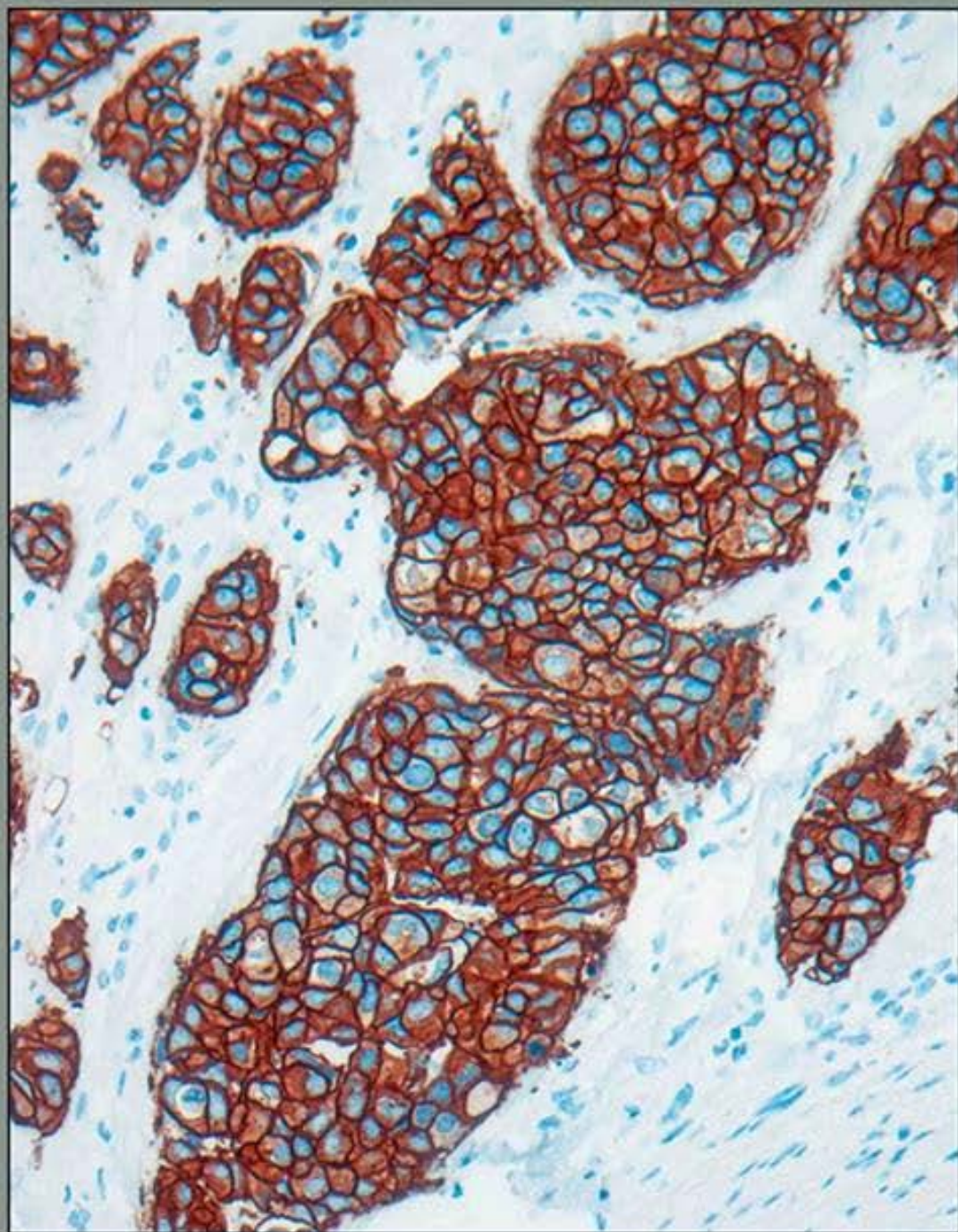


ISSN 0032-874X

# ПРИРОДА

6 18



**В НОМЕРЕ:****3 НА ПЕРЕДОВОЙ БОРЬБЫ С РАКОМ**

К 90-летию НМИЦ онкологии  
имени Н.Н.Петрова

История Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н.Петрова — это история развития онкологической науки и практики в нашей стране. Здесь разрабатываются и впервые применяются многие хирургические технологии. В его стенах появилась и получила активное развитие отечественная химиотерапия рака. Именно здесь зародилась экспериментальная онкология, была и остается в приоритете фундаментальная наука, направленная на изучение научных гипотез и ориентированная на конкретные клинические задачи.

**А.М.Беляев, А.М.Щербаков, Е.В.Демин,  
И.М.Столярова**

**Мы создаем  
современную медицину (4)**

**Научные сообщения**

**И.А.Балдуева, Т.Л.Нехаева, А.В.Новик,  
А.Б.Данилова, Н.П.Пипиа,  
А.М.Щербаков, А.М.Беляев**

**Противоопухолевые вакцины  
на основе дендритных клеток (14)**

**В.Н.Анисимов**

**Свет, старение и рак (19)**

**Л.М.Берштейн, А.В.Малек**

**Ожирение и рак:  
о чем «говорят» экзосомы? (22)**

**С.А.Проценко**

**Меланома кожи:  
новое в лекарственном лечении (26)**

**П.В.Криворотько, Т.Т.Табагуа,  
Г.А.Дашян, Е.К.Жильцова,  
А.С.Емельянов, В.Ф.Семиглазов**

**Биопсия сигнальных лимфатических  
узлов при раке молочной железы (29)**

**А.О.Иванцов, М.А.Клещёв, Е.Ш.Кулигина**

**Морфологическая диагностика  
опухолей: сдвиг в сторону  
молекулярно-генетического  
анализа (32)**

**А.С.Жабина, Г.М.Телетаева,  
Т.Ю.Семиглазова**

**Нутритивная недостаточность  
у онкологических больных (36)**

**В.А.Чулкова, Т.Ю.Семиглазова,  
Е.В.Пестерева, В.А.Клюге**

**Психологическая реабилитация  
онкологических пациентов (39)**

**42 А.Ю.Ленин, М.Д.Кравчишина, О.М.Дара,  
А.П.Лисицын****Трудный путь от суши к морю**

Образование взвеси начинается на водосборах, где материал после физического, химического и микробного выветривания горных пород попадает в реки и транспортируется в конечные водоемы стока, в данном случае — в Черное море, а именно в воды северо-западного шельфа.

**54 Е.Н.Черных****Культуры Ното: узловые сюжеты  
миллионлетней истории**

Эпоха железа и полигон Степного пояса

С наступлением эпохи железа большинство культур Евразии перешли на новую технологическую ступень. Но изменились и их взаимоотношения: начали отчетливо проявляться маятниковые колебания культурных воздействий с Запада на Восток и с Востока на Запад. Полигоном этих перекрестных взаимосвязей стал Степной пояс.

**68 Интервью с А.П.Синицыным****Технология получения  
рекомбинантных ферментов:  
законы жанра**

Техника получения генетически модифицированных микроорганизмов позволяет целенаправленно изменять свойства продуцируемых ими ферментных комплексов для использования в разных хозяйственных отраслях. Совершенствование кормовых биопрепаратов, без которых немислимо индустриальное животноводство, — одна из важных задач биотехнологов.

**Времена и люди****75 Е.Ю.Басаргина, Е.Н.Груздева,  
Н.В.Крапошина, К.Г.Шишкина****«Павловиана»: редкие  
изобразительные материалы  
из фондов Санкт-Петербургского  
филиала Архива РАН****88 Новости науки**

Геологи обнаружили новые доказательства кислородной катастрофы. П.В.Медведев, А.Е.Ромашкин, Д.В.Рычанчик (88). Микробы из осадка сточных вод помогут экономить нефть (90). Длинные некодирующие РНК S-фазы клеточного цикла — новая терапевтическая мишень в онкологии (90). Недостаток серотонина снижает привлекательность риса для вредителей (92). У кочевых копытных больше паразитов (93).

**94 Новые книги**

## CONTENTS:

### 3 AT THE LEADING EDGE OF THE STRUGGLE AGAINST CANCER

To the 90th anniversary of N.N.Petrov  
National Medical Research Center of Oncology

*The history of the N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology (until 2017 Petrov Research Institute of Oncology) is a history of development of oncology science and practice in our country. Many surgical technologies are being developed and used for the first time here. National cancer chemotherapy appeared and was actively developed also in this Research Center. It was here where the experimental oncology was born and remains the priority of fundamental science, aimed at studying scientific hypotheses and focused on specific clinical problems*

**A.M.Belyaev, A.M.Shcherbakov,  
E.V.Demin, I.M.Stolyarova**

**We Create the Modern Medicine (4)**

#### Scientific communications

**I.A.Baldueva, T.L.Nekhaeva,  
A.V.Novik, A.B.Danilova, N.P.Pipia,  
A.M.Shcherbakov, A.M.Belyaev**

**Antitumor Vaccines Based  
on Dendritic Cells (14)**

**V.N.Anisimov**

**Light, Aging, and Cancer (19)**

**L.M.Bershtein, A.V.Malek**

**Obesity and Cancer: About What  
Exosomes Are Talking? (22)**

**S.A.Protsenko**

**Skin Melanoma:  
the New in Drug Treatment (26)**

**P.V.Krivorotko, T.T.Tabagua,  
G.A.Dashyan, E.K.Zhiltsova,  
A.S.Emelyanov, V.F.Semiglazov**

**Sentinel Lymph Node Biopsy  
in Breast Cancer (29)**

**A.O.Ivantsov, M.A.Kleshchev, E.Sh.Kuligina**

**Morphologic Diagnosis of Tumors:  
Moving Toward the Molecular Genetic  
Standards (32)**

**A.S.Zhabina, G.M.Teletaeva,  
T.Yu.Semiglazova**

**Malnutrition in Cancer Patients (36)**

**V.A.Chulkova, T.Yu.Semiglazova,  
E.V.Pestereva, V.A.Klyuge**

**Psychological Rehabilitation  
of Cancer Patients (39)**

### 42 A.Yu.Lein, M.D.Kravchishina, O.M.Dara, A.P.Lisitzin

**A Difficult Way from the Land  
to the Sea**

*The difficult way of the Black Sea particle Suspended matter formation begins at the catchment areas, where the matter after physical, chemical, and biological (microbial) weathering of the rocks entered river water-courses and is transported to the final drainage basins, in this case — to the Black Sea, North-Western shelf.*

### 54 E.N.Chernykh

**Homo Cultures: the Nodal Questions  
of the Million'years History**

The Iron Age and the Steppe Belt Polygon

*With the beginning of the Iron Age, most of the Eurasian cultures moved to a new technological stage. But their relations also changed: the pendulum fluctuations of cultural influences from the West to the East and from the East to the West began to be clearly manifested. The Steppe Belt became the polygon of these interactions.*

### 68 Interview with Arkadiy Sinitsyn

**The Technology of Recombinant  
Enzymes Producing:  
the Rules of the Genre**

*The technology of production of genetically modified microorganisms allows to change purposefully the properties of the produced by them enzyme complexes for the use in different economic branches. Perfection of feeding biopreparations, without which industrial live-stock production is impossible, is one of the important tasks of biotechnologists.*

#### Times and People

### 75 E.Yu.Basargina, E.N.Gruzdeva, N.V.Kraposhina, K.G.Shishkina

**«Pavloviana»: Rare Visual Materials  
from the Saint-Petersburg Branch  
of the Archive of the Russian  
Academy of Sciences**

### 88 Science News

Geologists have discovered new evidences of an oxygen disaster. P.V.Medvedev, A.E.Romashkin, D.V.Rychanchik (88). Microbes from sewage sludge could help to save petroleum (90). Long non-coding RNAs of the cell cycle S-phases — new therapeutic target in oncology (90). Lack of serotonin makes rice less attractive to pests (92). Migratory ungulates have more parasites (93).

### 94 New Books

# НА ПЕРЕДОВОЙ БОРЬБЫ С РАКОМ

К 90-летию НМИЦ  
онкологии имени Н.Н.Петрова



ФГБУ  
НМИЦ ОНКОЛОГИИ  
имени Н.Н.Петрова  
Минздрава России



Статистика онкологических заболеваний в нашей стране неутешительна: ежегодно около 600 тыс. россиян впервые узнают о своем страшном диагнозе и более 290 тыс. — умирают. И все же разработка новых медицинских подходов в лечении рака не только дарит надежду, но и позволяет продлить жизнь. Немалая заслуга в том принадлежит специалистам Санкт-Петербургского НИИ онкологии, носящего имя его основателя — Николая Николаевича Петрова (1876–1964). В прошлом году институт отметил сразу два знаменательных события — 90-летие и присвоение статуса Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ). Таким образом, Министерство здравоохранения РФ возложило ответственность за развитие онкологии в стране на сотрудников центра, которые со дня его основания непрерывно (даже в годы Ленинградской блокады) не только лечат больных, но и ведут фундаментальные и клинические исследования, образовательную и просветительскую работу. Ныне сотрудники НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова активно участвуют в разработке Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, с 2015 г. ежегодно организуют Международный онкологический форум «Белые ночи», на котором ученые и врачи всего мира обмениваются опытом. В 2017 г. за выдающийся вклад в развитие науки НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова награжден премией Web of Science Awards «Восходящая звезда цитируемости».

В кратком историческом очерке лишь отчасти отражена насыщенная событиями научно-практическая жизнь института, а в коротких научных сообщениях — некоторые направления работы экспериментаторов и клиницистов НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова.

# Мы создаем современную медицину



доктор медицинских наук А.М.Беляев<sup>1</sup>, доктор медицинских наук А.М.Щербаков<sup>1</sup>, доктор медицинских наук Е.В.Демин<sup>1</sup>, И.М.Столярова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

История Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н.Петрова (до 2017 г. — НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова) — это история развития онкологической науки и практики в нашей стране. Здесь разрабатываются и впервые применяются многие хирургические технологии. В этих стенах появилась и получила активное развитие отечественная химиотерапия рака. Именно здесь зародилась экспериментальная онкология, была и остается в приоритете фундаментальная наука, направленная на изучение научных гипотез и ориентированная на конкретные клинические задачи.

**Ключевые слова:** НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова, история онкологии.

В начале XX в. в России существовало только два медицинских учреждения для пациентов с онкологическими заболеваниями, и оба были организованы на частные пожертвования. В 1903 г. в Москве на средства семьи известных меценатов Морозовых был открыт Раковый институт (впоследствии преобразован в Научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена), в 1911 г. в Санкт-Петербурге на пожертвования купца А.Г.Елисеева построена небольшая больница для лечения страдающих раком женщин (ныне в этом здании расположен один из филиалов НИИ фтизиопульмонологии).

В те годы в нашей стране рентгенотерапия только зарождалась, не говоря уж о химио-, гормоно- и иммунотерапии, и единственным методом лечения онкологических заболеваний было удаление опухоли. Надо сказать, что эта сложная операция требует от хирурга не только виртуозного мастерства, но и глубоких знаний особенностей онкологических заболеваний. И одним из таких хирургов был Николай Николаевич Петров. В 1900 г. в возрасте 24 лет (!) он уже стал членом Русского хирургического общества Н.И.Пирогова, после защиты докторской диссертации в 1902 г. в течение двух лет знакомился с опытом коллег в клиниках Франции, Австрии и Германии, в 1912 г. был избран профессором госпитальной хирургии Варшавского университета, а в 1913-м — профессором хирургической клиники Института усовершенствования врачей в Санкт-Петербурге.

Учитывая распространенность онкологических заболеваний в России, Николаю Николаевичу приходилось часто оперировать злокачественные новообразования, при этом его научные интересы распространялись далеко за пределы хирургии.

© Беляев А.М., Щербаков А.М., Демин Е.В., Столярова И.М., 2018



Николай Николаевич Петров (1876–1964).

Здесь и далее фото из архива НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова

Первые в России монографии по онкологии — «Общее учение об опухолях» [1] и «Химические и биологические способы распознавания раковой болезни» [2] — считаются отправной точкой всех

отечественных научно-практических разработок в эпидемиологии, профилактике, диагностике и лечении рака, а Н.Н.Петров — основоположником онкологической науки в России.

### Больше чем больница

В 1926 г. Н.Н.Петров возглавил онкологическое отделение, созданное им при Больнице имени И.И.Мечникова. Можно только догадываться, сколько организационных усилий пришлось приложить Николаю Николаевичу для того, чтобы в достроенном специально для этого здании 9-го павильона больницы открылось отделение на 150 коек, которое в 1927 г. было переименовано в Научно-практический онкологический институт Ленинградского губернского отдела здравоохранения [3].

Почему молодая советская республика выбрала развитие онкологической службы одним из своих приоритетов? Очевидно, стране, вступающей в эпоху индустриализации, нужны были сильные и здоровые люди, способные «построить коммунизм в отдельно взятой стране». В 1935 г. Петров в лекции «Злокачественные опухоли как социальная проблема» отметил, что смертность от рака в СССР в то время составляла 100 случаев на 100 тыс. человек в год, и подчеркнул: «Можно считать установленным, что злокачественные опухоли, поражая продуктивные, опытные и производственно-ценные слои населения, с этой точки зрения представляют собой социальную проблему» [4, с.849, 850]. Основной задачей института стала организация противораковой борьбы, включающая не только лечебно-практическую и научно-исследовательскую деятельность, но и профилактику онкологических заболеваний, а также просветительскую работу среди населения.

Еще в 1927 г. в двух ленинградских поликлиниках были организованы онкологические консультации, а при центральной — областная диагностическая станция. Через шесть лет после образования (в 1933 г.) институт развернул городскую сеть онкологических пунктов в 10 районах города. В 1934 г. было открыто единственное в стране профилактическое отделение для пациентов с предраковыми заболеваниями; в 1936-м создана сеть противораковых пунктов в 13 городах Ленинградской обл. [3].

С первого года существования института сотрудники занялись научно-экспериментальной работой, а также разработкой и применением со-



Корпус больницы имени И.И.Мечникова, в котором располагался Научно-практический онкологический институт.

временных методов лечения рака. Еще в 1920 г. Петров вместе со своей ученицей Н.А.Кроткиной начал эксперименты по изучению плоскоклеточного (дегтярного) рака кожи и подтвердил результаты японских ученых К.Ямагивы (K.Yamagiwa)

Р. С. Ф. С. Р.  
**ПРОТИВОРАКОВЫЙ ПУНКТ**  
 Ленинградского Губздравотдела  
**Больница имени МЕЧНИКОВА**  
**ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

---

≡ **РАК** ≡      **РАК**      ≡ **РАК** ≡  
 это бич,      убивает в СССР  
 столь же опас-      **150000** чел.  
 ный, как      в год  
**ТУБЕРКУЛЕЗ**

**РАК ИЗЛЕЧИМ**

если взяться за лечение в самом начале. Обращайте внимание на его признаки.

— **ОПАСАЙТЕСЬ:** —  
 безболезненных затвердений в грудных железах, упорных язвочек языка и губ, маленьких опухолей в любом месте тела, которые растут и изъязвляются,  
 упорных пищеварительных расстройств, особенно если они сопровождаются истощением,

— **ПОЯВЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ ЗА 40 ЛЕТ** —  
 вялости кишечника, всякой ненормальной потери крови, особенно у женщин вне месячных.

**РАК НЕ ЗАРАЗИТЕЛЕН**  
 не бойтесь оказывать услуги рановым больным.

**ИДИТЕ!** В ГОРОДСКИЕ АМБУЛАТОРИИ ПО ОПУХОЛЯМ **ИДИТЕ!**  
 Амбулатория № 16 — В. О., 8 лн., 41.  
 Поликлиника им. Пирогова — Ул. Правды, 18.

**НЕ ОТКЛАДЫВАЙТЕ — БУДЕТ ПОЗДНО!**

Листовка «Рак излечим».

и К.Ичиавы (K.Ichikawa), установивших, что это заболевание может вызываться длительным контактом с каменноугольным дегтем или другой онкогенной смолой [5]. В созданном институте Кроткина возглавила лабораторию опухолевых штаммов и занялась изучением причин возникновения и закономерностей развития опухолей в условиях эксперимента.

В 1926–1930 гг. были открыты патологоанатомическое, цитологическое и биохимическое отделения института [3]. С 1927 г. начал собираться архив гистологических материалов, в котором сейчас содержится уже более 10 млн единиц хранения — микропрепаратов (стекел), парафиновых блоков и т.д.

Николай Николаевич продолжал активно изучать зарубежный опыт лечения рака, регулярно посещал различные онкологические учреждения, и в первую очередь главные европейские центры лучевой терапии — Институт Кюри (Париж) и Радиумхеммет (с 1939 г. входит в состав больницы Каролинского университета, Стокгольм). По заказу Петрова в Париже были изготовлены радиевые препараты и иглы, и с 1928 г. в нашем институте начали использо-



Нина Александровна Кроткина  
(1886–1969).

вать лучевую терапию (кюри-терапию радиевыми препаратами и рентгенотерапию) в пред- и послеоперационные периоды. К середине 1930-х годов в четырех отделениях (мужском, женском, гинекологическом и профилактическом) такое лечение прошли 3250 женщин, страдающих раком матки, и 1120 — раком молочной железы, а также 228 больных лимфогранулематозом, и в результате рентгенотерапии жизнь таких пациентов удалось продлить до 2,5 лет [3].

Во время блокады Ленинграда, когда институт работал как госпиталь для лечения раненых, наши сотрудники в условиях голода и холода смогли сохранить лабораторных животных, купленных в предвоенные годы за границей, и продолжить исследования. В 1942–1943 гг. проводились опыты по изучению нарушения функции нервной системы в развитии опухолей у собак [6].

В экспериментах на крысах проверялось влияние обильного и скудного питания на развитие индуцированных новообразований [5]. Оказалось, что они развиваются у 60% животных, которых кормили калорийной пищей и у 30% тех, которых держали на голодном пайке, причем в первом случае ла-



В условиях полевого госпиталя.

тентный период опухолей сокращался, а во втором — они развивались позднее и росли медленнее. Во время блокады сотрудники провели четыре научных конференции, где обсуждались и итоги работ по онкологии, и результаты по лечению раненых [3].

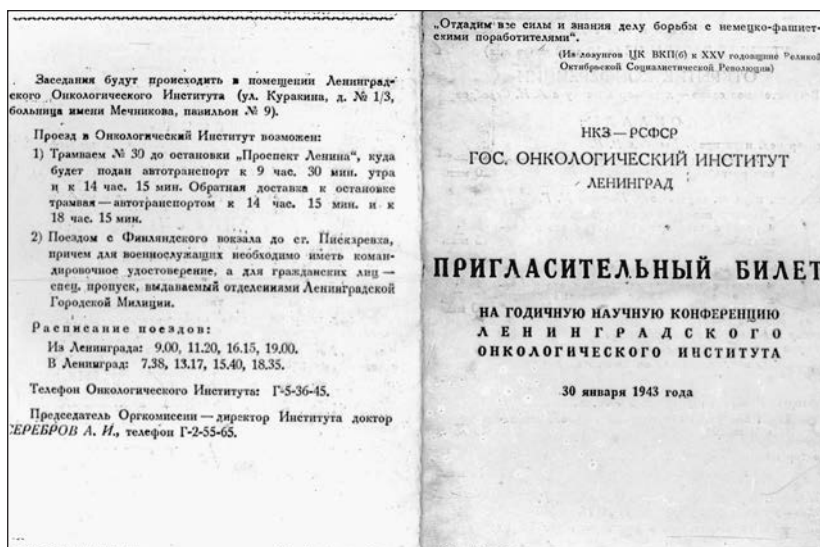
В 1944 г. для расширения научных исследований было решено Институт онкологии, который к тому времени был переведен в ведение Народного комиссариата здравоохранения СССР и включен в состав Академии медицинских наук СССР, разместить в помещениях эвакуированного из города Сельскохозяйственного института и построить на Каменном острове лабораторный корпус и виварий [3].

В середине 1950-х годов Министерство здравоохранения и АМН СССР начали организовывать онкологические и рентгенологические институты в союзных республиках, при этом курировать онкологическую службу в стране было поручено Институту онкологии. Для него, по решению Совета министров в 1959 г., начали строить новые здания в пос.Песочном, в 25 км от Санкт-Петербурга. Сотрудники института помимо основной работы занялись подготовкой врачей-онкологов в ординатуре и интернатуре, а также стали проводить выездные обучающие мероприятия. В 1966 г. институт был переведен в состав Минздрава СССР и получил имя своего основателя — Н.Н.Петрова, а в 2017 г. НИИ онкологии присвоен статус Национального медицинского исследовательского центра.

История нашего института (теперь национального центра) — это история развития отечественной онкологической науки и практики. Здесь разрабатывались и впервые применялись многие хирургические технологии. В его стенах появилась и получила активное развитие отечественная химиотерапия рака. Именно здесь зародилась экспериментальная онкология. Фундаментальная наука, направленная на изучение научных гипотез, но при этом ориентированная на конкретные клинические задачи, была и остается приоритетом его деятельности.

### Онкологическая наука и практика

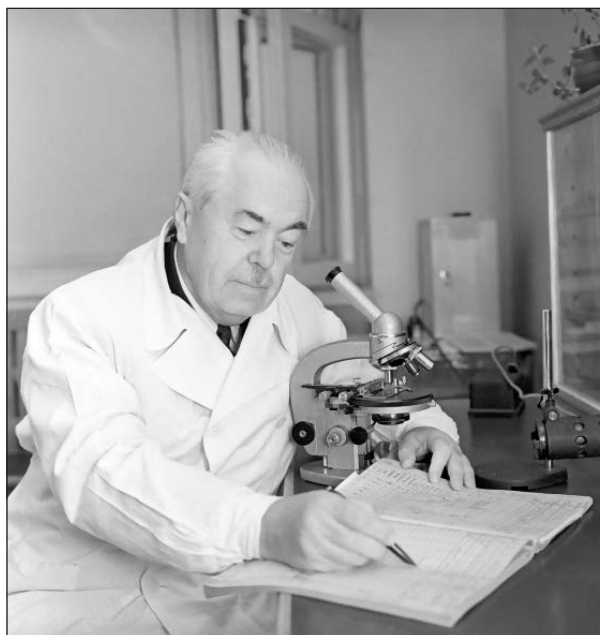
Сегодня в распоряжении онкологов множество различных противоопухолевых препаратов, а началась лекарственная терапия рака со статьи в Science 1946 г. о возможной активности азотистых ипритов при гемобластозах [7]. Всего год спустя наши ученые синтезировали ряд производных



Пригласительный билет на конференцию.

азотистых ипритов (хлорэтиламинов), в числе которых был метил-бис-(β-хлорэтил)-амин, названный эмбихином. Создан он под руководством заведующего лабораторией экспериментальной терапии рака НИИ онкологии Л.Ф.Ларионова и профессора Ленинградского технологического института В.Г.Немеца [8]. Таким образом было положено начало разработке и применению современных лекарственных методов терапии злокачественных опухолей в нашей стране.

Клиническая химиотерапия злокачественных опухолей начала активно развиваться с приходом в институт в 1961 г. М.Л.Гершановича. С 1987 г. под



Леонид Федорович Ларионов (1902–1973).





Михаил Лазаревич Гершанович (1924–2013).

его руководством начались международные многоцентровые клинические исследования, и в последующие десятилетия было изучено около 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, вошедших в практику современной онкологии и гематологии [8].

В настоящее время отделение химиотерапии и инновационных методов лечения специализируется на лекарственной терапии опухолей, в том числе с помощью современных гормональных, таргетных, иммунологических препаратов. Особое внимание в отделении уделяется саркомам,



Леон Маносович Шабад (1902–1982).

меланомам, герминогенным и нейроэндокринным опухолям.

В 1996 г. создано принципиально новое научно-клиническое подразделение института — отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, на основе которого позднее организовано три подразделения.

В научном отделе онкоиммунологии разрабатывают и внедряют в клиническую практику новые методы иммунотерапии, в частности индивидуальные противоопухолевые вакцины для лечения пациентов с солидными опухолями, которые не поддаются стандартной терапии\*. В 2017 г. сотрудники этого отдела участвовали в конкурсе «ОнкоБиоМед», организованном фондом «Сколково», и победили в номинации «Лекарственный препарат/технология лечения» с проектом «Аутологичная дендритно-клеточная вакцина на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения сарком мягких тканей (CaTeVac)».

Отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга открыто в 2016 г., и в прошлом году там проведено уже 150 аутологичных и аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток взрослым и детям.

В 1952 г. академик АМН СССР Л.М.Шабад организовал лабораторию экспериментальной онкологии, в которой анализировались физико-химические свойства канцерогенов и роль эндокринной системы в возникновении и развитии рака. Сотрудники лаборатории доказали канцерогенную роль этих веществ, выявив их в атмосферном воздухе промышленных городов, табачном дыме, копченых продуктах и т.д. Результаты исследований были доложены на XIII Всесоюзном съезде гигиенистов в 1956 г. и на VII Международном противораковом конгрессе онкологов в Лондоне в 1958 г. [3].

В 1963 г. Шаблада сменил его ученик — Н.П.Напалков, который в 1986 г. стал академиком, в 1974–1989 гг. был директором нашего института, в 1971–1974 гг. возглавлял отдел онкологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а в 1989–1998 был ассистентом генерального директора ВОЗ. Лабораторией Напалков руководил до 1987 г., переименовав ее в лабораторию экспериментальных опухолей, поскольку спектр исследований существенно расширился: сотрудники одними из первых в мире стали заниматься трансплацентарным канцерогенезом, а также патогенезом развития опухолей кишечника, пищевода, щитовидной железы и других локализаций [6].

В 1987 г., когда лабораторию возглавил ученик Напалкова — В.Н.Анисимов (член-корреспондент РАН с 2011 г.), она была вновь переименована — в лабораторию канцерогенеза и старения. Ее сотрудники впервые установили, что канцерогены могут вызывать опухоли с большей частотой у мо-

\* Подробнее см. статью И.А.Балдуевой с соавторами (с.14).

лодых или старых животных в зависимости от типа агента, вида животных, возраста, в котором вводился канцероген, и некоторых других показателей биохимического, иммунологического и эндокринного статуса. Также впервые было установлено, что постоянное освещение ускоряет старение организма и развитие опухолей, а применение мелатонина в ночные часы или пептида эпифиза, который стимулирует продукцию мелатонина, устраняет эти явления\*. Кроме того, в лаборатории уже многие годы занимаются изучением влияния различных геропротекторов на профилактику рака и продолжительность жизни; всего изучено более 30 препаратов с разным механизмом действия.

Проблемами молекулярной онкологии в институте начали заниматься в 1989 г., когда его возглавил академик РАМН К.П.Хансон. Под его руководством в лаборатории биохимии выполнены основополагающие работы по выяснению генетических механизмов злокачественной трансформации и молекулярного патогенеза опухолей. Е.Н.Имянитов (член-корреспондент РАН с 2017 г.), возглавивший лабораторию после смерти Хансона, продолжил эти исследования. Основные достижения сотрудников лаборатории, которая была переименована в лабораторию молекулярной онкологии, связаны с изучением наследственных онкологических синдромов, с внедрением молекулярной диагностики онкологических заболеваний и с развитием молекулярных методов определения чувствительности опухолей к лекарственным препаратам. В 2012 г. был открыт один из клинически важных и специфических для российской популяции генов, ассоциированных с раком, — *BLM* [9].

В 1965 г. лабораторию эндокринологии создал профессор В.М.Дильман, который разработал одну из самых ярких и обоснованных концепций в геронтологии — элевационную (онтогенетическую) теорию старения и формирования возрастных патологий. На основании экспериментальных исследований и клинических наблюдений Дильман доказал существование единого регуляторного механизма, определяющего закономерности возникновения и развития в организме в процессе его онтогенеза различных гомеостатических систем. Этот механизм заключается в возрастном повышении порога чувствительности гипоталамуса к регуляторным гомеостатичес-



Владимир Михайлович Дильман (справа внизу) с сотрудниками лаборатории.

ким сигналам. В результате возрастных изменений в системе метаболического гомеостаза, регулирующего аппетит и энергетическое обеспечение функций организма, происходит нарастание с возрастом содержания жира в теле, снижение чувствительности тканей к инсулину и развитие атеросклероза. Важным этапом в развитии элевационной теории было установление роли возрастных изменений в формировании условий, способствующих возникновению злокачественных новообразований.

Сейчас в лаборатории онкоэндокринологии изучают гетерогенность ожирения и семейность диабета как факторов риска развития онкологических заболеваний, роль гормонального обеспечения в реализации генетической предрасположенности к опухолевому росту и эндокринно-генотоксических переключений, приводящих к менее благоприятному варианту гормонального канцерогенеза. Сотрудники лаборатории исследуют роль различных эпигенетических факторов, которые «управляют» работой большинства известных генов в развитии злокачественных новообразований, и разрабатывают методы диагностики опухолей на основе анализа внутриклеточных микроРНК. В последнее время внимание ученых обращено на изучение наноразмерных мембранных микровезикул (экзосом), которые способны переносить микроРНК нормальных и опухолевых клеток и воздействовать на рост опухолей\*\*.

Хотя еще в свое время Н.Н.Петров писал, что «благоденствия хирурга его больным могут создаваться не только теми операциями, которые он делает, но и теми, которые он не делает» [10, с.47], хирургия и сегодня остается главной составляю-

\* Подробнее см. статью В.Н.Анисимова (с.19).

\*\* Подробнее см. статью Л.М.Берштейна и А.В.Малек (с.22).



Юрик Александрович Мельников с дочерью Анастасией и сыном Олегом.  
Фото из семейного архива

щей комплексного лечения опухолевых заболеваний. На протяжении всей истории в институте создаются новые методики хирургического лечения рака, которые в сочетании с иными подходами позволяют переводить даже самых тяжелых пациентов в разряд курабельных, даря им годы полноценной жизни.

С 1926 г. и до конца своей жизни в институте работал ученик Н.Н.Петрова С.А.Холдин, который основал несколько хирургических отделений, специализирующихся на лечении опухолей всех основ-

ных локализаций. Холдин разработал метод закрытых электрохирургических резекций и анастомозов на желудочно-кишечном тракте, технику органосохраняющих операций при опухолях сигмовидной и прямой кишки, методику электрохирургического удаления молочной железы при инфильтративных формах рака и др.

1960-е годы оказались поворотными в научно-практической работе клиники — местное лечение (хирургическое и лучевое) стало дополняться системным, или адъювантным (химио- и гормонотерапией). Одним из первых в нашей стране стал разрабатывать комбинированные методы лечения больных раком прямой кишки Р.А.Мельников, который заведовал отделением опухолей желудочно-кишечного тракта с 1965 по 1993 г. [11, с.47]. Адъювантное лечение рака внедрялось и в отделении опухолей молочной железы, которое в 1980 г. возглавил ученик С.А.Холдина — В.Ф.Семиглазов (член-корреспондент РАН с 2000 г.). В 70–80-е годы он разработал концепцию патогенетической гетерогенности рака молочной железы, которая стала научным открытием. Его заслуга — создание методик органосохраняющих операций при распространенных опухолях молочной железы за счет предоперационного лечения, которое позволяет снизить стадию заболевания, а также биопсии сигнальных лимфоузлов\*, помогающей определить, поражена ли метастазами лимфатическая система пациентки, и при их отсутствии отказаться от удаления лимфоузлов. На протяжении двадцати лет Владимир Федорович руководил научной работой ВОЗ по изучению рака молочной железы. В настоящее время он заведует научным отделом опухолей органов репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы, активно участвует в работе экспертной группы по разработке мировых стандартов лечения опухолей молочной железы (Санкт-Галлен, Швейцария) и продолжает оперировать.

