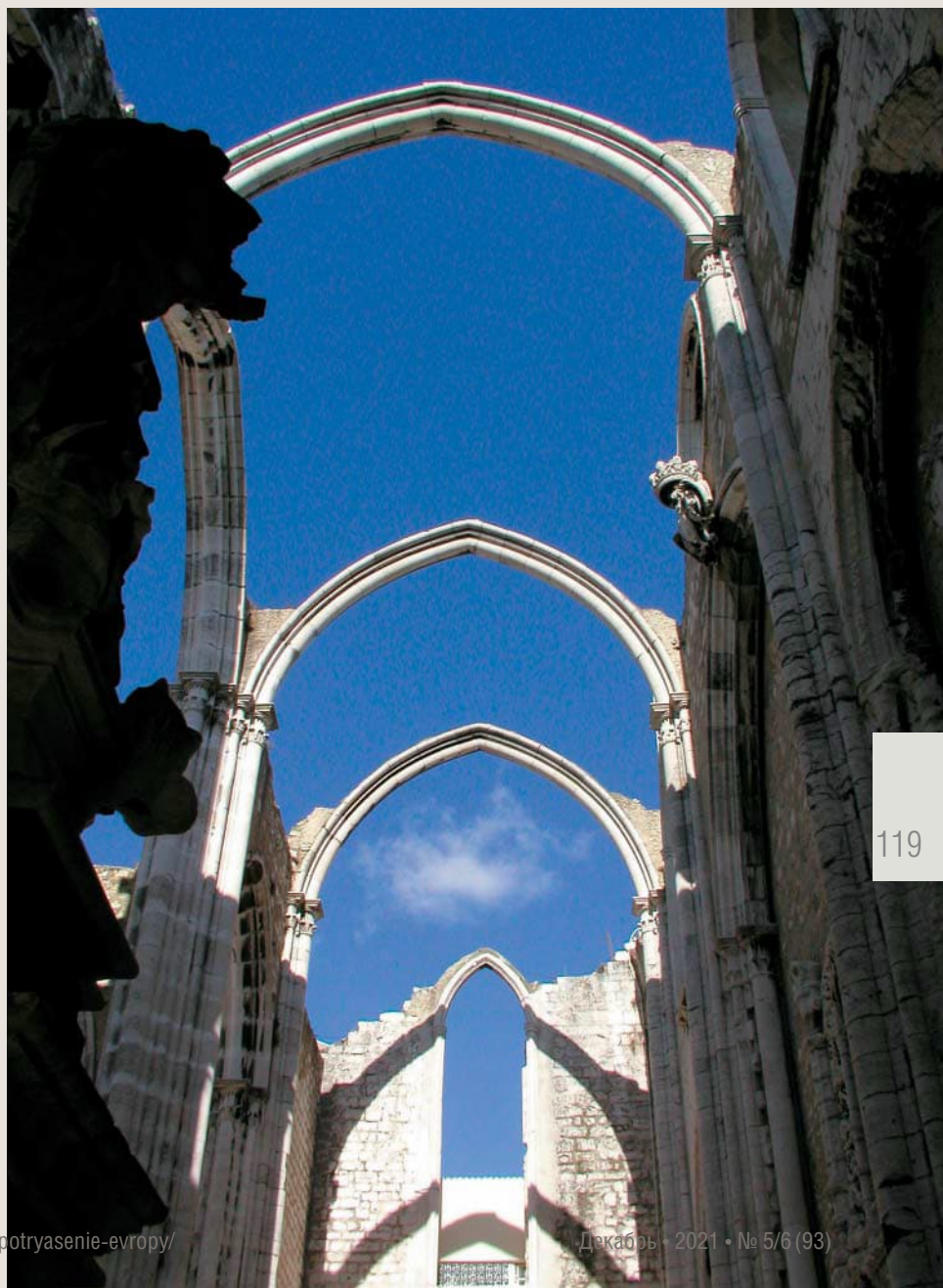
в котором предлагалось строительство новой столицы на незанятых землях между Алкантарой и Беленом, то он не получил поддержки ни правительства, ни самих лиссабонцев.

## Потрясение умов

Известие о Лиссабонском землетрясении довольно быстро для «дотелеграфных» времен распространилось по всем уголкам Европы, в первую очередь с помощью газет и частных писем, книг и брошюр, рисунков и гравюр.

Даже в далекой России первая газетная публикация появилась уже 5 декабря 1755 г. «Санкт-Петербургские Ведомости» писали: «С приехавшим из Мадрида курьером получена ведомость, что 1 числа ноября месяца по испанским берегам и во всем Португальском королевстве было ужасное потрясение земли, от которого земляные валы и множество каменного стро-

В центре Лиссабона и поныне можно видеть развалины готической церкви Конvento-ду-Карму (Богородица на горе Кармель), католического женского монастыря, разрушенного землетрясением 1755 г. Во второй половине XVIII в. ее не успели восстановить, а в 1834 г. в Португалии провели секуляризацию, и все религиозные ордена были распущены. Сейчас живописные руины являются одной из достопримечательностей города. © GNU Free Documentation License/Chris Adams





ения в разных городах расселись и повалились; также больше половины Португальской столицы Лиссабона развалилось, и тем в несколько минут около 100 000 народу задавило».

Примечательно, что уже в этой заметке приводится оценка числа погибших при землетрясении – 100 тысяч человек, которая сейчас выглядит сильно завышенной, но это говорит лишь о впечатлении, которое Лиссабонская катастрофа произвела на современников. В погоне за сенсациями в некоторых газетах писали даже, что город «перестал значиться на географических картах».

Росту общественного внимания к этому событию в немалой степени способствовало то обстоятельство, что сейсмические сотрясения ощущались на громадном пространстве – почти на всей западной половине европейского континента, а вызванные ими колебания воды в озерах и заливах наблюдались даже в Скандинавии. Интеллектуалы и мыслители во всей Европе сразу же поняли, что постигшее Португалию бедствие является поводом для глубоких размышлений о природе бытия, о том, что в этом мире принадлежит Богу, а что – обществу, т. е. религии, науке и политике.

В клерикальных кругах преобладала идея «Божественного гнева», подразумевавшая, что катастрофа произошла по причине греховности лиссабонцев, их недостаточного боголюбия и усердия в вере. С этим не могли согласиться представители интеллектуальной элиты «просвещенного» XVIII в.

Несмотря на полную перепланировку города, произведенную после землетрясения 1755 г., его центральная часть и сегодня представляет собой район плотной застройки. *Фото автора*

В «Поэме о гибели Лиссабона», опубликованной уже в декабре 1755 г., французский мыслитель и писатель Вольтер возражал тем, кто считал землетрясение карой Божьей: «Неужели в Лиссабоне, городе меньшем, совершалось больше грехов, чем в Лондоне или в Париже, погрязших в наслаждениях? Лиссабон разрушен, а в Париже танцуют».

А вот поборник идеи «всеобщего блага», немецкий философ и ученый Г. В. Лейбниц признавал, что в этом «лучшем из возможных миров», созданном Богом самым совершенным образом, могут происходить бедствия и катастрофы, которые оборачиваются жестокими страданиями для людей. Однако он указывал, что такие страдания намного меньше тех, которые причиняют себе сами люди, напоминая, что Калигула и Нерон принесли больше зла, чем знаменитые Римские пожары 64 года н. э., уничтожившие половину города.

Продолжая свою полемику с Лейбницем, Вольтер в 1758 г. написал повесть «Кандид, или Оптимизм», где в форме гротескной комедии, разворачивающей-

ся на фоне Лиссабонского бедствия и переходящей в откровенный фарс, высмеивал главный постулат Лейбница: «все хорошо в этом лучшем из миров».

Размышления мыслящих людей Европы о причинах катастрофы не могли не привести к выводу о том, что обе крайние точки зрения на постигшее Лиссабон бедствие не вполне верны. Да, землетрясения в сейсмически активных областях постоянно происходят, но людей убивает не само землетрясение, а крыши и стены больших зданий из тяжелого камня, которые они неразумно строят в таких местностях. Здесь мы можем уловить зачатки тех идей, которые уже в XX в. привели к необходимости законодательно регулировать вопросы сейсмостойкого строительства и сейсмостойкого строительства.

Однако даже в наше время научные проблемы реалистичной оценки сейсмической опасности не могут считаться окончательно решенными. Принятая во многих странах методика вероятностной оценки сейсмоопасности PSHA (*Probabilistic Seismic Hazard Assessment*) подвергается справедливой критике (Kossobokov, Nekrasova, 2012; Mulargia *et al.*, 2017 и др.). А ведь есть еще проблема сейсмостойкого строительства в сейсмически активных районах, т. е. определение необходимого запаса прочности зданий с учетом риска их разрушения во время сейсмических толчков, а также при застройке цунамиопасной зоны.

Даже при наличии консенсуса между учеными-сейсмологами, строительными инженерами и лицами, принимающими решения о строительстве сложных и дорогостоящих объектов или массовой жилищной застройки, реальное воплощение проектов часто оказывается далеким от задуманного. Так, землетрясение в Гаити 12 января 2010 г., при котором погибло около 210 тыс. человек, выявило проблему, связанную с реализацией уже принятых нормативных актов в отношении сейсмостойкого строительства. Оказалось, что, согласно глобальной статистике, уровень смертности при разрушительных землетрясениях в разных странах тесно коррелирует с уровнем коррупции, считающимся «допустимым» в строительной отрасли (Ambrasyes, Bilham, 2011).

**В**еликое Лиссабонское землетрясение, случившееся 1 ноября 1755 г., до сих пор является самым сильным за всю европейскую историю и входит в десятку сильнейших землетрясений мира. Оно не только разрушило одну из богатейших столиц Европы, но и проявилось на огромной территории, равной почти половине континента, где ощущались сотрясения почвы. Все это вместе с достаточно развитыми в то время

средствами коммуникации (в виде газет, брошюр, книг, частных почтовых сообщений) всколыхнуло культурное пространство Старого Света.

Сейчас, два с половиной века спустя, при оценке этого, казалось бы, чисто геологического события мы не можем не видеть, что оно произошло на важном культурно-историческом переломе европейской истории. Оно предвосхитило конец многовековой эпохи абсолютных монархий (до Великой французской революции оставалось менее 40 лет), поставило серьезные этические и мировоззренческие вопросы, отчасти поколебав веру великих просветителей середины XVIII в. в могущество научного метода познания мира. В умах простых смертных эта природная катастрофа зародила сомнения в неизменном божественном покровительстве для всех, кто является истинно верующим и строит свою жизнь в соответствии с религиозными заповедями.

#### Литература

- Викулин А. В., Викулина С. А., Аргас Л. Новые данные о Лиссабонском землетрясении 1.11.1755 г. // *Вестн. КРАУНЦ. Науки о Земле*. 2007. № 2, вып. 10. С. 74–86.
- Гусьяков В. К. Сильнейшие цунами мирового океана и проблема безопасности морских побережий // *Изв. РАН. Физика атмосферы и океана*. 2014. Т. 90. № 5. С. 496–507.
- Никонов А. А. «Ужасное потрясение» Европы: Лиссабонское землетрясение 1 ноября 1755 г. // *Природа*. 2005. № 11. С. 21–29.
- Тавареш Р. Небольшая книга о великом землетрясении. СПб.: Изд-во Европ. ун-та в С.-Петербурге. 2009. 238 с.
- Ambrasyes N., Bilham R. Corruption kills // *Nature*. 2011. V. 469. P. 153–155.
- Baptista M. A., Heitor S., Miranda J. M. *et al.* The 1755 Lisbon tsunami; evaluation of the tsunami parameters // *J. Geodynamics*. 1998. V. 25. N. 2. P. 143–157.
- Kossobokov V. G., Nekrasova A. K. Global Seismic Hazard Assessment Program Maps are Erroneous // *Seismic Instruments*. 2012. V. 48. N. 2. P. 162–170.
- Kozak J. T., Moreira V. S., Oldroyd D. R. *Iconography of the 1755 Lisbon Earthquake*. Praha: Geophysical Institute, Academy of Sciences of the Czech Republic, 2005. 84 p.
- Santos A., Correia V., Loureiro C., Fernandes P., Marques da Costa N. The historical reconstruction of the 1755 earthquake and tsunami in downtown Lisbon, Portugal // *J. Mar. Sci. Eng.* 2019. V. 7. P. 208.



**Ключевые слова:** наука, открытия, физика, астрономия, космология, метод направленной интуиции Цвикки, метод фантограмм Альтшуллера.