\* Подробнее см. статью П.В.Криворотько с соавторами (с.29).



Александр Иванович Раков с учениками. 1970 г.

Чрезвычайно быстрый рост заболеваемости раком легкого после Второй мировой войны стал причиной открытия специализированного отделения торакальной онкологии в 1964 г. Но первая операция по поводу рака легкого была проведена в нашем институте еще в 1952 г. А.И.Раковым при консультативной поддержке Ф.Г.Углова, выполнившего в 1948 г. первую в СССР пневмонэктомию пациенту, страдающему раком легкого. В те годы это заболевание не было изучено, и в 1968 г. по инициативе Ракова, а также Р.И.Вагнера и А.С.Барчука в Ленинграде специалисты городских онкологических и фтизиатрических служб начали проводить профилактическую флюорографию населения и консультативные приемы. С 1972 по 1989 г. торакальное отделение возглавлял член-корреспондент РАМН Р.И.Вагнер, который помимо лечения рака легкого занялся анатомической и клинической оценкой хирургических вмешательств на регионарном лимфатическом аппарате шеи при метастазах рака органов головы и шеи. Эти исследования помогли в разработке не только хирургических и комбинированных методов лечения рака органов грудной клетки, но и пластических операций, предусматривающих сохранение максимально возможного объема легочной ткани. С 2006 г. отделением заведует Е.В.Левченко — автор уникальной методики изолированной химиоперфузии легкого, при которой противоопухолевые препараты вводятся в высоких концентрациях непосредственно к месту локализации опухоли, изолированного от остального организма. Таким образом, появляется возможность для максимально агрессивного воздействия на опухоль при незначительной системной токсичности, которая часто заставляет пациентов прерывать или прекращать курсы внутривенной химиотерапии. В 2017 г. Евгений Владимирович награжден премией Фонда имени академика М.И.Перельмана в номинации «За проведение уникальной операции, спасшей жизнь человеку».

В наше время в оперблоке клиники, состоящем из восьми современных операционных, специалисты из шести хирургических и одного эндоскопического отделений ежегодно проводят около 7300 сложнейших хирургических операций. И это органосохраняющие, малоинвазивные, эндовидеохирургические вмешательства, которые способствуют быстрой реабилитации пациентов, увеличению безрецидивного периода, снижению количества случаев прогрессирования заболевания.



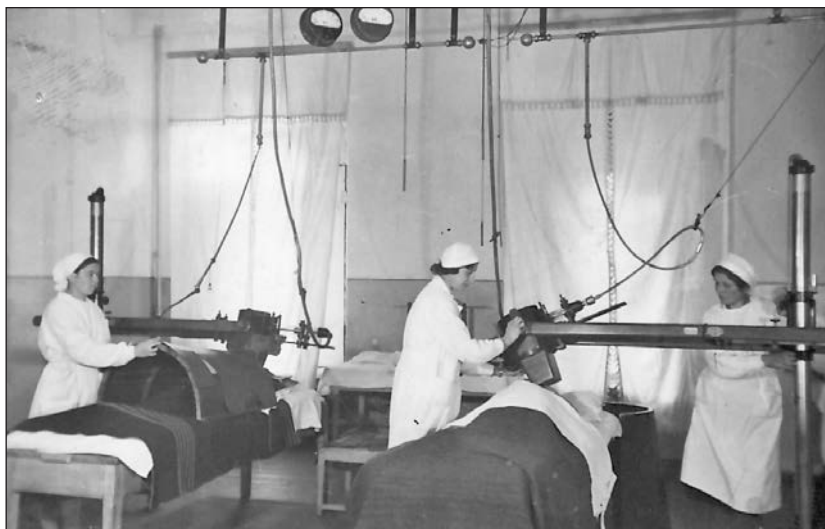
Опирирует Евгений Владимирович Левченко.

Более 2 тыс. пациентов ежегодно получают современное лучевое лечение в одном из старейших в стране отделении радиотерапии, которым последние десятилетия руководит С.В.Канаев. Шесть лет назад оно было оснащено современным оборудованием: высокоэнергетическим ускорителем Novalis TX, КТ-симулятором Somatom Definition, симулятором Simulux Evolution и др. В 2018 г. планируется ввести в эксплуатацию высокоэнергетичный линейный ускоритель Truebeam.

В детском отделении, созданном в 1966 г., когда лечение онкологических заболеваний было только хирургическим, теперь доступны все высокотехнологичные виды терапии. В 2017 г. высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проведена 11 маленьким пациентам, в том числе две аллогенные трансплантации (от доноров-родственников).

\* \* \*

Несмотря на многолетнюю борьбу с раком, разработку новых медицинских методик и технологий в онкологических учреждениях страны, в том числе и в НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова, сегодняшние статистические данные не утешают: в конце 2016 г. на учете в онкологических клиниках состояли более 3,5 млн россиян, при этом почти 600 тыс. узнали о диагнозе впервые, а более 250 тыс. — умерли [14]. Однако по ряду онкологических заболеваний показатели одногодичной летальности пациентов снизились, а пятилетней выживаемости — увеличились: если 90 лет назад излечивались 60% пациентов с I стадией рака молочной железы, то сегодня этот показатель составил 95%, если в 1950-х



В кабинете лучевой терапии в 1960-х годах и сегодня.

годах пятилетия выживаемость больных раком легкого составляла всего 5%, то в конце 80-х она уже превысила 22%.

Врачи-онкологи сегодня с оптимизмом отмечают успехи в лечении некоторых видов злокачественных опухолей (в первую очередь, при ранних стадиях выявления заболевания) и с грустью констатируют, что совершить глобального прорыва онкологической науке пока не удалось. Ведь злокачественное новообразование — это не один, а целая группа взаимосвязанных патологических процессов. Именно поэтому проблема скрининга — обследования здоровых людей — сегодня стоит наиболее остро. Только благодаря этому инструменту удастся диагностировать онкологические заболевания на первых стадиях и снизить смертность от них на уровне популяции.

Заметим, что система профилактических осмотров, выстроенная в СССР, в 90-х годах была

разрушена, при этом многие ее принципы работы взяли на вооружение в Финляндии, Швеции и Норвегии, где опыт профилактики рака считается самым успешным. И этот опыт необходимо возрождать и развивать в нашей стране.

В последнее время сотрудники нашего центра активно участвуют в разработке Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями до 2030 г., одна из основных целей которой — внедрение скрининга, для чего нужно обеспечить онкологические службы страны необходимым количеством специалистов и создать современную систему контроля качества и диагностики рака. НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова — учредитель профессиональной Ассоциации онкологов Северо-Западного федерального округа России. В качестве элемента региональной концепции борьбы с раком наши специалисты сейчас разрабатывают пилотные программы скрининга рака молочной железы, шейки матки, колоректального рака.

НМИЦ онкологии проводит различные научно-практические национальные и международные встречи, совещания, конференции, форумы. В 2013 г. наш институт был основным организатором проведения VIII Съезда онкологов России, с 2015 г. ежегодно проводит Петербургские онкологические научно-образовательные форумы с международным участием «Белые ночи», на которых собираются ученые и практики из многих городов России, ближнего и дальнего зарубежья. Среди десятков различных конференций и симпозиумов особенно следует отметить регулярные международные конференции по стандартам диагностики и лечения рака молочной железы («Белые ночи Санкт-Петербурга») и по фундаментальным основам онкологии («Петровские чтения»). В дополнение к этому, на протяжении нескольких лет проводятся ежегодные Всероссийские конкурсы научных работ молодых ученых.

Мы рекомендуем заинтересованному читателю обратиться к нашему сайту ([nioncologii.ru](http://nioncologii.ru)) для более широкого ознакомления с деятельностью НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова, с его достижениями и перспективами. ■

## Литература / Reference

1. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях (патология и клиника). СПб., 1910. [*Petrov N.N. General theory of tumors (pathology and clinic). St.Petersburg, 1910. (In Russ.)*.]
2. Петров Н.Н. Химические и биологические способы распознавания раковой болезни. СПб., 1914. [*Petrov N.N. Chemical and biological ways of recognizing cancer. St.Petersburg, 1914. (In Russ.)*.]
3. НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. СПб., 2012. [*N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health. St.Petersburg, 2012. (In Russ.)*.]
4. Петров Н.Н. Злокачественные опухоли, как социальная проблема. Сов. врачебная газета. 1935; 11: 847–855. [*Petrov N.N. Malignant tumors as social problem. Soviet Medical Newspaper. 1935; 11: 847–855. (In Russ.)*.]
5. Кроткина Н.А., Петров Н.Н. Опыт работы лаборатории штаммов опухолей. Тридцать лет деятельности Института онкологии АМН СССР (1926–1956). 1956; 32–36. [*Krotkina N.A., Petrov N.N. Experience of the laboratory of tumor strains. Thirty years of activities of the Institute of Oncology of the Academy of Medical Sciences of the USSR (1926–1956). 1956; 32–36. (In Russ.)*.]
6. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. К 85-летию создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. Вопросы онкологии. 2011; 1: 107–118. [*Anisimov V.N., Zabezhinsky M.A., Popovich I.G. To the 85<sup>th</sup> anniversary of the creation of the first domestic experimental-oncological laboratory. Problems in Oncology. 2011; 1: 107–118 (In Russ.)*.]
7. Gilman A., Philips F.S. The biological actions and therapeutic applications of the  $\beta$ -chloroethyl amines and sulfides. Science. 1946; 103(2675): 409–436. Doi:10.1126/science.103.2675.409.
8. Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Стуков А.Н. и др. Как изменились подходы к лекарственной терапии злокачественных опухолей (первому отечественному противоопухолевому препарату посвящается). Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 346–352. [*Semiglazova T.Yu., Protsenko S.A., Stukov A.N. et al. How the approaches to drug therapy for malignant tumors have changed (dedicated to the first domestic antitumor drug). Problems in Oncology (Russ.). 2017; 63(2): 346–352. (In Russ.)*.]
9. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia. Int. J. Cancer. 2012; 130(12): 2867–2873. Doi:10.1002/ijc.26342.
10. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии. Ленинград, 1945. [*Petrov N.N. Issues on surgical deontology. Leningrad, 1945. (In Russ.)*.]
11. Семиглазов В.Ф., Плисс Г.Б. Научно-исследовательский институт онкологии им. профессора Н.Н.Петрова. Памяти выдающихся научных деятелей онкологии, работавших в Научно-исследовательском институте онкологии в период с 1927 по 2008 г. (Сборник биографических очерков). СПб., 2009. [*Semiglazov V.F., Pliss G.B. N.N.Petrov Research Institute of Oncology. In memory of outstanding oncology scientists who worked in the Institute in the period from 1927 to 2008. (Collection of biographical essays). St.Petersburg, 2009. (In Russ.)*.]
12. Кулева С.А. Отделению химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова — 50! Онкопедиатрия. 2016; 3(1): 57–59. [*Kuleva S.A. A 50<sup>th</sup> anniversary of the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors in children, N.N.Petrov Oncology Research Institute! Oncopediatry. 2016; 3(1): 57–59. (In Russ.)*.]
13. Кулева С.А. Накануне юбилея... (50 лет борьбы с детским раком). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 3(1): 70–71. [*Kuleva S.A. On the eve of the anniversary of... (50 years childhood cancer). Russian Journal of Children Hematology and Oncology. 2016; 3(1): 70–71. (In Russ.)*.]
14. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. М., 2018. [*Cancer incidence in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds). Moscow, 2018. (In Russ.)*.]

## We Create the Modern Medicine

A.M.Belyaev<sup>1</sup>, A.M.Shcherbakov<sup>1</sup>, E.V.Demin<sup>1</sup>, I.M.Stolyarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

The history of the N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology (until 2017 Petrov Research Institute of Oncology) is a history of development of oncology science and practice in our country. Many surgical technologies are being developed and used for the first time here. National cancer chemotherapy appeared and was actively developed also in this Research Center. It was here where the experimental oncology was born and remains the priority of fundamental science, aimed at studying scientific hypotheses and focused on specific clinical problems.

**Keywords:** N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, history of oncology.

# Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток



доктор медицинских наук И.А.Балдуева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук Т.Л.Нехаева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук А.В.Новик<sup>1</sup>, кандидат биологических наук А.Б.Данилова<sup>1</sup>, Н.П.Пипиа<sup>1</sup>, доктор медицинских наук А.М.Щербаков<sup>1</sup>, доктор медицинских наук А.М.Беляев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный отдел онкоиммунологии

НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Иммунотерапия дендритными клетками (природными усилителями иммунного ответа) — сравнительно новый и весьма перспективный подход в лечении рака, основанный на современных достижениях фундаментальной онкоиммунологии. Хотя во взаимоотношениях иммунной системы организма с опухолями еще много неясного, очевидно, что, в отличие от стандартных методов лечения онкологических заболеваний, дендритоклеточная вакцинация обладает специфическим противоопухолевым действием и не отягощена побочными эффектами.

**Ключевые слова:** дендритные клетки, противоопухолевый иммунитет, дендритоклеточные вакцины.

Полтора столетия назад немецкий гистолог П.Лангерганс (P.Langerhans), будучи студентом, изучал иннервацию кожи и обнаружил необычные клетки, которые из-за длинных отростков ошибочно принял за нервные. Их связь с иммунной системой выяснилась спустя 105 лет, в 1973 г., когда американский иммунолог Р.Штайнман (R.Steinman) нашел в лимфоидных органах мышей этот тип клеток, назвав их дендритными (ДК). Впоследствии оказалось, что они относятся к «профессиональным» антигенпредставляющим клеткам. Это означает, что ДК активируются при встрече с потенциально опасными для организма антигенами (включая опухолевые), захватывают их путем фагоцитоза, перемещаются в лимфатические узлы, при этом расщепляют антиген на пептиды, которые связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости HLA (от англ. Human Leukocyte Antigen), расположенными на клеточной мембране ДК, и представляют их другим клеткам иммунной системы (Т- и В-лимфоцитам)\*. Стало ясно, что ДК — природные усилители иммунного ответа (естественных адъювантов) — играют важную роль в поддержании врожденных и приобретенных иммунных реакций, взаимодействуют с различными лимфоидными и миелоидными клетками в физиологических и патофизиологических условиях.

В 1990-е годы, когда ДК, полученные из различных тканей человека и экспериментальных животных, научились выращивать в больших количествах в лабораторных условиях, появилась возможность изучать эти клетки на моделях [1]. В результате было описано несколько подтипов ДК с уникальными и специфическими функциями, морфологией и локализацией [2–5]. Особый интерес представляют те из них, которые участвуют в иммунных реакциях, направленных на разрушение опухолевых клеток, определяют интенсивность таких реакций и отвечают за формирование опухолевого микроокружения (рис.1) [6, 7]. Такими свойствами обладают миелоидные ДК, которые происходят из костномозговых гемопоэтических клеток-предшественников, при этом их можно получить из моноцитов периферической крови в специальных лабораторных условиях.

Для клинического применения могут быть пригодны различные типы миелоидных ДК: выделенные из периферической крови, дифференцированные *ex vivo* (вне организма) из костномозговых предшественников, полученные из моноцитов периферической крови, а также зрелые и незрелые ДК [8]. Под типом подразумевается стадия созревания гемопоэтической клетки за пределами костного мозга, в которой важная роль отводится типу антигенной стимуляции. Она связана с синтезом внутриклеточных и поверхностных молекул для передачи их сигналов лимфоцитам, во многом зависит от микроокружения и может быть заблокирована или поляризована факторами, приводящими к образованию семейства дендритных клеток с толерантной и/или иммуносупрессивной (подавляющей) функцией [9].

\* Подробнее см.: Недоспасов С.А. Лауреаты Нобелевской премии 2011 года. По физиологии или медицине — Ж.Хоффманн, Б.Бойтлер, Р.Штайнман // Природа. 2012. №1. С.114–117. — Примеч. ред.

© Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Данилова А.Б., Пипиа Н.П., Щербаков А.М., Беляев А.М., 2018

Клетки соединены

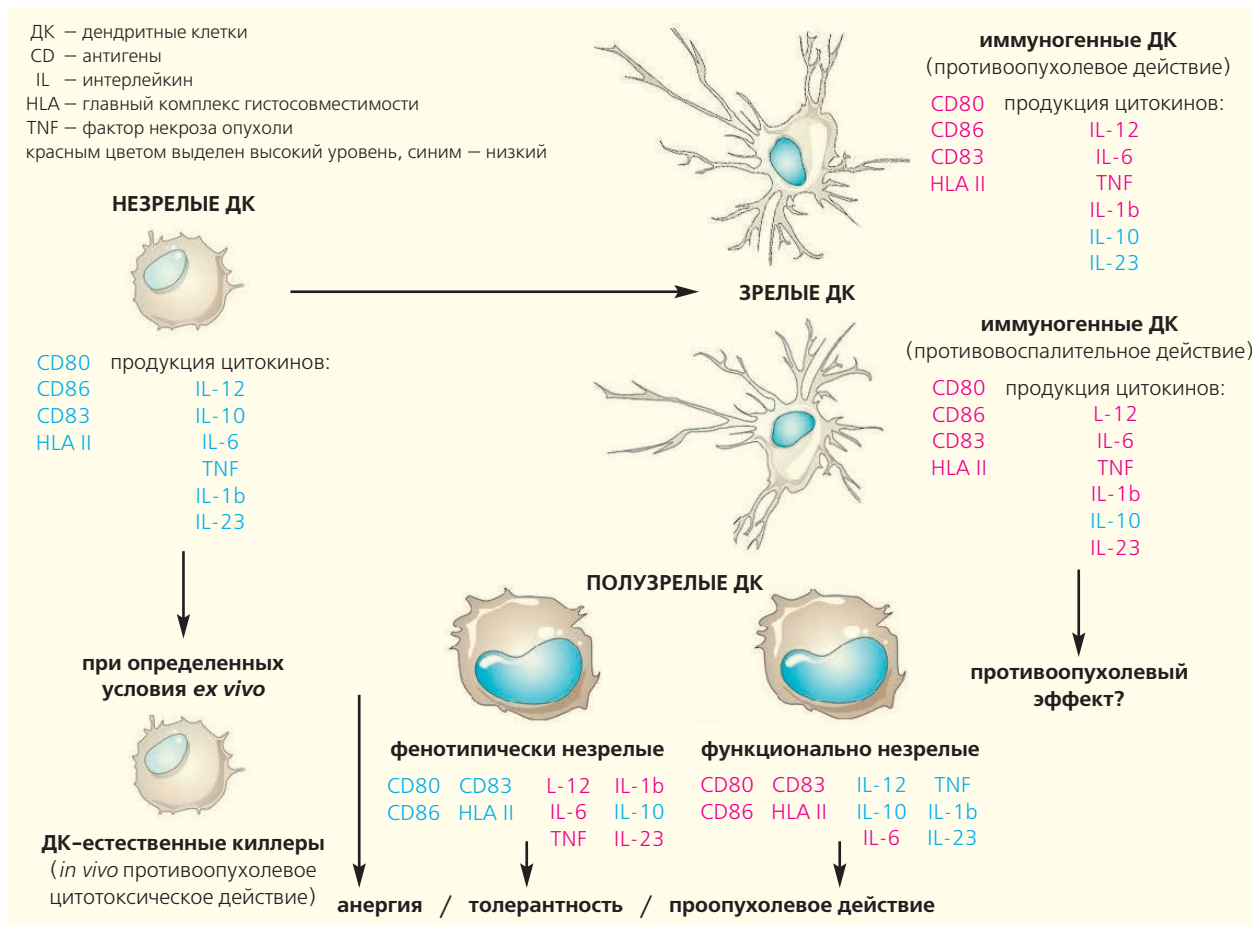


Рис.1. Фенотипические и функциональные характеристики миелоидных костномозговых дендритных клеток.

Незрелые и полузрелые (фенотипически или функционально) ДК встречаются в нелимфоидных органах и тканях, но способны мигрировать в лимфатические узлы [10]. Однако незрелые клетки содержат низкий уровень молекул HLA I класса и ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86 (CD — от англ. Cluster of Differentiation) и не могут эффективно активировать Т-лимфоциты. Так, введение незрелых ДК периферической крови в лимфатические узлы вызывало у пациентов с опухолью слабый антиген-специфический иммунный ответ, а у здоровых добровольцев подавляло активность цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, действие которых направлено на вирусные пептиды, и стимулировало образование пептид-специфических Т-клеток, продуцирующих иммуносупрессирующий интерлейкин-10 или аутореактивные Т-клетки. В противоположность этому зрелые ДК вызывают образование CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и способствуют продукции γ-интерферона CD4<sup>+</sup> Т-клетками [11].

Таким образом, *степень зрелости* — ключевая характеристика ДК при использовании их для вакцинотерапии. В связи с этим важно выявить факторы, способствующие созреванию различ-

ных субпопуляций ДК. В настоящее время такие факторы исследуются в контексте изучения лигандов к Toll-подобным рецепторам, принимающим участие в мимикрии «природного» патоген-индуцированного пути созревания ДК. Этот подход одновременно с Т-клеточными сигналами, передаваемыми через CD40-рецептор, может оказаться оптимальным для индукции созревания ДК.

Кроме созревания необходимо исследовать пути *миграции активированных ДК* из места их введения в качестве вакцинного препарата. Например, важной характеристикой эффективности дендритноклеточной вакцины может оказаться экспрессия CCR7-рецептора на созревающих ДК и их способность отвечать на взаимодействие с соответствующими лигандами (CCL19 и CCL21). В результате рецепторный аппарат, обеспечивающий миграцию клеток, меняется на новый спектр мембранных молекул, способных реализовать их проникновение в лимфатические узлы [12].

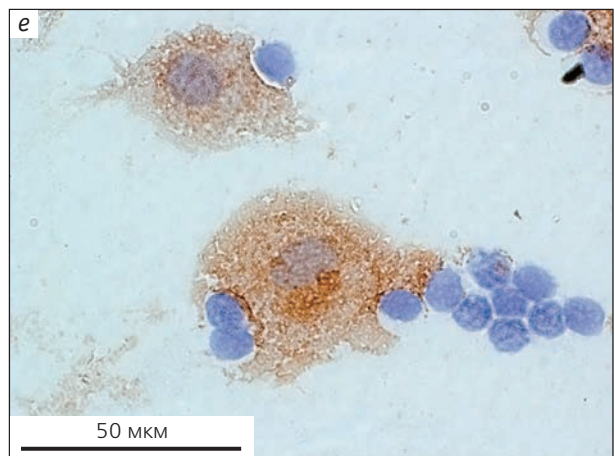
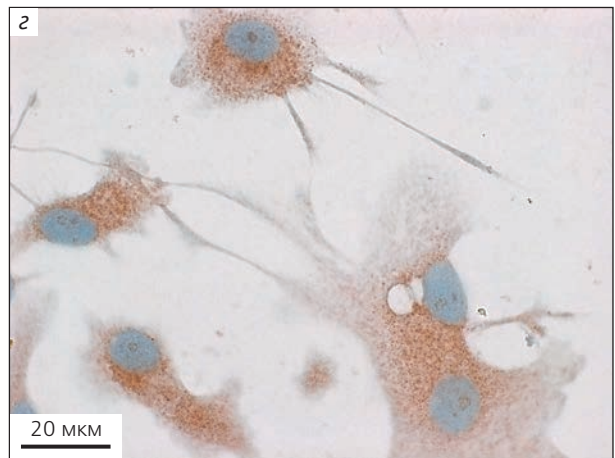
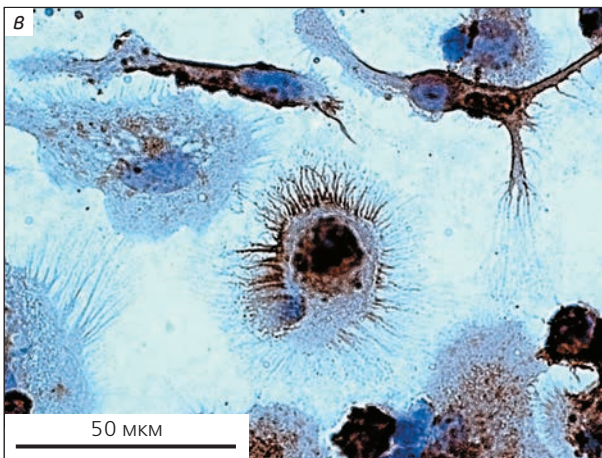
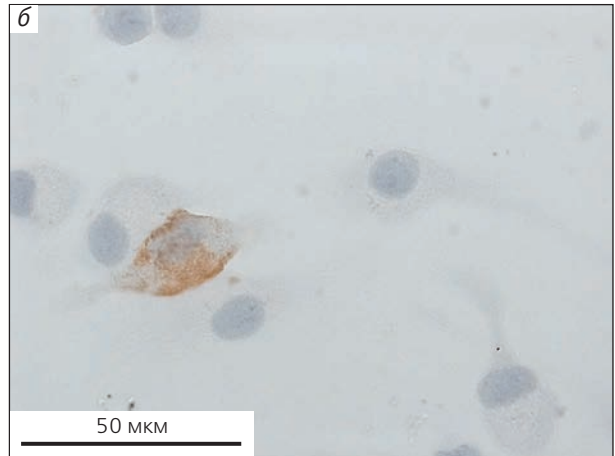
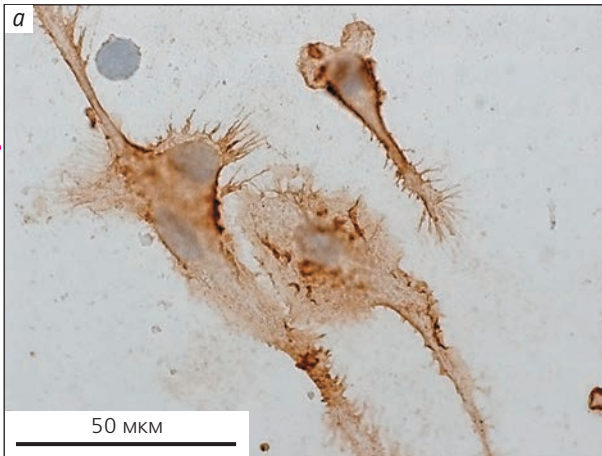
По данным одного из авторов этой статьи (Т.Л.Нехаевой), созревание ДК характеризуется высокой экспрессией маркера дифференцировки CD83 и утратой CD1a антигена, а также статистически достоверным усилением выработки ко-



стимулирующих молекул CD80 [13]. Высокий уровень синтеза молекул хемокинового рецептора CCR7, обеспечивающего миграцию созревающих ДК в лимфатические узлы, и белков, участвующих в презентации антигена HLA-DR на седьмой и девятый дни культивирования, говорит о зрелости ДК и оптимальной функциональной активности. Этому свидетельствует повышение продукции ко-стимулирующих молекул CD80, CD86, молекул адгезии CD209, а также антигена

CD83, характерного для терминальной степени созревания ДК (рис.2).

Недавно установлено, что качество иммунного ответа также зависит от способа введения дендритноклеточной вакцины [14]. Хотя нагруженные антигеном ДК могут активировать Т-лимфоциты непосредственно в местах их введения, необходимо принимать во внимание, что при внутрикожном и внутрилимфатическом введении происходит индукция Т-хелперов 1-го типа, при внутри-



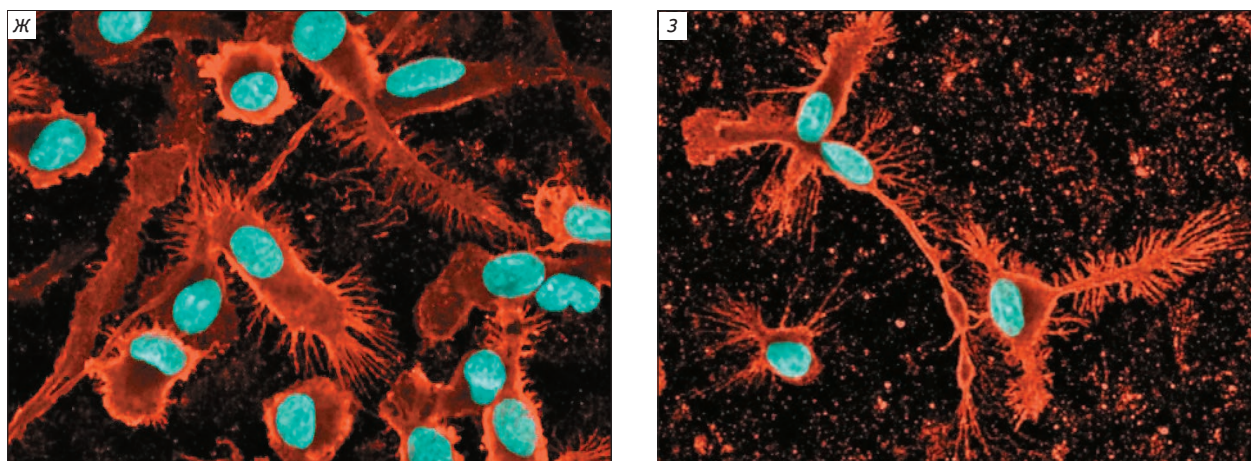


Рис.2. Микрофотографии зрелых вакцинных дендритных клеток, нагруженных высокоиммуногенными опухолевыми антигенами, сделанные с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (а—е) и клеточного анализатора Yokogawa (ж, з; увел. х400). Иммунофенотипы: а — CD1а, б, ж — CD11с, в — HLA-DR, г — CD80, д — CD83, е, з — CD86.

венном — Т-хелперов 2-го типа. Эти активированные эффекторные клетки — продуценты антител — мигрируют из места введения вакцины в рядом расположенные скопления лимфоидной ткани, лимфатические узлы, и запускают тканеспецифический иммунитет. Внутривенное введение дендритноклеточной вакцины, например, при меланоме кожи, исключает индукцию и миграцию эффекторных клеток кожи, тем самым обедняя противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, при внутривенном введении ДК оседают в легочной ткани, печени, селезенке и не определяются в опухоли и лимфатических узлах.

В прошлом году вышла статья наших немецких коллег, которые добились обнадеживающих результатов вакцинации зрелыми ДК больных меланомой IV стадии (с метастазами в другие органы): 19% неоперабельных пациентов продолжают жить уже 11 лет [15]. Тем не менее вакциноterapia этими клетками может оказаться неэффективной из-за узкой специфичности иммунизирующих эпитопов (части антигена, которые распознают антитела, В- и Т-клетки). Лучше контролировать заболевание и предотвращать уклонение опухоли от иммунобиологического надзора могут помочь вакцины со сложными комплексами опухолевых антигенов. И такие работы уже ведутся разными способами и с разными антигенными нагрузками. Для этого используют рекомбинантные белки, экзосомы и вирусные векторы, плазмидные ДНК и трансфецированные РНК, иммунные комплексы и антитела к поверхностным молекулам ДК. Разрабатывается совместная презентация иммуногенных пептидов с молекулами HLA I и II класса, полученными в процессе фагоцитоза. Используются аллогенные клеточные линии меланомы кожи человека или рака предстательной железы для создания ДК, которые после фагоцитоза приобрели способность активировать иммунологически

«наивные» CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты. Получают гибридные ДК-опухолевые клетки и гибридные ДК-фибробласты, трансфецированные ДНК опухолевых клеток. Активно развивается направление, в котором «высокопрофессиональные» костномозговые ДК фагоцитируют нежизнеспособные опухолевые клетки или их лизат и активируют иммунологически «наивные» Т-клетки и Т-клетки памяти с большим опухолеассоциированным репертуаром Т-клеточных рецепторов.

Одновременно установлено, что выбор типа ДК для клинического применения зависит от типа антигена. Незрелые ДК, которые активно используют эндоцитоз и эффективно захватывают экзосомы, могут быть наиболее подходящими для доставки иммуногенного белка или антигенных комплексов. Зрелые ДК с высокой экспрессией HLA-молекул больше подходят для использования пептидов. Короткие пептиды (от 8 до 10 аминокислотных остатков) могут напрямую связываться с HLA-молекулами на поверхности ДК и не нуждаются в захвате антигена и его расщеплении.

В клинических исследованиях оцениваются молекулярно-биологические методы, поддерживающие увеличение функциональной активности ДК. Молекулярно-генетические манипуляции *ex vivo* способствуют синтезу молекул на поверхности ДК, стимулирующих их взаимодействие с Т-клетками и, как следствие, противоопухолевый иммунный ответ. Ведется также поиск оптимальной дозы ДК, разрабатывается график вакцинаций, оценивается специфичность иммунных ответов ДК. После культивирования *ex vivo* ДК должны обладать следующими свойствами: долго сохранять жизнеспособность в организме человека, эффективно мигрировать в лимфатические узлы и помогать эффекторной функции Т-лимфоцитов. Кроме того, поддержка выживания *in vivo* эффекторных Т-клеток, генерированных с помощью вакцинации, нужда-

ется в продолжительной стимуляции, что обеспечит оптимальную и устойчивую ориентацию на опухоль [8, 16–21].