**Key words:** science, discoveries, physics, astronomy, cosmology, Zwick's method of directed intuition, Altshuller's method of phantograms

*Вверху* – художественное изображение зонда «Новые горизонты» при запланированном приближении к Плутону и его спутнику Харону.  
*Public Domain*

*Справа* – реальное фото ледяных гор и равнин Плутона, переданное зондом 14 июля 2015 г.  
© NASA/Johns Hopkins University Applied Physics Laboratory/Southwest Research Institute



Когда летом 2015 г. исследовательский зонд «Новые горизонты» пролетел мимо Плутона и его спутника Харона и передал на Землю уникальные фотографии этих небесных тел, сообщения об этом действительно выдающемся событии современной астронавтики появились под заголовками: «Неожиданные открытия в космосе», «Ученые говорят: “Мы такого не ждали!”».

У многих читателей и зрителей телевизионных каналов уже не в первый раз возникла мысль: ученые никогда не знают заранее, что именно они обнаружат, отправив межпланетную станцию на Титан, Марс, Венеру или даже Луну. Конечно, в общих чертах они должны предполагать существование таких-то и таких-то условий, в ином случае вообще не смогли бы сконструировать свои аппараты, но действительность всегда опровергает их предположения, поскольку подлинные научные открытия непредсказуемы. А иначе какие же это открытия? Такое мнение не сегодня сложилось и не скоро исчезнет из употребления. Но как обстоят дела на самом деле?

**И**дея о принципиальной непредсказуемости научных открытий цветет пышным цветом в многочисленных статьях и монографиях о сути научного творчества и корнями уходит в, казалось бы, неопровержимый опыт многих поколений ученых. Разве мог Галилей, направляя в небо свою подзорную трубу, предполагать, что увидит на Луне горы, а рядом с Юпитером – четыре его спутника? А Беккерель не мог предвидеть, к чему приведет его забывчивость, когда случайно оставил непроявленную фотопластинку рядом с солями радия... И разве мог Мендель знать заранее последствия его экспериментов с горошком? Казалось бы, ответы очевидны: никто ничего заранее знать не мог, поскольку наука идет



АМНУЭЛЬ Павел Рафаэлович – кандидат физико-математических наук, советский и израильский астрофизик, популяризатор науки, писатель-фантаст. Автор более 70 научных и научно-популярных публикаций, а также более 20 научно-фантастических произведений и работ по истории научной фантастики и развитию творческого воображения

© П.Р. Амнуэль, 2021

# БУДУЩЕЕ НАУКИ:

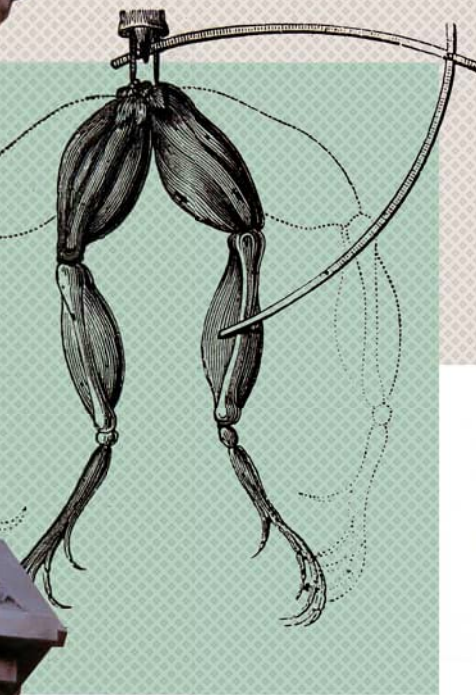
## ОТКРЫТИЯ НЕОЖИДАННЫЕ И ОЖИДАЕМЫЕ

123

вперед непроторенными путями; потому и интересно наукой заниматься, что не знаешь, какое именно открытие ожидает за тем или иным научным поворотом...

В таком ответе есть определенный резон, но он лишь частично описывает реальное положение дел. Действительно, существуют (пока!) открытия, предвидеть которые было невозможно или, по крайней мере, чрезвычайно затруднительно. Назовем их *открытиями первого класса*. К ним принадлежит, например, упомянутое выше открытие Беккерелем явления *радиоактивности*.

До конца XIX в. физики были уверены, что свет, будь это частицы или волны (на этот счет шли споры со времен Ньютона и Гюйгенса), в любом случае подвержен действию законов физики, и конкретно – закону сложения скоростей. Однако в эксперименте, поставленном в 1881 г. американским физиком А. Майкельсоном, не было выявлено никакой разницы в величине скорости света в разных направлениях. Результат был непредсказуемым. Скорость света закону сложения скоростей не подчинялась. Это тоже было открытием первого типа.



Слева – памятник Л. Гальвани, одному из основателей учения об электричестве и электрофизиологии в г. Болонья (Италия).  
© CC BY-SA 2.0/ Michele Ursino

Вверху – иллюстрация эксперимента Гальвани по сокращению мышц ноги препарированной лягушки.  
По: (Guillemin, 1882). Public Domain

## ОТКРЫТИЯ 1-ГО КЛАССА предвидеть невозможно.

Примеры: открытия электричества Л. Гальвани; радиоактивности А. Беккерелем; постоянства скорости и света А. А. Майкельсоном и Э. У. Морли; ускоренного расширения Вселенной С. Перлмуттером, Б. Шмидтом и А. Рисом

Есть открытия, которые можно было предвидеть. Они не были предсказаны потому, что ученые не дали себе труда проанализировать все исследовательское поле. Назовем их *открытиями второго класса*. Таким было, например, открытие *пульсаров* в 1967 г., сделанное 24-летней аспиранткой Д. Белл, – неожиданное для многих астрофизиков, но вполне предсказуемое. Теории нейтронных звезд к тому времени исполнилось уже тридцать лет, и то, что звезды вращаются, имеют магнитные поля и, следовательно, способны излучать узконаправленные потоки частиц, можно было предположить без особых усилий воображения (собственно, потому правильная гипотеза о природе пульсаров не замедлила появиться).

В год открытия пульсаров, еще ничего не зная о них, мы с научным руководителем моей дипломной работы О. Гусейновым опубликовали статью о захвате межзвездного вещества вращающейся магнитной нейтронной звездой. Мы писали, что рентгеновское излучение такой звезды должно быть периодическим, с периодом, равным периоду ее вращения. Фактически это было

## ОТКРЫТИЯ 2-ГО КЛАССА

можно предсказать.

Примеры: открытия рентгеновского излучения, корпускулярно-волнового дуализма, структуры ДНК, пульсаров и черных дыр

20. - 1896. - 96. - Solfoto Double D'Arcy et de Polaris  
Papier noir - Couri de l'air en l'air -  
Exposé au soleil le 27. et a la lampe diffuse le 26. -  
Vindéfin' le 15 mars.

Эта фотопластинка, сделанная А. Беккерелем, демонстрирует эффекты воздействия радиоактивности, которую ученый случайно открыл в 1896 г. По: (Becquerel, 1903). Public Domain



W.C. Röntgen

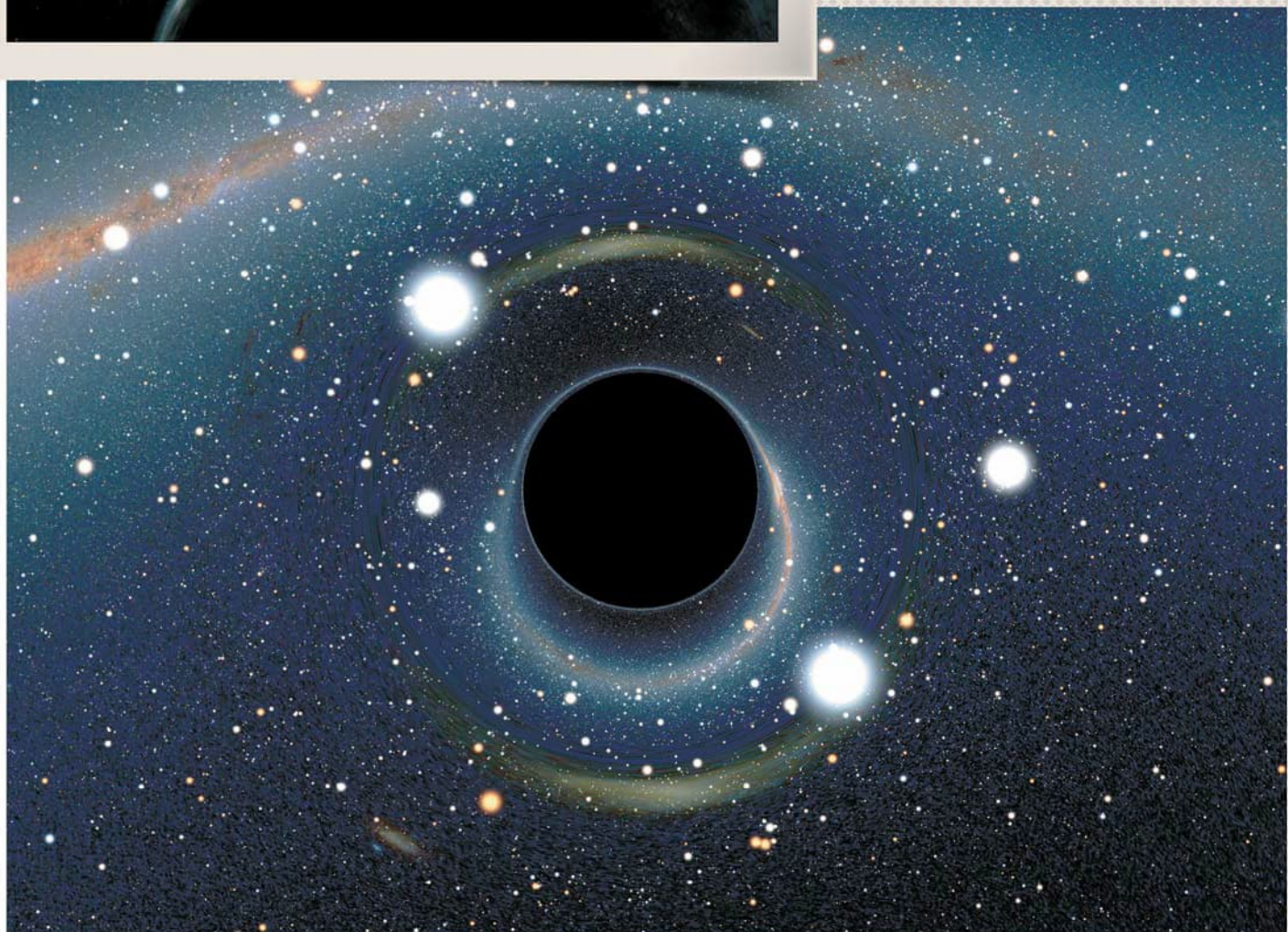
Первооткрыватель радиоактивности В.К. фон Рентген (вверху) и фотоотпечаток с его рентгенограммы 1895 г., на которой видны кости пальцев руки с кольцом на одном из них (справа). Collection gallery. © CC BY 4.0





Так художник представляет себе планету, вращающуюся вокруг пульсара – звезды, служащей источником мощного периодического электромагнитного излучения.  
© NASA/JPL-Caltech. Public Domain

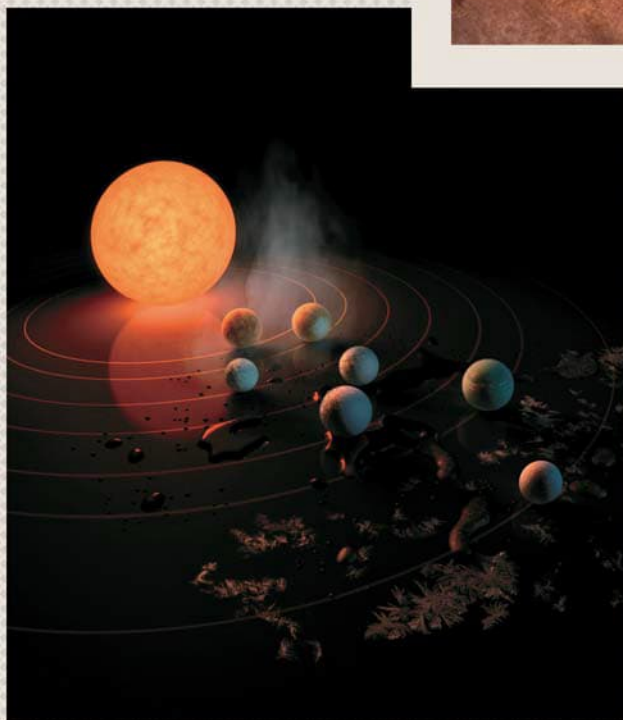
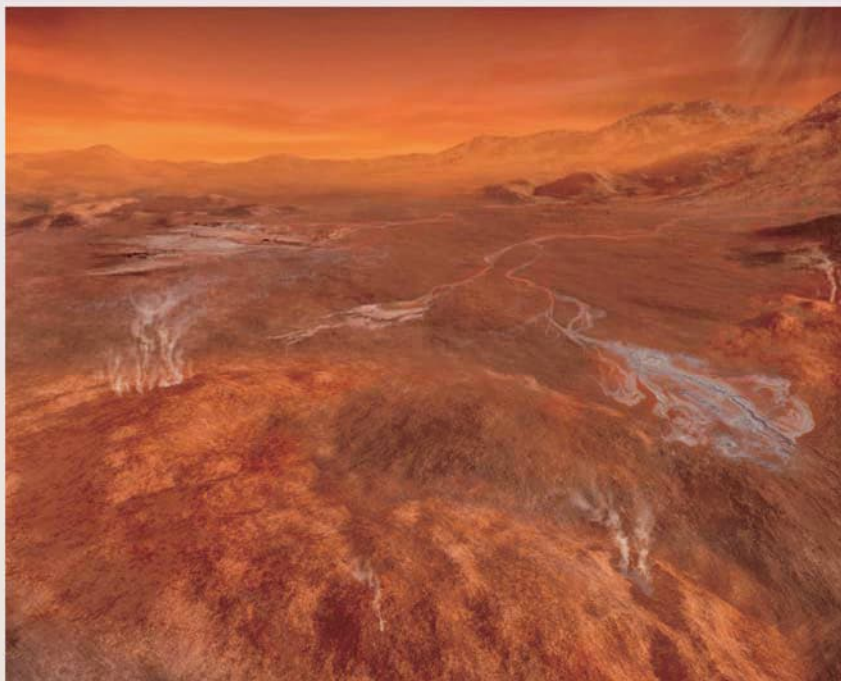
Компьютерная модель черной дыры перед Большим Магеллановым облаком. Показан эффект гравитационного линзирования, известный как «кольцо Эйнштейна», который создает набор из двух ярких и больших, но сильно искаженных изображений.  
© CC BY-SA 2.5





Картина «Дождливый день» на Дуге Хотэя – местности дугообразной формы и с высоким альбедо на Титане, крупнейшем спутнике Юпитера. © NASA/JPL

Эта система из семи экзопланет известна как TRAPPIST-1. Семь скалистых миров размером с Землю вращаются вокруг ультрахолодной звезды в 39 световых годах от Земли. Три из них находятся в потенциально обитаемой зоне, т. е. на таком орбитальном расстоянии, что на их поверхности может существовать вода в жидком состоянии. © NASA & JPL/Caltech



предсказание существования рентгеновских пульсаров, открытых три года спустя после нашей публикации. И это открытие также оказалось для астрофизиков неожиданным.

*Открытия третьего класса* были предсказаны, хотя конечный результат мог не вполне соответствовать ожиданиям.

Таковы, к примеру, открытия, сделанные во время посадки «Гюйгенса» на Титан. Разве не ожидали ученые,

что атмосфера этого спутника Сатурна окажется плотной и насыщенной метаном и его соединениями? Разумеется, ожидали – с таким расчетом и аппаратуру конструировали, и приборы градуировали. Разве не ожидали, что по поверхности планеты будут течь метановые реки? Ожидали, конечно, и если не говорили об этом заранее, то не потому, что не смогли предвидеть, а скорее, чтобы их не обвинили в излишнем полете воображения.

Еще пример – открытие *темной материи*. В 1930-х гг. швейцарско-американский астрофизик Ф. Цвикки (о котором еще будет речь) обнаружил странный факт: некоторые галактики вращаются быстрее, чем должны были бы, если их массы определены правильно (их определяли по светимости с учетом расстояний до галактик). Галактики оказались более массивными,

### ОТКРЫТИЯ 3-ГО КЛАССА

были частично предсказаны. К ним относятся открытия, сделанные во время посадки «Гюйгенса» на Титан; открытия темного вещества Ф. Цвикки и темной энергии А. Эйнштейном; открытие новой планеты в Солнечной системе М. Брауном и К. Батыгиным, а также экзопланет в кратных звездных системах

чем выглядели, – как будто в них есть некая дополнительная невидимая масса. К статье Цвикки отнеслись скептически: сочли, что это ошибки наблюдения. В 1970-х гг. американские астрономы опубликовали еще несколько аналогичных работ, но и они не привлекли к себе внимания. И лишь спустя два десятилетия проблема невидимой темной массы стала общепризнанной, когда речь шла уже о массе не отдельных галактик, а всей видимой Вселенной.

И есть, наконец, *открытие четвертого класса* – в точности такие, какие были предсказаны. Это открытия-следствия из предложенной кем-нибудь теории, объясняющей ранее обнаруженное явление.

Если говорить об упомянутых выше пульсарах, то, когда появились первые теоретические работы, связанные с физикой их излучения, легко было предсказать открытие нейтронных звезд, излучающих в оптическом и рентгеновском диапазонах. Разумеется, и оптические, и рентгеновские пульсары были обнаружены несколько лет спустя, что полностью подтвердило выводы теоретиков.

Пользуясь теорией Эйнштейна, А. А. Фридман разработал физико-математическую модель мира, который находится в состоянии общего расширения. Прямое следствие этой модели – закон пропорциональности скорости и расстояния Хаббла. Космологическая модель Фридмана стала теоретической базой современной космологии.

*Портрет А. А. Фридмана. Худ. М. М. Девятов.*

*Главная геофизическая обсерватория им. А. И. Воейкова (СПб.)*

### ОТКРЫТИЯ ТРЕТЬЕГО КЛАССА: ТЕМНАЯ ЭНЕРГИЯ

В 1917 г. А. Эйнштейн, анализируя собственные уравнения тяготения, обнаружил, что они не имеют стационарных решений в случае Вселенной. Вселенная должна или расширяться, или сжиматься. Однако Эйнштейн больше доверял «фактам» (тогда о расширении галактик еще не знали, да и сами галактики считались газовыми скоплениями), чем уравнениям (с тех пор отношение физиков к математике значительно изменилось). И чтобы получить стационарные решения, Эйнштейн ввел в уравнения линейный член, который назвал космологической постоянной.

Если задать такую постоянную величину, то можно действительно получить стационарное решение уравнений тяготения для Вселенной. Физически эта постоянная означала существование какого-то давления, которое действовало против сил тяготения. Однако в 1922 г. советский математик Александр Фридман также решил эти уравнения и опубликовал статью, где именно математика была

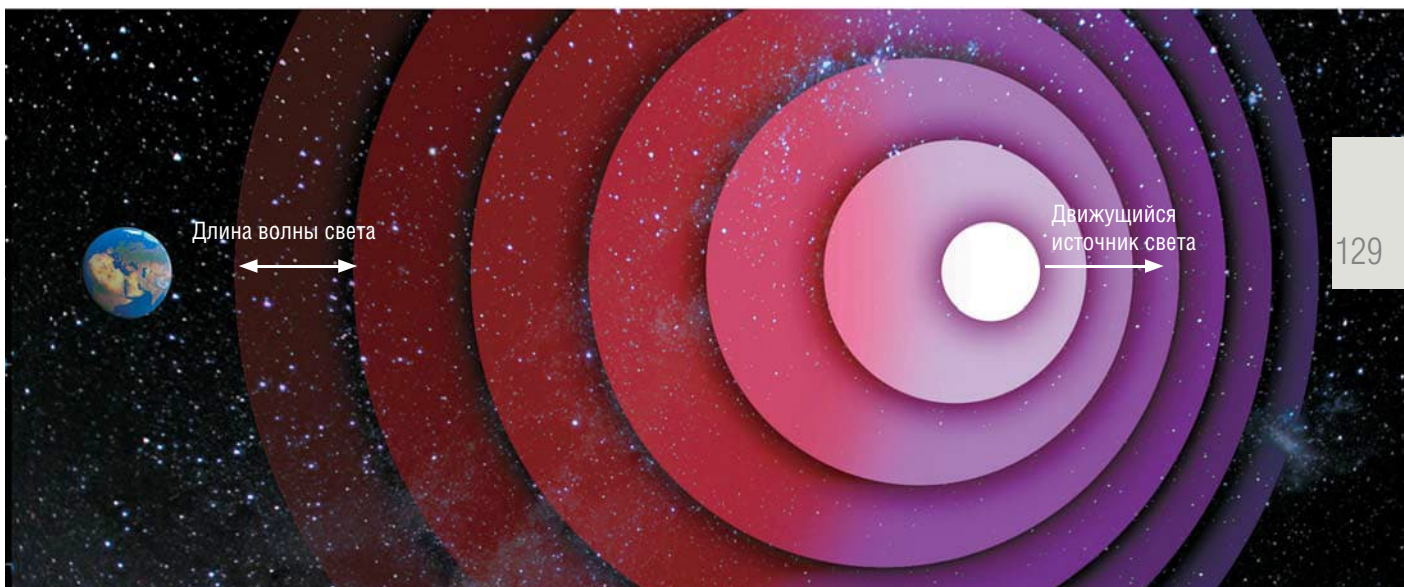


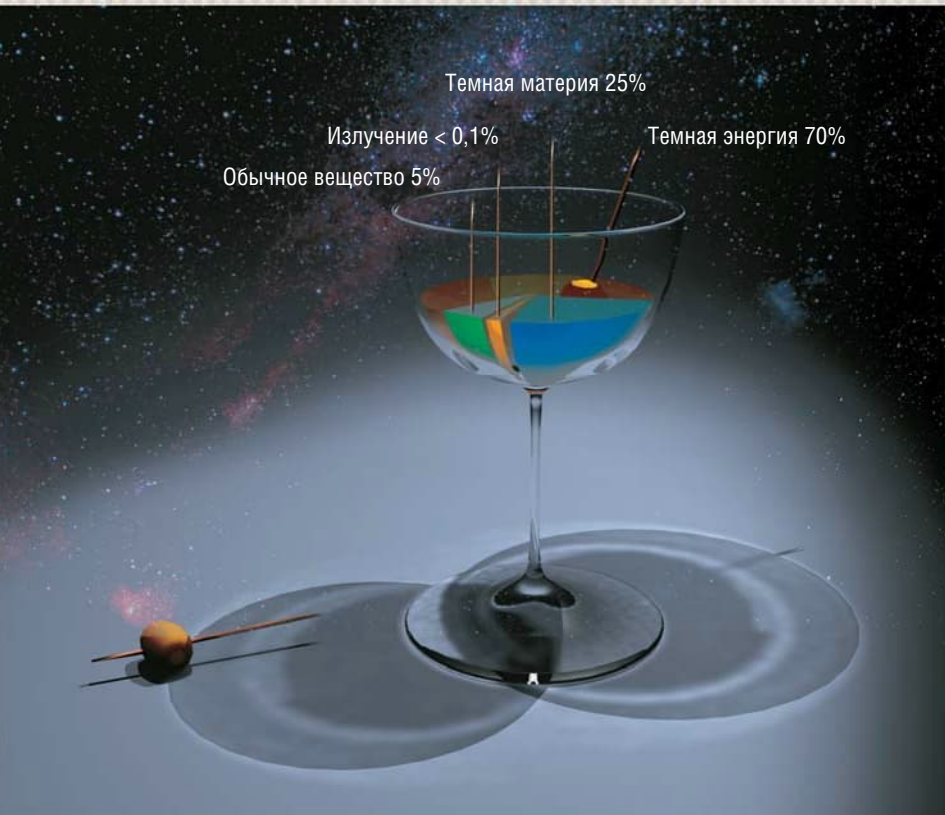
превыше «фактов». Фридман утверждал, что Вселенная действительно должна расширяться. Эйнштейн со статьей не согласился, но в конце 1920-х гг. американский ученый Э. Хаббл открыл разбегание галактик и определил приближенный возраст Вселенной.