Хотя во взаимоотношениях иммунной системы организма с опухолями все еще много неясного, очевидно, что весьма значимые достижения фундаментальной онкоиммунологии способствуют прогрессу клинической онкологии [22, 23]. В последние годы противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток — природных усилителей

иммунного ответа (естественных адъювантов) — привлекают внимание компаний, занимающихся исследованиями и разработками лекарственных препаратов для лечения рака. В отчете Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price & Clinical Trials Outlook 2024, указывается, что в настоящее время в онкологических центрах мира создано более 60 дендритноклеточных вакцин против рака, большинство из которых проходят доклинические или клинические испытания [17]. ■

## Литература / Reference

1. *Steinman R.M.* Dendritic cells and the control of immunity: enhancing the efficiency of antigen presentation. *Mount. Sinai J. Med.* 2001; 68: 160–166.
2. *Caux C., Vanbervliet B., Massacrier C. et al.* CD34+ hematopoietic progenitors from human cord blood differentiate along two independent dendritic cell pathways in response to GM-CSF+TNF alpha. *J. Exp. Med.* 1996; 184: 695–706. Doi:10.1084/jem.184.2.695.
3. *Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Хансон К.П.* Система дендритных клеток и ее роль в регуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов человека. *Вопросы онкологии.* 1999; 45(5): 473–483. [*Baldueva I.A., Moiseyenko V.M., Hanson K.P.* The system of dendritic cells and its role in the regulation of the functional activity of human T- and B-lymphocytes. *Problems in oncology.* 1999; 45(5): 473–483. (In Russ.)]
4. *Zitvogel L., Terme M., Borg C., Trinchieri G.* Dendritic cell-NK cell cross-talk: regulation and pathophysiology. *Immunobiology of Natural Killer Cell Receptors.* Vivier E., Colonna M. (eds) 2006; 157–174.
5. *Steinman R.M., Hemmi H.* Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *CTMI.* 2006; 311: 17–58.
6. *Veglia F., Gabrilovich D.I.* Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 45: 43–51. Doi:10.1016/j.coi.2017.01.002.
7. *Motta J.M., Rumijanek V.M.* Sensitivity of dendritic cells to microenvironment signals. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 4753607. Doi:10.1155/2016/4753607.
8. *Morel P.A., Butterfield L.H.* Dendritic cell control of immune responses. *Front Immunol.* 2015; 6: 42. Doi:10.3389/fimmu.2015.00042.
9. *Dudek A.M., Martin S., Garg A.D., Agostinis P.* Immature, semi-mature, and mature dendritic cells: toward a DC-cancer cells interface that augments anticancer immunity. *Front Immunol.* 2013; 4: 438. Doi:10.3389/fimmu.2013.00438.
10. *Seyfzadeh N., Muthuswamy R., Mitchell D.A. et al.* Migration of dendritic cells to the lymph nodes and its enhancement to drive anti-tumor responses. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016; 107: 100–110. Doi:10.1016/j.critrevonc.2016.09.002.
11. *Llopiz D., Ruiz M., Infante S. et al.* IL-10 expression defines an immunosuppressive dendritic cell population induced by antitumor therapeutic vaccination. *Oncotarget.* 2017; 8: 2659–2671. Doi:10.18632/oncotarget.13736.
12. *Gonzalez F.E., Ortiz C., Reyes M. et al.* Melanoma cell lysate induces CCR7 expression and in vivo migration to draining lymph nodes of therapeutic human dendritic cells. *Immunol.* 2014; 142: 396–405. Doi:10.1111/imm.12264.
13. *Небаева Т.Л.* Оптимизация аутологичных дендритноклеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; 3: 52–56. [*Nebaeva T.L.* Autologous Dendritic Cell Vaccine Optimization for Therapy of Patients with Disseminated Malignant Ne. *Siberian journal of oncology.* 2013; 3: 52–56. (In Russ.)]
14. *Alizadeh K., Alizadeh K.* The use dendritic cells in cancer immunotherapy. *J. Cell. Immunother.* 2017; 3: 19–20. Doi:10.1016/j.jocit.2017.04.026.
15. *Gross S., Erdmann M., Haendle I. et al.* Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight.* 2017; 2: e91438. Doi:10.1172/jci.insight.91438.
16. *Yi H.D., Appel S.* Current status and future perspectives of dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Scand. J. Immunol.* 2013; 78: 167–171. Doi:10.1111/sji.12060.
17. *Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price and Clinical Trials Outlook 2024.* [www.researchandmarkets.com/reports/4481614/global-dendritic-cell-cancer-vaccine-market](http://www.researchandmarkets.com/reports/4481614/global-dendritic-cell-cancer-vaccine-market).
18. *Sabado R.L., Bhardwaj N.* Cancer immunotherapy: dendritic-cell vaccines on the move // *Nature.* 2015; 519: 300–301. Doi:10.1038/nature14211.
19. *Sabado R.L., Balan S., Bhardwaj N.* Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res.* 2017; 27: 74–95. Doi:10.1038/cr.2016.157.

20. *Geijtenbeek T.B.H.* Dendritic cell immunotherapy, the next step in cancer treatment. *Multidisciplinary Cancer Invest.* 2017; 1(2). Doi:10.21859/mci-01025.
21. *Gard A.D., Coulie P.G., Eynde B.J. van den, Agostinis P.* Integrating next-generation dendritic cell vaccines into the current cancer immunotherapy landscape. *Trends Immunol.* 2017; 38: 577–593. Doi:10.1016/j.it.2017.05.006.
22. *Kumar C., Kobli S., Bapsy P.P. et al.* Immune modulation by dendritic-cell-based vaccines. *J. Biosci.* 2017; 42: 161–173. Doi:10.1007/s12038-017-9665-x.
23. *Bol K.F., Schreiber G., Gerritsen W.R. et al.* Dendritic cell-based immunotherapy: state of the art and beyond. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 1897–1906. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1399.

## Antitumor Vaccines Based on Dendritic Cells

I.A.Baldueva<sup>1</sup>, T.L.Nekhaeva<sup>1</sup>, A.V.Novik<sup>1</sup>, A.B.Danilova<sup>1</sup>, N.P.Pipia<sup>1</sup>, A.M.Shcherbakov<sup>1</sup>, A.M.Belyaev<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>*N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)*

Dendritic cell-based immunotherapy (on natural immune response enhancers) is a relatively new and very promising approach in treatment for cancer, based on modern achievements of fundamental oncoimmunology. Although there is still much uncertainty in the relationship between the body's immune system and tumors it is clear that, unlike conventional methods of treatment for cancer, dendritic cell vaccine therapy has a specific antitumor effect and is not burdened by side effects.

**Keywords:** dendritic cells, antitumor immunity, dendritic cell vaccines.

# Свет, старение и рак



член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук В.Н.Анисимов

*Отдел канцерогенеза и старения*

*НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)*

Многочисленные экспериментальные, молекулярно-генетические и эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении риска развития онкологических заболеваний и процессов старения у животных (в том числе и у людей), связанном с нарушением секреции мелатонина. Поскольку этот гормон вырабатывается в ночное время суток, риску подвергаются прежде всего люди, страдающие бессонницей и работающие в ночную смену. В последнее время интенсивно обсуждаются возможные механизмы ингибирующего действия мелатонина на канцерогенез и применение этого препарата для лечения и профилактики рака.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, ночное освещение, мелатонин, сменная работа, старение, канцерогенез.

В конце прошлого года американские ученые Дж.Холл, М.Росбаш и М.Янг получили Нобелевскую премию по медицине или физиологии «за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадные ритмы»\*. Какова же их роль в организме животных и человека?

В последние годы появились убедительные данные о связи экспрессии генов циркадного ритма

и старения [1–4]. С возрастом функция эпифиза (шишковидной железы — основного ритмоводителя организма) снижается, что проявляется, прежде всего, в нарушении суточного ритма и уменьшении секреции мелатонина [3–6].

Как известно, продукцию мелатонина угнетает свет, и потому максимальный уровень этого гормона в эпифизе и крови у животных многих видов (в том числе и человека) наблюдается в ночные часы, а минимальный — в дневные. Пожалуй, эпифиз можно сравнить с солнечными часами, в которых мелатонин играет роль тени от древнейшего астрономического инструмента — гномона. Днем солнце высоко и отбрасываемая стержнем тень ко-

\* Подробнее см.: *Путилов А.А.* Лауреаты Нобелевской премии 2017 года. По физиологии или медицине — Дж.Холл, М.Росбаш, М.Янг // *Природа.* 2018. №1. С.81–88. — *Примеч. ред.*

ротка — уровень мелатонина минимален, в середине ночи отмечается пик его синтеза эпифизом и секреции в кровь. Важно, что мелатонин имеет суточный ритм, т.е. единицей его измерения является хронологический метроном — суточное вращение Земли вокруг своей оси\*.

Если эпифиз — солнечные часы организма, то, очевидно, любые изменения длительности светового дня должны существенным образом сказываться на его функциях и в конечном счете — на скорости старения. Циркадный ритм весьма важен не только для временной организации физиологических функций организма, но и для продолжительности его жизни.

Нейрофизиологи М.Хёрд (M.W.Hurd) и М.Ральф (M.R.Ralph) исследовали роль циркадного ритма в старении организма на золотистых хомячках с мутацией ритмоводителя *tau* в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса и выяснили, что жизнь мутантных животных на 20% короче, чем контрольных [7]. Когда же в головной мозг старых мутантных особей имплантировали СХЯ от плодов нормальных хомячков, продолжительность жизни восстановилась. Таким же эффектом, по мнению авторов, будут обладать любые воздействия, направленные на нормализацию циркадного ритма. Разрушение «осциллятора» — СХЯ — приводит к сокращению продолжительности жизни животных. Нарушение функции циркадного гена *Per2* вызывает преждевременное старение и увеличивает чувствительность мышей к  $\gamma$ -радиации [3, 4]. Мутации в генах циркадного ритма *Clock/Clock* у мышей приводят к развитию ожирения и метаболического синдрома, а также к преждевременным нарушениям эстрального (овуляторного) цикла и снижению фертильности.

Мелатонин — не только передатчик циркадных ритмов и антиоксидант, но и важный модулятор активности генов. В реализации избирательного действия мелатонина весьма существенную роль играют его разнообразие рецепторы, локализованные в разных тканях (и на поверхности клеточных мембран, и в клеточном ядре), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что множество изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма [3, 4].

В последние годы было установлено, что мелатонин влияет на активность многих генов в центральной нервной системе (прежде всего в СХЯ и в *pars tuberalis* гипофиза) и в некоторых периферических тканях. Взаимодействие «тени гномона» с «часовыми» генами (*Per*, *Clock*, *Bmal*, *Cry* и т.д.) определяет фотопериодический контроль циркад-

ных и сезонных изменений физиологических функций организма [1, 2].

Сравнительный анализ действия мелатонина на генную активность в сердце и мозге мыши подтвердил тканеспецифический характер биологических эффектов этого гормона: 212 из более чем 15 тыс. генов оказались с существенно измененной экспрессией, причем у 146 она стимулировалась, а у 66 — угнеталась более чем в два раза [8, 9]. Среди них были гены, контролирующие клеточный цикл, адгезию и транспорт. Примечательно, что мелатонин существенно влиял на активность некоторых митохондриальных генов, а также генов, относящихся к онкогенезу и обмену кальция.

Постоянное освещение приводит к нарушению гомеостаза организма, изменению гормонального баланса и ускорению процессов старения, при этом повышается порог чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами, что рассматривается как ключевой механизм в старении репродуктивной системы [4, 5]. Искусственное увеличение на несколько часов продолжительности световой фазы дня приводит к удлинению эстрального цикла, а порой и к его нарушениям, характерным для стареющего организма. Если свет включен круглосуточно, то у большинства самок мышей и крыс развивается синдром, эквивалентный климактерическому синдрому у женщин.

При воздействии постоянного освещения вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характерных для нормального эстрального цикла в репродуктивном периоде, происходит их ациклическая выработка, приводящая к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке. Когда крыс постоянно держали при свете, у них снижался уровень рецепторов к эстрогенам в эпителии молочной железы. Кроме того, падала толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, а также активность антиокислительных ферментов, что также характерно для старения [10, 11].

По экспериментальным и эпидемиологическим данным, ночное освещение, бессонница и работа в ночную смену увеличивают риск возникновения злокачественных опухолей [4, 10, 11]. В связи с этим Международное агентство по изучению рака отнесло работу в ночные часы к группе риска 2А [12]. В подобной ситуации оказываются также люди, живущие в высоких широтах, где в весенне-летние месяцы года световой день значительно увеличен («белые ночи»), а в осенне-зимний период — сокращен («полярная ночь»), так что население подвержено избыточному искусственному освещению. Важная роль светового режима в развитии опухолей подтвердилась и в результате изучения противоположного воздействия — световой депривации: установлено, что риск рака у женщин коррелирует со степенью потери зрения, причем наименьший риск отмечен у полностью утративших световосприятие. [4, 10, 11].

\* Подробнее см.: Анисимов В.Н. Солнечные часы старения // Природа. 1995. №10. С.3–12. — *Примеч. ред.*

В экспериментах на лабораторных мышах и крысах было убедительно показано, что постоянное освещение сопровождается развитием гиперпластических процессов и опухолей в молочной железе и матке, а также способствует стимуляции онкогенеза, индуцируемого химическими канцерогенами, в молочной железе, печени, толстой кишке и других органах [10, 11]. Напротив, содержание животных в условиях постоянной темноты оказывало противоположный эффект. Выводы, сделанные в опытах с грызунами, подтверждены в эпидемиологических исследованиях: у молодых здоровых женщин, постоянно испытывающих воздействие включенного ночью света, снижен синтез мелатонина, что способствует развитию рака молочной железы, поскольку происходит увеличение уровня женских половых гормонов и стимуляция пролиферации ткани молочной железы [13].

В результате опытов на различных моделях канцерогенеза и клинических наблюдений установлено, что применение мелатонина угнетает развитие опухолей, причем спектр его действия довольно широк: он тормозит канцерогенез кожи, подкожной клетчатки, молочной железы, шейки матки и влагалища, эндометрия, легких, печени и толстой кишки [10, 14]. Так, в работе канадских ученых представлены результаты метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения 643 больных с солидными формами опухолей [15]. Применение мелатонина снижало относительный риск смерти в течение года до 0,66, при этом препарат не вызывал побочных эффектов.

Возможные механизмы ингибирующего действия мелатонина на канцерогенез интенсивно обсуждаются в последнее время [3, 14]. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Препятствует мелатонин и процессам, ведущим к старению и раку. На системном уровне препарат снижает продукцию гормонов, и стимулирует систему иммунного надзора, при этом подавляется продукция свободных радикалов кислорода и активируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов, а также снижает экспрессию онкогенов [4, 8–10, 14].

В многочисленных исследованиях показана способность мелатонина замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных (дрозофил, плоских червей, мышей, крыс) [4, 11]. Определенный оптимизм вызывают публикации о способности мелатонина повышать устойчивость к окислительному стрессу и ослаблять проявления некоторых ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как макулодистрофия сетчатки, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. Необходимы всесторонние клинические испытания мелатонина при различных заболеваниях, которые, как нам представляется, существенно расширят его применение для лечения и профилактики возрастных десинхронозов. ■

## Литература / References

1. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний. Успехи геронтол. 2016; 29(1): 29–37. [Panchenko A.V., Gubareva E.A., Anisimov V.N. Role of circadian rhythms and cellular clock in aging cancer development. Advances in Gerontology. 2016; 29(1): 29–37. (In Russ.)]
2. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом. Успехи геронтол. 2016. 29(3): 417–423. [Panchenko A.V., Gubareva E.A., Anisimov V.N. Role of circadian rhythms and cellular clock in aging related diseases. Advances in Gerontology. 2016. 29(3): 417–423. (In Russ.)]
3. Touitou Y., Reiberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin, secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life Sci. 2017; 173: 94–106. Doi:10.1016/j.lfs.2017.02.008.
4. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. Успехи физиол. наук. 2008; 39(4): 40–65. [Anisimov V.N. Pineal gland, biorhythms and aging of an organism. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. 2008; 39(4): 40–65. (In Russ.)]
5. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., 1987. [Dilman V.M. Four Models of Medicine. Leningrad, 1987. (In Russ.)]
6. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. Exp. Gerontol. 2001; 36(7): 1083–1100. Doi:10.1016/S0531-5565(01)00120-6.
7. Hurd M.W., Ralph M.R. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. J. Biol. Rhythms. 1998; 13: 430–436. Doi:10.1177/074873098129000255.
8. Anisimov S.V., Popovic N. Genetic aspects of melatonin biology. Rev. Neurosci. 2004; 15: 209–230.
9. Анисимов С.В., Бобелер К.П., Анисимов В.Н. Изучение влияния мелатонина на экспрессию генов в сердце мышей с помощью микрочиповой технологии. ДАН. 2002; 383(2): 276–281. [Anisimov S.V., Bobeler K.P., Anisimov V.N. Microarray technology in studying the effect of melatonin on gene expression in the mouse heart. Doklady Biological Sciences. 2002; 383(1–6): 90–95. Doi:10.1023/A:1015365118607.]

10. Anisimov V.N. Light pollution, reproductive function and cancer risk. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006; 27(1–2): 35–52.
11. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск, 2012. [Vinogradova I.A., Anisimov V.N. Svetovoi rezhim Severa i vozrastnaya patologiya, Petrozavodsk, 2012. (In Russ.)]
12. Straif K., Baan R., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1065–1066. Doi:10.1016/S1470-2045(07)70373-X.
13. Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93(20): 1557–1562. Doi:10.1093/jnci/93.20.1557.
14. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.-H. et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int. J. Mo. Sci.* 2017; 18: 843. Doi:10/3390/ijms18040843.
15. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systemic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J. Pineal. Res.* 2005; 39: 360–366. Doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00258.x.

## Light, Aging and Cancer

V.N. Anisimov

*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia)*

Numerous experimental, molecular genetic and epidemiological data have demonstrated an increased risk of cancer and acceleration of aging processes in animals and humans associated with disturbances of melatonin secretion. Since this hormone is produced during night time, the risk of these process most higher in people suffering from insomnia and in shift-workers. Possible mechanisms of the inhibitory effect of melatonin on carcinogenesis as well as perspective its application for both prevention and treatment of cancer are discussed in current literature.

**Keywords:** circadian rhythm, light-at-night, melatonin, shift work, ageing, carcinogenesis.

## Ожирение и рак: о чем «говорят» экзосомы?



доктор медицинских наук Л.М.Берштейн<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук А.В.Малек<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория онкоэндокринологии

НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Избыточная масса тела — один из факторов риска онкологических заболеваний. На примере рака эндометрия у пациенток с разным типом ожирения удалось выяснить, какую роль клетки жировой ткани (адипоциты) могут играть в канцерогенезе и как это сказывается на течении заболевания. В последние годы в фокусе исследований оказались секретируемые адипоцитами микровезикулы — экзосомы, изучение которых позволит понять механизмы связанного с ожирением проопухолевого эффекта.

**Ключевые слова:** жировая ткань, рак эндометрия, экзосомы.

Трудно найти человека, который хотя бы раз не задумался о своем весе, особенно при его избытке. Это беспокойство вызвано не только естественной заботой о своем внешнем виде, но и психологическим давлением, которое оказывают на нас разнообразные СМИ, окружаю-

щие родственники, друзья, коллеги. Все они дружно вещают: «Избыточный вес опасен». Согласимся с этим утверждением, оставив в стороне споры о «парадоксе ожирения» и об очевидном вреде чрезмерного дефицита массы тела, и попытаемся разобраться, с чем связана опасность ожирения, в частности применительно к проблемам онкологии.

Прежде всего напомним, какую массу тела полагают недостаточной, нормальной или избыточной. Для этого введен так называемый индекс массы тела ( $ИМТ = m/b^2$ , где  $m$  — масса тела, кг;  $b$  — рост, м), который хотя и не может служить идеальным маркером ожирения (даже когда превышает, по классификации ВОЗ, отметку в  $30 \text{ кг/м}^2$ ), но позволяет по крайней мере предварительно оценить ситуацию.

Для начала остановимся на сведениях, поставляемых эпидемиологией злокачественных новообразований и клиническими наблюдениями, — в обоих случаях обобщаются данные о значительных по объему группах пациентов. Оказалось, что во многих странах Европы и Северной Америки суммарная онкологическая заболеваемость выше в популяциях людей (и женщин, и мужчин) с  $ИМТ \geq 30$ , чем с  $ИМТ \leq 30$ . Если перейти от эпидемиологической статистики к клиническим наблюдениям, важно уточнить, что при некоторых формах рака повышение ИМТ может быть связано с худшим прогнозом (выживаемостью), а избыточная прибавка массы тела, если ее не ограничивать, может на фоне противоопухолевого лечения (например, химиотерапии, сопряженной с исключением менструального цикла, или некоторых вариантов гормонотерапии) препятствовать достижению благоприятных результатов. Конечно, далеко не все в этих и подобных примерах однозначно. Так, избыточный вес как фактор риска рака молочной железы «ведет себя», по сути, противоположным образом в репродуктивном и постменопаузальном возрасте. Следовательно, пытаясь объяснить это, необходимо учитывать роль не только ожирения, но и других факторов, и не стоит само ожирение «рисовать одной краской»\*.

В течение последних трех-четырёх лет мы исследуем связь избыточного веса с патологией, которая характеризуется, увы, очень быстрым ростом заболеваемости, — раком эндометрия (тела матки), при этом сосредоточились именно на «многокрасочности» ожирения. Действительно, ожирение гетерогенно, поэтому невозможно оценить последствия его влияния, опираясь лишь на величину ИМТ и недостаточно используя молекулярно-генетические и иные методы анализа [1].

В проводившейся работе на примере рака эндометрия делался акцент на существование двух типов ожирения: «стандартного», которое сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями (в частности, инсулинорезистентностью) и «нестандартного», или «метаболически здорового», — без упомянутых метаболических сдвигов. На начальном этапе исследования было впервые установлено, что больные раком эндометрия с «метаболически здоровым» ожирением мо-

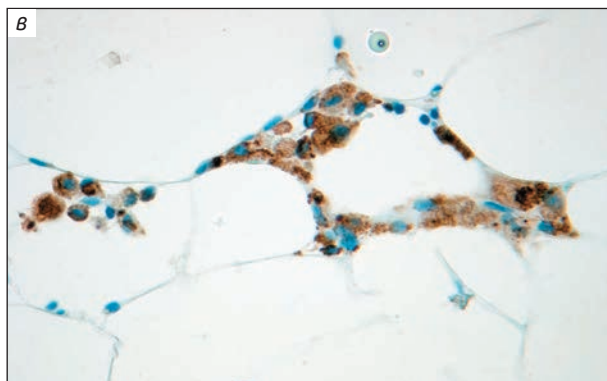
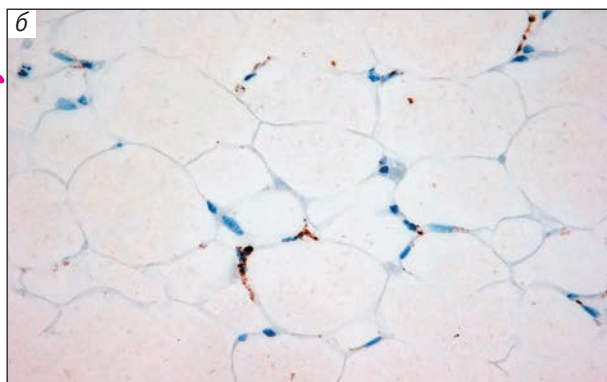
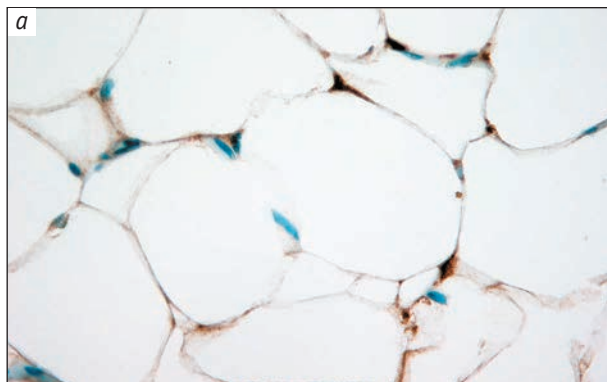
ложе пациенток со «стандартным» избытком веса, причем у последних заболевание оказалось на более далеко зашедшей стадии, а также был более выражен синтез в опухоли онкобелка, кодируемого геном *HER-2/neu*. Кроме того, выяснилось, что относительная доля больных раком эндометрия с «нестандартным» ожирением в последние два десятилетия постепенно снижается, приводя ко все большему преобладанию больных с метаболическими нарушениями и с более выраженной агрессивностью опухолевого процесса.

Известно, что у больных раком эндометрия уже на ранних этапах канцерогенеза нередко выявляется в опухолевой ткани тела матки мутантный ген белка PTEN (от англ. phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) — одного из ключевых онкосупрессоров и регулятора бурого жира (предполагается, что бурая жировая ткань «ограничивает» разрастание ожирения). Учитывая эти сведения, на следующем этапе работы мы исследовали у наших пациенток клетки жировой ткани (адипоциты) большого сальника (omentum majus), расположенные относительно недалеко от матки. Судя по накопившимся к тому времени данным, адипоциты в этом оментальном депо занимают промежуточное положение между белой и бурой жировой тканью. Мы выяснили, что больных раком эндометрия со «стандартным» ожирением отличает от пациенток с другим его фенотипом достоверно более высокая экспрессия в оментальном депо ароматазы (фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены) и CD68 (маркера провоспалительной активности макрофагов). В совокупности со всем сказанным эта особенность может быть одним из звеньев в реализации менее благоприятного течения онкологического заболевания у больных со «стандартным» ожирением. Более того, оказалось, что и при «стандартном», и при «метаболически здоровом» ожирении в оментальном жире возрастает экспрессия типичного маркера бурого жира — митохондриального белка UCP1, причем происходит это пропорционально увеличению стадии заболевания [2]. Это позволило приписать изученному жировому депо как минимум бивалентную роль, поскольку отнесение его к «белому» (висцеральному) жиру в большей степени может оправдать предрасположенность женщин со «стандартным ожирением» к формированию «выгодного» для прогрессирования заболевания варианта рака эндометрия.

Наконец, в результате проведения завершающего этапа этого исследования удалось выяснить, что у больных раком эндометрия со «стандартным ожирением» носительство определенных вариантов гена FTO (именуемого иногда «геном ожирения») коррелирует с более продвинутой клинической стадией заболевания, а выраженное системное повреждение ДНК (при оценке по характеристикам так называемых комет мононуклеаров) — с худшей дифференцировкой опухоли.

\* Подробнее см.: Берштейн ЛМ. Эндокринная функция жировой ткани, или Как Вас теперь называть, мистер Ж? // Природа. 2005. №3. С.9–14. — *Примеч. ред.*





Клетки жировой ткани большого сальника у больных раком эндометрия [2]. В результате иммуногистохимического исследования этих клеток выявлены выраженный синтез ароматазы — фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены (а), CD68 — маркера провоспалительной активности макрофагов (б) и короноподобные структуры — маркеры воспаления, ассоциированного с макрофагами (в). Увел. х 400.

В итоге у нас есть основания утверждать, что связи между фенотипом ожирения и особенностями опухолевого процесса, обнаруженные у больных раком эндометрия, важны как в фундаментальном, так и прикладном отношении. Полученные результаты и выводы о большем, чем ранее предполагалось, разнообразии молекулярно-биологических типов этого злокачественного новообразования заслуживают последующего анализа для поиска подходящих средств воздействия.

Помимо сказанного, как в отношении самого ожирения, так и его различных вариантов, важную роль играют особенности эпигенетики этого процесса [3]. Давно известно, что жировая ткань не только служит энергетическим депо, но и активно определяет гормональный и метаболический статус, участвуя в биосинтезе стероидных гормонов, секреции адипокинов и во многих других, в том числе менее изученных процессах. С учетом этой регуляторной функции жировой ткани следует напомнить, что за последние годы понятие эндокринной регуляции существенно расширилось и дополнилось представлением о механизмах «дистанционных» межклеточных коммуникаций. В частности, после открытия и признания важности феномена «везикулярного межклеточного транспорта»\* в фокусе исследований регуляторной функции жировой ткани оказались мембранные микровезикулы, секретируемые адипоцитами. Эти везикулы попадают в кровоток, циркулируют в составе плазмы, «акцептируются» клетками различных тканей, становясь своего рода многокомпонентными, или комплексными, «гормонами».

Среди различных по размеру, составу и биоге-незу микровезикул наиболее подробно изучен класс экзосом — самых маленьких (80–130 нм) из известных мембранных везикул. Формируются они в клетках специфическим путем — в составе так называемых мультивезикулярных телец — и выходят во внеклеточное пространство после слияния этих телец с клеточной мембраной. По биохимическому составу экзосомы во многом близки секреторирующим их клеткам, а кроме того, содержат белковые молекулы, участвовавшие в процессе формирования этих везикул, в частности тетра-спонины CD63 и CD9. Этот факт позволяет отделять экзосомы от других типов микровезикул. Экзосомы переносят различные структурные и сигнальные белки, липиды и нуклеиновые кислоты, преимущественно различные формы РНК (мРНК, длинные некодирующие РНК, короткие регуляторные молекулы — микроРНК) [4]. Недавно выяснилось, что существенную часть циркулирующих в организме микроРНК составляют экзосомальные микроРНК адипоцитарного происхождения [5]. Примечательно, что блокирование их синтеза в клетках жировой ткани (особенно бурого жира) приводит к развитию жировой дистрофии, углеводному дисбалансу, нарушению синтеза факторов роста в клетках печени, при этом наблюдаемые у лабораторных животных нарушения могут быть исправлены путем трансплантации им «здоровой» жировой ткани [5]. Это свидетельствует о ее важной роли в поддержании нормального состава и регуляторной функции экзосомальных микроРНК в системном кровотоке.

\* Подробнее см.: Корнилова Е.С. Лауреаты Нобелевской премии 2013 года. По физиологии или медицине — Дж.Ротман, Р.Шекман и Т.Зюдф // Природа. 2014. №1. С.83–87. — *Примеч. ред.*

Патологические последствия дисбаланса экзосомальных микроРНК, возникающего в результате избыточного содержания жира в теле или нарушения соотношения белого и бурого жира, пока изучены недостаточно, но предположение об их значимости представляется вполне обоснованным. В частности, в современной литературе обсуждаются возможные терапевтические эффекты от повышения в составе «нормального коктейля» экзосом плазмы фракции адипоцитарных экзосом [6] и последствия их воздействия на процессы хронического воспаления и длительной гипоксии [7]. Значимость этих процессов в этиологии различных онкологических заболеваний, включая опухо-

ли гормонозависимых тканей, доказана уже давно, а вовлечение экзосом в их реализацию лишь подтверждает такое заключение.

В настоящее время к известному перечню «канцерогенов опосредованного действия» все чаще присоединяют ожирение. Механизмы ассоциированного с ним проопухолевого эффекта выясняются постепенно, и не исключено, что они связаны и с адипоцитарными экзосомами [8, 9]. Выяснение этого вместе с уже известными данными должно помочь сформировать основу для создания новых патогенетически обоснованных методов профилактики и, возможно, даже терапии рака. ■

**Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-00384).**

## Литература / References

1. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(3): 47–51. [Berstein L.M., Kovalenko I.G. Metabolically healthy obese subjects and metabolic signs of obesity in subjects with normal body weight: what is behind? Problemy endokrinologii. 2010; 56(3): 47–51. (In Russ.)] Doi:10.14341/probl201056347-51.
2. Berstein L.M., Iyevleva A.G., Mukhbina M.S. et al. Features of omental adipose tissue in endometrial cancer patients with 'standard' or 'metabolically healthy' obesity: associations with tumor process characteristics. Springerplus. 2016; 5(1): 1900. Doi:10.1186/s40064-016-3582-6.
3. Slomko H., Heo H.J., Einstein F.H. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. Endocrinology. 2012; 153(3): 1025–1030. Doi:10.1210/en.2011-1759.
4. Малек А.В., Самсонов Р.Б., Къези А. Перспективы разработки методов диагностики и мониторинга онкологических заболеваний на основе анализа экзосом, секретируемых опухолевыми клетками. Российский биотерапевтический журнал. 2015; 14(4): 9–18. [Malek A.V., Samsonov R.B., Chiesi A. Development of cancer diagnostics and monitoring methods based on analysis of tumor-derived exosomes. Russian Journal of Biotherapy. 2015; 14(4): 9–18. (In Russ.)]
5. Thomou T., Mori M.A., Dreyfuss J.M. et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. Nature. 2017; 542(7642): 450–455. Doi:10.1038/nature21365.
6. Martinez M.C., Andriantsitobaina R. Extracellular Vesicles in Metabolic Syndrome. Circ. Res. 2017; 120(10): 1674–1686. Doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309419.
7. Huang-Doran I., Zhang C.Y., Vidal-Puig A. Extracellular vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease. Trends Endocrinol. Metab. 2017; 28(1): 3–18. Doi:10.1016/j.tem.2016.10.003.
8. Choi C.H.J., Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. Exp. Cell Res. 2017; 360(1): 6–11. Doi:10.1016/j.yexcr.2017.04.022.
9. Lin R., Wang S., Zhao R.C. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. Mol. Cell Biochem. 2013; 383(1–2): 13–20. Doi:10.1007/s11010-013-1746-z.

## Obesity and Cancer: About What Exosomes Are Talking?

L.M.Bershtein<sup>1</sup>, A.V.Malek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

Obesity belongs to the group of cancer risk factors. Taking endometrial cancer in patients with different obesity as an example, it became possible to find out the role of adipose tissue cells (adipocytes) in creation of conditions for tumor development and clinical course. Recently, the studies were concentrated on adipocytes-secreted microvescles — exosomes. Their further evaluation can be helpful in better understanding of the problastomogenic effect associated with obesity.

**Keywords:** adipose tissue, endometrial cancer, exosomes.



# Меланома кожи: новое в лекарственном лечении

доктор медицинских наук С.А.Проценко

Отделение химиотерапии и инновационных технологий

НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

В последние годы произошел безусловный прогресс в лекарственном лечении меланомы кожи. Современная терапия, направленная на подавление неконтролируемого опухолевого роста и активацию иммунного ответа, позволяет добиться выраженного и длительного эффекта у большинства пациентов с этим заболеванием. Особо важным остается его выявление и лечение на ранних стадиях.

**Ключевые слова:** меланома кожи, BRAF-ингибиторы, противоопухолевая иммунотерапия.

Общепризнано, что избыточное ультрафиолетовое излучение, повреждающее пигментные клетки кожи (меланоциты), может стать причиной развития агрессивного злокачественного новообразования — меланомы. Ежегодно в мире регистрируется около 200 тыс. новых случаев этого заболевания и более 65 тыс. смертей от данной опухоли. По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшее десятилетие эти показатели вырастут еще на 25%\*.

Хотя Россия по заболеваемости меланомой занимает не первое место среди европейских стран, в нашей стране ежегодно регистрируется более 10 тыс. новых случаев, при этом «грубый» показатель заболеваемости в 2015 г. был равен 6.99 на 100 тыс. населения (5.86 для мужчин и 7.97 для женщин), а прирост в 2005–2015 гг. составил 30.23% [1]. Средний возраст больных, которым впервые поставлен диагноз «меланома кожи», составляет 60 лет, однако отмечен рост заболеваемости и среди молодых людей (20–25 лет), что имеет особую социальную значимость [2].

В России, в отличие от других стран, примерно у 25% пациентов диагностируется сразу III–IV стадии меланомы. Заметим, вовремя начатая терапия значительно повышает пятилетнюю выживаемость пациентов: на ранней стадии она примерно 90%, а на метастатической (IV) — не более 10% [3]. Особую социальную значимость меланоме кожи придает высокая смертность: на долю заболевания приходится всего 4% злокачественных новообразований кожи, но до 80% смертельных исходов [3]. Такой высокий уровень смертности от меланомы кожи обусловлен высокой агрессивностью опухоли, поздней диагностикой и низкой эффективностью стандартной терапии распространенных форм заболевания, поэтому столько внимания привлекают к себе иные варианты его лекарственного лечения.

При неуклонном росте заболеваемости и низкой эффективности стандартной терапии большие надежды возлагаются на реализацию достижений молекулярно-генетических исследований. За последние годы удалось расшифровать сложный генетический профиль меланомы и показать, насколько разнообразна опухоль. Открыты новые пути передачи сигналов от поверхности опухолевой клетки до клеточного ядра, контролирующие рост опухолевой клетки, ее жизнеобеспечение, запрограммированную смерть (апоптоз). Определены и изучаются новые молекулярные терапевтические мишени. Одним из наиболее изученных подходов считается так называемый внутриклеточный сигнальный путь MAPK (от англ. mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), содержащий в своем звене мутантный белок — активную протеинкиназу BRAF. Этот сигнальный путь контролирует основные процессы жизнедеятельности опухолевой клетки и играет ключевую роль в развитии меланомы [4]. Появление активирующих мутаций в гене, кодирующем синтез BRAF, приводит к неконтролируемому росту опухоли, прогрессированию заболевания (рис.) [5, 6].