Открытие Хаббла оказалось неожиданным для астрофизиков, хотя и было фактически предсказано десятью годами ранее. Эйнштейн отказался от космологической постоянной, и с тех пор долгое время уравнения решали без нее. К 1990-х гг. космологическая постоянная уже воспринималась как курьез. И тут было обнаружено, что Вселенная не просто расширяется, но делает это ускоренно, что противоречило уравнениям Эйнштейна. Пришлось все-таки ввести некую энергию, которая расталкивает Вселенную. В принципе, это возвращение все той же космологической постоянной



В 1915–1917 гг. американский астроном В. Слайфер обнаружил, что галактики движутся в пространстве, причем большинство из них удаляется от нас. Этот вывод следовал из наблюдений красного смещения в спектрах галактик, что можно интерпретировать как давно известный оптический эффект Доплера, согласно которому длина волны света, испускаемого источником,двигающимся по отношению к наблюдателю, меняется (*внизу*). В 1929 г. Э. Хаббл открыл закон разбегания галактик, названный его именем. Закон Хаббла связывает простым соотношением скорость галактики ( $V$ ) и расстояние до нее ( $R$ ):  $V = H R$ . Коэффициент пропорциональности  $H$  – постоянная Хаббла; ее значение соответствует увеличению скорости разбегания на 60–75 км/с на каждый мегапарсек расстояния (*вверху*). По: (Черепашук, Чернин, 2009)





### ОТКРЫТИЯ ТРЕТЬЕГО КЛАССА: ПЛУТОН И ЕГО ВЕЛИЧЕСТВО СЛУЧАЙ

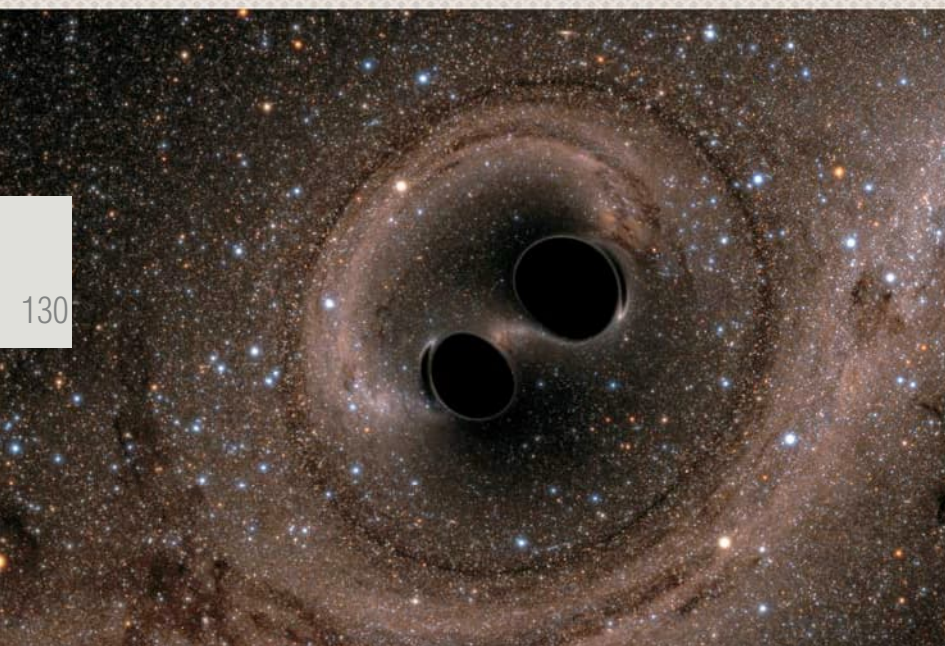
История открытия Плутона началась с открытия Нептуна, сделанного «на кончике пера», по выражению директора Парижской обсерватории Д. Ф. Араго. Француз У. Леверье и независимо от него британец А. К. Адамс рассчитали, где на небесной сфере должна находиться планета, тяготение которой вносит возмущения в движение Урана. Именно в этой точке Нептун и был обнаружен.

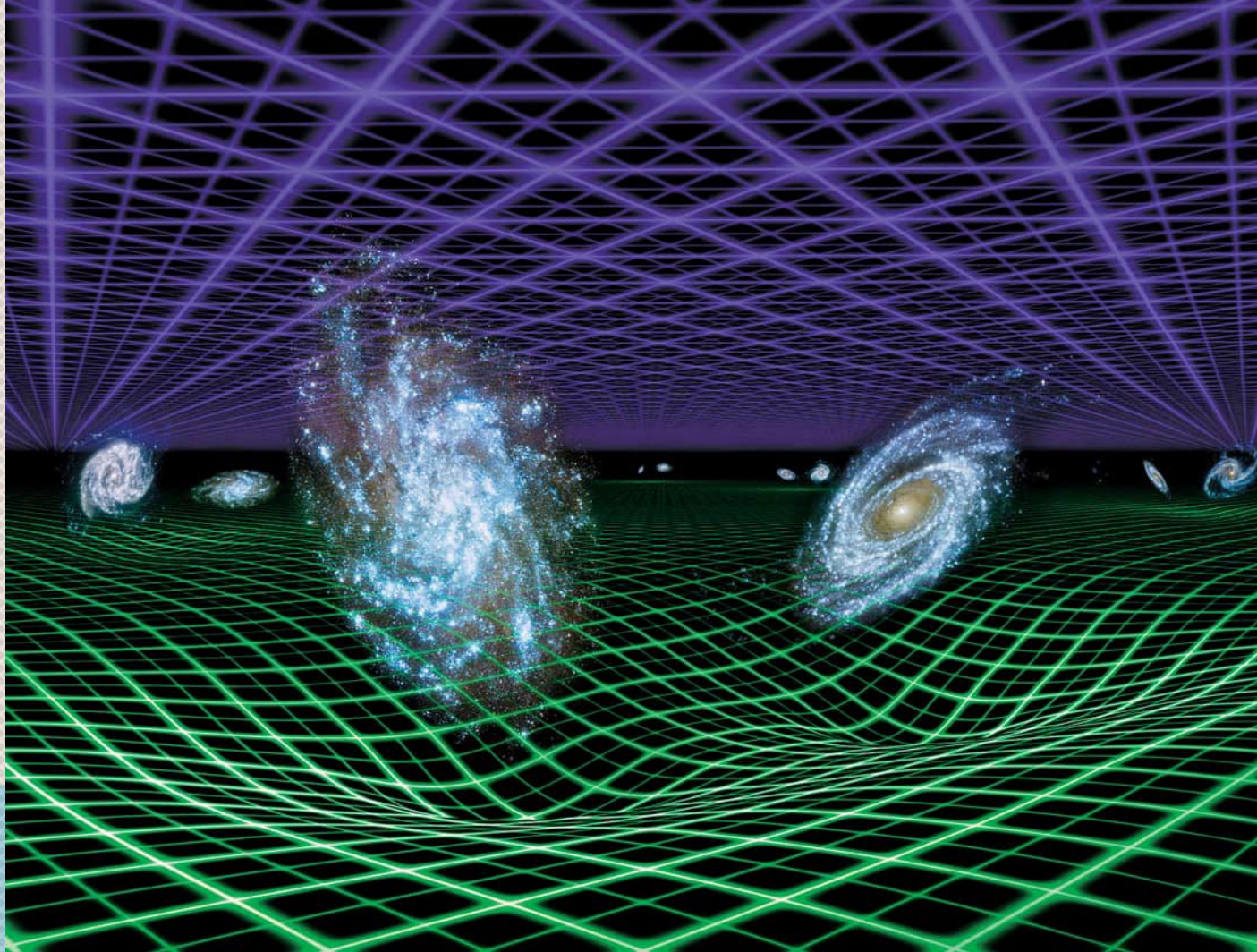
Но все же притяжение Нептуна не смогло полностью объяснить все аномалии в движении Урана. И тогда была выдвинута гипотеза: за орбитой Нептуна находится еще одна планета. В 1915 г. П. Лоуэлл, основатель обсерватории Лоуэлла, закончил расчеты и доложил на заседании Американской академии искусств и наук о том, где нужно искать планету Икс. После тщательных поисков планета была открыта 13 марта 1930 г. сотрудником обсерватории К. Томбо и именно там, где предсказал Лоуэлл.

Однако, когда измерили массу Плутона, она оказалась меньше той, что предполагал Лоуэлл (настолько меньше, что в 2006 г. Плутону было отказано в праве называться планетой, теперь это карликовая планета). Плутон двигался совершенно не по той орбите, что была для него рассчитана. Расчеты были формально правильными, ошибка содержалась в начальных условиях: Лоуэлл подставил неправильную массу! Но ведь Плутон-то был найден там, где и было предсказано... Ученым пришлось признать, что произошло событие, немыслимое с точки зрения теории вероятностей. Плутон случайно оказался на небе вблизи от точки, рассчитанной ученым!

В «энергетическом коктейле» современной Вселенной оказалось очень много темного.  
По: (Черепашук, Чернин, 2009)

Две черные дыры сливаются в единое целое.  
© *Simulating eXtreme Spacetimes (SXS) project*





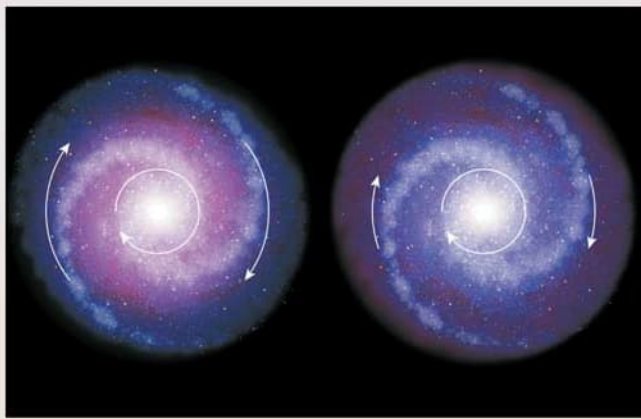
По мнению современных астрономов, расширение Вселенной регулируется как силой гравитации, которая ее замедляет, так и таинственной темной энергией, которая действует в противоположном направлении. Считается, что темная энергия «раздвигает» космос все быстрее, ускоряя расширение Вселенной. Гравитация присуща всей материи, но ее эффекты локализованы и быстро ослабевают на больших расстояниях. На рисунке темная энергия представлена фиолетовой сеткой, гравитация – зеленой. © NASA/JPL-Caltech

**ОТКРЫТИЯ 4-ГО КЛАССА** – в точности такие, какие были предсказаны. Примеры: реликтовое радиоизлучение, рентгеновские пульсары, гравитационное излучение при слиянии черных дыр, квантовая запутанность, бозон Хиггса

«Венец научной работы есть предсказание. Оно раскрывает нам даль грядущих явлений» (Н.А. Умов). Открытия 4-го класса – предсказанные. Примеры: открытия реликтового радиоизлучения, рентгеновских пульсаров, искривления лучей света около Солнца, гравитационного излучения при слиянии черных дыр, квантовой запутанности

В 1965 г. А. Пензиас и Р. Вильсон совершенно случайно открыли *реликтовое микроволновое излучение*, доказав, что Вселенная возникла при Большом взрыве. В 1978 г. они получили Нобелевскую премию, хотя на деле лишь в точности подтвердили результат работы Г. Гамова, Р.А. Альфера и Р. Германа, опубликованной еще в 1948 г.

Аналогичная история – с открытием бозона Хиггса. Британский физик П. Хиггс опубликовал в 1960-х гг. статью, где описал элементарную частицу, существование которой объясняет происхождение массы частиц. В 2012 г. эта частица была открыта в ходе экспериментов на Большом адронном коллайдере, и ее свойства оказались в точности такими, какие предсказывала теория.



Спиральная галактика Рубина – одна из самых больших из известных на сегодня: она в 2,5 раза шире Млечного Пути и содержит на порядок больше звезд. © CC BY 2.0/ NASA, ESA, and B. Holwerda (University of Louisville)

Схематическое изображение массивных звездообразующих вращающихся дисковых галактик в ранней Вселенной (слева) и в наши дни (справа). В ранней Вселенной такие галактики подвергались меньшему влиянию темной материи, поскольку она была менее концентрированной. В результате внешние части далеких галактик вращаются медленнее, чем сопоставимые области галактик в локальной Вселенной. © CC BY4.0/ESO/L. Calçada

## Метод направленной интуиции Цвикки

Итак, далеко не все открытия непредсказуемы. Напротив, большую их часть в той или иной степени предсказать было не только возможно, но и необходимо.

Теории прогнозирования открытий пока не существует, но определенные закономерности, позволяющие исследователю предвидеть в той или иной степени результат экспериментальных или теоретических изысканий, обнаружены и описаны. Это, к примеру, использование морфологического анализа для полного «обследования» всех мыслимых следствий предлагаемой теории.

В начале 1930-х гг. Ф. Цвикки придумал морфологический метод, названный им *методом направленной интуиции*. Этот метод заставляет исследователя видеть не только привычный путь, но и все возможные варианты. Цвикки предложил изображать на бумаге морфологические таблицы, где на одной оси записаны все основные параметры будущей теории (механизма, конструкции, явления), а на другой – все возможные значения этих параметров.

Много позднее он написал об этом в книге «Морфологическая астрономия», опубликованной в 1957 г. В 1971 г. Цвикки был в Москве и рассказал об открытии нейтронных звезд на лекции в МГУ:

«За основной параметр одной из осей морфологического ящика я взял характерные размеры звезды. Эти размеры являются комбинациями мировых постоянных: постоянной Планка, постоянной тяготения, скорости света, массы протона, а также массы и заряда электрона. Пусть самая большая из возможных комбинаций соответствует звездам-гигантам. Вторая комбинация постоянных меньше в 20 раз. Пусть она соответствует звездам-карликам, таким как наше Солнце. Следующая характерная длина еще в тысячу раз меньше. В звездных масштабах она соответствует размерам белых карликов – около 10 тыс. км.

Обычно все исследователи здесь и останавливаются. Но давайте отбросим инерцию. Нам нужно избавиться от психологической инерции в представлениях о размерах звезд. Пересилим себя и пойдем дальше. Очередное сочетание постоянных дает характерную длину, в несколько сотен раз меньшую, чем предыдущая.



Прекрасным примером того, как психологическая инерция не позволяет разглядеть все в принципе возможные варианты явления, служит известный анекдот.

Знаменитый немецкий микробиолог Роберт Кох работал в своей лаборатории возле сосуда, окутанного паром и дымом. В комнату вошел помощник.

– Угадай, – обратился к нему Кох, – что здесь варится?

Ассистент перечислил все известные ему бактерии, но Кох отрицательно качал головой. Не дождавшись правильного ответа, он, смеясь, сказал: – Да там же сосиски!

Что это – звезда размером в несколько километров?! Первое, что хочется сказать, – это невозможно! Но мы должны заставить себя забыть это слово. Пусть возможно. Что это за звезда? Подсчитаем ее плотность. Разделим массу, равную массе Солнца, на объем шара радиусом в один километр. Получим невероятное значение: 100 млрд тонн в 1 см<sup>3</sup>!

Обычное вещество из атомных ядер и электронов при такой плотности существовать не может – не позволяют электрические силы отталкивания. Нужны нейтральные частицы. Мы их знаем – это нейтроны. Звезда состоит из нейтронов, тесно прижатых друг к другу. Но для того, чтобы сжать звезду до такой огромной плотности, возражает психологическая инерция, нужно совершить колоссальную работу против сил тяжести, скомпенсировать потенциальную энергию тяготения. Для нейтронной звезды величина этой потенциальной энергии около 10<sup>53</sup> эрг. Но... ведь как раз такая энергия

В 1933 г. швейцарско-американский астроном Ф. Цвикки, изучавший скопление галактик Кома в созвездии Волосы Вероники, заметил, что они вращаются «неправильно». Он предположил, что кроме светящегося вещества галактик во Вселенной должны быть невидимые массы, проявляющие себя только тяготением. Так была предсказана темная материя. Фото 1947 г. Public Domain

Внизу – пример морфологической таблицы Цвикки

Параметрические продукты	Альтернативные варианты параметров				
	1	2	3	4	Другие
А. Материал	Глина	Металл	Пластик	Утилизированные отходы	
Б. Процесс формовки	Штамповка	Отливка	Прессовка		
В. Процесс крепления	Нагревание	Химический	Молекулярный		
Г. Особые качества	Звуконепроницаемость	Термоизоляция	Эластичность	Эстетичность	
Д. Форма	Прямоугольная	Сферическая	Сцепляющиеся блоки	Кубическая	

выделяется при взрыве сверхновой! Вот и решение. Да, нейтронные звезды могут существовать. Более того, никакие другие звезды, кроме нейтронных (гиганты, обычные и белые карлики), не могут объяснить такого огромного выделения энергии во вспышке.

Отлично. Теперь можно остановиться, продумать эту идею, полученную методом направленной интуиции. Но... разве уже все ячейки заполнены? Есть еще одна характерная длина, еще одна комбинация мировых постоянных – на восемнадцать порядков меньше предыдущей длины! Этой длине соответствует звезда с радиусом...  $10^{-13}$  см. Размер электрона. Звезда, сжатая почти в точку. Да можно ли назвать такие объекты звездами? Если и звездами, то поистине адскими...»

Таким было первое применение морфологического анализа. Даже в простейшем «ящике», содержащем всего одну ось, уже нашлись два верных предсказания. Два открытия. А если бы Цвикки и его коллега Бааде действовали методом проб и ошибок?

Прекрасный пример сочетания метода проб и ошибок с психологической инерцией – *закон Кеплера*: планеты движутся по эллипсам, причем в одном из фокусов эллипса находится Солнце. Немецкий математик, астроном и механик, родившийся во второй половине XVI в., Кеплер был



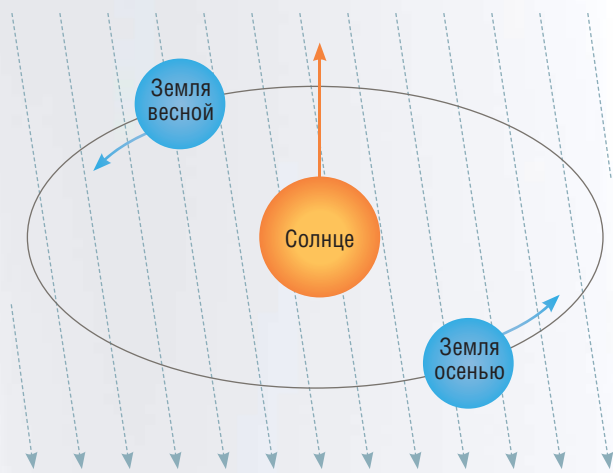
Американский физик, лауреат Нобелевской премии А. А. Майкельсон. Фото 1918 г. *Public Domain Dedication*

великим тружеником и одним из самых незаурядных умов своего времени. Чтобы быть в то время сторонником Коперника, требовалось немалое мужество. Да, Кеплер был смел, но все же не мог отрешиться от инерции, происходившей из его эстетических представлений о природе. Природа, как полагал Кеплер, стремится к гармонии (точнее, Бог, создавший природу, сотворил ее, несомненно, гармоничной). Поэтому и планеты должны обращаться вокруг Солнца, описывая самые гармоничные из фигур – окружности.

Отойти от этого представления Кеплер не мог в течение многих лет. Описывая планетные орбиты, он перебрал все возможные комбинации окружностей и сфер. Но согласия с наблюдениями не получил

Немецкий ученый, астроном, оптик, математик и механик И. Кеплер – первооткрыватель законов движения планет Солнечной системы. *Линейная гравюра Н. Дитца. © CC BY 4.0/ Wellcome Collection gallery*





Вверху – иллюстрация к опыту, проведенному в 1887 г. А. А. Майкельсоном и Э. У. Морли в поисках доказательства существования светоносного эфира, пронизывающего пространство. В эксперименте сравнивалась скорость света в перпендикулярных направлениях в попытке обнаружить относительное движение материи через неподвижный эфир.  
© GNU Free Documentation License

и понял, что никакие сочетания окружностей не могут объяснить расхождения в 8 угловых минут между предсказанным и наблюдаемым движением Марса.

Кеплер не сразу вышел на верную дорогу. Вряд ли кто-нибудь другой на его месте отказался бы от идеи окружности, осмелился бы начать поиск в ином направлении. Галилей ведь до конца жизни так и не принял идею Кеплера о том, что орбиты планет отличаются от окружности! Но Кеплер все-таки переступил через внутренний запрет. Если бы он знал морфологический метод, то сразу построил бы ось возможных геометрических фигур, не обладающих углами, среди которых был бы и эллипс. Но Кеплер пробовал и, естественно, ошибался. Сначала он решил, что планеты движутся вокруг Солнца по овалу, похожему на яйцо. И лишь убедившись в очередной ошибке, обратил внимание на эллипс.

Можно ли было с помощью морфологического анализа предсказать открытие, которое сделал в 1881 г. Майкельсон? Построим морфологическую таблицу для объекта «свет». Майкельсона конкретно интересовала

скорость движения электромагнитной волны. Он мог, в принципе, построить эту единственную ось. Вот варианты: скорость света в данной системе отсчета постоянна либо переменна. Но систем отсчета две: одну Майкельсон связал с Землей, другую – с гипотетическим эфиром. Какие возникают варианты? Скорость света разная в двух системах; одинакова в двух системах; переменна в одной системе и постоянна в другой; переменна в обеих системах. Других вариантов нет. Среди перечисленных вариантов вы видите и результат эксперимента Майкельсона: скорость света одинакова в обеих системах отсчета.

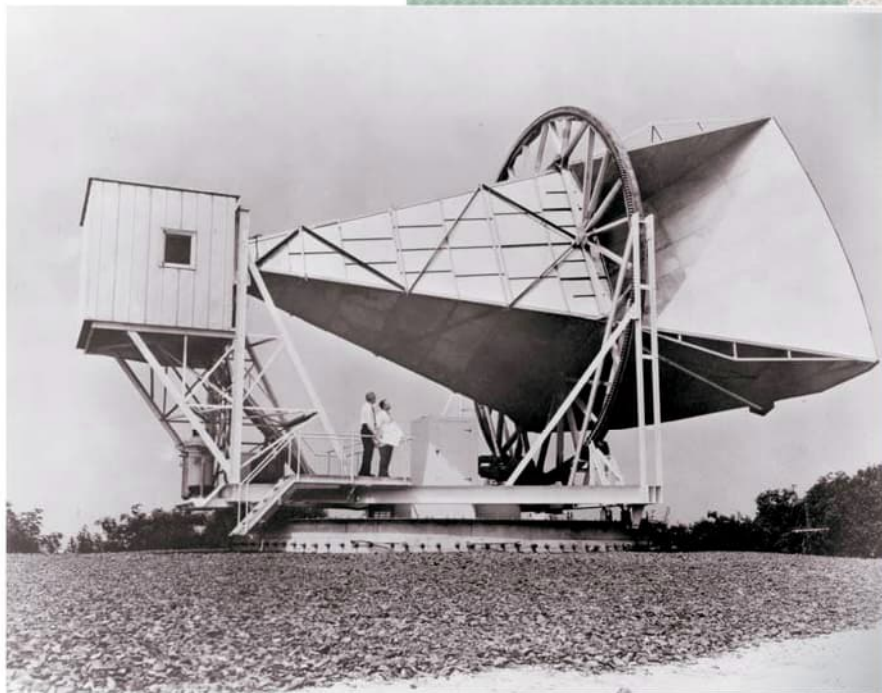
В реальных задачах вариантов не два, не три, а десятки и сотни, и перебор их, даже систематический, может отнять много времени и сил. Наконец, заранее неизвестно, в какой именно ячейке морфологической таблицы находится искомое предсказание. Шесть принципиально возможных результатов опыта Майкельсона можно было предвидеть с помощью морфологического анализа. И лишь один из шести мог быть и оказался верным. Но мог ли Майкельсон заранее сказать – какой именно?

Морфологический анализ в его сегодняшней форме – это лишь первая попытка систематизации. Главный недостаток метода в том, что он оставляет на волю случая выбор правильной идеи. Для того чтобы найти верное решение, нужно рассмотреть и исследовать все клетки.

И еще. Конструирование морфологических таблиц, конечно, расковывает фантазию, распатывает психологическую инерцию, но ненамного. В любом случае нет гарантии, что все поле проб и ошибок окажется покрыто сетью клеток. Правда, исследователю уже не приходится хаотично метаться, хватаясь за ближайшее решение и восклицая «а если!». Но при систематическом переборе вариантов исследователь все же может упустить золотую рыбку-открытие из своей сети, потому что сделал сеть короче и уже, чем было нужно.

Тем не менее морфологический анализ позволил Цвикки предсказать открытие нейтронных звезд и черных дыр. Аналогичный анализ позволил и мне в 1971 г. предсказать открытие реликтовых гравитационных волн. В то время теория Большого взрыва еще не была разработана, и всего несколько лет прошло после открытия реликтового излучения (открытие второго типа). Возник вопрос: электромагнитное излучение – единственный тип излучений, которые могли возникнуть в первые годы после Большого взрыва? Морфологический ящик в этом случае очень небольшой – всего одна ось.

Вот цитата из моей статьи, опубликованной в журнале «Знание – сила» в 1971 г.: «Составим соответствующую ось возможных излучателей. Поставим на первое место Вселенную. Да, на ранней стадии развития сверхплотное тело Вселенной могло излучать



Эта 15-метровая рупорно-параболическая антенна в г. Холмдел (Нью-Джерси, США), построенная в 1959 г., использовалась для спутниковой связи и как радиотелескоп лабораториями *Bell*. В 1964 г. радиоастрономы Р. В. Уилсон и А. А. Пензиас открыли с ее помощью космическое реликтовое электромагнитное излучение, источник которого находится за пределами нашей Галактики. За открытие реликтового электромагнитного излучения, которое стало доказательством теории Большого взрыва, ученые были удостоены Нобелевской премии по физике 1978 г. В 1988 г. установке присвоен статус национального исторического памятника США. *NASA. Public Domain*

гравитационные волны. Сейчас волны эти растянулись на многие парсеки. И вот еще одно предсказание: мы откроем **ФОНОВОЕ** гравитационное излучение, источником которого была Вселенная в ранние периоды расширения».

Реально о возможности существования реликтовых гравитационных волн первым написал советский физик Л. П. Гришук в 1977 г.

## Метод фантограмм Альтшуллера

Другой метод прогнозирования научных открытий, являющийся развитием морфологического анализа, – так называемый *метод фантограмм* – был предложен советским писателем-фантастом и изобретателем Г. С. Альтшуллером, автором ТРИЗ (Теория решения изобретательских задач).