Мутации в гене *BRAF* определяются примерно у 50% больных. Зарегистрированные Европейским агентством лекарственных средств BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб) проявили высокую эффективность (в девять раз выше по сравнению со стандартной химиотерапией) в лечении пациентов неоперабельной или метастатической меланомой с наличием мутации *V600* в гене *BRAF*. Это означает, что перед назначением противоопухолевой терапии у больного метастатической меланомой важно провести молекулярно-генетическое тестирование на наличие *V600*-мутации. Характерная особенность BRAF-ингибиторов — быстрый ответ: у большинства больных через несколько дней от начала приема препарата отмечается уменьшение размеров опухоли, купирование или облегчение клинических симптомов и улучшение общего состояния, что подтверждает значимость

\* [www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html](http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html)

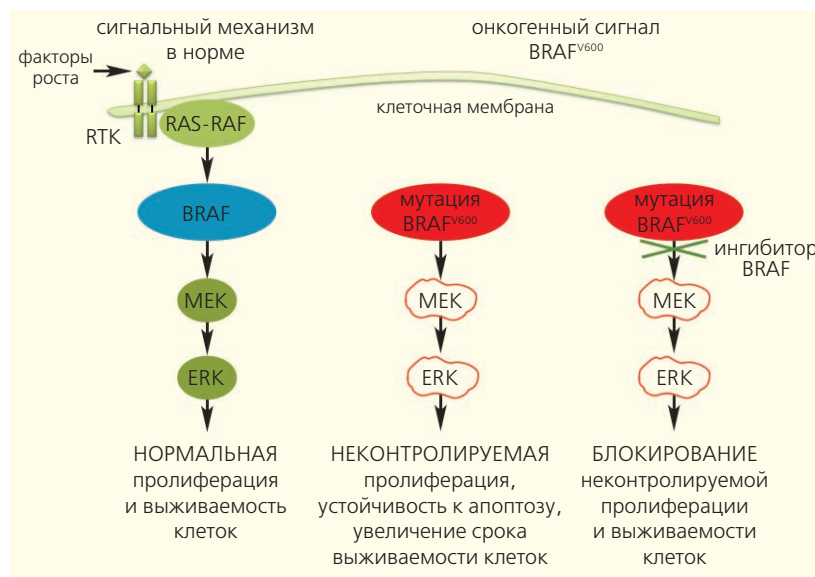
таких средств. Однако эти противоопухолевые препараты, направленные на подавление неконтролируемого опухолевого роста, должны назначаться только тем пациентам с меланомой, у которых определена активирующая мутация.

Несмотря на высокую эффективность BRAF-ингибиторов, длительность их эффектов конечна (в среднем около 7 мес), что связано с потерей чувствительности к препаратам. Преодолеть механизмы резистентности можно путем реактивации сигнального пути MAPK через блокирование гена, кодирующего протеинкиназу MEK. Очевидно, что наибольшую эффективность может обеспечить комбинированное применение обоих ингибиторов (BRAF и MEK), при этом четырехлетняя выживаемость пациентов может превышать 35% [7]. В целом назначение таргетной терапии в монорежиме и/или в комбинации стало новым стандартом лечения больных распространенной формой меланомы с наличием мутации в гене *BRAF*.

Другое новое направление лекарственной терапии меланомы — иммунотерапия, которая коренным образом отличается от других методов лечения. Дело в том, что при меланоме кожи отмечается самая высокая частота мутаций по сравнению с другими злокачественными опухолями, что служит потенциалом для экспрессии антигенов. Кроме того, при меланоме отмечены случаи спонтанной регрессии, и при гистологическом исследовании в образцах таких опухолей определяется обилие воспалительных клеток, лимфоидная инфильтрация, что в совокупности свидетельствует о возможности иммунологического ответа.

Современные иммуноонкологические препараты действуют не непосредственно на опухоль, а активируют естественную способность иммунной системы пациента бороться с опухолью. Наибольшие успехи в этом достигнуты с внедрением в клиническую практику ингибиторов так называемых контрольных точек иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors) — препаратов анти-CTLA4 и анти-PD1/PD1L. Механизм действия каждого из них способствует усилению и поддержанию специфического противоопухолевого иммунного ответа, например анти-CTLA4-препараты «работают» в момент активации наивных (не имевших контакта с антигеном) Т-лимфоцитов в лимфатических узлах.

Первый зарегистрированный в мире и в России противоопухолевый иммуноонкологический препарат — ипилимумаб — содержит рекомбинантное



Механизм действия BRAF-ингибиторов при терапии меланомы [4–6].

человеческое моноклональное антитело, действующее против цитотоксического антигена CTLA-4. Ипилимумаб блокирует CTLA-4 и тем самым активирует иммунную систему организма и поддерживает создание антител, уничтожающих клетки меланомы. Проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность ипилимумаба, причем у 17% пациентов, проживших после иммунотерапии более 7 лет, не отмечено прогрессирование заболевания, что может свидетельствовать об излечении [8].

Вторая группа иммуноонкологических препаратов взаимодействует в опухолевой ткани с уже активированными лимфоцитами. Эти препараты блокируют ключевой иммунный супрессорный рецептор PD1, который синтезируется на Т-клетках и имеет отношение к апоптозу. К числу таких средств принадлежат ниволумаб и пембролизумаб — анти-PD1 моноклональные антитела, зарегистрированные в нашей стране для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Стоит отметить, что высокая эффективность этих препаратов была выявлена еще на I фазе клинических исследований, что послужило основанием для их ранней регистрации. Объективные ответы на лечение (частичный или полный регресс опухоли) отмечены более чем у 44% пациентов. Главное достижение терапии ингибиторами PD1 — необычно высокий уровень выживаемости. Так, применение пембролизумаба привело к четырехлетней выживаемости 37% пациентов, а ниволумаба — к трехлетней выживаемости 52% [9]. Существенно, что для развития противоопухолевого иммунного ответа требуется время, и это необходимо учитывать при выборе варианта терапии для пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием.

Сегодня иммунотерапия при меланоме считается одним из основных методов, который не только позволяет вызвать регресс опухоли, но и обеспечивает длительное сохранение лечебного эффекта и, возможно, излечение заболевания у отдельных больных. В нашем институте накоплен богатый опыт применения современных противоопухолевых препаратов и их комбинаций для лечения пациентов метастатической меланомой, включая таргетную и иммунотерапию.

В настоящее время в мире изучаются различные комбинации иммуноонкологических препаратов, комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов и иммунотерапии, рассматривается возможность использования лучевой терапии как одного из компонентов иммунотерапевтического подхода к лечению. Комплексный подход и индивидуализация лечения в дальнейшем, как можно надеяться, обеспечат еще большую эффективность тера-

пии метастатической меланомы. Однако следует отметить, что современные инновационные препараты характеризуются не только высокой эффективностью, но и крайне высокой стоимостью, что становится существенным препятствием для их широкого практического применения. Обеспечение дорогостоящими лекарственными препаратами — сложная медико-социальная задача. Тем более актуальной должна стать проблема раннего выявления меланомы — на том этапе, когда можно обойтись хирургическим вмешательством и минимальными затратами на лекарственные препараты. Способствовать раннему выявлению заболевания могут комплексные программы, включающие информирование населения, проведение консультаций специалистов и профилактических осмотров. В последние годы так называемые «дни меланомы» уже организуют в крупных городах страны. ■

## Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). М., 2017. [Cancer incidence in Russia in 2015. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds). Moscow, 2017. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). М., 2015. [Cancer incidence in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds). Moscow, 2015. (In Russ.)]
3. Демидов Л.В., Орлова К.В. Индивидуализация лекарственного лечения меланомы кожи. Практическая онкология. 2013; 14(4): 239–246. [Demidov L.V., Orlova K.V. Individualization of chemotherapy in skin melanoma. Practical oncology. 2013; 14(4): 239–246. (In Russ.)]
4. Dosselt L.A., Kudchadkar R.R., Zager J.S. BRAF and MEK inhibition in melanoma. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14(4): 559–570. Doi:10.1517/14740338.2015.1011618.
5. Garnett M.J., Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. Cancer Cell. 2004; 6: 313–319. Doi:10.1016/j.ccr.2004.09.022.
6. Wan P.T.C., Garnett M.J., Roe S.M. et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004; 116: 855–867.
7. Ugurel S., Rohmel J., Ascierto P.A. et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. Eur. J. Cancer. 2017; 83: 247–257. Doi:10.1016/j.ejca.2017.06.028.
8. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J. Clin. Oncol. 2015; 33(17): 1889–1894. Doi:10.1200/JCO.2014.56.2736.
9. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N. Eng. Med. 2017; 377(14): 1345–1356. Doi:10.1056/NEJMoa1709684.

## Skin Melanoma: the New in Drug Treatment

S.A.Protsenko

N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

In recent years, there has been an unconditional progress in the treatment of skin melanoma. Modern therapy aimed at suppressing uncontrolled tumor growth and activation of the immune response allows to achieve a pronounced and long-lasting effect in the majority of patients with this disease. Especially important is its identification and treatment at the early stages.

**Keywords:** skin melanoma, BRAF-inhibitors, antitumor immunotherapy.



# Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

доктор медицинских наук П.В.Криворотько<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук Т.Т.Табагуа<sup>1</sup>, доктор медицинских наук Г.А.Дашян<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук Е.К.Жильцова<sup>1</sup>, А.С.Емельянов<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук В.Ф.Семиглазов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение опухолей молочной железы

НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Биопсия сигнальных лимфатических узлов — стандартный способ выявления стадии развития заболевания у женщин, страдающих раком молочной железы. Этот метод диагностики обладает необходимым уровнем доказательности, меньшим количеством осложнений и способствует улучшению качества жизни пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, сигнальные лимфатические узлы, биопсия.

**Р**ак молочной железы (РМЖ) — одна из самых распространенных форм злокачественных новообразований и одна из основных причин смерти женщин во многих странах мира. В настоящее время в лечении этих опухолей наметилась тенденция к уменьшению объемов хирургического вмешательства, что связано с улучшением методов ранней диагностики рака. Маммографический скрининг позволяет выявлять большее количество больных РМЖ с непораженными метастазами лимфоузлами, традиционное удаление которых представляется избыточной калечащей процедурой, которая отягощена послеоперационными осложнениями. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов у пациенток, страдающих РМЖ, — актуальная задача лечения этого заболевания на ранних стадиях [1, 2].

Сигнальные лимфатические узлы (СЛУ) впервые встречают клетки опухоли, поэтому отсутствие в них метастатических клеток теоретически свидетельствует о нормальном статусе всего регионарного коллектора и позволяет обойтись без полного удаления лимфоузлов (лимфаденэктомии) в подмышечной и подключичной зонах. Следует сказать, что существуют многочисленные спорные вопросы относительно оптимального метода идентификации СЛУ (методика развивалась быстро, и единого мнения пока нет), обнаружения микрометастазов и ограничения выполнения полной подмышечно-подключичной лимфаденэктомии.

Еще в 1960 г. Э.Гулд (E.Gould) впервые установил, что распространение клеток опухолей околоушной железы начинается от лимфатического

узла, расположенного в месте слияния передней и задней лицевых вен [3]. В 1977 г. Р.Кабанас (R.Cabanas) рекомендовал при раке полового члена проводить двустороннюю биопсию СЛУ, лежащих в подвздошно-паховой зоне, и удалять их только в случае наличия метастатических клеток [4]. Затем были опубликованы работы, в которых авторы представили первые результаты клинического исследования больных РМЖ — во время операции им вводили между опухолью и здоровой тканью (в перитуморальную зону) специальные красители для визуализации пораженных лимфоузлов [5, 6]. В исследование были включены 174 пациентки с РМЖ, у 42 из них было выявлено поражение только СЛУ, а у 114 — еще и других регионарных лимфоузлов [6]. В качестве красителя обычно используют синий изосульфат (мононатриевая соль 2,5-дисульфат трифенилметана) или сине-фиолетовый контраст (трифенилметан), хотя различий в способности определять СЛУ между ними не обнаружено. Другая методика биопсии СЛУ подразумевает использование радиофармпрепаратов (РФП) и портативного  $\gamma$ -сканера [7, 8]. Оба метода хороши, однако применение только красителя позволяет обнаруживать СЛУ в 82–87% случаев, а в сочетании с радиоизотопом — в 99% [9–11].

Мы используем радиоизотопный метод, при этом маркируем СЛУ разными коллоидными РФП, которые отличаются между собой по способу приготовления и диаметру коллоидных частиц. Из нашего многолетнего опыта складывается впечатление, что предпочтения при клиническом использовании тех или иных коллоидных РФП диктуются не столько особенностями их фармакодинамики, сколько сложившейся производствен-

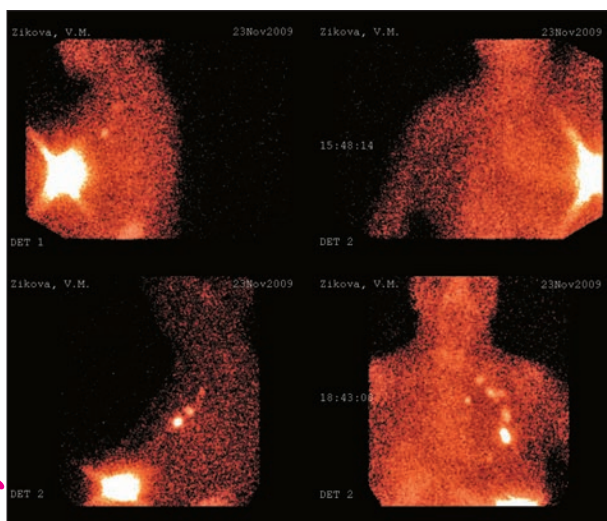


Рис.1. Изображение сигнального лимфатического узла, полученное в  $\gamma$ -камере после введения радиоизотопа. В область первичной опухоли введен радиоколлоид, который распространился в лимфатические узлы парастеральной и подмышечной областей.

ной практикой. В частности, в европейских странах, где выбор доступных РФП наиболее широк, применяют нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде — 3–30 нм, а вот в США для определения СЛУ зарегистрирован только один радиоколлоид (сульфур-коллоид) с широким диапазоном диаметров коллоидных частиц — от 15 до 5000 нм.

При проведении биопсии СЛУ у больных РМЖ могут возникнуть технические трудности. Например, если радиоизотоп вводили в паренхиму непосредственно вокруг опухоли (особенно при ее локализации в верхнем наружном квадранте), обнаружить сигнальные лимфоузлы сложно из-за «эффекта засвечивания». Для его снижения и эффективного поиска СЛУ радиоизотоп можно ввес-

ти подкожно или внутривожно в проекции опухоли или в ткань под ареолой.

Время с момента инъекции не критично, но должно быть адекватным: радиоизотоп по лимфопутям должен успеть попасть в СЛУ и накопиться, создав «горячее пятно» по отношению к окружающим тканям, на что может потребоваться от 2 до 24 ч. Доза радиоизотопа может варьировать между 7 и 370 МБк, при этом авторы методики изначально использовали дозу в 15 МБк, но затем стали рекомендовать признать стандартом 37 МБк, поскольку именно такая радиоактивность обеспечивает легкое обнаружение СЛУ с помощью  $\gamma$ -щупа [8]. Однако достаточно информативные результаты при исследовании сигнальных лимфоузлов удается получить при помощи  $\gamma$ -щупа даже через 24 ч после инъекции коллоида альбумина, меченного технецием-99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ) с активностью 7 МБк (рис.1). Очевидно, что меньшая доза изотопа не только снизит «эффект засвечивания» в месте введения изотопа, но и избавит от лишней лучевой нагрузки пациента и врача.

Хотя радиоизотопный метод считается мировым стандартом биопсии СЛУ и, безусловно, полезен для визуализации и определения точной локализации пораженных метастазами лимфоузлов, он недоступен для учреждений, не имеющих радиоизотопных лабораторий. Поэтому в практику продолжают внедряться новые методы и их модификации. Так, итальянские ученые предложили использовать в качестве альтернативы радиоактивному методу флуоресцентный, при этом маркером может служить краситель зеленый индоцианин (indocyanine green, ICG) [12]. Обнаружение СЛУ облегчается флуоресцентной навигацией ICG в близкой области инфракрасного спектра в диапазоне от 700 до 900 нм, которая называется «оптическим окном». Свет такой длины волны глубоко проникает в ткани и рассеивается в подмышечной области только в жировой ткани. В видимой части спектра

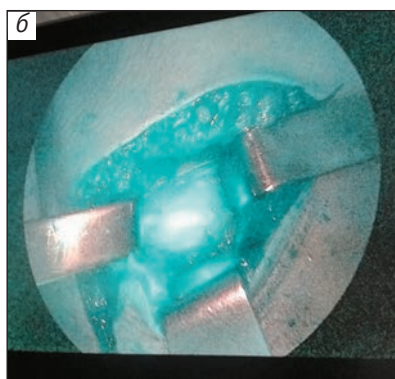
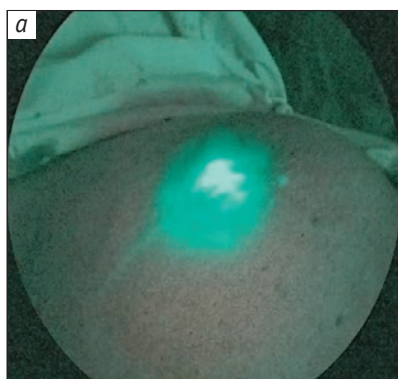


Рис.2. Изображения, полученные при использовании флуоресцентного метода: а — свечение ICG через несколько минут после подкожного введения, б — визуализация сигнального лимфатического узла во время операции больной раком молочной железы.

подкожные лимфатические сосуды и узлы невидимы невооруженным глазом, а на флуоресцентном изображении они хорошо заметны. Однако с поверхности кожи СЛУ, которые обычно располагаются на глубине 2 см и более, не всегда поддаются обнаружению, поскольку флуоресцирующий сигнал от них в значительной мере рассеивается в подмышечной области. На практике (во время операции) через 1–2 мин после введения ICG на коже «проявляются» подкожные лимфатические сосуды, от которых СЛУ отличаются на изображении более сильным флуоресцирующим сигна-

лом и круглой формой, как при использовании РФП (рис.2). Мы убедились, что флуоресцентный метод надежен и может быть использован в больницах, где нет радиоизотопного оборудования. Но важно учесть, что при выполнении разреза важно не повредить лимфатические сосуды, иначе разбрызгивание светящегося индоцианина по оперируемой зоне делает дальнейший поиск СЛУ затруднительным.

Новым вариант определения СЛУ — магнитный метод — основан на применении в качестве маркера препарата, содержащего оксид железа, и его поиске с помощью используемого во время операции магнита. Препарат вводится подкожно,

после чего распространяется по афферентным лимфатическим путям и накапливается в СЛУ. Картирование происходит за счет наличия у раствора магнитных свойств, которые улавливаются детектором и позволяют с высокой точностью выявить места интенсивного накопления препарата.

В итоге заметим, что биопсия СЛУ, каким бы способом она ни выполнялась, относится к числу базовых методов диагностики поражения регионарных лимфатических узлов при РМЖ и рекомендуется экспертами Международного противоракового союза и Российским обществом онкомаммологов в качестве стандартного метода для определения стадии заболевания. ■

## Литератур / References

1. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Семиглазов В.В. и др. Роль биопсии сигнальных лимфатических узлов в определении состояния региональных лимфатических коллекторов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2002; 48(1): 106–109. [Semiglazov V.F., Kanaev S.V., Semiglazov V.V. et al. A role of sentinel lymph node biopsy in detecting regional lymphatic collector status in breast cancer patients. Voprosy onkologii. 2002; 48(1): 106–109. (In Russ.).]
2. Ермаков А.В. Экономные операции у больных с начальными стадиями рака молочной железы: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Yermakov A.V. Organ-sparing surgeries in patients with early stage breast cancer. Ph.D. (Oncology) diss. Moscow; 2004. (In Russ.).]
3. Gould EA., Winslip T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "Sentinel Node" in cancer of the parotid. Cancer. 1960; 13: 77–78.
4. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977; 39(2): 456–459.
5. Morton D., Wen D., Wong J. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg. 1992; 127(4): 392–399.
6. Schwartz G.F., Giuliano A.E., Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer. 2002; 94(10): 2542–2551. Doi:10.1002/cncr.10539.
7. Alex J., Krag D. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg. Oncol. 1993; 2(3): 137–143. Doi:10.1016/0960-7404(93)90001-F.
8. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. N. Engl. J. Med. 1998; 339(14): 941–946. Doi:10.1056/NEJM199810013391401.
9. Douek M., Klaase J., Monypenny I. et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: The SentiMAG Multicentre Trial. Ann. Surg. Oncol. 2013; 2: 73–80. Doi:10.1245/s10434-013-3379-6.
10. Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M., Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J. Clin. Oncol. 1997; 15(6): 2345–2350. Doi:10.1200/JCO.1997.15.6.2345.
11. McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J. Clin. Oncol. 2000; 18(13): 2560–2566. Doi:10.1200/JCO.2000.18.13.2560.
12. Ballardini B., Santoro L., Sangalli C. et al. The indocyanine green method is equivalent to the <sup>99m</sup>Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. Eur. J. Surg. Oncol. 2013; 39(12): 1332–1336. Doi:10.1016/j.ejso.2013.10.004.

## Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer

P.V.Krivorotko<sup>1</sup>, T.T.Tabagua<sup>1</sup>, G.A.Dashyan<sup>1</sup>, E.K.Zhiltsova<sup>1</sup>, A.S.Emelyanov<sup>1</sup>, V.F.Semiglazov<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
 (St.Petersburg, Russia)

Biopsy of the sentinel lymph nodes is a standard way of detecting the stage of the disease in women with breast cancer. This method of diagnosis has the necessary level of evidence, fewer complications and improves the quality of life of patients.

**Keywords:** breast cancer, sentinel lymph node, biopsy.





# Морфологическая диагностика опухолей: сдвиг в сторону молекулярно-генетического анализа

Научные сообщения

кандидаты медицинских наук А.О.Иванцов<sup>1</sup>, М.А.Клещёв<sup>1</sup>, кандидат биологических наук Е.Ш.Кулигина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научная лаборатория морфологии опухолей,

<sup>2</sup>Научная лаборатория молекулярной онкологии

НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Современная онкология — это комплекс профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, предусматривающих взаимодействие разных специалистов. Тем не менее, в клинической практике ключевое внимание уделяется морфологической диагностике опухолей, от которой зависит дальнейшая тактика лечения. Интеграция современных молекулярных подходов в классическую патоморфологию позволяет говорить о появлении новой дисциплины — молекулярной патологии. Яркий пример успехов в этой области — это исследование, показавшее, что среди больных раком легких эффективному лечению поддаются те из них, у которых выявлены мутации гена *EGFR*.

**Ключевые слова:** патоморфология, иммуногистохимия, рак легкого, мутации *EGFR*, таргетная терапия.

Диагностика онкологических заболеваний начинается с морфологического анализа фрагмента пораженного органа, который зафиксирован в формалине, обезвожен в спиртах восходящей плотности и заключен в парафин. Данная процедура позволяет выполнить срез толщиной 3 мкм и поместить его на стекло, затем окрасить ядра клеток и другие базофильные структуры яркосиним щелочным красителем гематоксилином, а цитоплазму — розовым кислым красителем эозинном. Окрашивание позволяет четко визуализировать основные элементы клетки. Затем сопоставляют микроскопический «пейзаж» исследуемого образца с эталонным, на котором зафиксирована характерная для конкретной анатомической области

гистологическая структура. О присутствии инвазивного неопластического процесса свидетельствуют утрата типичной гистоархитектоники и клеточных молекулярных структур, наличие полиморфных неорганизованных клеток (рис.1).

Помимо установления самого факта злокачественной трансформации для назначения индивидуализированной терапевтической схемы важно как можно раньше определить гистологический тип опухоли и оценить стандартные маркеры агрессивности (степень дифференцировки, митотическая активность и т.д.). В пределах одного органа патологический процесс может развиваться по совершенно разным сценариям, вовлекать разнообразные клетки и структуры. Например, среди злокачественных новообразований легкого насчитывают, по современным представлениям, более ше-

© Иванцов А.О., Клещёв М.А., Кулигина Е.Ш., 2018



Рис.1. Рак толстой кишки: утрата типичной гистологической структуры в ходе неопластического процесса.

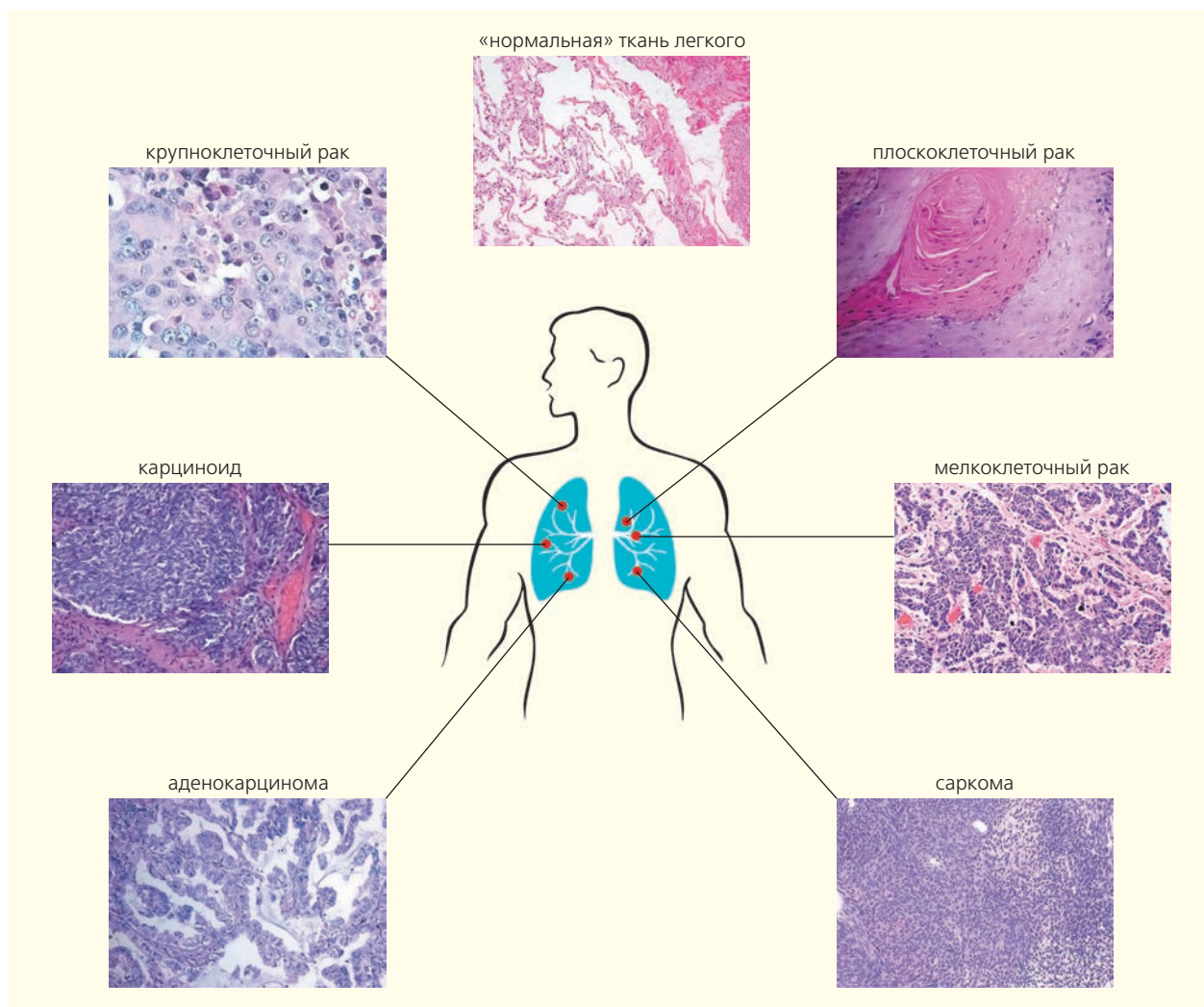


Рис.2. Гистологические типы рака легкого: мелкоклеточный рак (14%); плоскоклеточный (эпидермоидный) рак (20%); аденокарцинома (38%); крупноклеточный рак (3%); карциноид (5%); мезенхимальные, в том числе саркомы и лимфомы (5%); опухоли смешанных типов — плоскоклеточный и аденокарцинома, аденокарцинома и мелкоклеточный и т.д. (15%).

сти гистологических типов, для каждого из которых необходимы свои терапевтические подходы (рис.2) [1]. Мелкоклеточный рак легкого отличается стремительным течением, ранним метастазированием и очень плохим прогнозом. Карциноидные опухоли, происходящие из клеток диффузной нейроэндокринной системы, имеют наилучший прогноз; это единственный тип карцином легкого, который, как ныне считается, никак не связан с курением. Саркома легких — агрессивная опухоль, развившаяся из клеток соединительнотканых структур легкого. Аденокарциномы состоят преимущественно из железистых клеток и имеют периферическую локализацию. Опухоли этого типа зачастую развиваются у некурящих людей. Они могут нести активирующие мутации в генах *EGFR*, *ALK* и *ROS1*, которые являются терапевтической мишенью для действия таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназ.

Чтобы безошибочно установить гистологический тип опухоли в затруднительных ситуациях, вызванных, к примеру, маленьким размером образца или утратой опухолевыми клетками способности к образованию специфических структур (низкая степень дифференцировки), или выявить некоторые специфические характеристики новообразования, морфологи используют иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ). Этот метод сформировался еще в середине 1980-х годов [2] и сразу стал одним из наиболее востребованных в клинической онкологии (рис.3). Появление такого диагностического теста, например, существенно изменило роль патоморфологического исследования в лечении рака молочной железы: именно от результатов ИГХ-анализа на рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PgR), которые синтезируется опухолевыми клетками при этом заболевании, зависит назначение эндокринной терапии. В настоящее

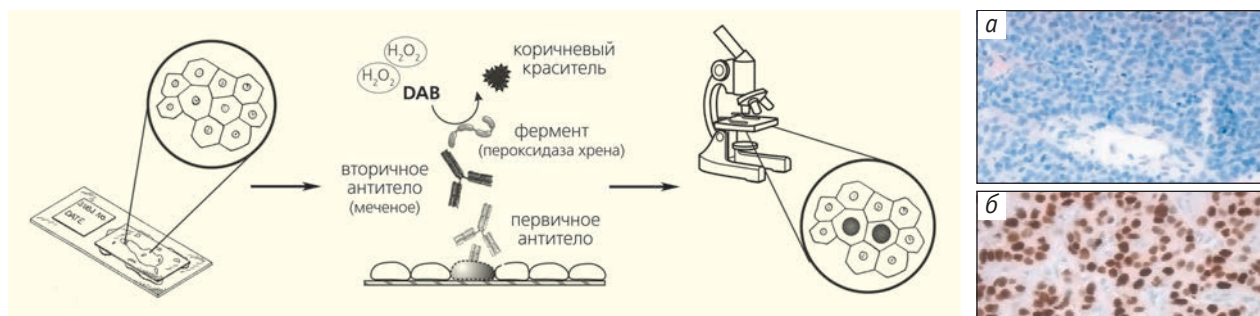
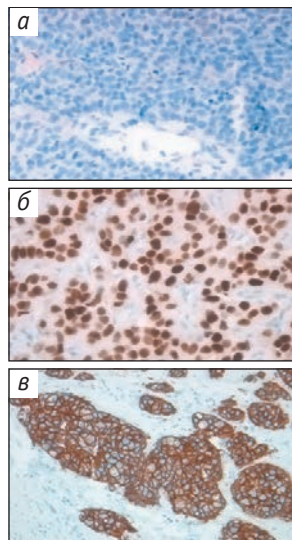


Рис.3. Схема иммуногистохимического (ИГХ) метода и примеры его применения. Первичные антитела связываются с искомым антигеном (гормоном или его рецептором) и становятся видны в световой микроскоп благодаря соединению с вторичными антителами, мечеными ферментом, при этом пероксидазная активность выявляется с помощью 3,3-диаминобензидина (DAB). Справа приведены примеры оценки рецепторного статуса карцином молочной железы: ИГХ-реакция с антителами к рецепторам эстрогенов (*a* — негативная реакция, *б* — ядерное окрашивание, 100% клеток) и с антителами к HER2/neu (*в* — мембранное окрашивание, оценка 3+).



время антагонисты эстрогенов, замедляющих деление клеток рака молочной железы, принимают примерно 70% пациенток [3]. С помощью ИГХ можно также обнаружить увеличение синтеза онкобелка HER2/neu (от англ. human epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста, или трансмембранная рецепторная тирозинкиназа). Опухоли, вырабатывающие HER2/neu, оказались чувствительными к терапевтическим ингибиторам этой тирозинкиназы, и назначение соответствующих лекарственных препаратов (например, трастузумаба) основано на результатах тестов, в числе которых и ИГХ-анализ [4].

Диагностику опухолей сегодня невозможно представить без сочетания традиционного морфологического и молекулярно-генетического анализа. Первые мутации, ассоциированные с ответом опухолей на терапию, были обнаружены в прошлом десятилетии. Уже сейчас онкологические клиники применяют десятки молекулярных тестов, предназначенных для персонализации лечения. Еще недавно клиническое деление всех

первичных опухолей легкого на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак было достаточным для определения стратегии лечения. Ситуация изменилась с открытием активирующих мутаций в гене, который кодирует рецептор эпидермального фактора роста — EGFR, сделавших этот онкогенный белок избирательной мишенью для воздействия препаратов ингибиторов EGFR. Мутации EGFR, как правило, встречается у пациентов с аденокарциномой легкого. Таким образом, актуальной задачей стала дифференциальная диагностика между аденокарциномой и другими гистологическими разновидностями. Маркером первичных аденокарцином является ядерный белок TTF-1 [5]. Если ядра раковых клеток демонстрируют положительное окрашивание (рис.4), то патоморфолог ставит диагноз «аденокарцинома», и в этом случае пациенту целесообразно подвергнуться молекулярному тестированию на предмет наличия в опухоли мутаций EGFR.

В клиническом исследовании изучали эффективность EGFR-ингибитора (гефитиниба) на самом

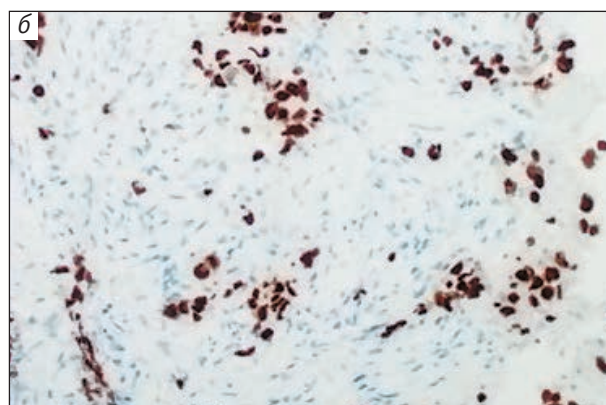
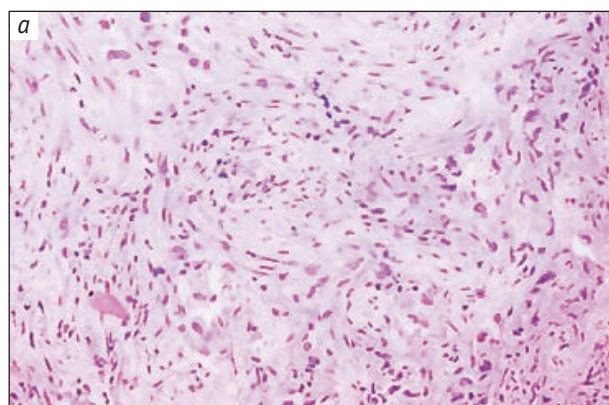


Рис.4. Низкодифференцированная аденокарцинома легкого (*a*, среди фиброзной ткани отдельно расположенные опухолевые клетки) и положительная ИГХ-реакция с антителом к TTF-1 в ядрах опухолевых клеток (*б*).