Фантограмма – это морфологическая таблица, дополненная осью изменений параметров. Морфологический анализ позволяет обобщить, систематизировать все, что известно о растениях. Или о нейтронных звездах. Или о звездах вообще. А фантограмма описывает и то, что может быть, но не реализуется. И то, что не существует, но возникает в воображении. А иногда даже то, что и вообразить трудно.

ТРИЗ рекомендует использовать фантограммы для развития творческого воображения. Но подсознание

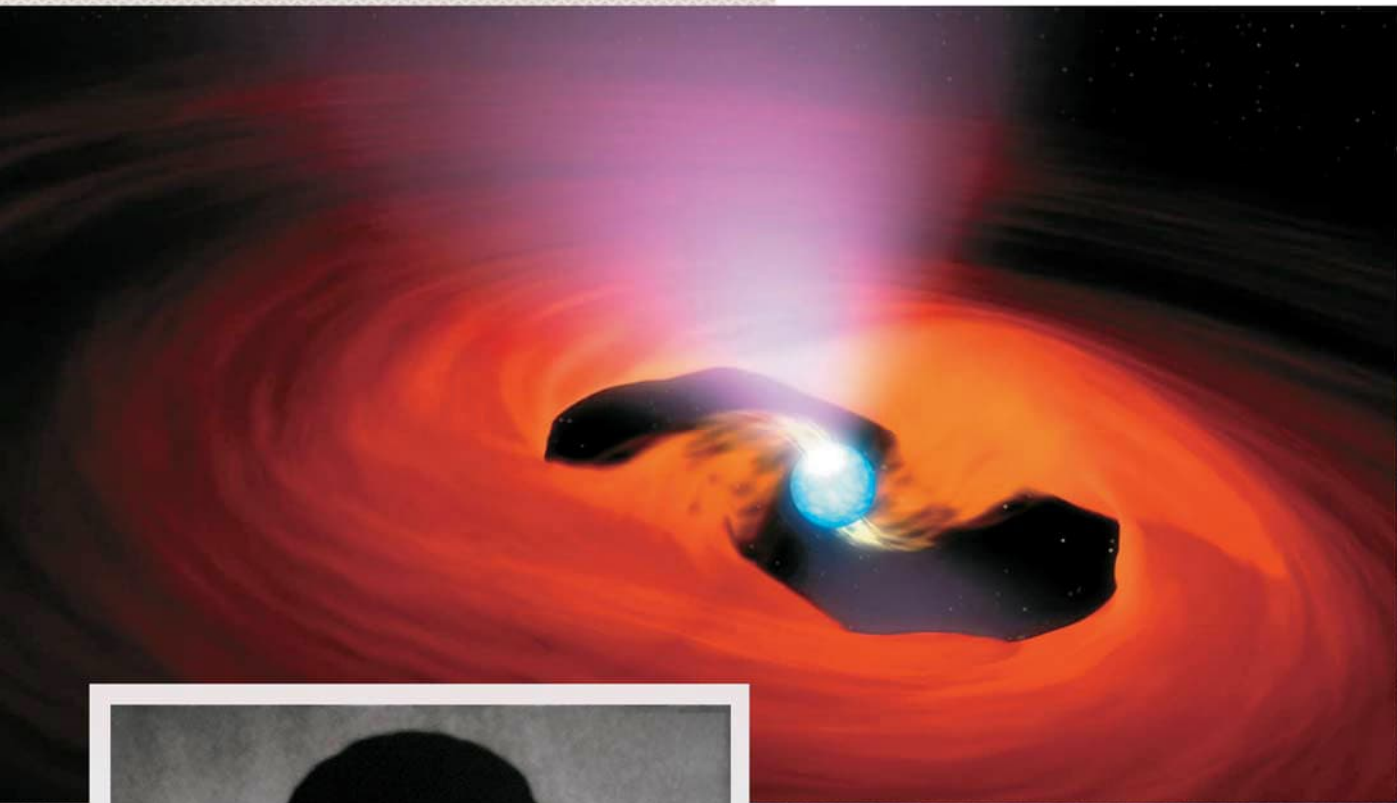
научного работника давно освоило этот метод. Клетки фантограмм – не их ли видит ученый во сне или на прогулке, когда, казалось бы, вовсе не думает о своей задаче? Не потому ли решения, возникающие в самые неожиданные мгновения, бывают столь парадоксальными и часто совершенно верными?

Цель, однако, в том, чтобы не ждать озарения, а сознательно менять объект исследования, закон природы, явление, доказательство, пользуясь известными приемами. Обычно этому препятствует все та же психологическая инерция: фантограмма – это смесь реального и фантастического, а какой ученый в своей работе захочет опереться на фантастические идеи больше, чем на проверенные логические схемы?

Вспомните Цвикки. Он нашел нейтронные звезды в своей морфологической таблице. В сущности, это была одна из клеток фантограммы. Цвикки взял одно из свойств звезды – ее размеры – и воспользовался приемом уменьшения.

Но изменять нужно не все клетки морфологического ящика, а лишь те, что ведут к противоречию. Найти противоречие – значит поставить научную задачу. Воспользоваться фантограммой – значит существенно приблизить решение.

Ведь Цвикки изменял не произвольный параметр звезды, а тот, в котором скрывалось противоречие. Для вспышки сверхновой нужна была энергия. В обычной звезде такой энергии нет. Вот противоречие: энергия



Нейтронная звезда – это сжатое ядро, оставшееся от массивной звезды, которая взорвалась как сверхновая. Плотность «упаковки» вещества в них очень высока: звезда диаметром всего около 20 км по массе в 1,5 раза больше Солнца. Существование таких звезд предсказал Ф. Цвикки с помощью придуманного им морфологического метода направленной интуиции.

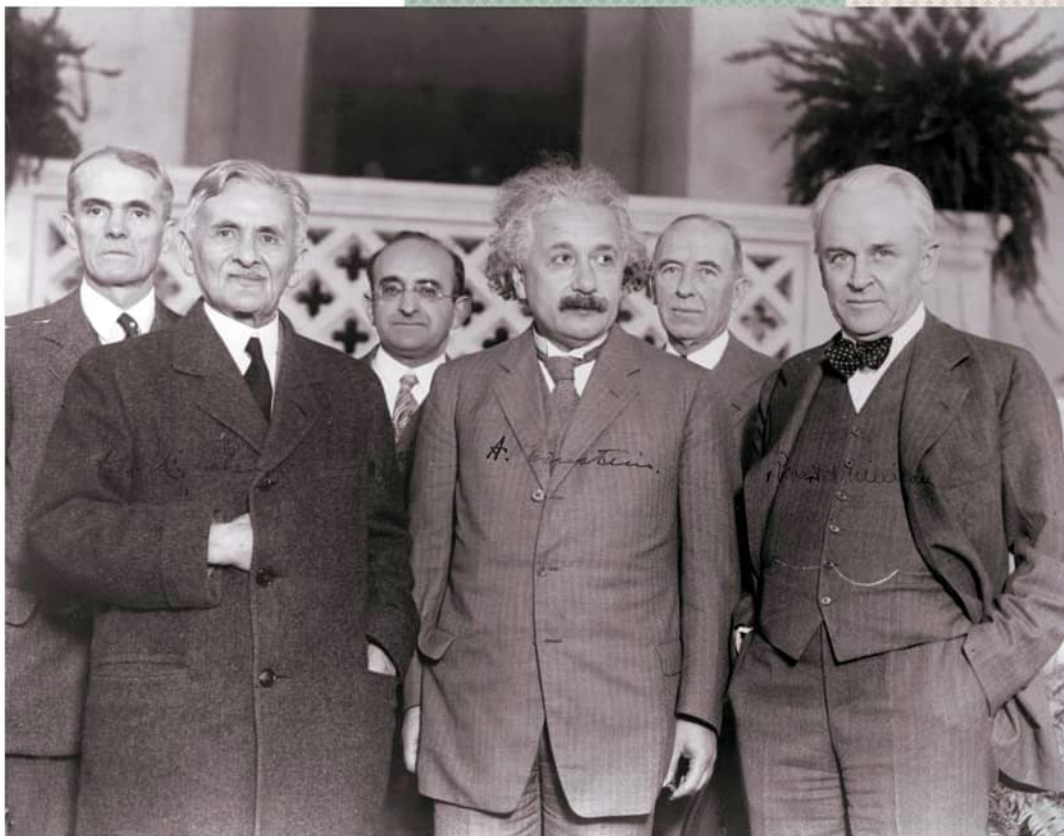
*Вверху – световая анимация нейтронной звезды-пульсара PIA18845, испускающей вращающиеся пучки рентгеновских лучей. © NASA/JPL-Caltech*

для вспышек сверхновых есть (ведь мы видим вспышки!), но ее нет (в обычных звездах). Для разрешения противоречия нужно знать, какая энергия переходит в энергию вспышки. Гравитационная, предположил Цвикки. А гравитационная энергия звезды зависит от ее размеров. Тогда исходное противоречие преобразуется к следующему: во вспышке сверхновой выделяется колоссальная гравитационная энергия (вспышку мы видим), но в обычной звезде такой энергии нет (слишком велики размеры).

Противоречие между наблюдением и интерпретацией. Цвикки изменил интерпретацию и предсказал нейтронные звезды.



Г. С. Альтшуллер совместно с Р. Б. Шапиро в 1956 г. опубликовал статью «О психологии изобретательского творчества», положившую начало истории развития Теории решения изобретательских задач (ТРИЗ). © CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication



Эйнштейн не пользовался морфологическим анализом и, прежде чем сформулировать принцип эквивалентности, не опубликовал по теории гравитации ни одной ошибочной работы.

Дело в том, что в конце XIX – начале XX в. предлагалось много гипотез для спасения ньютоновской теории тяготения. Ошибочных проб было достаточно. А Эйнштейн занялся этой проблемой и нашел зерно. Сразу? Нет, этому предшествовали годы размышлений над проблемой тяготения. Годы мысленных проб. И ошибок, конечно.

Мышление подобно айсбергу, и чем мудрее ученый, тем глубже погружен этот айсберг. То, что находится над водой, что сам ученый называет работой мысли, – это работа сознания. А под водой, скрытно от всех и даже от самого ученого, по-видимому, идет бессознательная работа, подсознательный перебор вариантов – неосознаваемый процесс решения задачи.

Психологическая инерция, преодолевать которую мы пока не научились, не позволяет сознанию безумствовать, вводит его в рамки здравого смысла. Из-за этого ему бывает очень трудно нащупать решение, которое часто выглядит невероятным. Похоже, что у подсознания такого тормоза нет. Далекие ассоциации, невероятные аллегории и аналогии – в эту невидимую подсознательную игру и вклиниваются вдруг ассоциация или аналогия, подсказывающие решение.

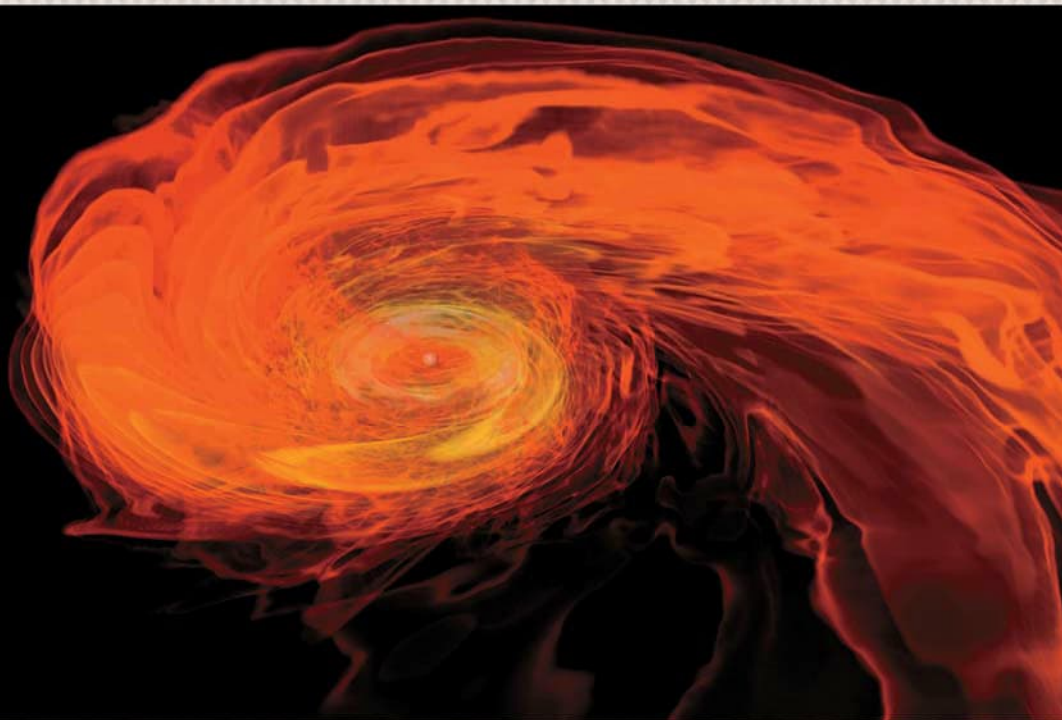
Выдающиеся ученые XX в.: слева направо – астроном У. С. Адамс, лауреат Нобелевской премии по физике А. А. Майкельсон, математик В. Майер – помощник Эйнштейна («калькулятор Эйнштейна»), лауреат Нобелевской премии по физике А. Эйнштейн, историк М. Фарранд, лауреат Нобелевской премии по физике Р. Э. Милликен. 1931 г.