первом этапе лечения пациентов с мутацией *EGFR* [6]. Чтобы включить в исследование 25 больных, нам потребовалось проанализировать образцы тканей более 500 пациентов с раком легкого, что связано с низкой частотой этой мутации, которая в общей выборке больных не превышает 6–7%. Результаты исследования поражают воображение: эффект от препарата наблюдался у всех без исключения пациентов, в то время как аналогичный показатель при назначении стандартной терапии обычно не составляет 20–30% (рис.5).

В настоящее время патоморфология переживает фундаментальные изменения. В стройную систему знаний, накопленных десятилетиями в рамках классической цитологии, гистологии и патологической анатомии, интегрируются новейшие представления о молекулярной патологии раковых клеток. Все это дает основания говорить о появлении новой дисциплины — молекулярной патологии [7]. Многие современные алгоритмы принятия врачебных решений уже ориентируются не столько на гистологические разновидности рака, сколько на молекулярные характеристики клеток. Однако роль патолога по-прежнему остается ведущей, поскольку именно он интегрирует все полученные сведения (микроскопические и молекулярные) в общий «портрет» опухоли.

Важность молекулярной морфологии в онкологии будет возрастать в ближайшем будущем, поскольку молекулярная диагностика больше не пред-

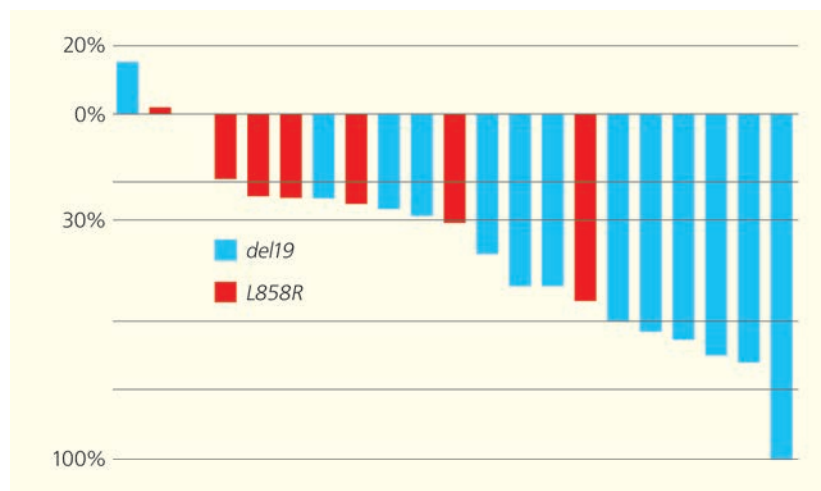


Рис.5. Снижение размеров опухолевых очагов (%) в ответ на применение EGFR-ингибитора (гефитиниба) у пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR*: делецией 19-го экзона (*19del*) и заменой в 21-м экзоне (*L858R*) [6].

ставляет собой однократное исследование, выполняемое только на этапе постановки диагноза. Многие современные технологии лечения рака предусматривают мониторинг характеристик опухолевых клонов на протяжении всех этапов онкологической медицинской помощи. В этом десятилетии большую популярность приобрели методы «жидкой биопсии», основанные на идентификации фрагментов опухолевых клеток в периферической крови. Другой важный аспект развития морфологии — ее интеграция с различными методами компьютерного анализа, искусственного интеллекта. На наших глазах морфология опухолей превращается из относительно консервативного раздела онкологии в одну из самых динамично развивающихся дисциплин современной медицины. ■

**Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-04-00921).**

## Литература / References

1. Wistuba I., Brambilla E., Noguchi M. Chapter 17: Classic Anatomic Pathology and Lung Cancer. IASLC Thoracic Oncology. Pass H.I., Ball D., Scagliotti G.V. (eds) Aurora, Colorado, 2014; 217–240.
2. Taylor C.R., Burns J. The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using peroxidase-labelled antibody. *J. Clin. Pathol.* 1974; 27(1): 14–20.
3. Pertschuk L.P., Tobin E.H., Gaetjens E. et al. Histochemical assay of estrogen and progesterone receptors in breast cancer: correlation with biochemical assays and patients' response to endocrine therapies. *Cancer*. 1980; 46(12 Suppl): 2896–2901.
4. Pegram M.D., Lipton A., Hayes D.F. et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2659–2671.
5. Stenhouse G., Fyfe N., King G. et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57(4): 383–387. Doi:10.1136/jcp.2003.007138.
6. Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Onkologie*. 2010; 33(5): 231–238. Doi:10.1159/000302729.
7. Birner P., Prager G., Streubel B. Molecular pathology of cancer: how to communicate with disease. *ESMO Open*. 2016; 1(5): e000085. Doi:10.1136/esmoopen-2016-000085.

## Morphologic Diagnosis of Tumors: Moving Toward the Molecular Genetic Standards

A.O.Ivantsov<sup>1</sup>, M.A.Kleshchev<sup>1</sup>, E.Sh.Kuligina<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

Modern oncology is a complex of preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation measures that involves the interaction of different specialists. However, in clinical practice, a key focus is on the morphological diagnosis of tumors which determines further treatment tactics. Integration of modern molecular approaches into the classical pathomorphology makes it possible to talk about the rise of a new discipline — molecular pathology. The bright illustration of success in this field is a study showing that among patients with lung cancer, those who have mutations in the EGFR gene can be effectively treated with targeted therapy.

**Keywords:** tumor pathology, immunohistochemistry, lung cancer, EGFR mutations, targeted therapy.

## Нутритивная недостаточность у онкологических больных



кандидаты медицинских наук А.С.Жабина<sup>1,2</sup>, Г.М.Телетаева<sup>1,3</sup>, доктор медицинских наук Т.Ю.Семиглазова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)<sup>2</sup>Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Онкологические заболевания часто сопровождаются развитием нутритивной недостаточности, что отражается на эффективности терапии рака, а при максимальном проявлении (дистрофии) может вызвать смерть больного. Значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки подтверждается во многих исследованиях, но недооценивается некоторыми врачами и пациентами.

**Ключевые слова:** нутритивная недостаточность, нутритивный статус, нутритивная поддержка.

**Н**арушение питания и дефицит массы тела у онкологических больных, тесно связанные с течением опухолевого процесса и агрессивностью современных методов лечения, — одна из острейших проблем клинической онкологии. По данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), у онкологических больных развитие опухолевого процесса часто (от 46 до 88% случаев) сопровождается нутритивной (от англ. nutrition — питание) недостаточностью [1]. В 20% случаев она может достичь максимальных проявлений в виде синдрома анорексии-кахексии и стать причиной

смерти [2]. В относительно недавних исследованиях было показано, что нутритивная недостаточность коррелирует с медианой выживаемости\* [3], которая существенно снижается при индексе массы тела (ИМТ)\*\* менее 19 кг/м<sup>2</sup> [4]. Специалисты ESPEN в «Рекомендациях по энтеральному питанию» (Guidelines for enteral nutrition-2007) отмечают, что у значительной части онкологических больных нутритивная недостаточность не позволяет проводить адекватное лечение, снижает качество жизни, повышает расход дорогостоящих лекарств и препаратов крови, а частоту раз-

\* Медиана выживаемости — время от постановки диагноза или начала лечения, в течение которого выживают 50% больных.

\*\* ИМТ =  $m/b^2$ , где  $m$  — масса тела, кг;  $b$  — рост, м.

вития синдрома полиорганной недостаточности увеличивает.

Несмотря на перечисленные и прочие аргументы, применение нутритивной поддержки онкологических больных в современной практике далеко от рутинного, а информированность врачей по этой проблеме очень низка. Известно, что при комбинированном лечении у немалого числа онкологических больных усугубляется синдром анорексии-кахексии — развивается так называемая ятрогенная анорексия, при которой масса тела снижается более чем на 10% [5]. В этой ситуации нужна качественная и своевременная питательная поддержка с учетом специфических расстройств метаболизма онкологических больных, однако в практике бытует несколько мифов. Один из них — «питая пациента, питаем опухоль», хотя известно, что при резком ограничении питания наступает нарушение гомеостаза и ослабление организма; другой — «нутритивная недостаточность — это следствие недостаточного питания», хотя проблема гораздо сложнее. Нередко недостаточность питания — это не нехватка жира, а недостаток мышечной массы, а при ее потере увеличивается токсичность терапии, и поэтому может потребоваться снижение дозировки препаратов, отсрочка лечения или полная его отмена. К потере мышечной массы и последующим осложнениям приводит недостаток белка, который необходимо восполнять. Оптимальной для использования в этой ситуации смесью будет питание с повышенным содержанием белка (например, есть смеси, где в 125 мл содержится 18 г белка и 300 ккал).

Еще один миф — «для выявления нутритивной недостаточности необходимо использовать сложные диагностические алгоритмы» — справедлив лишь отчасти, потому что сейчас существует несколько вполне доступных критериев. О наличии нутритивной недостаточности, достигающей состояния анорексии-кахексии при потере массы тела более чем на 10% в течение одного квартала, можно судить по ИМТ, непроизвольной потере массы тела (не менее чем на 5% в течение 3 мес.), а также по адекватности приема пищи в последние месяцы и снижению или отсутствию аппетита на фоне прогрессирования заболевания. Для пациентов, получающих противоопухолевую терапию, принимаются во внимание дополнительные факторы: темпы потери массы тела, расположение первичной опухоли и метастазов, общее состояние больного, наличие отеков, физическая активность, характер про-

димого лечения и его осложнения, влияние опухоли на функцию органов пищеварения, режим питания и некоторые лабораторные показатели. Современным считается подход, когда терапия основного заболевания проводится параллельно с выявлением, лечением и слежением за динамикой развития нутритивной недостаточности.

В нашу работу по изучению степени нутритивной недостаточности были включены 105 пациентов от 18 до 75 лет с различными онкологическими заболеваниями. Все пациенты получали химиотерапию, причем 19% из них подвергались еще и химиолучевой терапии и 21% — хирургическому лечению. Оценка риска нутритивной недостаточности и питательного статуса проводилась с момента первого обращения за специализированной медицинской помощью и на протяжении всего периода лечения. Для выявления пациентов, предрасположенных к нутритивной недостаточности или уже имеющих ее, оценивали пищевую анамнез (изменение рациона питания, темпы потери массы тела, физическую активность), использовали специальные опросники (NRS-2002, SGA, ESMO, NRI), антропометрические и лабораторные показатели (рост, вес, наличие или отсутствие отеков и общее состояние), учитывали характер лечения и его осложнения. За последние полгода наблюдений максимальное (более 10%) снижение веса отмечалось у пациентов с плоскоклеточным раком головы, шеи и желудка (рис.1), что подтверждается и данными литературы.

Нутритивная недостаточность была отмечена на фоне нормального питания у 52% пациентов, причем у 21% — в средней степени, а у 10% — в тяжелой. У подавляющего большинства больных

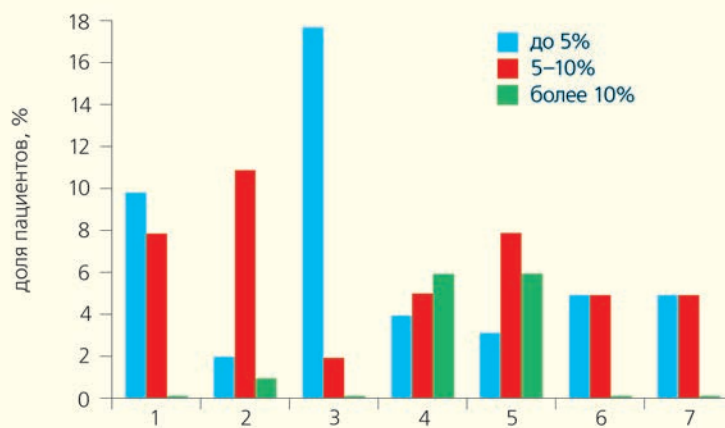


Рис 1. Снижение веса за 6 мес у пациентов с разными формами рака: 1 — немелкоклеточный рак легкого; 2 — колоректальный рак; 3 — рак молочной железы; 4 — плоскоклеточный рак головы, шеи и желудка; 5 — рак желудка; 6 — рак яичников; 7 — меланома кожи.

Таблица

**Ориентировочная оценка индекса массы тела (ИМТ)**

Тип массы тела	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Выраженный дефицит массы тела	≤16
Недостаточная масса тела	16–18,5
Норма	18,5–24,99
Избыточная масса тела (предожирение)	25–30
Ожирение первой степени	30–35
Ожирение второй степени	35–40
Ожирение третьей степени (морбидное)	≥40

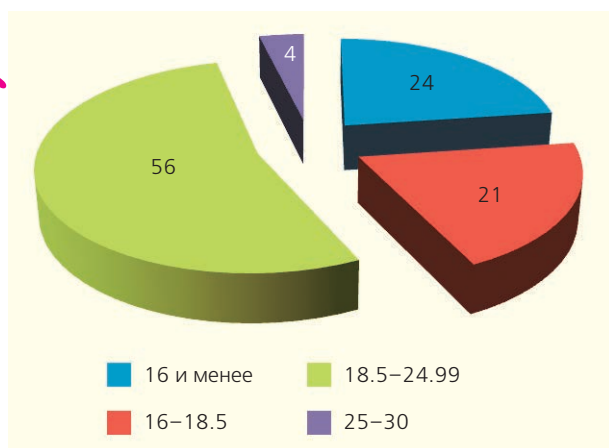


Рис.2. Частота выявлений у онкологических больных показателей индекса массы тела, %.

значения ИМТ, которые оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ (таблица), были низкими или соответствовали норме (рис.2).

В результате исследования выяснилось, что снижение объема употребляемой пищи у пациентов вызвано тошнотой (70%) и рвотой (36%), ухудшением аппетита (71%) и вкусовыми предпочтениями (64%), а также нарушениями перистальтики. К недостаточному уровню потребления необходимых питательных веществ ведут появление у больных неприятного привкуса в ротовой поло-



Рис.3. Энтеральная смесь в виде мороженого.

сти и изменение привычных вкусовых ощущений. Большинство (40%) больных предпочитают пищу с нейтральным вкусом, 28% — с соленым, 19% — со сладким, 12% — с кислым и 1% — с горьким. Кроме того, у 36% наших пациентов было выявлено снижение в крови уровней альбумина (менее 35 м/г) и у 42% — лимфоцитов (ниже 1500 усл. ед.), а в 21% случаев были снижены оба показателя до указанных уровней, что, по литературным данным, сопряжено с увеличением послеоперационной летальности.

Очевидно, что для повышения качества жизни пациентов, улучшения переносимости химиотерапии, лучевого лечения необходима адекватная коррекция нутритивной недостаточности с использованием объективных методов исследования и обоснованным применением специализированных питательных смесей для энтерального и парентерального питания с необходимым количеством фармаконутриентов. С учетом прогностического индекса риска нутритивной недостаточности рассчитывалась фактическая потребность больного в энергии и основных нутриентах.

Однако, несмотря на необходимость адекватного и своевременного проведения нутритивной поддержки, многие пациенты отказываются от проведения данной терапии. Понимая всю необходимость использования сбалансированных смесей и учитывая предпочтения людей, получающих химиотерапию, производители специализированных смесей стали выпускать их в виде мороженого для детей (рис.3) и добавлять специфические вкусовые ингредиенты (например, персик-имбирь) для взрослых.

В заключение еще раз подчеркнем, что в лечении онкологических больных нельзя недооценивать значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки, что подтверждается во многих исследованиях. В случае развития недостаточности больным необходимо рекомендовать использование высокобелкового питания в виде питьевых смесей, желательного использовать энтеральное питание, обогащенное фармаконутриентами (омега-3 жирные кислоты и др.) и пищевыми волокнами, что важно для профилактики гастроинтестинальной токсичности. После завершения лечения в выписном эпикризе должна быть запись о динамике нутритивного статуса и об индивидуальной (с учетом проводившегося лечения и будущей терапии) нутритивной поддержке [6].

Очень важно, чтобы основные виды терапии сопровождалась нутритивной поддержкой. И врачи, и пациенты должны помнить, что контроль нутритивного статуса и при необходимости его коррекции своевременная, адекватная и рациональная нутритивная поддержка помогут не только защищать пациента от прогрессирующей потери массы тела и улучшать качество его жизни, но и добиться больших успехов в терапии рака. ■

## Литература / Reference

1. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и др. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных. Практическая онкология. 2009; 10(1): 49–57. [Snegovoj A.V., Saltanov A.I., Manzyuk L.V. et al. Malnutrition and methods of its treatment in cancer patients. Practical oncology. 2009; 10(1): 49–57. (In Russ.)]
2. Янковская П.А. Аспекты нутритивной поддержки онкологических больных полуэлементными смесями. Лечащий врач. 2010. 2. [Yankovskaya P.A. Aspects of nutritional support of cancer patients with semi-elemental mixtures. Lechaschii Vrach Journal. 2010. 2. (In Russ.)] Available at: www.lvrach.ru/2010/02/12159204.
3. Sanoff H.K., Sargent D.J., Campbell M.E. et al. Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5721–5727. Doi:10.1200/JCO.2008.17.7147.
4. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта. РМЖ «Онкология». 2011; 1: 24–28. [Kostyukevich O.I. Modern approaches to diagnosis and treatment of cachexia syndrome from the perspective of a therapist. Russian Medical Journal «Oncology». 2011; 1: 24–28. (In Russ.)]
5. Bozzetti F. The patient with incurable aphagic cancer: to feed or not to feed? Nutrition. 2001; 17(7–8): 676–677. Doi:10.1016/S0899-9007(01)00603-7.
6. Seltzer M.H., Fletcher H.S., Slocum B.A. et al. Instant nutritional assessment in the intensive care unit. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1981; 5(1): 70–72. Doi:10.1177/014860718100500170.

## Malnutrition in Cancer Patients

A.S.Zhabina<sup>1,2</sup>, G.M.Teletaeva<sup>1,3</sup>, T.Yu.Semiglazova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented) (St.Petersburg, Russia)

<sup>3</sup>Mechnikov North-West Medical State University (St.Petersburg, Russia)

Oncological diseases are often accompanied by the development of malnutrition, which affects the effectiveness of cancer therapy, and at its maximum can cause the death of the patient. The importance of nutritional status monitoring and providing adequate nutritional support is confirmed in many studies, but some doctors and patients underestimate it.

**Keywords:** malnutrition, nutritional status, nutritional support.

# Психологическая реабилитация онкологических пациентов



кандидат психологических наук В.А.Чулкова<sup>1,2,3</sup>, доктор медицинских наук Т.Ю.Семиглазова<sup>1,2</sup>, кандидат психологических наук Е.В.Пестерева<sup>1,3</sup>, В.А.Клюге<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

Своевременная и адекватная психологическая помощь улучшает качество жизни онкологического больного и может существенно влиять на эффективность противоопухолевого лечения. Различные психологические практики способствуют адаптации человека к новым условиям и принятию им на эмоциональном уровне злокачественного характера болезни. Для планирования реабилитации специалисты предложили модель динамики психического состояния пациентов, разработанную на основе клинических исследований.

**Ключевые слова:** онкологическое заболевание, психологическая реабилитация, копинг-стратегия, принятие злокачественного характера болезни, трехфазная модель динамики психического состояния пациентов.



Диагноз «рак» звучит, как приговор, и реальность дробится на «до» и «после»: позади — вся жизнь, впереди — полная угрозы неопределенность. Будущее может состояться лишь при условии длительного, нередко агрессивного, даже калечащего лечения. Пациент не в состоянии контролировать саму болезнь и оказывается в плену страхов, бытующих в общественном сознании. Как правило, одновременно меняется его социальный статус, снижается материальное благосостояние. В силу всех этих обстоятельств заболевание раком сопровождается чрезвычайным эмоциональным напряжением, и результаты многочисленных исследований свидетельствуют о серьезной психической травматизации онкологического больного и членов его семьи [1, 2].

Психологическая реабилитация онкологического больного — это максимально возможное восстановление его способности жить в условиях, сопутствующих заболеванию [3]. Работа медицинского психолога призвана повысить эффективность лечения. Учитывается возраст пациента, его социально-демографические характеристики, локализация опухоли, возникающие осложнения. В процессе терапии можно повлиять на эмоциональное состояние человека, изменив его отношение к своему недугу [4].

Остановимся на соотношении понятий *информирование онкологического больного о его состоянии и принятия человеком злокачественного характера болезни*. В настоящее время врачи оповещают о тревожном диагнозе практически всех пациентов, и в большинстве случаев у людей включается бессознательная психологическая защита в форме отрицания злокачественного характера недуга, вытеснения мыслей о нем или рационального объяснения происходящего. Существует и другой способ справиться со стрессом — копинг-стратегия, или осознанное поведение, помогающее адаптироваться к ситуации онкологического заболевания. Наши исследования показали, что есть определенная закономерность в выборе пациентом пути снижения эмоционального напряжения, связанная с локализацией рака. Например, больные злокачественными лимфомами, раком легкого склонны к отрицанию характера своего заболевания, в этой группе преобладает копинг-«оптимизм», который помогает избежать сильных переживаний, эмоциональных вспышек и строить свое поведение в соответствии с социальными нормами [4].

Принятие злокачественного характера процесса связано с мучительными переживаниями, и к такой душевной работе зачастую не готов ни больной, ни его родственники. Однако проявление сильных негативных чувств — одно из условий реабилитационной работы. Для того чтобы адекватно адаптироваться к ситуации, пациенту

необходимо ее осознавать, выражать эмоции, связанные с ней.

Мы предлагаем медицинским и клиническим психологам применять при оказании онкологическим больным профессиональной помощи так называемую *трехфазную модель динамики психического состояния пациентов* [5]. Несмотря на то что деление на фазы условно, а время, необходимое для проживания каждой из них, индивидуально, целесообразно ориентироваться на эту методику.

Итак, первая фаза: психологическая задача больного — принять болезнь. Он проходит все этапы — от отрицания до принятия злокачественного характера недуга, причем не только на когнитивном, но и на эмоциональном уровне. Задача психолога — создать для пациента безопасное «пространство выражения чувств». Специалист не пытается успокоить, а, обращаясь к связанным с болезнью фактам и возникающим в связи с этим эмоциям, позволяет пациенту ощутить, что его чувства адекватны, «ненормальна» только ситуация онкологического заболевания. При этом используются навыки активного слушания, элементы релаксации, техники арт-терапии, гештальт-терапии (помощи в развитии самосознания). Когда человек проговаривает то, что его сейчас беспокоит, психоэмоциональное напряжение снижается. Подчеркнем: психолог помогает ему не только выразить чувства, но и осознавать их: понимание своих переживаний — первый шаг к самоконтролю в ситуации неопределенности.

Вторая фаза: психологическая задача пациента — адаптироваться к заболеванию. Благодаря уже пережитому у него сформирована новая идентичность: «Я — больной». Возникает готовность лечиться. При этом люди интуитивно знают о неиспользованном внутреннем потенциале и стремятся приобрести знания и навыки, которые позволят им жить в новой реальности. Психолог применяет такие терапевтические техники, как релаксация, визуализация, направленное воображение — благодаря им пациент учится контролировать свое состояние и настроение. Он уже способен не только выражать, но и обсуждать свои эмоции, и специалист может использовать подходы, помогающие обратиться к затаенным чувствам (например, обидам) и принять их. Чем лучше онкологический больной контролирует свое состояние, тем большую он чувствует ответственность за собственную жизнь и здоровье.

Третья фаза: психологическая задача больного — реконструкция личности. Обозначенная проблема возникает у пациентов, воспринимающих онкологическое заболевание как личный кризис. Таких больных меньшинство. Приступая к длительной и разнообразной терапии, психолог не навязывает своего мнения о том, как жить дальше, а предоставляет человеку возможность твор-

чества. При этом используются арт-терапия, ведение дневника, внутренний диалог, библиотерапия, нарративная терапия (авторство в создании и воплощении собственной истории). Специалист апеллирует не к болезненным проявлениям, а к возможностям человека адаптироваться к возникшей ситуации. Задача — сформировать такие отношения с пациентом, чтобы в процессе их взаимодействия больной смог обнаружить в себе внутренний ресурс и воспользоваться им [5].

В 2016 г. мы изучили уровень эмоционального напряжения у пациентов (4113 чел.), проходивших лечение в амбулатории и стационаре НМИЦ

онкологии имени Н.Н.Петрова. В качестве инструмента использовали методику самооценки дистресса, разработанную Международным обществом психосоциальной онкологии (International Psycho-Social Oncology Society) [6]. Результаты исследования выявили общую тенденцию: показатели нормы превышены у более чем 40% онкологических больных. Оказалось, что мужчины реже признавали свои переживания, связанные с болезнью, лечением и изменениями в жизни. Благодаря проведенной работе мы сумели оказать психологическую помощь остро нуждавшимся в ней пациентам. ■

## Литература / References

1. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Заболевание с витальной угрозой: и экстремальная ситуация, и психологический кризис: Учебник «Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психическая травматизация и ее последствия». СПб., 2014; 223–271. [Chulkova V.A., Pestereva E.V. Disease with vital threat and extreme situation, and psychological crisis: Textbook «Psychology of crisis and extreme situations: mental trauma and its consequences». St.Petersburg, 2014; 223–271. (In Russ.)]
2. Тарабрина Н.В., Ворона О.В., Курчакова М.С. и др. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. М., 2010. [Tarabrina N.V., Vorona O.V., Kurchakova M.S. et al. Oncopsychology: post-traumatic stress in patients with breast cancer. Moscow, 2010. (In Russ.)]
3. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. Вопросы онкологии. 2015; 61(2): 180–184. [Karitskiy A.P., Chulkova V.A., Pestereva E.V., Semiglazova T.Yu. Rehabilitation of the cancer patient as a basis for improving the quality of his life. Voprosy oncologii. 2015; 61(2): 180–184 (In Russ.)]
4. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Ред. А.М.Беляевой, В.А.Чулковой, Т.Ю.Семиглазовой, М.В.Рогачева. 2017. [Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Belyaeva A.M., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Rogachev M.V. (eds). 2017. (In Russ.)]
5. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Психологическая помощь онкологическим больным. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010; 12(1):185–191 [Chulkova V.A., Pesterev E.V. Psychological assistance to cancer patients. Bulletin of St. Petersburg University. 2010; 12(1): 185–191(In Russ.)]
6. Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Вагайцева М.В. и др. Психологическая реабилитация и исследование эмоционального напряжения у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 316–319. [Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Vagizova M.V. et al. Psychological rehabilitation and research, emotional stress in cancer patients. Oncology issues. 2017; 63(2): 316–319. (In Russ.)]

## Psychological Rehabilitation of Cancer Patients

V.A.Chulkova<sup>1,2,3</sup>, T.Yu.Semiglazova<sup>1,2</sup>, E.V.Pestereva<sup>1,3</sup>, V.A.Klyuge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

<sup>2</sup>Mechnikov North-West Medical State University (St.Petersburg, Russia)

<sup>3</sup>St.Petersburg State University (St.Petersburg, Russia)

Current and adequate psychological care improves the quality of life of an oncological patient and can significantly affect the effectiveness of anti-tumor treatment. Personal adaptation to new conditions and acceptance of malignant nature of the disease at the emotional level is promoted by various psychological practices. Specialists developed a model of the dynamics of the mental state of patients for planning the psychological rehabilitation.

**Keywords:** cancer, psychological rehabilitation, coping strategy, acceptance of the malignant nature of the disease, three-phase model of the dynamics of the mental state of patients.

# Трудный путь от суши к морю

А.Ю.Леин<sup>1</sup>, М.Д.Кравчишина<sup>1</sup>, О.М.Дара<sup>1</sup>, А.П.Лисицын<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт океанологии имени П.П.Ширишова РАН (Москва, Россия)

Трудный путь черноморской взвеси начинается на водосборах, где материал после физического, химического и биологического (микробного) выветривания пород (будущая взвесь) попадает в реки и транспортируется в конечные водоемы стока, в данном случае — в Черное море, а именно в воды северо-западного шельфа. При движении от устья реки к морю количество речной взвеси, концентрация аминокислот, углеводов и н-алканов в составе рассеянного органического углерода уменьшается, но за счет гибели пресноводного фитопланктона в результате осмотического шока растет содержание органического углерода во взвеси.

**Ключевые слова:** взвесь, зона смешения, седиментогенез, речные и морские воды, соленость, органический углерод.

Седиментогенез — совокупность процессов, участвующих в образовании донных отложений, начиная с момента поступления осадочного материала в виде рассеянного взвешенного вещества в систему речного стока и кончая формированием на границе водная толща — дно влажного ( $\geq 90\%$  влаги) хлопьевидного слоя (наилка — fluffy layer). Последний характеризуется активными биогеохимическими (микробными) процессами и высоким содержанием органического углерода ( $C_{org}$ ) в твердой и жидкой фазах.

На дне для осадка наступает стадия раннего диагенеза со своими законами, отличными от стадии седиментогенеза. Взвесь, или рассеянное вещество, — частицы размером от 0.1 до 1.0 мкм различного генезиса, пассивно взвешенные в морской

(или речной) воде. Первые работы по изучению взвеси для целей седиментологии были выполнены А.П.Лисицыным в Беринговом море [1]. Важнейшую роль в формировании морской взвеси играет зона смешения пресных и морских вод, получившая название маргинального фильтра [2].

О трудном пути взвеси в зоне смешения речной и морской воды на северо-западном шельфе Черного моря пойдет речь в этой заметке (рис.1).

## Северо-западный шельф Черного моря

Шельфом принято считать выровненную часть подводной окраины материков, которая примыкает к суше и характеризуется общим с ней геологическим строением. Особенность северо-западного (СЗ) шельфа Черного моря — тесная связь

© Леин А.Ю., Кравчишина М.Д., Дара О.М., Лисицын А.П., 2018

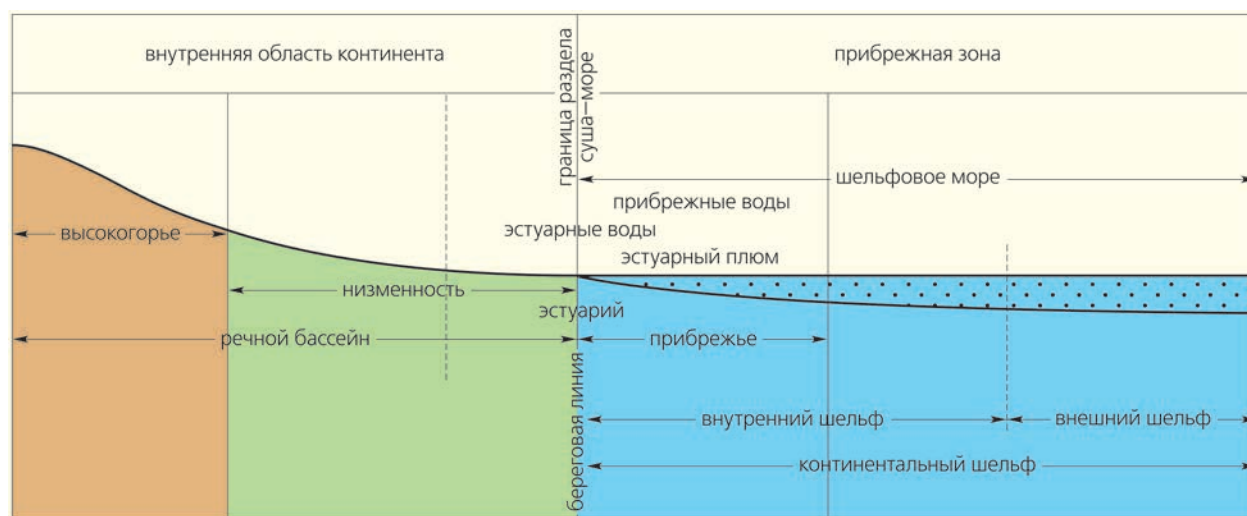


Рис.1. Схема пути терригенной взвеси от водосбора до шельфа [3].



**Алла Юльевна Лейн**, доктор геолого-минералогических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физико-геологических исследований Института океанологии имени П.П.Ширшова РАН. Область научных интересов — глобальные биогеохимические циклы серы и углерода. Лауреат премии Правительства РФ (2012). Член редколлегии журнала «Природа».



**Марина Даниловна Кравчишина**, кандидат геолого-минералогических наук, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Круг научных интересов охватывает современные процессы седиментации в морях и океанах. Лауреат Премии для молодых ученых с медалью РАН (2011).



**Ольга Марковна Дара**, кандидат геолого-минералогических наук, ведущий научный сотрудник аналитической лаборатории того же института. Специалист в области рентгенофазового анализа.



**Александр Петрович Лисицын**, академик РАН, заведующий лабораторией физико-геологических исследований того же института. Область научных интересов — геология океанов. Основоположник отечественной школы морской геологии. Лауреат государственных премий (1971, 1977), премии Правительства РФ (2012) и международной премии имени Ф.Шепарда.

с областью устьевого взморья (первых ступеней маргинального фильтра, по Лисицыну) четырех крупных рек — Днепра, Днестра, Дуная и Южного Буга. Их пресный сток определяет динамику и термохалинную структуру (изменение температуры и солености по вертикали) вод. СЗ шельф — наиболее продуктивный участок моря с обильными планктонными и бентосными сообществами, богатый не только моллюсками, но и разнообразными залежами углеводородов, разработка которых началась в 1974 г.

В последние годы формирование СЗ шельфа связывают с неоген-четвертичными и голоценовыми (современными) тектоническими движениями, с изменением уровня океана, а также со сменой ледниковых и межледниковых периодов [4]. На шельфе установлена генетическая связь блоковой разломной тектоники с морфоструктурами дна. Здесь происходят интенсивные подводные процессы (образование оползней, абразия бортов и днищ каньонов и др.). Продукты их разрушения поступают по сети каньонов к подножию шельфа в составе мутьевых потоков, которые образуют фены — слившиеся воедино конусы выноса турбидитов [5]. В этом сейсмически беспокойном тектоническом районе широко развиты поля газовых сипов и газонасыщенных илов [6–8].

Северо-западный шельф занимает ~11% (48 тыс. км<sup>2</sup>) поверхности моря, объем его вод 1150 км<sup>3</sup>, средняя глубина 24 м. Главный поставщик осадочного материала на шельф — р. Дунай, вторая по длине (2857 км) река Европы, дренирующая площадь 817 тыс. км<sup>2</sup>. Дунай берет начало в горах Шварцвальда в Германии, протекает по 10 европейским странам и впадает в Черное море у берегов Румынии. В строении дельты различают ее фронт, включающий приустьевые зоны отдельных проток (приустьевое взморье), и собственно дельту. Ее субэральная часть состоит из трех главных проток: Чилиа (Chilia), Сулины (Sulina) и Святого Георгия (St.Gheorgha) (рис.2).

В 1960–1970 гг. Дунай выносил в море 60·10<sup>6</sup> т·год<sup>-1</sup> растворенного и 68·10<sup>6</sup> т·год<sup>-1</sup> взвешенного материала [9]. В течение 1983–1991 гг. на СЗ шельфе происходили катастрофические заморы в результате антропогенного загрязнения [10].

Загрязнение шельфа связано со стоком рек, в русло которых поступали удобрения с сельскохозяйственных земель, промышленные и бытовые отходы и др. К 1995 г. ситуация в регионе улучшилась в связи с сокращением экономической активности (антропогенной нагрузки) в постсоциалистических странах. Процессам седиментации

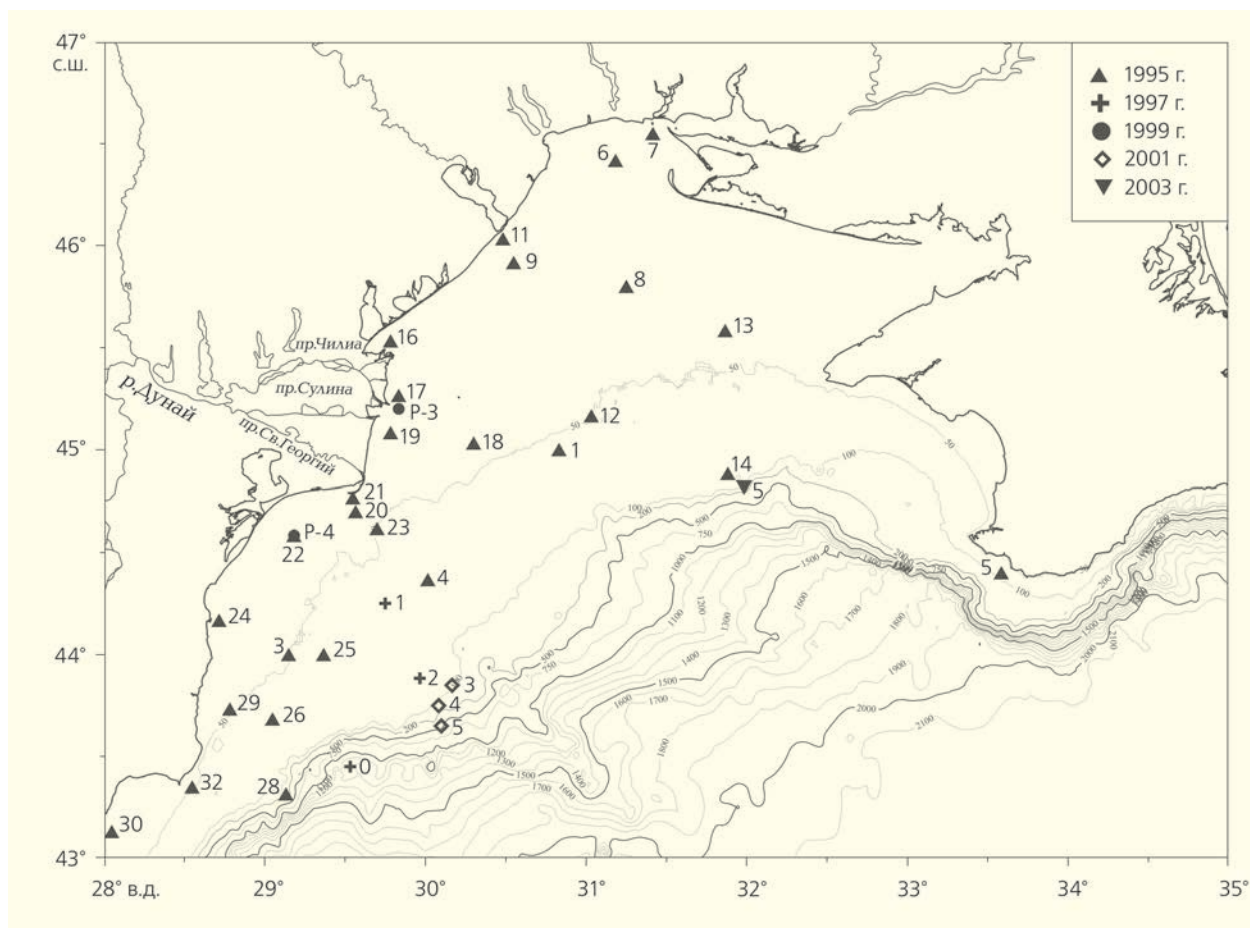


Рис.2. Схема расположения станций опробования СЗ шельфа Черного моря. НИС «Профессор Водяницкий»: 48-й рейс EROS–2000, 1995 г., июль—август; 49-й рейс 1997 г., май; 54-й рейс 1999 г., декабрь; 60-й рейс CRIMEA, 2003 г., май—июль. НИС «Профессор Логачев»: рейс GOSTDABS, 2001 г., июнь—июль.

предшествовал этап трансформации осадочного материала сначала в речной воде, а затем в зоне смешения пресных и морских вод.

Материал для исследования был получен в трех экспедициях по международному проекту «Взаимодействие европейских рек и океана» [11] и в экспедициях на научно-исследовательских судах (НИС) «Профессор Водяницкий», «Профессор Логачев» и «Профессор Штокман». Для сбора взвеси использовали метод фильтрации, а для анализа собранного материала — комплекс химических, минералогических, гранулометрических, радиоизотопных ( $^{35}\text{S}$  и  $^{14}\text{C}$ ), изотопных ( $\delta^{34}\text{S}$  и  $\delta^{13}\text{C}$ ) и микробиологических методов, описание которых дано в наших публикациях [2; 11, с.385–401].

### Трансформация взвеси на пути от водосбора к морю

**Седиментогенез и органическое вещество.** Органическое вещество (ОВ) играет ключевую роль во всех биогеохимических процессах, проте-

кающих в водной толще и в донных отложениях. Процессы седиментогенеза определяются в первую очередь концентрацией и составом ОВ, которое поступает из двух главных источников — фитопланктонного (автохтонного) и терригенного (аллохтонного). Величина первичной продукции (ПП) фитопланктона в районе устьевых взморья и в целом на СЗ шельфе очень изменчива и достигает иногда  $1720 \text{ мг С} \cdot \text{м}^{-3} \cdot \text{день}^{-1}$ . Просматривается отрицательная зависимость величины ПП от солёности (от менее чем 0.3 до 17.0 епс) и положительная — от температуры (в июле 1995 г. температура составляла  $24.9^\circ\text{C}$ , в апреле 1997 г. в верхнем слое воды —  $7.4^\circ\text{C}$ , а в мае —  $9.7^\circ\text{C}$ ).

**Седиментогенез и взвесь.** Основной поставщик взвешенного и растворенного материала в море — район устьевых взморья рек. Содержание и состав взвеси изучались на двух станциях СЗ шельфа [12]. Ее количество в зависимости от солёности (17.54–21.0 епс) увеличивалось от 230 до 1140 мкг/л в поверхностных слоях воды и падало до 30 мкг/л вниз ко дну, однако в придонных горизонтах немного возрастало.

В 1987–1989 гг. взвесь изучалась в районах устьевого взморья рек Дуная, Южного Буга, Днестра и Днепра [13]. В период межени содержание взвеси колебалось в пределах 3–20 мг/л, а в паводок увеличивалось до 500 мг/л и даже больше. В дельте Дуная вертикальный поток взвеси достигал  $164.5 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{год}^{-1}$ , а в 20 км от морского края дельты уменьшался в 100–300 раз (до  $1.6\text{--}0.5 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{год}^{-1}$ ). Средняя скорость вертикального потока на акватории СЗ шельфа без учета устьев рек была  $0.38 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{год}^{-1}$ . В устьевых районах поступление седиментационного материала составило  $30 \text{ г}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{год}^{-1}$  [13]. В работе В.И.Денисова (с привлечением снимков из космоса) подчеркивается важная роль в транспортировке седиментационного материала на шельфе разномасштабных вихревых образований, которые изменяют структуру водных масс и осуществляют перенос взвешенного материала в сторону от вертикали водного столба.

Содержание взвеси в районах устьевого взморья колебалось от  $13\text{--}16 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$  в речных водах до  $7 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$  в морской воде. В составе взвеси обнаружен терригенный и аутигенный (хемогенный) материал и разнообразный органический детрит.

Распределение концентрации взвеси, содержания взвешенного органического углерода (ВОУ) в ней и его процентное содержание от взвеси в зависимости от солёности в зоне смешения дунайской и черноморской воды в протоке Чилиа в апреле 1997 г. (зимний период) показано на рис.3 [11, с.355–367].

Как следует из графиков, самая высокая концентрация взвеси характеризует воды протоки с солёностью менее 1 епс. С ее ростом от 0.5 до 18 епс

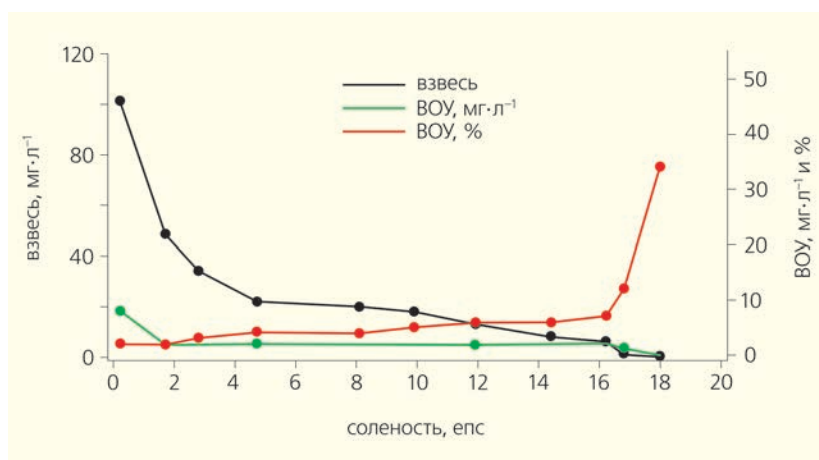


Рис.3. Распределение концентраций общей взвеси и органического углерода во взвеси (ВОУ) в зависимости от изменения солёности в зоне смешения дунайской и морской воды в протоке Чилиа в апреле (зимние условия) 1997 г. [11, с.355–367].

количество взвеси падает до  $0.12 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$ . Другими словами, при движении от устья реки к морю происходит уменьшение количества взвеси и рост процентного содержания ВОУ во взвеси (см. рис.3). В распределении рассеянного органического углерода (РОУ) такая закономерность не отмечена (рис.4). В зоне смешения речных и морских вод концентрация взвеси резко снижается [14, 15].

Таким образом, содержание взвеси и взвешенного органического углерода в зоне смешения дунайской и черноморской вод зависит от величины солёности: чем выше солёность, тем меньше взвеси присутствует в воде и зимой, и летом. Важно отметить, что процентное содержание ВОУ во взвеси, напротив, сильно растёт при увеличении солёности — до 16–18 епс (см. рис.3).

**Седиментогенез и фитопигменты (хлорофилл «а» и феофитин «а»).** Важнейшие компоненты взвешенного органического вещества — фитопигменты, среди которых наиболее информативен хлорофилл «а» (хл-а). Это не только клю-

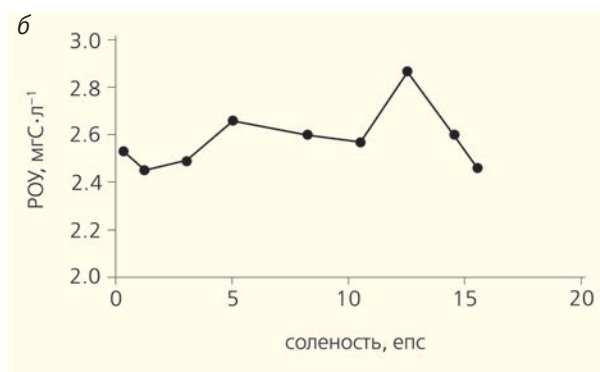
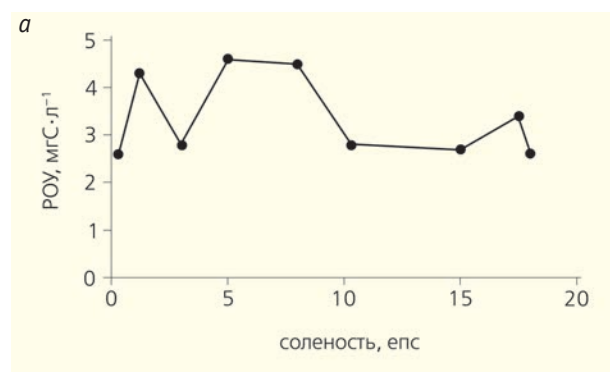


Рис.4. Распределение концентрации растворенного органического углерода (РОУ) в зависимости от солёности в протоке Сулине (в зоне смешения дунайской и морской воды) в 1997 г.: а — в апреле (зимние условия), б — в мае (весенние условия) [11, с.355–367].

чевая характеристика для расчетов первичной продукции, но и индикатор условий биогенной седиментации. Хл-а и результат его деградации — феофитин «а» (фео-а) рассматриваются как маркеры лабильной формы первичного ВОУ в воде и донных осадках. В апреле—мае 1997 г. в северо-западном районе моря по данным сканера цвета Modular Orthoelectronic Scanner на борту спутника IRS-P3 изучалось распределение взвеси и содержания хл-а во взвеси.

Концентрация хл-а на СЗ шельфе варьировала от 0.5 до 10–15 мг·м<sup>-3</sup>, с максимумом в июле 1995 г. и минимумом в апреле. В другие месяцы она составляла около 5 мг·м<sup>-3</sup>. На остальной акватории моря концентрация хл-а с июля по октябрь изменялась от 0.5 до 2 мг·м<sup>-3</sup>, а на северо-восточном шельфе — от 2 до 5 мг·м<sup>-3</sup>. Высокая концентрация хл-а в эстуарной зоне Дуная интерпретируется как комплексный эффект флювиального потока, строгой вертикальной стратификации и поверхностной циркуляции, которые определяют присутствие и распределение взвешенного и растворенного материала в поверхностном слое водной толщи [11, с.309–320; 337–354].

В ноябре 2016 г. мы провели определение концентрации хл-а и фео-а в морской воде на глубине 58 м, в удалении от устьев рек (табл.1). Измерения проводились флуориметрическим методом (с экстрагированием в 90%-м ацетоне) на флуориметре Trilogy 1.1. в судовой лаборатории по стандартной методике [16]. Калибровка прибора выполнена при помощи стандарта — порошка хл-а (С 6144 — IMG «Sigma», Австрия). Долю фео-а определяли от суммы концентраций обоих пигментов.

В это время фотический слой водной толщи на СЗ шельфе характеризовался низкими величинами всех изученных параметров взвеси и фитопланктона. Количество взвеси в придонном слое варьировало от 0.25 до 0.27 мг·л<sup>-1</sup>. Концентрация хл-а со-

ставляла 0.43 мг·м<sup>-3</sup>, а фео-а — 0.28 мг·м<sup>-3</sup> (см. табл.1). В районе устьевого взморья Дуная хл-а показывал небольшие сезонные изменения с максимумом в мае 1997 г.

**Седиментогенез, растворенный органический углерод и н-алканы.** В составе растворенного органического углерода присутствуют два химически лабильных компонента с низкомолекулярным весом: аминокислоты и углеводы. В зоне смешения вод проток Чилиа и Сулины с черноморской водой их содержание с увеличением солености заметно убывает, особенно в зимний период (рис.5). Концентрация РОУ в протоке Сулине изменяется по сезонам: весной она составляла 2.9 мг·л<sup>-1</sup>, зимой — более 4 мг·л<sup>-1</sup> (см. рис.4).

Распределение ОВ во взвеси, коллоидах и в истинных растворах изучалось в главных протоках дельты Дуная — Чилиа и Сулине — в конце зимы (апрель) и в начале весны (май) 1997 г. [11, с.355–366]. Исследования показали, что общее количество взвеси зимой уменьшается за счет спада активности биологических процессов в зоне смешения пресных и морских вод. Об этом свидетельствует и распределение в составе ОВ протоки Сулина аминокислот — индикаторов присутствия фитопланктона и бактериальной активности (см. рис.5). Весной в ответ на изменение солености происходит трансформация состава взвешенного органического вещества, связанная с лизисом (растворением или разрушением) клеток речной популяции планктона.

Распределение растворенных н-алканов также зависит от солености (рис.6). Зимой минимум концентрации н-алканов (0.2 мкг·л<sup>-1</sup>) связан со значениями ~4 и 6 епс. Летом наблюдается уменьшение содержания н-алканов от 0.7 до 0.2 мкг·л<sup>-1</sup> при увеличении солености от 3 до 15 епс.

**Седиментогенез, бактериальная продукция и биомасса бактерий.** Сведения о распреде-

Таблица 1

**Характеристика водной толщи станции, расположенной на СЗ шельфе, глубина 58 м (44°54'00 с.ш., 31°27'54 в.д.). 91-й рейс НИС «Профессор Водяницкий», 2016 г.**

Горизонты, м	РОУ, мг·л <sup>-1</sup>	Хл-а, мкг·л <sup>-1</sup>	Фео-а, мкг·л <sup>-1</sup>	ОЧМ, 10 <sup>3</sup> кл·мл <sup>-1</sup>	БМ, мг·м <sup>-1</sup>	ПП, мкг С·л <sup>-1</sup> ·сут <sup>-1</sup>	СО <sub>2</sub> -ассимиляция, мкг С·л <sup>-1</sup> ·сут <sup>-1</sup>
0–1	4.56	0.43	0.28	260.52	10.7	29.45	7.61
7	4.43	0.58	0.32	211.67	10.4	14.22	8.26
13	4.62	0.51	0.31	256.08	14.5	4.69	8.08
20	н.о.	н.о.	н.о.	225.36	15.6	1.44	8.02
26	5.45	0.52	0.25	290.86	14.0	7.39	7.27
33	н.о.	н.о.	н.о.	245.12	16.4	13.14	5.33
40	4.59	0.17	0.13	214.04	10.3	0.31	8.03
45	4.15	0.14	0.09	186.51	8.7	7.93	5.29
55	4.74	0.03	0.04	263.77	11.4	н.о.	н.о.

Примечание. На горизонтах 0–1 м, 40 м и 55 м концентрация взвеси (мг·л<sup>-1</sup>) составляла соответственно: 0.27, 0.13, 0.25; С<sub>орг</sub> во взвеси (мкг·л<sup>-1</sup>) — 36.8, 22.4, 15.2; ОВ (%) — 27.3, 34.5, 12.1; δ<sup>13</sup>С-С<sub>орг</sub> (‰) — -26.5, -27.4, -29.5. РОУ — рассеянный органический углерод, хл-а — хлорофилл «а», фео-а — феофитин «а», ОЧМ — общая численность организмов, БМ — бактериальная биомасса, ПП — первичная продукция; н.о. — нет определений.

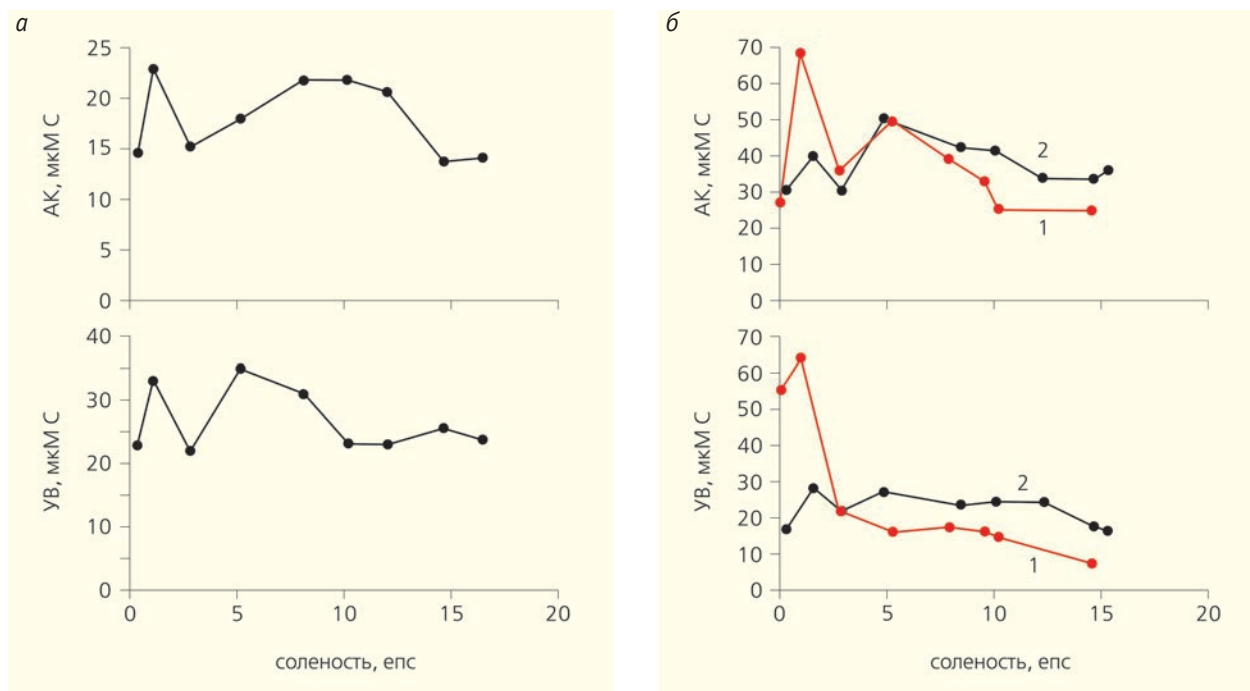


Рис.5. Распределение двух главных низкомолекулярных компонентов РОУ — растворенных аминокислот (АК) и углеводов (УВ) в зависимости от солёности в зоне смешения дунайской и морской воды: а — в протоке Чилиа (зимой), б — в протоке Сулине (1 — зимой, 2 — весной) [11, с.355–367].

лении по сезонам бактериальной продукции и бактериальной биомассы в зависимости от солёности в зоне смешения дунайских и морских вод (в ярко выраженном импактном районе) представляют интерес не только для данного региона (табл.2). Полученные значения сравнимы с величинами бактериальной продукции и бактериальной массы в зонах смешения вод рек Миссисипи, Роны, эстуариев Делавер Бэй и Чесапик Бэй [17–20].

В зоне смешения р.Дунай — Черное море минимальные значения бактериальной продукции и бактериальной биомассы отмечались в водах низкой (<1 eps) и промежуточной (4–10 eps) солёности (см. табл.2).

Бактерии-гетеротрофы используют как аллохтонное, так и автохтонное органическое вещество. Продукция фитопланктона (автохтонное ОВ) в зоне смешения река—море в 1997 г. была максимальной в мае ( $355 \text{ мг}\cdot\text{С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ ) (см. табл.2). Количество взвешенного органического углерода в результате реминерализации или трансформации в растворенный органический углерод уменьшалось от зимы—весны к лету. По наблюдениям в июле 1995 г. и в апреле 1997 г., для развития бактерий (бактериальной продукции) фитопланктоногенного углерода не хватало, а в мае 1997 г. его было достаточно (см. табл.2).

Один из процессов высвобождения РОУ в окружающую водную толщу — разрушение (автолизис) клеток фитопланктона в зоне катастрофического для него осмотического шока или в результате ли-

мита биогенных элементов. Гибель пресноводного фитопланктона наступает при солёности между 3 и 8 eps [11, с.355–367]. При этом выделяются высокомолекулярные соединения углерода.

Фитопланктон представляет собой смесь, в которой преобладают низкомолекулярные органические соединения, но присутствуют и высокомолекулярные [21]. Бактерии могут напрямую использовать низкомолекулярные соединения в качестве субстрата из состава активного фитопланктона.

Экскреции зоопланктона и деградированные продукты фекалий (пеллеты) — потенциальные

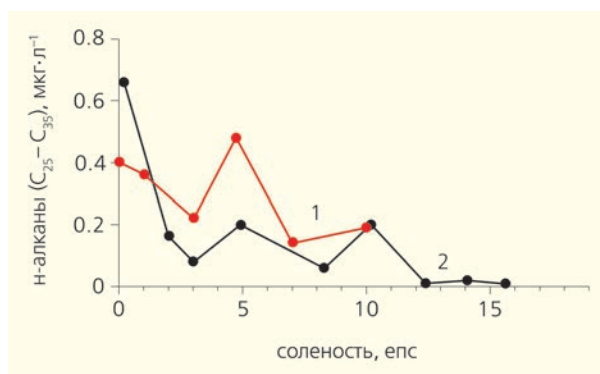


Рис.6. Распределение н-алканов  $C_{25}$ – $C_{35}$  в зависимости от солёности в протоке Сулине (в зоне смешения дунайской и морской воды) в 1997 г.: 1 — апрель (зимние условия), 2 — май (весенние условия).



Таблица 2

**Характеристика верхнего водного слоя в зоне смешения река-море [11, с.355-367]**

Сезон	Апрель 1997 г. (зима)	Май 1997 г. (весна)	Июль 1995 г. (лето)
<b>Зона смешения (соленость от &gt;0.3 до 17 епс)</b>			
Бактериальная продукция ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ )	8.7 (1.1–15)* (N = 18)**	14.8 (1.1–28.8) (N = 17)	46.4 (24.6–76.4) (N = 9)
Бактериальная биомасса ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	18.9 (6.8–44.6) (N = 18)	22.8 (12.3–30) (N = 17)	35.2 (20.1–53.9) (N = 10)
Скорость роста ( $\text{сут}^{-1}$ )	0.60 (0.05–1.90) (N = 18)	0.64 (0.08–1.41) (N = 17)	1.44 (0.46–3.3) (N = 9)
ВОУ ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	373 (113–516) (N = 10)	438 (311–566) (N = 2)	389 (86–1146) (N = 10)
РОУ ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	2.7 (2.3–3.7) (N = 13)	2.6 (2.3–3.3) (N = 14)	3.5 (3.1–3.9) (N = 10)
Продукция фитопланктона ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ )	62 (21–192) (N = 11)	355 (12–1720) (N = 4)	129 (20–283) (N = 10)
<b>Морские воды (соленость &gt;17 епс)</b>			
Бактериальная продукция ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ )	1.6 (0.4–5.0) (N = 7)	8.2 (3.0–22.7) (N = 5)	16.2 (10.8–23.3) (N = 8)
Бактериальная биомасса ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	17.9 (5.6–25.1) (N = 7)	17.4 (6.8–25.8) (N=5)	20.1 (14.2–26.7) (N = 5)
Скорость роста ( $\text{сут}^{-1}$ )	0.10 (0.03–0.25) (N = 7)	0.43 (0.21–0.88) (N = 5)	0.81 (0.6–1.1) (N = 5)
ВОУ ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	85 (54–110) (N = 6)	40 (N = 1)	164 (97–292) (N=7)
РОУ ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}$ )	2.6 (2.2–3.2) (N = 7)	2.6 (2.4–3.2) (N=5)	3.1 (2.7–3.6) (N = 8)
Продукция фитопланктона ( $\text{мг С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ )	24 (2–62) (N = 6)	48 (34–71) (N = 3)	52 (22–101) (N = 7)

Примечание. \* В скобках — пределы значений, \*\* N — число проб.

источники углерода. Они могут удовлетворять потребность бактерий в органическом углероде. По некоторым оценкам, переход фекальных пеллет в растворенный органический углерод осуществляется очень быстро [22], потому лабильные молекулярные остатки пеллет остаются в верхнем смешанном слое воды и доступны бактериям.

Из данных, приведенных в табл.2, следует, что в июле 1995 г. бактериальная продукция (и скорость роста бактерий) была максимальной (до  $76.4 \text{ мг}\cdot\text{С}\cdot\text{м}^{-3}\cdot\text{сут}^{-1}$ ) в зоне смешения р.Дунай—море и уменьшалась в морской воде.

Величины первичной продукции фитопланктона в зоне смешения вод во все сезоны оставались выше, чем в морской воде (см. табл.2). Усред-

ненные значения РОУ в зоне смешения и в морской воде мало различались, но в обоих случаях увеличивались летом.

**Седиментогенез и биогенные элементы в водной толще.** В зоне смешения дунайских и черноморских вод по сравнению с морской водой (соленостью более 17 епс) высокие значения отношений неорганических растворенных форм азота и фосфора, а также концентрации хл-а и биогенных элементов ( $\text{NH}_4$ ,  $\text{NO}_2$ - $\text{NO}_3$ ,  $\text{PO}_4$ ) объясняются влиянием речного стока [11, с.279–284].

На всех станциях в зоне смешения р.Дунай с черноморской водой различной солености наблюдалось увеличение солености сверху вниз по колонке, падение концентрации кислорода в придонной воде до  $0.1 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$  и рост содержания метана ко дну. Концентрации  $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{Alk}$  и  $\text{O}_2$  в придонной воде в разных районах приустьевого взморья мало различались. Исключение — район дельты Дуная, где отмечались повышенные (до  $13 \text{ мкл}\cdot\text{л}^{-1}$ ) концентрации метана [23].

Скорость подъема биогенных элементов в зоне смешения река—море измерялась с использованием различных трассеров ( $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{32}\text{Si}$ ,  $^{32}\text{P}$ ). Определялся максимум процесса эвтрофикации моря за счет поступления дунайской воды. Была обнаружена линейная зависимость взвешенных органических углерода и азота от концентрации хл-а в продуктивный период [11, с.321–336]. Во все

сезоны отмечались более высокие концентрации биогенных элементов и хл-а в дунайской воде по сравнению с морской.

**Седиментогенез и метан в аэробной водной толще.** Микроорганизмы принимают активное участие в разложении ОВ в водной толще. Подтверждением этому могут служить наши экспериментальные данные по концентрации и скорости окисления метана в аэробных водах СЗ шельфа [23].

В августе 1995 г. были обнаружены максимальные концентрации метана (до  $0.335 \text{ мкМ}\cdot\text{л}^{-1}$ ) и скорости метаноокисления (до  $2.19 \text{ нМ}\cdot\text{л}^{-1}\cdot\text{сут}^{-1}$ ) в водной толще мелководных станций, расположенных в Днестровско-Бугском лимане и в аван-

дельте Дуная. На станциях у берегов Болгарии, менее подверженных влиянию стока речных вод, содержание метана и скорость окисления в воде уменьшались. В воде внешнего шельфа на глубинах от 50 до 120 м концентрация метана оказалась еще меньше ( $0.022 \text{ мкМ}\cdot\text{л}^{-1}$ ) [23].

Закономерное снижение содержания метана по мере удаления от устьевых районов рек нарушается только на станциях, в водной толще которых повышенные концентрации метана связаны с его струйными выделениями (сипами).

Аналогичная картина наблюдалась и в районе Днепровского каньона на станции, расположенной над сипом [24]. Концентрация метана в нижних горизонтах аэробной водной толщи превышала  $0.5 \text{ мкМ}$ , т.е. была на порядок больше, чем на других станциях СЗ шельфа.

На 10 (из 61) станциях на болгарском шельфе в придонных водах были обнаружены необычно высокие концентрации метана: от  $0.65 \text{ мкМ}$  (глубина 55 м) и  $1.65 \text{ мкМ}$  (глубина 73 м) до  $707 \text{ мкМ}$  (глубина 55 м), связанные также с поступлением пузырькового метана [25]. Изучение концентрации метана в поверхностных водах устьевых районов СЗ шельфа показало, что все воды там пересыщены метаном. Среднее отношение концентраций метана в воде и в придонном слое атмосферы варьировало от 5.67 на шельфе до 53.4 в зоне влияния дунайских вод [11, с.575–587]. Следовательно, прибрежная зона и шельф могут быть мощными поставщиками метана в атмосферу, особенно в летнее время.

**Седиментогенез и изотопный состав органического углерода и метана.** Изотопный состав ВОУ речной и морской воды можно рассматривать в качестве двух конечных членов (end members). Осредненные значения  $\delta^{13}\text{C}$  органического углерода речной взвеси составляют  $-27.0\text{‰}$  (автохтонное), а  $\delta^{13}\text{C}$  черноморского ВОУ —  $-23.0\text{‰}$  (автохтонное). Все остальные значения  $\delta^{13}\text{C}$  ВОУ лежат между этими двумя величинами [11, с.385–401; 25].

Значения  $\delta^{13}\text{C}$  РОУ и ВОУ в дельте Дуная (в протоке Саша), в устье Днепра и Днестра в апреле–мае 1997 г. приведены в табл.3. Для сравнения: пробы поверхностной морской воды вблизи дельты Дуная на глубине 73 м имеют значение  $\delta^{13}\text{C}$  ВОУ, равное  $-24.4\text{‰}$ , а  $\delta^{13}\text{C}$  ВОУ устьевых зон Днепра, Днестра и Дуная варьирует от  $-24.8$  до  $-29.5\text{‰}$ . Это свидетельствует о высоком содержании во взвеси рек изотопно-легкого орга-

нического вещества, что характерно для ВОУ эстуарных зон. Значения  $\delta^{13}\text{C}$  РОУ Дуная изменяются от  $-26.1$  до  $-27.5\text{‰}$ , в среднем составляя  $-26.9\text{‰}$  (см. табл.3). Результаты исследования органического углерода в составе речных вод, в зоне смешения река—море и в морской воде СЗ шельфа в разные сезоны позволили оценить концентрацию ВОУ, РОУ (в том числе лабильного) и первичную продукцию.

Изотопный состав органического углерода типичных проб взвеси разного происхождения отличается. Так, углерод взвеси, состоящей из морского фитопланктона, имеет изотопный состав от  $-20.0$  до  $-22.0\text{‰}$  [26]. Близкие значения  $\delta^{13}\text{C}\text{-C}_{\text{орг}}$  (от  $-21.0$  до  $-25.0\text{‰}$ ) приводятся для кокколитофорид и диатомовых [27]. В этих же пределах лежат значения  $\delta^{13}\text{C}$  РОУ океанского и морского происхождения.

Значения  $\delta^{13}\text{C}$  углерода взвеси континентального происхождения колеблются от  $-24.5$  до  $-31.0\text{‰}$ , составляя в среднем  $-27.0\text{‰}$  [26]. Как следует из приведенных данных, разница примерно в  $6\text{‰}$  между морским и континентальным органическим углеродом взвеси позволяет различать генезис основной части углерода взвеси и растворенного углерода, что служит традиционным подходом к решению вопроса о происхождении органического углерода ВОУ и РОУ.

**Седиментогенез и минеральный состав взвеси и наилка.** В составе терригенно-обломочной части взвеси в зоне смешения речной и морской воды преобладает полиминеральная глинистая фракция, которая поступает со стоком рек и преобразуется в результате длительной транспортировки. Среди терригенной составляющей,

Таблица 3

**Изотопный состав растворенного (РОУ) и взвешенного (ВОУ) органического углерода в дельте р. Дунай (протока Саша), в устьях рек Днепра и Днестра [25]**

Дата	Станция, №	Глубина, м	Горизонт, м	$\delta^{13}\text{C}$ , ‰		Примечание
				РОУ	ВОУ	
Апрель-май, 1997 г.	2	14	0.5	-27.1	-24.4	протока Саша
	3	16		-27.1	-27.3	
	4	16		-27.2	—	
	5	21		-26.1	-25.0	
	7	58		-23.0	-28.7	
	14	57		-26.3	-27.0	
	16	37		-26.5	—	
41	73	-27.5	-24.8			
Май, 1997 г.	BS-2	26	0	—	-25.6	дельта р. Дунай
		26	10	—	-28.5	
		27	24	—	-25.1	
	BS-5	26	11	—	-24.5	продельта р. Дунай
			22	—	-25.1	
	BS-8	27	10	—	-24.5	устье р. Дунай
			24	—	-26.9	
	BS-13	11	2	—	-28.2	устье р. Днестр
			11	—	-28.8	
	BS-15	8	2	—	-29.5	устье р. Днепра
8			—	-28.5		

кроме глинистых минералов, обнаружены кварц, обломки кальцита и арагонита, гипс и мусковит. В незначительных количествах присутствуют полевые шпаты. Во взвеси придонного слоя встречаются фрамбониды пирита.