© *Smithsonian Institution*

Поэтому так часты озарения «во сне» или «на прогулке». Алогичность снов не имеет ничего общего с логикой науки. Этим же отличается гениальная идея от обычной. Уже потом, найдя правильное решение, всплывшее будто из ниоткуда, можно навести мосты логики, построить дорогу от старой идеи к новой. Подсознание проводит пробы, а интуиция отбирает среди них верную. Роль интуиции – в выборе, но для того, чтобы выбрать, нужно иметь из чего выбирать!

Поэтому, говоря об Эйнштейне, мы не опровергаем метод проб и ошибок. Дело в неисследованной пока роли подсознательного.

Подсознательная работа скрыта от взглядов, и нередко самому ученому кажется, что он просто отгадал верный закон. И сам метод предсказания законов сводится именно к правильному угадыванию. Известный американский физик Р. Фейнман писал: «Угадывание уравнений, по-видимому, очень хороший способ



Одно из самых впечатляющих событий во Вселенной: две нейтронные звезды сталкиваются и сливаются с образованием черной дыры. Компьютерное моделирование. © NASA Goddard

открывать новые законы». И дальше пояснял свою мысль: «Вообще говоря, поиск нового закона ведется следующим образом. Прежде всего о нем догадываются... Для того чтобы угадать, что именно следует сохранить, а что необходимо отбросить, требуется немалое мастерство. По правде говоря, я вполне допускаю, что дело здесь только в удаче, но выглядит все именно так, как если бы для этого требовалось большое мастерство».

Довольно странное утверждение! Сказать, что новые законы нужно угадывать, – это утверждать, что все решает лотерея. Ты не угадал, угадает другой. Ты попробовал и ошибся, другой попробует и попадет в точку. Почему же гений чаще попадает в точку?

Нужно попытаться нащупать систему. Морфологический анализ – первый шаг к методологии открытий и научных изобретений. Он позволяет сознательно делать то, что обычно выпадает на долю подсознательного. Но ведь должен существовать еще какой-то метод выбора! Из подсознания обычно «всплывают» наиболее интересные и перспективные идеи. Часто – верные. Как из морфологического ящика сознательно выбирать такие идеи? Как осмысленно найти правильную идею из гораздо большего числа клеток фантограммы?

Для изобретений (в том числе связанных с научной деятельностью) эту задачу сегодня успешно решает ТРИЗ. Методы ТРИЗ помогают и открытия делать, но лишь четвертого и третьего классов. Для таких открытий уже существует проработанное «исследовательское поле» – клетки морфологических ящиков и фантограмм.

С открытиями первого и второго классов гораздо сложнее. Чтобы сделать такое открытие, ученый должен обладать чрезвычайно развитым творческим воображением и отсутствием психологической инерции. Методика развития творческой фантазии существует и показывает неплохие результаты. Но это уже другая история и тема для другой статьи.

#### Литература

- Альтшуллер Г. С. *Творчество как точная наука*. М.: Сов. радио, 1979.
- Альтшуллер Г. С. *Найти идею*. Новосибирск: Наука, 1986.
- Амнуэль П. Р., Гусейнов О. Х. *Рентгеновское излучение при аккреции межзвездного вещества нейтронной звездой* // Изв. АН Азерб. ССР, янв. 1968.
- Амнуэль П. Р. *Открытия, которые мы выбираем* // Знание – сила. 1971. № 8.
- Амнуэль П. Р. *Далекие маяки Вселенной*. Фрязино: Век-2, 2007. Второе издание: ДМК+Век-2, 2022.
- Виленкин А. *Мир многих миров*. М.: Астрель, 2009.
- Шкловский И. С. *Сверхновые звезды*. М.: Наука, 1966.
- Baade W., Zwicky F. *On Super-Novae* // Proc. National Acad. Sci. 1934. V. 20(5). P. 254–259.
- Feynman R. *The Character of Physical Law*. N. Y.: Modern Library, 1965.
- Zwicky F. *Morphological Astronomy*. Berlin: Springer-Verlag, 1957.

# МЕТРОНОМ

*Фантастический рассказ Павла Амнуэля о планете, обращающейся около пульсара, иллюстрирует идею возможности предсказания открытий, о которой идет речь в статье автора «Будущее науки: открытия неожиданные и ожидаемые»*



**В**рачи сказали правду: Ким Яворский сильно изменился после аварии, будто жизненные силы полностью ушли на восстановление руки.

Базиола хотел подойти бесшумно, но под ногой хрустнула ветка, он от неожиданности споткнулся о шланг, лежавший поперек тропинки, и, едва удержавшись от падения, схватился за куст роз. Ким, обернувшись на крик, с улыбкой наблюдал за манипуляциями друга. Они обнялись.

– Ты похудел, Ким, – заметил Базиола вроде даже с одобрением.

– Похудел? – с сомнением переспросил Яворский. – А, ну да, мы давно не виделись. Я сбросил двенадцать кило, когда готовился к испытанию нуль-транса, и еще пять – после аварии... И не смотри на меня так, Джу...

– Мало мы видимся, – вздохнул Базиола. – В институте я знал тебя как облупленного, а сейчас только оболочка выглядит знакомой... почти.

– Ты лучше подкинь мне задачу из нерешенных, – сказал Ким. – В этой клинике я покрылся плесенью.

По мне, гляди, уже гусеницы ползают... До аварии я работал над эвристором открытий, слышал?

Базиола слышал. Отношение Базиолы к работе Кима было определенным и, конечно, отрицательным. Обсуждать это сейчас Базиола не хотел, не было у него желания превращать встречу с другом после трехлетней разлуки в бесплодный методологический спор.

– Видел твою Олю, – сказал он, неуклюже меняя тему разговора. – Она все хорошеет...

– Чего не скажешь обо мне, – заключил Ким. – Послушай, Джу, если кто-то из нас изменился, то это ты. Ты всегда прогонял меня, если считал очередную мою идею бредовой. Теперь ты не веришь в прогнозируемость научных открытий, а от спора уваливаешь. Не похоже на тебя... Дай-ка лучше задачу. У вас в Комитете по контактам задач наверняка больше, чем решений, верно? К примеру, история с пульсаром в Золотой Рыбе.

– Об этом говорят больше, чем дело того стоит, – неопределенно сказал Базиола.

– А чего оно стоит?

– Памятника, – буркнул Базиола. – Обнаружена мертвая цивилизация. До пульсара этого от нас всего полпарсека, но в направлении Земли он не светит, отсюда его обнаружить невозможно. Экспедиция к Фомальгауту случайно записала его импульсы в радио- и гамма-диапазонах. Та же экспедиция открыла и планету...

– Я знаю, почему ты не называешь корабль, – перебил Ким, глядя в сторону. – Это был Кратов на «Осьминоге». Он не вернулся, и в тебе говорит предрассудок...

– Кратов, да. И пульсар назван звездой Кратова, а планета – Кратов-1. К ней пошел зонд-автомат типа «Винт». Он-то и открыл мертвый мир.

– Мертвый?

– Абсолютно. Ничто живое не может существовать, когда пульсар поливает планету потоками гамма-лучей. А происходит это каждые три секунды. Каждые три секунды Кратов-1 попадает под «нож» излучения. Импульс продолжается долю секунды, но и за это время планета получает такую дозу, что жизнь становится невозможной. «Винт» был послан в период молчания. Как и всякий пульсар, звезда Кратова буйствует примерно полгода, а потом года полтора ведет себя тихо, накапливает энергию в поверхностном слое. «Винт» облетел планету, подобрался и к нейтронной звезде, насколько позволили энергетические ресурсы и динамический предел прочности аппарата. Мы, контактисты, своего оборудования не ставили, поскольку никто не ожидал обнаружения следов жизнедеятельности. Учти, несколько миллионов лет назад в системе вспыхнула сверхновая – тогда и возник пульсар. Если на планете и была раньше жизнь, то при взрыве она, конечно, погибла, а уж потом... Черный мир, в котором каждые три секунды – смертельная вспышка радио- и гамма-излучений.

– У тебя есть с собой стереоскоп?

Ким достал из бокового кармана коробочку, и Базиола начал по одной протягивать ему голограммы.

Кадры охватывали большие области, и, хотя четкость, как обычно на изображениях безатмосферных планет, была идеальной и позволяла разглядеть объекты размером с собаку, глаз, конечно, не мог сосредоточиться на обилии предметов: внимание непроизвольно перескакивало с объекта на объект. Вот сооружения, похожие на правильные многогранники, вот лунки-полусферы, растянутые цепью на десятки километров, вот идеально плоские площадки, назначение которых (Ким подумал сначала, что это космодромы) могло быть каким угодно. На дне одной из лунок Ким увидел нечто похожее на экскаватор с поднятым ковшом, и это тоже могло быть чем угодно, вплоть до самих обитателей планеты, застывших навсегда в момент неожиданно наступившей их смерти. Ни гор, ни круч, ни пропастей –

если эти живые особенности рельефа и были когда-то на планете, они оказались решительно принесены в жертву цивилизации, ставшей, в свою очередь, жертвой взрыва звезды.

Яворский сменил кадр голограммы, но картинка почти не изменилась. И третий кадр был таким же, и четвертый...

– «Винт» сделал полмиллиона сканов, – подсказал Базиола. – Поверхность планеты перекрыта шесть раз. То, что я тебе показываю, Ким, – это избранные кадры, самые эффектные. Если бы на поверхности хоть что-нибудь двигалось, сигнал был бы выделен. Но ничего нет. Все мертво.

– Чего же ты хочешь от меня?

Базиола едва сдержался, чтобы не расхохотаться. Каков, а! Ведь только что сам просил задачку!

– Ничего я не хочу. Это планета для археологов, а не для контактистов.

– Никакого движения, – протянул Ким. – Точно ли? Движение, если оно очень медленное, можно и не обнаружить. Все равно, что снимать рапидом черепаху.

– После вспышки сверхновой прошло два с половиной миллиона лет, – Базиола пустился в объяснения с удовольствием. Ким сейчас повторял его собственный ход рассуждений, и Базиола ощущал себя путником, ступившим на твердую почву и помогающим другу преодолеть топкое место. – Это очень короткий срок для развития жизни. Если жизнь на планете Кратова действительно возникла и так быстро развилась до стадии технологической цивилизации, то не может быть и речи о медленном темпе эволюции. Невозможно за месяц построить дом, если класть по кирпичу в неделю. Эта идея не прошла.

– А какая прошла? – кротко спросил Ким.

– Никакая, – буркнул Базиола. – Решено послать еще один «Винт» в следующий период молчания пульсара.

– Очень милая стратегия – прямо по учебнику, глава «Как не нужно проводить исследования».

– Прочие стратегии и вовсе бездарны.

– Пойду, – Ким поднялся со скамейки. – У меня процедуры, Джу. Пока. Звони и заходи. Да... Какой смысл лететь в период молчания?

– Эй, послушай, – изумленно сказал Базиола вслед Киму. Тот шел широким шагом и не обернулся.

\*\*\*

Сандра была дома, и на столе стоял торт, его любимый, с яблоками. Базиола поцеловал жену и прошел к себе в кабинет.

Методика открытий. Базиола не следил за последними наскоками Кима на эту бесперспективную проблему. Не будучи ретроградом, он допускал, что Яворский в чем-то мог оказаться прав. Научиться предсказывать, какое именно открытие и в какой области науки будет сделано завтра или через год. Базиоле это не нравилось.

Где романтика? Сам смысл поиска в науке? Не будет ли все это потеряно? Пусть философы ответят.

Впрочем, оставим пока философию. «Какой смысл лететь?» – сказал Ким. Конечно, можно позвонить и спросить. Прижатый в угол, Ким скажет все, что думает о планете Кратова. Но это будет означать, что Базиола капитулировал.