Размерный состав взвеси — полидисперсный, изменяющийся как в ходе механической дифференциации, так и при активном участии биоты.

В составе осенней взвеси 2016 г. на СЗ шельфе (глубина 58 м) преобладали органоминеральные агрегаты и органический детрит (фрагменты фи-

топланктона и растительные волокна). Реже встречались тонкие минеральные частицы, целые клетки и колонии микроводорослей (диатомовых, динофлагеллят, силикофлагеллят и др.).

По результатам микрозондового рентгеноспектрального анализа, среди терригенных частиц доминировали алюмосиликаты, обычно в агрегатах с ОВ пелитовой и мелкоалевритовой размерности (рис.7). В поверхностном квазиоднородном слое встречались образования преимущественно карбонатного состава с преобладанием гетерогенных

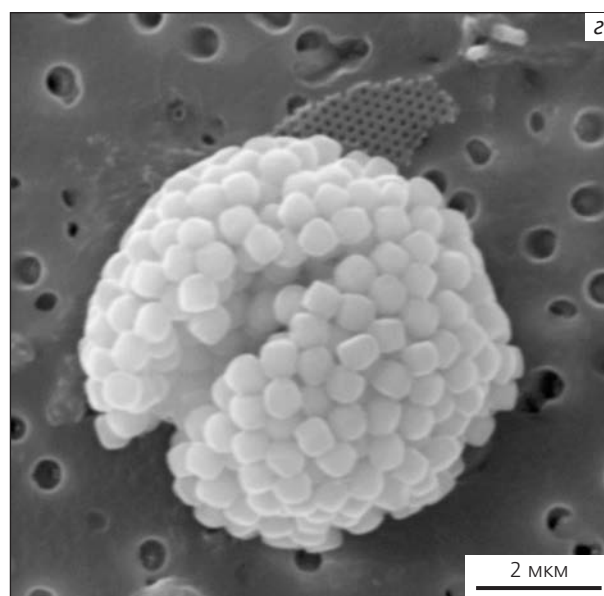
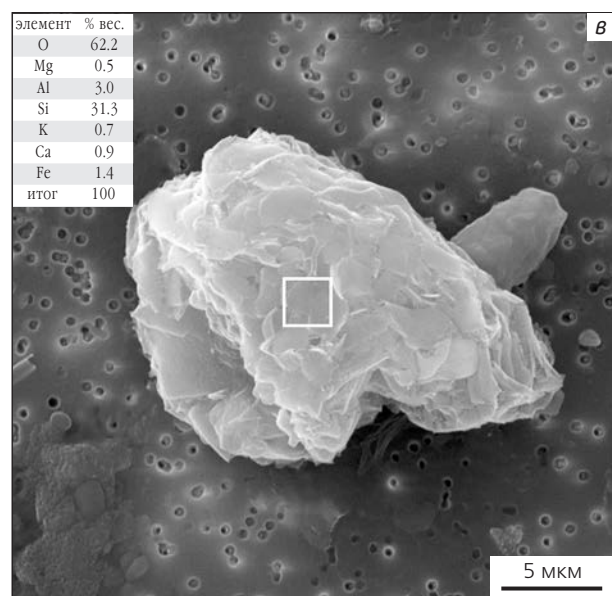
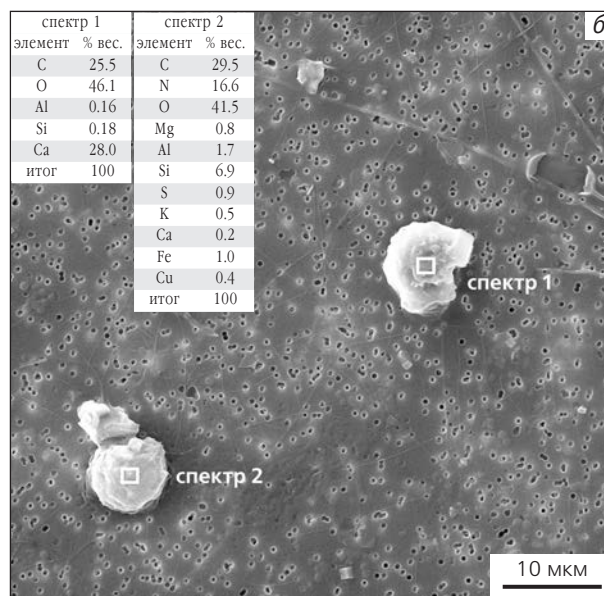
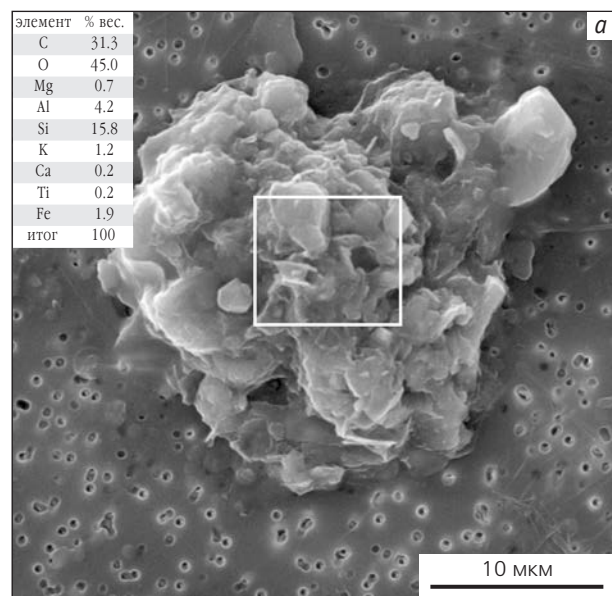


Рис.7. Микрофотографии взвеси из верхнего (а, б) и придонного (в, г) слоев водной толщи (1 и 55 мм соответственно). Сканирующий электронный микроскоп VEGA-3sem TESCAN (Чехия) с системой рентгеноспектрального микроанализа Oxford INCA Energy 350 (Великобритания): а — органоминеральный агрегат алевритовой размерности, б — глобулярные агрегаты взвеси карбонатного состава (спектр 1) и смешанного состава, обогащенного азотом (спектр 2); в — биогенная частица, состоящая преимущественно из фрагментов диатомовых водорослей; г — фрамбониды пирита.

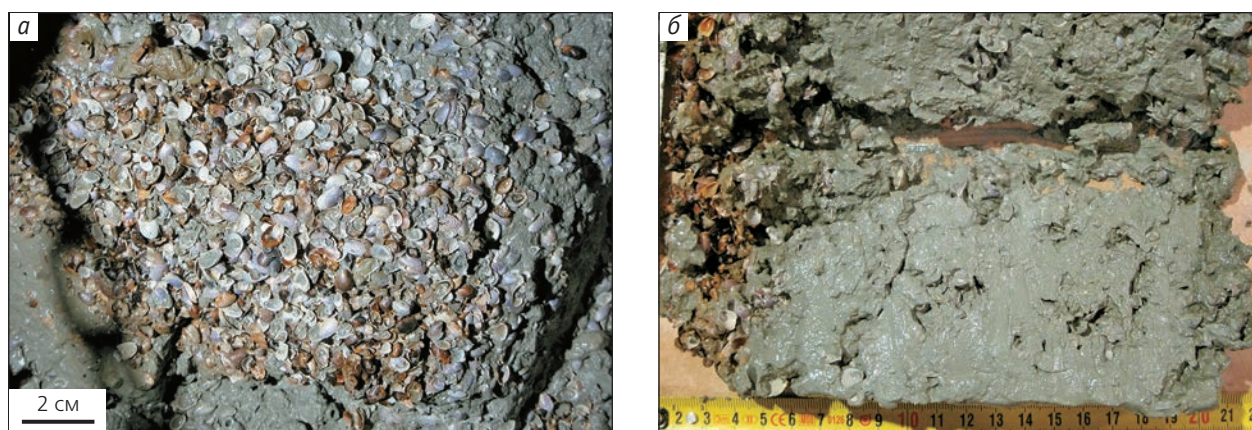


Рис.8. Проба донного осадка, отобранного с помощью дночерпателя. *а* — поверхность осадка, *б* — продольный разрез мини-керн: 0–2 см — промытый ракушняк, 2–4 см — ракушняк с примесью тонкопелитового ила серого цвета, 4–7 см — аналогичный ил с примесью ракуши (до ~50%), 12–18 см — ракушняк с примесью аналогичного ила. Четко фиксируется периодическая смена гидродинамических условий осадконакопления.

органоминеральных частиц. Последние характеризовались интенсивными спектрами С, О, Si, Al, К, Fe, а также N, Р и S. Для взвеси верхнего слоя воды типичны агрегаты с высоким содержанием N (до 17% вес.) с примесью Р и S.

В состав взвеси придонного нефелоидного слоя входили как алюмосиликатные органоминеральные агрегаты, так и фрагменты кремнистого фитопланктона. В таких частицах отмечались интенсивные спектры Si, Al, O, Fe, Ca, K, Mg и др. Также встречались неокатанные кварцевые частицы (~5 мкм), фрамбонды пирита (до 6–10 мкм) и редко зола.

Донные осадки СЗ шельфа Черного моря в поверхностном слое представляют собой плотный промытый ракушняк (рис.8), состоящий из створок моллюсков размером около 1 см. Ниже по разрезу осадков количество целых створок уменьшается, но увеличивается количество их обломков и створок меньшего размера. При этом постепенно растет содержание однородного полужидкого ила. Створки моллюсков состоят из кальцита и арагонита. По мере погружения осадков минеральный состав органоминерального комплекса изменяется.

В толще донных осадков количество смектит-хлорит-каолинит-иллитовой ассоциации (за счет увеличения содержания смектита) варьирует от 9% в поверхностном горизонте до 24% на глубине 15 см. Минеральный состав этой группы весьма однообразен: диоктаэдрический щелочноземельно-щелочной смектит, триоктаэдрический железомagneиый хлорит, иллит с низ-

ким содержанием смектитовых слоев и каолинит. Смешанно-слоистые образования типа иллит-смектит и хлорит-смектит в небольших количествах встречаются практически во всех горизонтах. Карбонаты представлены кальцитом (26–52%) и арагонитом (5–36%). В нижнем горизонте (14–15 см) диагностирован Mg-кальцит (5%). Для горизонта 9–10 см и нижележащих слоев характерно присутствие аутигенных пирита (7%) и гипса.

В группу терригенных обломочных минералов входит кварц (9–14%), роговая обманка (1–2%), альбит (2–5%) и калиевый полевошпат (3–6%).

Гистограмма на рис.9 иллюстрирует формирование новой минеральной ассоциации как результата раннего диагенеза при изменяющихся физико-химических условиях с увеличением глубины опробования осадков.

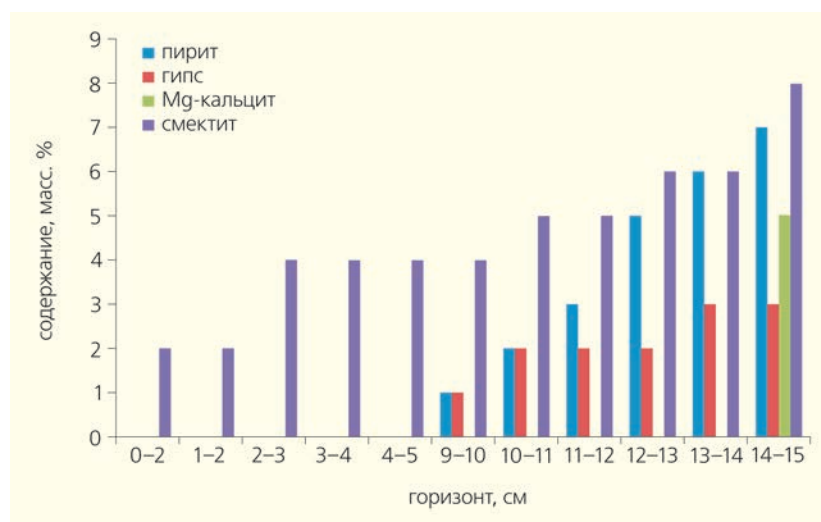


Рис.9. Формирование новой минеральной ассоциации в зависимости от глубины залегания осадков.

## Вместо заключения

Седиментогенез на СЗ шельфе протекает в платформенных условиях, в основном за счет речной взвеси, поступающей из гумидных зон. Ее «трудный путь» начинается на водосборах, где будущая взвесь попадает в речные водотоки и транспортируется в моря — конечные водоемы стока. Дальнейшая существенная трансформация взвеси происходит в зоне смешения речной и морской воды.

Распределение концентрации взвеси, содержания углерода во взвеси, а также процентное содержание ВОУ от взвеси зависят от солености, что наглядно демонстрировалось результатами исследования зоны смешения дунайской и черноморской воды. При движении от устья реки к морю количество речной взвеси, концентрация аминокислот, углеводов и н-алканов (в составе РОУ) уменьшается, но растет содержание  $C_{орг}$  во взвеси, т.е. чем выше соленость, тем меньше взвеси в воде.

На всех изученных станциях устьевого взморья наблюдалось увеличение солености сверху вниз в водной толще, падение концентрации кислорода в придонной воде и рост содержания метана ко дну. В зоне смешения дунайских и черноморских вод за счет разгрузки рек фиксировались высокие концентрации хл-а и биогенных элементов.

Интенсивность процессов седиментогенеза в первую очередь определяется содержанием и составом ОБ, которое поступает с речным стоком и образуется *in situ* в водной толще. Изотопные данные по  $\delta^{13}C$  органического углерода взвеси традиционно используются для установления генезиса взвешенного и растворенного органического углерода.

В составе фитопланктона преобладают низкомолекулярные органические соединения, пригодные для прямого использования микроорганизмами. При автолизисе клеток фитопланктона в зоне катастрофического для него осмотического шока (или в результате лимита биогенных элементов) высвобождается и поступает в окружающую водную среду рассеянный органический углерод.

Для СЗ шельфа характерна высокая продуктивность фито- и зоопланктона, присутствие биологического материала во взвеси и высокие скорости микробных процессов. Взвешенные частицы в водной толще создают поверхности раздела твердой и жидкой фаз. Их границы представляют собой микронизи, где осуществляются сложные биокаталитические реакции.

Поверхностные воды устьевого взморья и СЗ шельфа пересыщены метаном по отношению к его концентрации в атмосфере. Они могут служить мощным поставщиком этого парникового газа в атмосферу, особенно в летнее время. ■

*Авторы выражают благодарность А.А.Клювиткину, А.И.Коченковой и Е.О.Золотых за помощь при отборе проб в рейсе и И.И.Русанову за радиоизотопные исследования.*

**Исследования проведены в рамках государственного задания ФАНО России (тема 0149-2018-0016). Изучение взвеси и осадков на СЗ шельфе в 91-м рейсе НИС «Профессор Водяницкий» финансировалось Российским научным фондом (проект 14-27-00114-П).**

## Литература / Reference

1. Лисицын А.П. Атмосферная и водная взвесь как исходный материал для образования морских осадков. Тр. Ин-та океанологии АН СССР. 1955; 13: 16–22. [Lisitsin A.P. Atmospheric and aqueous suspension as a starting material for the formation of marine sediments. Proceedings of Institute of Oceanology Academy of Sciences of the USSR. 1955; 13: 16–22. (In Russ.)]
2. Лисицын А.П. Маргинальный фильтр океанов. Океанология. 1994; 34(5): 735–743. [Lisitsin A.P. Marginal filter of the oceans. Oceanology. 1994; 34 (5): 735–743. (In Russ.)]
3. Гордеев В.В. Геохимия системы река—море. М., 2012. [Gordeev V.V. Geochemistry of the river—sea system. Moscow, 2012. (In Russ.)]
4. Yancbilina A.G., Ryan W.B., McManus J.F. et al. Compilation of geophysical, geochronological, and geochemical evidence indicates a rapid Mediterranean-derived submergence of the Black Sea's shelf and subsequent substantial salinification in the early Holocene. Marine Geology. 2017; 383: 14–34.
5. Пасынков А.А. Геоморфология и эволюционная география. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского. География, Геология. 2015; 1(4): 51–57. [Pasyнков A.A. Geomorphology and evolutionary geography. Scientific notes of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. Geography, Geology. 2015; 1(4): 51–57]
6. Иванов М.В., Поликарпов Г.Г., Леин А.Ю. и др. Биогеохимия цикла углерода в районе метановых газовыделений Черного моря. ДАН СССР. 1991; 320(5): 1235–1240. [Ivanov M.V., Polikarpov G.G., Lein A.Yu. et al. Biogeochemistry of carbon cycle in the regions of methane gas emission in the Black Sea. (In Russ.)]
7. Егоров В.Н., Артемов Ю.Г., Гулин С.Б. Метановые сипы в Черном море: средообразующая и экологическая роль. Севастополь, 2011. [Egorov V.N., Artemov Yu.G., Gul'in S.B. Methane seeps in the Black Sea: environment-forming and ecological role. Sevastopol, 2011. (In Russ.)]

8. Штюков Е. Ф., Коболев В. П., Пасынков А. А. Газовый вулканизм Черного моря. Киев, 2013. [Shnyukov E.F., Kobolev V.P., Pasyнков A.A. Gas volcanism of the Black Sea. Kiev, 2013. (In Russ.)]
9. Pora A. Liquid and sediment inputs of the Danube river into the north-western Black Sea. Transport of carbon and nutrients in lakes and estuaries. 1993; 6: 137–149.
10. Фащук Д.Я., Шапоренко С.И. Загрязнение прибрежных вод Черного моря: источники, современный уровень, межгодовая изменчивость. Водные ресурсы. 1995; 22(3): 273–281. [Fashchuk D.Ya., Shaporenko S.I. Pollution of coastal waters of the Black Sea: sources, current level, interannual variability. Water resources. 1995; 22(3): 273–281. (In Russ.)]
12. Тамбиев С.Б., Люцарев С.В., Авдонин А.С., Коржикова Л.И. Состав свободно осаждающегося материала, собранного седиментационной ловушкой в глубинных водах Черного моря. ДАН СССР. 1988; 298(3): 724–728. [Tambiev S.B., Liutsarev C.V., Avdonin A.S., Korzbikova L.I. Composition of the particles by a sedimentary trap indeed waters of the Black Sea. DAN SSSR. 1988; 298(3): 724–728. (In Russ.)]
13. Денисов В.И. Закономерности образования взвешенного материала на шельфе Черного моря. Автореферат на соискание ученой степени кандидата геол.-мин. наук. Ростов на Дону, 1998. [Denisov V.I. The patterns of formation of suspended material on the shelf of the Black Sea. The abstract for the scientific degree of the candidate geol.-min. sciences. Rostov on Don, 1998. (In Russ.)]
14. Gibbs R.J. Coagulation rates of clay minerals and natural sediments. J. of Sediment. Res. 1983; 53(4): 1193–1203.
15. Лисицын А.П. Осадкообразование в океанах. М., 1974. [Lisitsin A.P. Sedimentation in the oceans. Moscow, 1974. (In Russ.)]
16. Arar E.J., Collins G.B. Method 445.0. In vitro determination of chlorophyll «a» and pheophytin «a» in Marine and freshwater algae by fluorescence. Rev. 1.2. Cincinnati, 1997.
17. Chin-Leo G., Benner R. Enhanced bacterioplankton production and respiration at intermediate salinities in the Mississippi River plume. Marine Ecology Progress Series. 1992: 87–103.
18. Soto M., Múndez R., Lema J. M. Methanogenic and non-methanogenic activity tests. Theoretical basis and experimental set up. Water Research. 1993; 27(8): 1361–1376.
19. Coffin R.B., Sharp J.H. Microbial trophodynamics in the Delaware Estuary. Marine Ecology Progress Series. 1987: 253–266.
20. Malone T.C., Ducklow H.W. Microbial biomass in the coastal plume of Chesapeake Bay: Phytoplankton? bacterioplankton relationships. Limnology and Oceanography. 1990; 35(2): 296–312.
21. Biddanda B., Benner R. Carbon, nitrogen, and carbohydrate fluxes during the production of particulate and dissolved organic matter by marine phytoplankton. Limnology and Oceanography. 1997; 42(3): 506–518.
22. Jumars P.A., Penry D.L., Baross J.A. et al. Closing the microbial loop: dissolved carbon pathway to heterotrophic bacteria from incomplete ingestion, digestion and absorption in animals. Deep Sea Research. Part A. Oceanographic Research Papers. 1989; 36(4): 483–495.
23. Леин А.Ю., Пименов Н.В., Русанов И.И. и др. Геохимические последствия микробиологических процессов на Северо-Западном шельфе Черного моря. Геохимия. 1997; (10): 985–1004. [Lein A.Yu., Pimenov N.V., Rusanov I.I. et al. Geochemical consequences of microbiological processes on the northwestern Black Sea shelf. Geochemistry International. 1997; 35(10): 865–883.]
24. Durisch-Kaiser E., Klausner L., Webrli B., Schubert C. Evidence of intense archaeal and bacterial methanotrophic activity in the Black Sea water column. Applied and environmental microbiology. 2005; 71(12): 8099–8106.
25. Леин А.Ю., Иванов М.В. Биогеохимический цикл метана в океане. М., 2009. [Lein A.Yu., Ivanov M.V. Biogeochemical cycle of methane in the ocean. Moscow, 2009. (In Russ.)]
26. Meyers P.A. Preservation of elemental and isotopic source identification of sedimentary organic matter. Chemical Geology. 1994; 114(3–4): 289–302.
27. Arthur M.A., Dean W.E., Neff E.D. et al. Varve calibrated records of carbonate and organic carbon accumulation over the last 2000 years in the Black Sea. Global Biogeochemical Cycles. 1994; 8(2): 195–217.

## A Difficult Way from the Land to the Sea

A.Yu.Lein<sup>1</sup>, M.D.Kravchishina<sup>1</sup>, O.M.Dara<sup>1</sup>, A.P.Lisitzin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Shirshov Institute of Oceanology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)*

The difficult way of the Black Sea particle suspended matter begins from the catchment areas. After physical, chemical, and biological (microbial) weathering of the rocks the matter (the future suspended matter) entered to the river watercourses and is transported to the final drainage basins, in this case — to the Black Sea, North-Western shelf. During moving from the river mouth to the sea, the amount of river suspension, the concentration of amino acids, carbohydrates, and n-alkanes in dispersed organic carbon are decreased, but due to the death of freshwater phytoplankton as a result of osmotic shock, the content of organic carbon in suspended matter increases.

**Keywords:** particulate matter, mixing zone, sedimentogenesis, river and marine waters, organic carbon, salinity.

# Культуры Ното: узловые сюжеты миллионолетней истории

## Эпоха железа и полигон Степного пояса

Е.Н.Черных

*Институт археологии РАН (Москва, Россия)*

Начало эпохи железа в Евразии совпадает с началом 1-го тысячелетия до н.э. Железный век обозначил не только переход большинства культур Евразии на новую технологическую ступень, но и перемены в характере взаимосвязей на огромных пространствах континента. Одно из самых примечательных явлений отразилось в отчетливом проявлении маятниковых колебаний основных культурных воздействий с Запада на Восток и с Востока на Запад. Каждое из таких колебаний охватывало примерно тысячелетие. Наиболее ранним проявлением этих колебаний стало тысячелетие Запада, которое ассоциировалось с гигантским скифским миром. Особую роль в подобного рода стремительных тысячекilометровых передвижениях играли мобильные кочевые коневодческие/всаднические культуры евразийского Степного пояса. В начале 1-го тысячелетия н.э. маятник сменил генеральную магистраль воздействий, и с тех пор вплоть до Нового времени господствует тысячелетие Востока. Его озаменовали три основные волны военных миграций: гунны, тюрки и монголы. В этом случае ведущую роль в стремительных передвижениях с Востока на Запад также играли конные отряды мобильных кочевых культур. Апогеем тысячелетия Востока можно считать монгольские завоевания времени Чингисхана и трагическое «трехсотлетнее» татаро-монгольское иго. Помимо столкновений культур Запад–Восток, непрерывными были сложные взаимодействия культур северных и южных доменов. Результатом стали ярко выраженные крестовидные переплетения мобильных и оседлых культур (Север–Юг).

**Ключевые слова:** эпоха железа, Восток и Запад Евразии, маятниковые колебания культур, тысячелетие Запада, тысячелетие Востока.

Каждая попытка создания генеральной картины, отражающей ситуацию на том или ином участке нашей планеты в определенный отрезок времени, очень часто напоминает знаменитую игру-головоломку пазл. Результатом удачного сложения мозаики пазла может стать, скажем, впечатляющая историко-географическая карта. В прошлой статье\* мы договорились за основу всех построений принять Евразию, и потому сложение плоской мозаики на этом континенте будем определять как 2D-пазл. Но весьма часто наша ра-



**Евгений Николаевич Черных**, доктор исторических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий лабораторией естественнонаучных методов Института археологии РАН. Область научных интересов — история технологий и структура древних культур и общностей Евразии.

бота связана с условиями более сложными. Результат может быть выражен, к примеру, в некоторой хронологической последовательности разнообразных и взаимосвязанных систем или событий. В таком случае ситуация будет соответствовать уже форме 3D-пазла.

Однако при реконструкции древней истории культур *Ното* и при создании соответствующих

\* Черных Е.Н. Культуры Ното: узловые сюжеты миллионолетней истории. Голоцен: фейерверк культур и их парадоксы // Природа. 2018. №5. С.43–56.

полотен часто складываются условия, от исследователя мало зависящие, но принципиально определяющие успехи или неудачи результатов изысканий. Обратимся для примера к металлургическим провинциям, речь о которых шла в предыдущей статье. Изначально возьмем стабильную как в пространственном, так и в хронологическом отношении Балкано-Карпатскую провинцию. Вся эта система 5-го тысячелетия до н.э. на евразийском пространстве выглядит относительно «плоской», и потому пазл можно выразить здесь в форме 2D. Иной окажется ситуация при работе с материалами огромной Циркумпонтийской металлургической провинции (4–3-е тысячелетия до н.э.). Система складывалась на протяжении двух крупных этапов — Прото-Циркумпонтийской и собственно Циркумпонтийской. Поэтому картина убедительного пазла в этом случае представляет собой, конечно, формат 3D.

Полярные контрасты ожидают нас при попытках воссоздания картин перехода от одной стабильности к следующей или, скажем, от Балкано-Карпатской провинции к Циркумпонтийской. Ситуация в таких случаях меняется поразительно, и возникает картина бурлящих, взрывоподобных переходных этапов. Подобные периоды порождают хаотичное движение, столкновения, внезапные появления зачастую принципиально нового и столь же неожиданные исчезновения привычного, былого. Чаще всего такие эпохи определяют как *Великие переселения народов*. Однако, в отличие от миграций межматериковых, к примеру тех, что мы обсуждали ранее\*, переселения в пределах Евразии будем считать *внутриматериковыми*. Создание убедительных пазлов для таких периодов оказывается делом весьма нелегким. Именно подобные переселения были характерны для переходного периода от эпохи бронзы к веку железа. Постараемся даже в этом непросто случае предложить свой пазл, пусть даже с пробелами и вопросами.

Итак, 1-е тысячелетие до н.э., эпоха железа, переход на новую ступень технологического развития. Затронул ли этот технологический взлет все человечество? Отнюдь. Лишь Евразию, да и то не все ее культуры. За гранью инноваций остались, например, племена, заселявшие северную периферию материка, зоны лесотундры и тундры. Их культуры сохранили, скажем так, вольную/невольную приверженность к исконному веку камня и кости. Металлургические провинции высветили, помимо всего, сложность и неоднозначность контактов между различными блоками евразийских культур по линиям Север—Юг и Запад—Восток. С того времени обе узловые линии оказались столь тесно и крестовидно переплетены между собой, что изу-

чать их изолированно друг от друга уже не удастся, да и вряд ли такой подход можно считать эффективным. Поэтому все попытки воссоздать максимальные по охвату полотна евразийских сообществ обычно отражают внешне вроде бы скрытый, но при этом угадываемый «крестовидный» характер реконструируемых картин.

В эпоху бронзы в Евразии начали отчетливо улавливаться *маятниковые колебания* культурных воздействий с Запада на Восток и с Востока на Запад. Стал даже угадываться определенный ритм перемен. Но гораздо полнее и четче этот маятник проявил себя в эпоху железа. Именно поэтому ее ранний период, относящийся к 1-му тысячелетию до н.э., мы будем считать *тысячелетием Запада*, а период поздний, в рамках IV–XIV вв.\*\*, станет в нашем изложении *тысячелетием Востока*.

Наконец, еще об одном и весьма важном: в эпоху железа процессы «перекрестных» взаимосвязей и взаимоотношений чаще всего были вызваны и сопровождались исключительной активностью мобильных скотоводческих культур Степного пояса. Растянувшись на 8 тыс. км, он представлял собой наиболее удобный полигон для стремительных, связующих и колебательных — с Запада на Восток и с Востока на Запад — передвижений и миграций носителей культур мобильных скотоводов по евразийским пространствам. Именно поэтому термин *полигон* оказался в заголовке статьи.

## Тысячелетие Запада: скифский мир

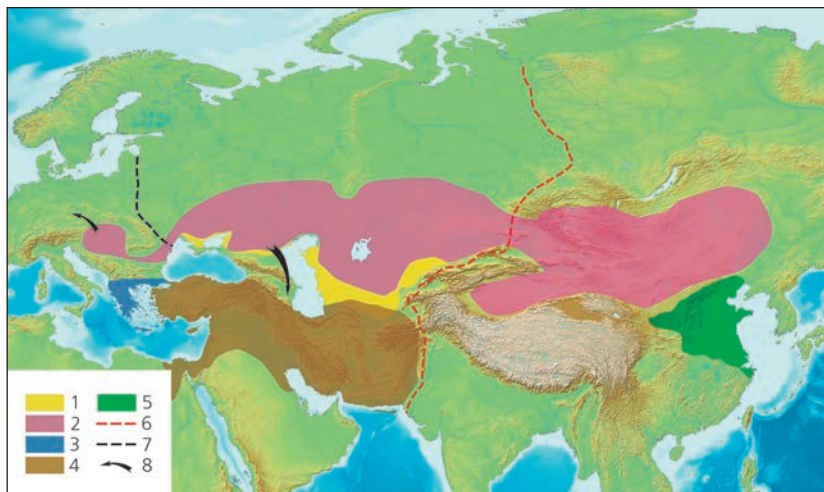
Скифы и громадный мир их степных скотоводческих культур стали, пожалуй, главной действующей силой *тысячелетия Запада*. Правда, не следует понимать слово «тысячелетие» буквально, т.е. как ровно тысячу лет, не менее и не более. Так, скифский мир существовал несколько меньше тысячи лет. Образованные европейцы узнали о скифах — диких и весьма воинственных, но ведавших железо всадниках — из знаменитой «Истории» Геродота (V в. до н.э.), где этому степному народу была посвящена четвертая книга — «Мельпомена» [1]. Исходный ареал скифского феномена связывают обычно с западной половиной Степного пояса, с ее пастушескими кочевыми и полукочевыми народами — от Саяно-Алтая до Северного Причерноморья. Культуры тех пространств во 2-м тысячелетии до н.э. и послужили в финале бронзового века базой для обширной Западноазиатской провинции\*\*\*. Результат получился, однако, стран-

\*\* Согласно западной науке период IV–XIV вв. обычно трактуют как Средневековье. Для восточной исторической науки этот термин чужд. Поскольку в статье эти столетия будут по преимуществу отражаться в материалах Востока, термин Средние века не будет применяться.

\*\*\* Подробнее см.: Черных Е.Н. Кочевой мир Евразии: номады Запада в конце бронзового века // Природа. 2015. №2. С.43–55.

\* Черных Е.Н. Культуры Ното: узловые сюжеты миллионлетней истории. В ледовых тисках плейстоцена // Природа. 2018. №3. С.37–52.





Основные социальные формирования на фоне членения Евразии во время тысячелетия Запада — раннего этапа эпохи железа. Условные обозначения: 1 — южные границы Степного пояса, все пространство которого почти полностью перекрыто ареалом скифского мира, 2 — скифский мир, 3 — Греция и Македония, 4 — царство Ахеменидов, 5 — Восточное Чжоу, 6 — членение Евразии на Запад и Восток, 7 — граница «полуострова Европа», 8 — пути выхода скифских конных отрядов за границы их мира.



Погребение 600 намеренно убитых коней в подкурганном захоронении Линьцзы (китайская провинция Шандунь).

ный: носители скифского мира при переходе в железный век отказались во многом от исходной, *материнской*, модели бытия. Перед нами раскрылась картина чуть ли не полного отречения степняков от своего прошлого, при том что в железном веке они заметно расширили границы своих влияний (владений) к западу.

Однако рывок противоположного — восточного — фланга оказался несравненно более впечатляющим. Яркие скифские комплексы изучены ныне уже в 2,5 тыс. км восточнее Джунгарских ворот — рубежа между Западом и Востоком Евразии. Скифский металл обнаружили еще восточнее, в провинции Хэбэй, а это уже недалеко от тихоокеанского залива Бохай. Близ его побережья, в местечке Линьцзы (провинция Шандунь), раскопали курганы, где под насыпью

в яме длиной 200 м обнаружили останки 600(!) намеренно умерщвленных лошадей. Такие массовые захоронения животных — скифская традиция.

Употребляя понятие «скифский мир»\*, учтем, что далеко не всюду основным населением в рамках *мира* были ираноязычные и европеоидные по облику скифы. Это относится даже к Западу Евразии: у Геродота лишь в Северном Причерноморье упоминается до десятка «скифских» племен — будины, гелоны, савроматы, агафирсы, тавры и др. В Средней Азии также кочевали их собратья — саки, массагеты... Их всех словно накрывал единый скифский *плащ-покрывало*, и стороннему наблюдателю различить эти народы было совсем не просто.

На восточной половине Степного пояса скифы представляли явное меньшинство, хотя и весьма влиятельное. Китайцы именовали их *юэчжи*, а великий китайский историк Сыма Цянь в I в. до н.э. писал о них: *То была великая кочевая орда... Они двигались вслед за своим скотом, и их обычаи были такими же, что и у сюнну [гуннов]. Они презирали сюнну, потому как число воинов юэчжи превышало сто тысяч* [2]. Дистанция между западным и восточным флангами скифского мира составляла примерно 8,5 тыс. км по прямой линии, а генеральный охват феномена был близок к 8–8,5 млн км<sup>2</sup>. Скифский мир представлен, прежде всего, впечатляющим пластом бесчисленных курганов. Первый план здесь занимают, конечно, громады погре-

\* Относительно подробный обзор скифского мира представлен в статье: Черных Е.Н. Кочевой мир Евразии: феномен скифского мира в эпоху железа // Природа. 2015. №3. С.55–68.