Пойдем по цепочке. Жизни нет, но она есть. В недоработанной методике Яворского, насколько ее знал Базиола, существовали десятки приемов, с помощью которых Ким избавлялся от научных противоречий. Перебирать приемы, не зная, какой нужен сейчас, – все равно что решать задачу дедовским методом проб и ошибок. Ким действовал не так, он наверняка знал, когда какой прием использовать. Он решил задачу на глазах у Базиолы и не сказал решения, шельмец, хотел, чтобы к нему обратились опять. Чтобы Базиола выбросил белый флаг. И ведь знает, что так и будет. Не станет Базиола посылать к звезде Кратова второй зонд, если есть хоть полмысли о том, что полет не нужен.

Сандра вошла, тихо присела на подлокотник кресла. Базиола очнулся от раздумий.

– Сандра, милая, – сказал он, – шесть лет назад я сделал гениальное открытие, и его почему-то не проходят в школах. Я открыл, что есть ты. Это случилось неожиданно и непредсказуемо. И так здорово, что я до сих пор не очнулся. А твой хороший знакомец Ким Яворский утверждает, что любое открытие можно предсказать. Разве можно было предсказать то, что мы с тобой открыли друг в друге?

– Это тебя и заботит? – серьезно спросила Сандра.

Базиола кивнул.

– Наверно, можно было, – сказала Сандра, подумав. – У каждого человека складываются определенные ожидания, связанные со спутником жизни, и, если эти ожидания коррелируют... Общность установок, как говорят психологи... Наверняка это можно рассчитать, верно?

– Подумай, что ты говоришь! – Базиола вскинул руки. – И это – женщина, непредсказуемое существо!

– Противоречивое, – улыбнулась Сандра, – но почему непредсказуемое?

– Извини, родная, – пробормотал Базиола. – Я должен подумать...

Сказать через все барьеры проламываясь: есть жизнь на планете Кратова, мы видим ее, но не верим тому, что видим. Нельзя посылать зонд, а время идет, пульсар начнет очередной цикл активности, и опять придется ждать...

А, собственно, почему? То есть как почему? Есть вещи очевидные, существуют аксиомы, инерция мысли здесь ни при чем. В периоды активности потоки гамма-лучей убийственны...

Стереотип, подумал Базиола. Сломаем эту аксиому. Допустим, что жизнь только тогда и существует, когда есть этот режущий все «нож» излучения. Но... Нет, нет, подумай, может, это и пустой ход, но подумай. Стоит перевернуть основную аксиому, и тогда...

\*\*\*

– Как рука? – спросил Базиола.

Ким ударил ребром ладони по скамье, вроде и не сильно, но доска переломилась пополам.

– Придется чинить, – злорадно сказал Базиола.

– Вернусь из полета – починю.

– Собираешься лететь? – удивился Базиола. – Куда это?

– К звезде Кратова. Ты ведь это собирался мне предложить?

– Твоя проницательность иногда действует на нервы, – пробормотал Базиола.

– Ладно, Джу, – примирительно сказал Ким. – Меня замучило безделье, настроения это не улучшает, ты уж потерпи. Вернусь – буду другим человеком. Ты пришел за решением?

– Не нужно мне твое решение, у меня есть свое. Комитет постановил лететь в период активности пульсара. И тебе предложено возглавить экипаж. Правда, людей там нет, только роботы...

– Я привык один, – сказал Ким. – Значит, ты все-таки понял, в чем разгадка?

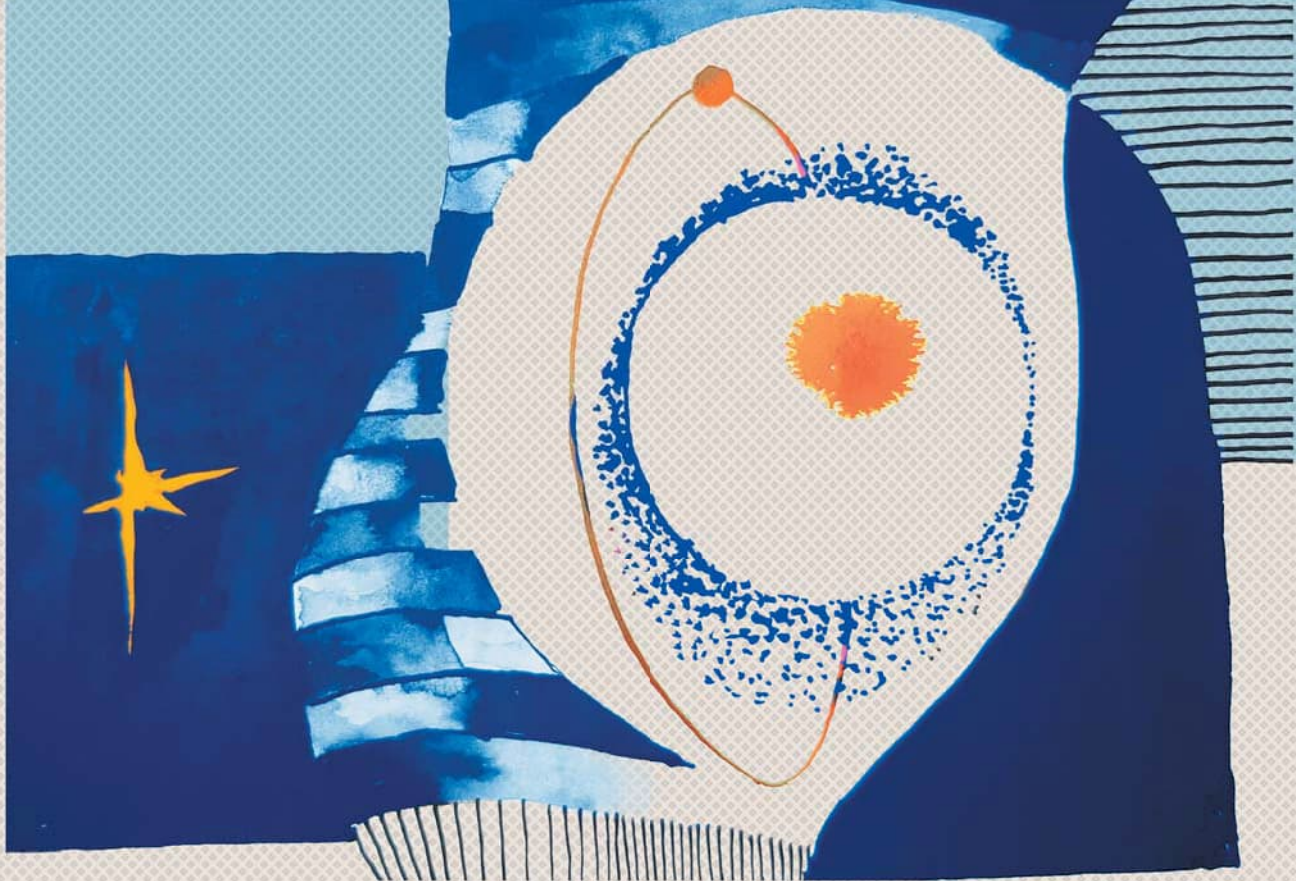
\*\*\*

Смотреть на пульсар было невозможно, унылое чередование вспышек, бесконечное и ритмически точное, угнетало. Ким чувствовал, как теряет сознание, завораживающе раскрываются объятия и он падает, падает... Только раз попробовал Ким посмотреть в «лицо» звезде и больше не делал этого.

Корабль летел со стороны полюса, но отголоски звездных бурь доносились и сюда. Ким был доволен. Не тем, что подтвердилась его идея, в этом он не сомневался. Ким думал о том, как верно выбрал профессию. Еще на первых курсах возникла дилемма: летать или прогнозировать. Трогать своими руками шершавые камни на чужих планетах или, сидя в кресле и глядя в синюю глубину земного неба, предсказывать, что произойдет в науке завтра и позднее. Он умел и любил делать и то, и другое! Только теперь, пристегнувшись ремнями и не оглядываясь больше на оставшуюся за кормой звезду Кратова, Ким решил, что это противоречие желаний и было, наверно, тем постоянным ускорителем, который не позволял ему успокаиваться, вечно толкал на странные поступки.

Человек обязан иметь сразу несколько профессий. Базиоле, старому другу, выпала в жизни слишком прямая дорога: контактист-кибернетик, член комитета, председатель. Инерция возникает именно на прямом





пути, кажется, что ее нет, но скорость набрана, и уже не свернуть без помощи, без толчка извне.

Пульсар бушевал, и Ким вел съемку издалека, с расстояния шестнадцати миллионов километров, где еще можно было работать, не рискуя своей драгоценной жизнью. Одна камера снимала Кратов-I в те мгновения, когда «нож» гамма-импульса не касался поверхности. Снимал, не сканируя, как «Винт», а в режиме наведения на одну, избранную Кимом наугад точку вблизи полюса. Первая серия кадров – неподвижность. Вторая – неподвижность. Третья – тоже. Но в первой серии неподвижный механизм (или существо?), похожий на экскаватор, направил ковш вверх. Во второй серии – чуть вбок. В третьей...

А вот и второй цикл голограмм, съемка другой камерой в те секунды, когда «нож» излучения кромсал планету. В секунды, когда гамма-вспышки жгли и убивали. Вот – движение! Ковш медленно наклоняется, из воронки выбирается на поверхность еще один механизм... или существо?

Жизнь – порциями. Она есть, и ее нет. Вспышка пульсара – и на планете все живет. Темнота длится секунды – и на эти секунды жизнь замирает.

Мы, люди, привыкли к нашему спокойному солнышку, к его равномерной энергетике и забываем в повседневности, что во Вселенной гораздо больше процессов нестационарных, именно они – общее свойство мира. А мы отказываем им в возможности породить жизнь.

Темнота – вспышка. Темнота – вспышка. Метроном. Именно этот ничем не нарушаемый ритм и стал основой для странной жизни. Только в те мгновения, когда импульс проходил по планете Кратов-I, жизнь развивалась. В секунды темноты на планете все замирало, как в энергосистеме при выключении тока. Смерть царила на планете и в те месяцы, когда пульсар не излучал энергию, накапливая ее.

Ким представил себя на месте хозяина планеты. Я вижу, я познаю мир, для меня времени молчания пульсара не существует, я не живу в это время. Предмет начинает падать, я вижу это, но вдруг исчезает и сразу оказывается на поверхности. Значит, так надо, таков закон природы. Мне и в голову не придет, что я всего лишь не фиксирую часть падения – я не живу в эти мгновения. Таков мой ритм. Ритм моей звезды.

Станным для них должно быть поведение звездолета – он перемещается скачками: медленно движется на фоне звезд, но вдруг исчезает и появляется чуть в стороне, опять медленно движется и опять скачок. Впрочем, что же тут странного? Все звезды движутся так же. Все во Вселенной – только импульсы. Такова природа. И это естественно. Все, что происходит испокон веков, не может быть странным...

\*\*\*

Ким ждал, что Базиола сам выйдет на связь. Конечно, ему не терпится. Что же, Джу, ты убедился в том, что открытия можно предвидеть?

*Иллюстрации из личного архива П. Амнуэля.  
По: Техника и наука. 1982. № 6*

# ПОДПИСКА

На сайте журнала «НАУКА из первых рук» [www.scfh.ru](http://www.scfh.ru) вы можете:

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

3 номера электронной версии журнала (PDF):  
первое полугодие 2022 г. – 350 руб.  
второе полугодие 2022 г. – 350 руб.

6 номеров электронной версии журнала (PDF), 2022 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 печатной версии журнала «НАУКА из первых рук»**

*Информация о цене отдельных выпусков – на сайте журнала [www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)*

*Печатные выпуски журнала доставляются по почте*

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

*Информация о цене отдельных выпусков – на сайте журнала [www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)*

● **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

● **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 бесплатный 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](mailto:zakaz@info-press.ru)

● **Подписаться на электронную версию и купить отдельные номера журнала вы также можете на следующих сайтах:**

ЛитРес: [www.litres.ru](http://www.litres.ru)

Научная электронная библиотека:  
[www.e-library.ru](http://www.e-library.ru)

Пресса.ру: [www.pressa.ru](http://www.pressa.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

В стоимость подписки включена доставка журналов заказной бандеролью



**НАУКА**  
из первых рук

**SCIENCE**  
First Hand

[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)



**ВСЕ**  
ВЫПУСКИ журнала

С 2004 по 2021 г.  
<http://scfh.ru/archive/> — на русском языке  
<http://scfh.ru/en/archive/> — на английском языке

*«Естественное желание  
хороших людей —  
добывать знание» Леонардо да Винчи*

**«НАУКА  
ИЗ ПЕРВЫХ  
РУК»**



[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)



*Руины церкви Святого Николая после землетрясения в Лиссабоне в 1775 г.  
Гравюра на меди Ж.-Ф. Ле Баса, 1757 г. Городской музей Лиссабона.  
Public Domain/NISEE-PEER Library/The Earthquake Engineering Online  
Archive – Jan Kozak Collection (KZ90)*