бальных холмов вождей, под насыпями которых таятся их захоронения, зачастую сопровождаемые, как и в Линьцзы, массовыми захоронениями убитых коней. Могила знати насыщена металлическими изделиями, чаще всего оружием — железным, медным/бронзовым или же биметаллическим. Там же нередко сосредоточены поразительно высокохудожественные золотые и серебряные изделия. Скорее всего, именно в таком пышном, поистине блистательном облике намеревались предстать скифы пред властителями потустороннего, внеземного и, как они, судя по всему, полагали, вечного мира. В этом и заключалась глубинная сущность их *коронной идеологии*...

### Южные соседи на западном фланге Степного пояса

Теперь перенесемся на Юг и сначала коснемся соотношения южных систем эпохи железа с предшествующими, относящимися к финалу бронзового века. Даже беглый взгляд на карту основных формирований эпохи железа убеждает нас в очевидном повторении и вероятном дублировании важнейших деталей ранней структуры эпохи бронзы. Повторов три: два на Западе и один на Востоке\*.

\* Удаленное от западных систем государство Восточное Чжоу нашло свое отражение в Древнескитской металлургической провинции. Подобных объединений евразийского Востока мы коснемся далее, поскольку специфика их взаимоотношений со степными народами отличалась весьма заметно.

Наименования их звучат уже по-разному. Так, Эгейская провинция обозначала изначальные ареалы государств-полисов архаической Греции, а позднее — Греции классической. Царство (империя?) Ахеменидов, воссозданное легендарным Киром II Великим, по сути, полностью укладывалось в границы Ирано-Анатолийской провинции. Именно эти два формирования мы и выбрали для сопоставления культур Юга со степным мобильным скотоводческим Севером на западе Евразии.

С самого начала следует заметить, что избранный регион Юга относится, безусловно, к разряду наиболее сложных и трудных для понимания на всем Евразийском континенте. Так, в истории Анатолии, Месопотамии, Леванта, Западного Ирана трудно наметить периоды сколько-нибудь длительного затишья, т.е. отсутствия битв и стычек (причем не только в 1-м тысячелетии до н.э., но и в более раннее время). Может быть, одним из наиболее значимых, но в те поры совсем малоприметных явлений стало зарождение и постепенное оформление канонов первой и корневой из трех религий авраамического толка — *иудаизма*.

Центральной эпопеей неистово бурлящей истории этого региона было едва ли не единогласное признание завоеваний Александра Македонского, который фактически за десятилетие — с 334 по 323 г. до н.э. — буквально «пронзил насквозь» и подчинил себе царство Ахеменидов от Балкан до Гиндукуша. Мечтой Александра было также покорение легендарной Индии, однако нежданная смерть — ведь ему не исполнилось и 33 лет — пресекла и его походы, и его мечты [3].



Александр Македонский (слева) и Дарий III в битве при Иссе. Мозаичное панно римского времени в Помпеях.

## Источники археологические и письменные: как соблюсти баланс между ними?

Воссозданию образа культур скифского мира мы на 90% обязаны археологии, оставшиеся 10% приходятся на письменные свидетельства. Однако взаимная проверка и сопоставление данных в источниках все же обязательны или хотя бы весьма желательны. Вот, скажем, на фоне мягущегося и захлебывающегося от раздоров и битв Юга кочевой/полукочевой мир Севера кажется чуть ли не весьма уравновешенным монолитом. Но думается, что от истины это далеко. Просто с историками, подобными Геродоту, знатные скифы могли и не делиться воспоминаниями о беспощадных сражениях между различными племенными блоками за лучшие пастбища и водопои, за захваченные на Юге сокровища, за прежние кровные обиды... Обратимся к параллелям также кочевых, но гораздо лучше известных сообществ, скажем, монгольских — и нас сразу же поражает то неистовое ожесточение, с каким, скажем, Чингисов клан и его союзники уничтожают племя татар во имя вековых обид: *Искони был татарский народ палачом наших дедов-отцов. Отомстим же мы кровью за кровь. Всех мечом до конца истребим: примеряя к тележной оси, всех, кто выше, мечу предадим, остальных же рабами навек мы по всем сторонам раздарим* [4, с.154]. И таких примеров немало.

Теперь о достоверности исторических источников в связи, например, с походом Александра Македонского в «Азию», чем считали тогда ту часть суши, куда царь македонцев направлялся. *Александру очень хотелось, чтобы в походе участвовали историки и поэты. Им предстояло оставить потомкам рассказы о его подвигах и поведать миру об их величии... Все эти люди весьма ревниво относились друг к другу и находились в постоянных раздорах... Произведения придворных литераторов оказались довольно слабыми* [3]. Рассказы о подвигах были не только слабыми, но и полными нелепых противоречий. Арриан Флавий (~86–160 гг.), весьма известный греческий историк, правда, римского времени, спустя почти пять сотен лет описал подробную и сохранившуюся до наших дней историю этого похода, используя все прежние свидетельства близких спутников полководца. Коснемся единственного сюжета, весьма показательного: *Александр подошел к горе Кавказ, где основал город и назвал его Александрией. Принеся там жертву богам... он перевалил через гору Кавказ. <...> Пошел в Мараканды... Оттуда он двинулся к реке Танаису. Истоки этого Танаиса, который местные варвары называют еще... Орксантом, находятся тоже на горе Кавказ; впадает и эта река в Гирканское [Каспийское. — Е.Ч.] море* [5, с.4–9].

Гора Кавказ это вовсе не Кавказ, а могучая горная система Гиндукуш, которая отстоит к востоку

от истинного Кавказа примерно на 2.5 тыс. км. Река Танаис — это Дон, впадающий в Азовское море примерно на том же расстоянии от Орксанта — нынешней Сырдарьи, впадавшей не в Каспий, а в Аральское море. Арриан об этих нестыковках как будто догадывался и уже в другой части своего повествования сообщал: *Македонцы переместили своими рассказами гору Кавказ с Понта в восточные области, страну парпанамисадов к индам, а гору Парпанамис [Гиндукуш. — Е.Ч.] назвали Кавказом, чтобы прославить Александра: Александр будто бы перешел через Кавказ* [5, с.3]. И так, во славу великих людей своего времени можно было даже без усилий передвигать громады горных систем на тысячи километров. И сходные с этим примеры совсем не одиночны.

## Битвы культур: скифский мир против Юга

В описании бесчисленных битв мы можем, к сожалению, следовать лишь за «Историей» Геродота, поскольку значимых конкурентов его творению не знаем. Согласно этой книге, все стычки начались, видимо, не позднее VII в. до н.э. *Орда мятежных скифов-кочевников переселилась в Мидийскую землю [Центральная и Восточная Анатолия. — Е.Ч.]. Царь мидян Киаксар сначала дружелюбно принял этих скифов, так как они пришли просить убежища, и даже отдал им своих сыновей в обучение искусству стрельбы из лука. Прошло, однако, совсем немного лет и в пределы царства того же Киаксара вторглись огромные полчища скифов. <...> Здесь-то и произошла битва мидян со скифами. Мидяне потерпели поражение, и их могущество было сломлено. Скифы же распространили свое владычество по всей Азии. <...> 28 лет владычествовали скифы в Азии и своей наглостью и бесчинством привели все там в полное расстройство. Ведь, помимо того что они собирали с каждого народа установленную дань, скифы еще разбегзжали по стране и грабили все, что попадалось. Тогда Киаксар и мидяне пригласили однажды множество скифов в гости, напоили их допьяна и пербили* [1, с.73, 103–105].

После падения Мидии основатель царства Ахеменидов Кир II Великий решил подчинить массагетов в Средней Азии. *Эти массагеты, как говорят, многочисленное и храброе племя. Живут они на востоке... за рекой Араксом [это не Аракс, а Орксант, т.е. Сырдарья. — Е.Ч.]. Иные считают их также скифским племенем. Вождем массагетов была царица Томирис, и она со всем своим войском напала на персов. Эта битва, как я [Геродот. — Е.Ч.] считаю, была самой жестокой из всех битв между варварами. ...Массагеты одолели, почти все персидское войско пало на поле битвы, погиб и сам Кир. <...> А Томирис наполнила винный мех человеческой кро-*

вью и... велела всунуть его [Кира. — Е.Ч.] голову в мех. Затем, издеваясь над покойником, она стала приговаривать так: «...Теперь я, как и грозила тебе, напою тебя кровью».

Спустя 18 лет, в 512 г. до н.э., один из последующих за Киrom монархов династии Ахеменидов Дарий Первый решил наказать скифов за тот позор, что они учинили для персов во время своего 28-летнего владычества. В успех похода многие не верили, и даже Артабан... царский брат, настойчиво отговаривал царя от похода, указывая на недоступность скифской страны. Но тщетно. По сообщению Геродота, войско персидского владыки состояло из 700 тыс. пеших и конных воинов, а также имело 600 кораблей. Переправившись через Босфор, это, по сути, бесчисленное воинство достигло Фракии. Затем по специально наведенному понтонному мосту через Дунай (*Истр*) персы перешли на контролируемые скифами пространства.

...Но далее уже не слишком много любопытно-го содержалось в рассказе Геродота. Воинство Дария в течение двух месяцев безуспешно гонялось по непривычной для персов степной равнинной бескормиде. Скифы постоянно опережали врагов на дневной переход... уничтожая всю растительность и загаживая колодцы. С такой тактикой наилучший и самый доблестный царь персов и всего Азиатского материка — так он себя именовал — еще не сталкивался. Война затягивалась, и конца ей не было видно. Тогда у Дария и родилась нелепая идея обратиться к скифскому царю со странно хулительным посланием: Чудак! Зачем ты все время убегаешь... Если ты... в состоянии противиться моей силе, то остановись... и сразись со мною. Если же признаешь себя слишком слабым, тогда тебе следует... неся в дар твоему владыке землю и воду, вступить с ним в переговоры. Но из этого также ничего вышло, и Дарию стало очевидным, что отсюда нужно убираться.

Скифы решили перехватить и поразить измученное и разлагающееся воинство персов у их моста через Истр. Но у кочевников, к их сожалению, задуманного не получилось, и сильно поредевшим отрядам персов удалось скрыться за Дунаем во Фракии. Так с позором для высокоразвитого цивилизованного Юга завершилась очередная эпопея противоборства с варварским Севером. Тактика степных подвижных кочевников оказалась воистину безотказной во множестве их войн,



Изображения ахеменидских монархов Кира II Великого (слева) и Дария I (рельеф в Персеполе).

причем не только в период скифского мира, но и много позднее.

Рассказ «Скифский мир против Юга» завершим финальной картиной похода Александра Македонского против персов. Победоносный Александр достиг восточной границы царства Ахеменидов, и на том рубеже своих завоеваний он уже не сомневался в себе как в божественном властителе вселенной (правда, во вселенной непокоренной оставалась пока что лишь его давняя мечта — Индия!) Однако к горе Кавказ (к Гиндукушу) прибыло тогда войско азиатских скифов... Произошли схватки, но заметными успехами македонцы похвастать не могли. Более того, Александр однажды отравился плохой водой и в чрезвычайно тяжелом состоянии был отнесен обратно в лагерь... Тогда же значительная часть войска погибла, попав в засаду, устроенную скифами, которые спрятались в зарослях и напали из своего укрытия на македонцев как раз в разгар схватки. ...Спаслось не больше 40 всадников и человек 300 пехотинцев. Александр решил отомстить, стремительно напав на варваров. Однако очевидных побед опять не получалось: скифы постоянно растворялись в своих пустынях — но в те малопривлекательные края Александр уже не двинулся. Он перевалил через Гиндукуш, сплавился по Инду к океану, но Индии так и не достиг: его земной конец оказался тогда уже совсем близким.

## Европа, Римская империя и Степной пояс

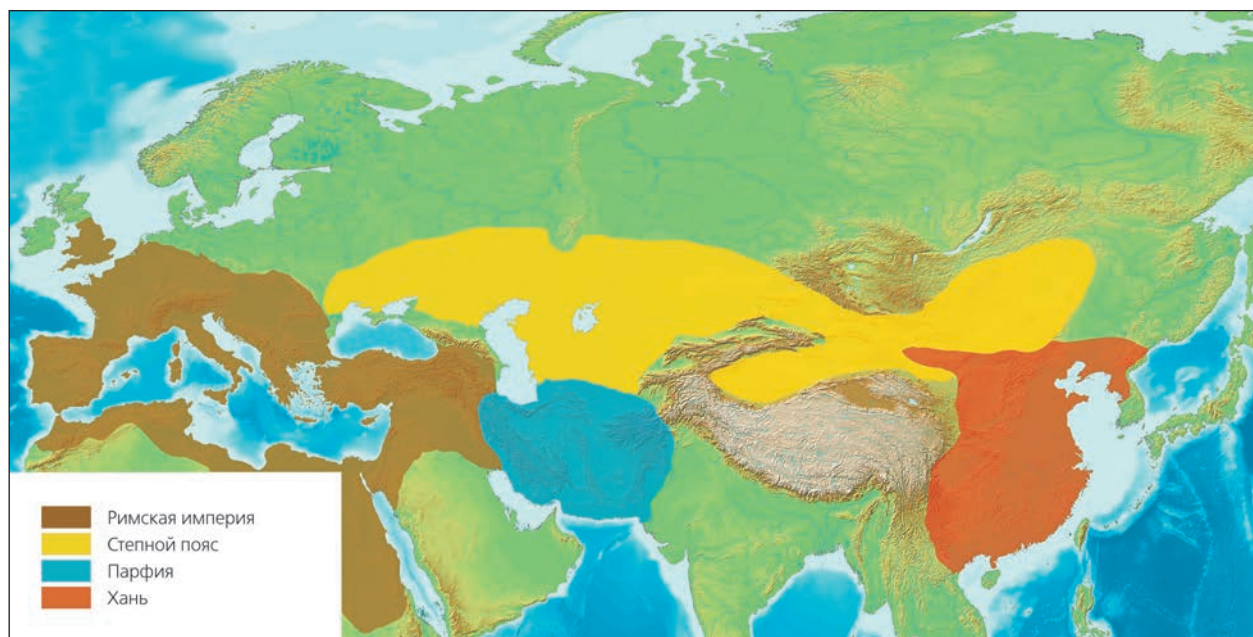
Культуры так называемого *полуострова Европа* на Евразийском континенте впервые и вполне отчетливо заявили о своеобразии своей модели производства еще во 2-м тысячелетии до н.э. в рамках Европейской металлургической провинции. Однако в целом та провинция при всей мощи и яркости ее производственных центров казалась достаточно обособленной от прочих евразийских систем. В эпоху железа, в 1-м тысячелетии до н.э., на фоне неистовых борений блоков внутри южных цивилизаций, а также Юга с культурами Севера, роль западных производственных очагов Европейского фланга казалась не столь заметной, даже будто бы отстраненной от более восточных очагов. Но именно на Европейском полуострове в те столетия вызревали силы, что очень скоро и сильнейшим образом оказали влияние на ход мировой истории. Под этими силами подразумевается, прежде всего, сложение и бурное развитие Римской империи. Ее пространственный максимум совпал с правлением императора Траяна, жизнь которого завершилась в 117 г. н.э. Охват суши под властью Рима достиг тогда примерно 6,5–7,0 млн км<sup>2</sup>. Однако с бассейном Средиземноморья и его бесчисленными большими и малыми островами территория империи даже превышала 9 млн км<sup>2</sup>.

Тогда же на востоке Римской империи, в Палестине, зарождался первый *клон монотеистического иудаизма* — христианство\*. В те поры мало

\* Правда, христианство трудно относить к монотеистическим религиям, оно ведь по сути тринитарное.

кто из имперских властителей, да и не только властителей, принимал это течение всерьез. Трудно было представить, что примерно через 1500–1700 лет едва ли не все культуры планеты начнут временной отсчет истории от легендарного нулевого года рождения Христа.

Для нашей темы, пожалуй, наибольший интерес представляет отсутствие очевидных свидетельств сколько-нибудь сложных взаимоотношений Римской империи со степными скотоводческими народами. В результате завоеваний территориальный охват империи возрос многократно, но границы скотоводческих культур на западе Степного пояса оставались фактически неизменными, почти нетронутыми. Скифский мир угас в конце IV — первой половине III в. до н.э. синхронно с завоеваниями Александра и последовавшим формированием кратковременных эллинистических государств (*диадочов*). Параллельно в восточной половине Степного пояса созревали те силы, с которыми через несколько столетий будет связано драматичное для многих евразийских общностей *тысячелетие Востока*. Его старт совпадет с очередным *Великим переселением народов*, под каток которого попадет и Римская империя. В 395 г. ее система окажется расколотой на Восточную (будущую Византию) и Западную. Последний — западный — имперский «осколок» под ударами северных германоязычных варваров закончит свое существование спустя всего восемь десятилетий — в 476 г. Византия же продлит свою историю еще на целое тысячелетие — до 1453 г.; однако именно на ее долю придется все тяготы взаимоотношений с нахлынувшими с Востока пришельцами — кочевыми и полукочевыми народами.



Финал раннего этапа эпохи железа (I–II вв. н.э.).

## Тысячелетие Востока: лабиринт Великой Китайской стены

Предшествующие разделы статьи касались культур раннего периода эпохи железа, существовавших в рамках 1-го тысячелетия до н.э. и определенных нами как *тысячелетие Запада*. Теперь мы переносимся в 1-е тысячелетие уже новой эры и погружаемся в *тысячелетие Востока*.

Европейский мир на крайнем Западе Евразии вольно или невольно, но уклонялся от явной и жесткой конфронтации с культурами Степного пояса. Абсолютный контраст этому мы застаем на Востоке материка, где бесконечные и свирепые битвы отражались как в письменных источниках, так и в неповторимом и ярчайшем их свидетельстве — в лабиринте Великой Китайской стены. Первые сведения об изначальных шагах ее возведения восходят к царству Чу — крупнейшему из блока культур *Весен и осеней*, датируемых VII в. до н.э. Хотя об этих шагах мы знаем немного, представляется, что именно они вызвали довольно активные подражания уже в следующем периоде *Сражающихся царств*, когда к финалу III в. до н.э. царство Цинь жестоко подавив своих соперников в этой крайне зыбкой и опасной *сражающейся* среде, сумело возвеличить себя до ранга империи. Генеральный же отрезок времени, потребовавшийся для создания всего лабиринта, превысил



Лабиринты Великой Китайской стены.

2 тыс. лет. Финал сооружения Великой стены пришелся на долю строителей уже весьма поздней в этом ряду династии Мин (1368–1644). Они построили, восстановили и обновили почти 9 тыс. км стен самого различного характера. В итоге генеральная протяженность этого трудно воображаемого по масштабам феномена вкупе с многочисленными и разнообразными ответвлениями, превысила 21 тыс. км!

Однако едва ли не во все времена для многих оставался непонятным и загадочным эффект этого неповторимого сооружения, ведь отряды кочевых всадников могли без особых усилий преодо-



Различные участки Великой Китайской стены.

левать или же обходить эти бесконечные стены. Вот, скажем, монгольская (но не китайская!) династия степных покорителей Китая Юань канула в вечность. Сменила ее истинно китайская династия Мин. Как будто должен был бы параллельно улетучиться и страх перед вечным ожиданием агрессии номадов, но... Уже после падения династии Мин один из властителей сменившей ее империи Цин сочинил выразительный стих по поводу Великой стены: *Вы строили её на десять тысяч ли, протянув до самого моря, но все ваши затраты оказались напрасны. Вы истощили силы своего народа. Но когда вообще империя принадлежала вам?*

Китайцев не только периода Цин, но и более поздних, нередко удивлял чрезвычайный интерес европейцев к этому бесполезному, как они тогда полагали, сооружению. Но в последние десятилетия стало очевидным, что стена могла стать синхронным вместилищем огромных туристических масс. А в этом уже заключался очевидный смысл: сформировать источник великих доходов государства, как бы окупавших — пусть даже виртуально — запредельные траты тех далеких времен. Помимо этого словами Мао Цзэдуна китайцам напоминали и о патриотизме: *Если ты не побывал на Великой Китайской стене, ты не настоящий китаец.*

## Тысячелетие Востока: гунны и тюрки

В IV–V вв. эстафету стремлений на Запад перехватывают восточные кочевники. Наиболее ранними в этом ряду стали всадники *гунны* (*хунну*). И если конные отряды скифов тысячелетием ранее появлялись близ тихоокеанского побережья, то отряды монголоидных гуннов, прорвавшихся в Галлию около середины V в., заметили тогда уже не так далеко от берегов Атлантики.

В наступлении с Востока на Запад Евразии различают три основные волны, где гунны олицетворяли волну раннюю. Она также совпадает с апогеем Великого переселения народов I-го тысячелетия. Период этот стал одним из самых тяжелых и кризисных для всей истории континента. Тогда оказалась перекроенной буквально вся карта культур материка, и особенно его западной половины. Вполне возможно, что самые болезненные травмы пришлось тогда на долю Римской империи.

Примерно в 370-е годы гунны появились на восточноевропейских пространствах Степного пояса, а к началу V в. их подвижные отряды достигли Центральной и Западной Европы. На тамошних обитателей они произвели весьма тяжелое впечатление. *Они, безобразные, похожие на скопцов, имеют чудовищный и страшный вид, так что их можно принять за двуногих зверей.* Это слова Аммиана Марцелина, грека по рождению, писавшего в IV в. на латыни свои «Деяния в XXXI книге» [6, с.2–4].

Легендарная фигура гуннов — конечно же, их вождь Аттила. *Был он мужем, рожденным на свет для потрясения народов, ужасом всех стран, который, неведомо по какому жребию, наводил на все трепет.* Это оценка готского историка Иордана [7]. Скончался Аттила в 453 г. После его смерти, *ночью, тайно труп предают земле, накрепко заключив его в три гроба — первый из золота, второй из серебра, третий из крепкого железа...* После этого очень многие мечтали найти насыщенное золотом и всякими драгоценностями *троегробие* Аттилы, но тщетно. Впрочем, неизвестными остались и другие захоронения гуннов. Эти воинственные всадники исчезли на Западе бесследно...

И вот что здесь особенно важно для нас: резкий контраст в идеологических канонах Востока и Запада. Скифский мир чуть ли не абсолютно представлен своими погребальными ритуалами в бесчисленных памятниках. Гунны же Востока демонстрируют абсолютное отличие своей модели проводов покойника во внесемной мир от той, что характерна для Запада. На Востоке гунны хоронят своих вождей по китайским образцам: могильные ямы очень глубоки, в них много китайских изделий, но останков покойника нет [8]. Однако тему эту мы пока что не завершаем.

Вторая волна тысячелетия Востока была связана с тюркоязычными народами и их стремительной возраставшей ролью в истории материка. Судьбы этих народов оказались абсолютно непохожими на те, что выпали гуннам. Вместе с тюрками на западной половине Евразии мы вновь погружаемся в невообразимый клубок различных и постоянно сражающихся друг с другом степных скотоводческих племен — эпоха Великих миграций еще не завершилась. Для европейцев одним из самых приметных и прорвавшихся на Балканы народов стали тюркоязычные *булгары*. Их царство, получившее наименование Первого Болгарского, к 681 г. признала даже Византия. Основателем царства стал хан Аспарух. Любопытным оказался также результат «огосударствления» булгар: произошло слияние тюркоязычных восточных пришельцев и славянских племен аборигенов. Воинственные тюрки их подчинили, но в конечном итоге им и проиграли. Новый этнос объяснялся на славянском языке, правда, со множеством тюркизмов. Вскоре возникшая этническая «бинарность» оказалась скреплена к тому же «фатой» византийского православия. Этот самый западный клон тюркоязычных пришельцев оказался единственным (по крайней мере, из относительно крупных) христианским. Их история во многом была связана с каганатами типа Хазарского. Вообще же все народы тюркских корней, населявшие и населяющие поныне пространства от Синьцзяна до Каспия (казахи, киргизы, узбеки, туркмены), бассейн Волги (татары, башкиры), территории к западу от Каспия (азербайджанцы) и, наконец,



Памятник основателю Первого Булгарского царства хану Аспаруху в городе Добрич на северо-востоке Болгарии.

Малую Азию (турки) оказались приверженцами ислама, и их роль в мировых процессах комментарию, по всей вероятности, не требует\*.

### Апогей тысячелетия Востока: империя Чингизидов

По всей видимости, из всех проблем, сопряженных с историей Евразии первой половины 2-го тысячелетия, история монгольских завоеваний XIII в. — одна из самых известных для многих, в особенности для российских читателей, причем даже не особенно интересующихся историей. О монголах времени Чингисхана, о трагическом «трехсотлетнем»\*\* татаро-монгольском иге написано бесчис-

\* Подробнее см.: Черных Е.Н. Кочевой мир Евразии: тысячелетие номадов Востока // Природа. 2015. №4. С.44–57.

\*\* Реальное иго было короче — 240 лет, т.е. с 1240 по 1480 г.

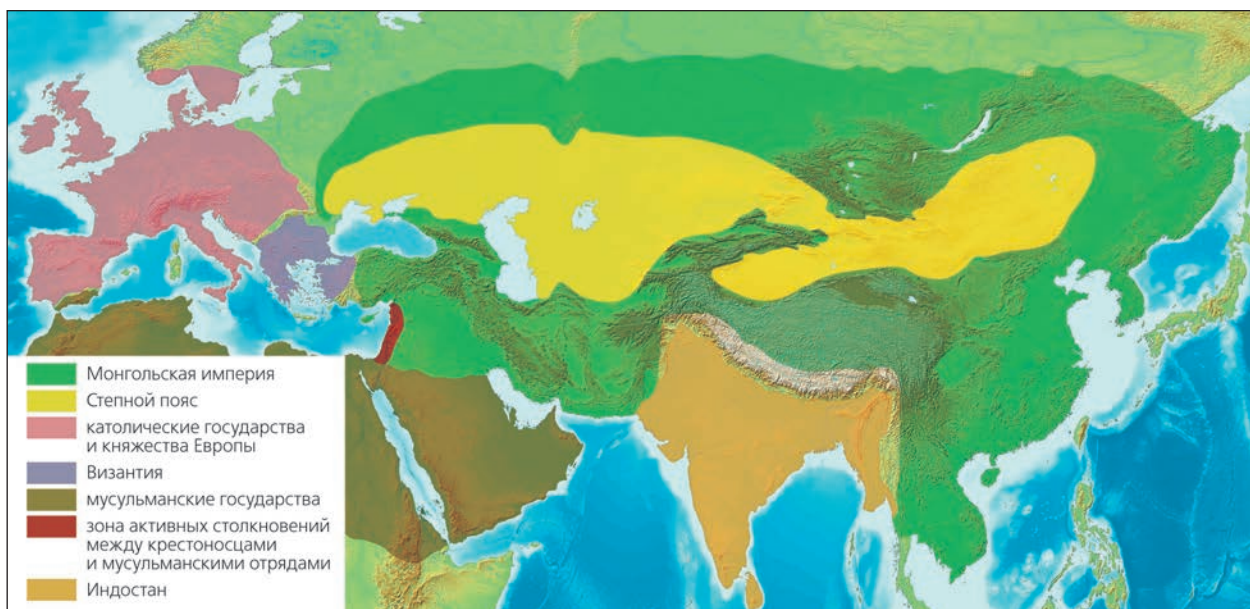
ленное количество не только статей, но и книг. Поэтому здесь мы обратимся, притом весьма сжато, лишь к важнейшим моментам этой истории.

В центре всей этой удивительной эпопеи стоит, разумеется, Чингисхан. В истории его жизни ключевым был год Барса — или же 1206 г. по нашему счету. Тогда на курултае вожди всех монгольских племен и кланов, воздвигнув *девятибунчужное белое знамя*, провозгласили его Великим кааном — т.е. Чингисханом. *Возраст его к этому времени перевалил за сорок, и он оказался преисполненным глубокой мудрости в деле управления...* Но первое его повеление оказалось сразу же направленным на войну: один из предводителей его туменов должен был немедленно *выступить в поход для преследования Найманского Кучулукхана*. Решение это оказалось по сути знаковым: отдохнуть от войн в Чингисовом мире считалось если не зазорным, то предосудительным.

Чингисхан не силен в географии, но главную задачу формулирует четко. Например, лет за пять до своей кончины он отправил *Субеетай-Баатура в поход на север, повелевая дойти до одиннадцати стран и народов — Канлин, Кибчаут, Бачжигит, Оросут, Мачжарат, Асут, Сасут, Сержесут, Кешимир, Болар, Рарал (Лалат), перейти через многоводные реки Идил и Аях, а также дойти и до самого города Кивамен-кермен* [4]. Но что это? И где эти места? Однако Субеетай-Баатура это не пугает, и его тумены устремляются вперед. И самое, пожалуй, любопытное, что все эти места воители непременно найдут, какими-то овладеют еще при жизни Великого каана, а остальными — уже после его кончины.

В 1279 г. пало царство *Южное Сун* — последнее из китайских государств. Правда, еще в 1271 г. была объявлена династия *Юань* во главе уже с монгольскими властителями. Таким предстал апогей Монгольской империи Чингизидов. Ее пространственный охват был равен приблизительно 27–30 млн км<sup>2</sup>. Неопределенность в этих цифрах объясняется размытостью северных границ в таежных зонах Евразии. И весь этот рывок потребовал немногим более семи десятков лет. Может быть, наиболее любопытным на карте социальных формирований *тысячелетия Востока* можно считать тот факт, что Монгольская империя своим западным флангом буквально «упиралась» в христианский мир, прежде всего в мир православный, византийский. Гораздо более выгодную позицию занимал, наверное, мир католический, прикрытый с востока византийским. Видимо, тогда наступательные силы монголов были уже на исходе, и потому западная граница фактически не вышла за пределы контура Степного пояса — их вечного и неизменного домена. С падением династии Сун и началом монгольской Юань на всем пространстве империи обозначилось некое затишье: ослабели ряды бесконечных до тех пор битв, однако — лишь ослабели.





Основные социальные формирования позднего этапа эпохи железа — тысячелетия Востока.

## Запад и Восток Евразии: девятьсот лет спустя

Примерно девятью столетиями ранее, после появления с Востока гуннов, качнувшийся маятник колебания обозначил новый тур кровавых схваток коронных миров континента — Востока и Запада. Тогда никто и почти ничего о противнике не ведал. Пожалуй, своеобразным эпитафием грядущего прозвучало краткое Чингисово повеление одолеть *одинадцать стран и народов*, неведомо где расположенных. Покрытые плотным гигантским монгольским ковром, культуры Востока казались в те времена словно застывшими в полном подчинении у монгольских ханов. Запад же континента был буквально переполнен стенаниями и проклятиями в адрес неизвестно откуда возникших в их краях невиданных доселе чудищ. ... *Люд сатанинский проклятый, а именно бесчисленные полчища тартар, внезапно появился из местности своей, окруженной горами; и, пробившись сквозь монолитность недвижных камней, выйдя наподобие демонов, освобожденных из Тартара* <...> *словно саранча, кишели они, покрывая поверхность земли.* <...> *Чудовищами надлежит называть их, а не людьми, ибо они жадно пьют кровь, разрывают на части мясо собачье и человеческое и пожирают его.* Так звучали в 1237 г. слова знаменитого английского хрониста Матфея Парижского в его «Великой хронике» [9], причем, надо полагать, сам историк этих *тартар* не видел, но об их злодеяниях был наслышан.

У персидских же авторов-сарацин бесчинствуют не запредельные чудища, но реальные люди. Примерно так они выглядят у известного исламского историка Ибн аль-Асира: *Может быть, род*

*людской не увидит ничего подобного этому событию до преставления света и исчезновения мира... <...> Эти же, татары, ни над кем не сжалились, а избивали женщин, мужчин, младенцев, распарывали утробы беременных и умерщвляли зародыши. ...Мы принадлежим Аллаху и возвратимся к нему; нет мощи и нет силы, как только у Аллаха Всевышнего и Великого* [10]. Правда, оценки страдальцев довольно скоро могут принять диаметрально противоположный настрой, если общая ситуация в их глазах резко меняется. Проходит всего лет 20–25, и картинка в мире ислама кажется уже совсем иной: *Они — победоносное племя Аллаха, захватывающее все и всех на земле. Их ожидала победа везде, куда бы они ни направлялись.* <...> *В бою ни одна армия не могла устоять перед ними, их стрелы не знали преград и точно попадали в цель.* <...> *В сражениях с богатырями они всегда одерживали победу.* <...> *Они прошли землю вдоль и поперек и завоевали все страны, на востоке и западе.* <...> *И не осталось во вселенной местности или неприступной крепости, в которых они не побывали. Аллах дал им возможность одержать верх над всеми цветущими странами и известными племенами.* Это оценка Джамала ал-Карши — другого персидского ученого. Правда, он был весьма приближен к престолу властителей Чагатайского улуса, и без таких славословий к престолу его бы не допустили [11].

Кажется вероятным, что перечисление всех этих проклятий и стонов смысла не имеет: они бесконечны, а их вариации отражают лишь степень экспрессии оценок у того или иного автора. Понятно, что в XIII в. Запад проигрывает отвратительным *восточным чудищам*, и его реакция кажется потому вполне естественной.

## Запад: стальные пути идеологий

Постараемся объяснить сложившуюся предельно тяжкую ситуацию, отрешившись хотя бы на время от потоков крови и распоротых животов беременных женщин. Возможно, что тогда нам удастся быть как-то ближе к глубинной сути проблемы, ведь в жестокой схватке сошлись два гигантских, но весьма несходных между собой мира. Начнем с западного.

На Западе материка у большинства важнейших культур-лидеров к этому проклятому столетию полностью господствовали каноны христианства и ислама, считающиеся по сути родственными и к тому же авраамическими клонами исходного для них иудаизма. Оба клона принадлежат религиям монотеистическим. Но коварный вопрос неизбежен: возможно ли указать те учения, приверженцы которых обрелись бы в такой ненависти друг к другу?! Вот, скажем, римский папа Урбан II еще в 1095 г. призывал франков истреблять мусульман — *этот мятежный, неустроенный сердцем и неверный Богу духом своим народ*. И в последующие полтора столетия не появилось у католического мира более злобного и омерзительного врага, нежели ислам с его приверженцами и войнами-сарацинами. Свидетельствами этому служили, например, яростные битвы за Иерусалим вместе с чередой либо удачных, либо безуспешных крестовых походов...

Но вот в 1237 г. внезапно к королю франков прибыли официальные послы от сарацин, сообщающие, что *с северных гор устремилось некое племя человеческое, чудовищное и бесчеловечное, и заняло обширные и плодородные земли Востока... и с грозными посольствами разослало устрашающие послания*. Однако появление сарацинских послов породило у католической элиты весьма приятное удивление: прекрасно, если ненавистный враг просит у тебя помощи. Случайно присутствовавший тогда на встрече епископ Винчестерский заметил: *Предоставим собакам этим грызться между собой и полностью уничтожить друг друга. Когда же мы пойдем на оставшихся в живых врагов христовых, то уничтожим их и сметем с лица земли. Да подчинится весь мир единой католической церкви, и да будет един пастырь и едино стадо* [9]. Христиане вообще не скрывали радости, когда слышали о потерях мусульман в битвах с монголами. Армянский историк Киракос Гандзакецци сообщил, что *Багдад был построен 515 лет назад в 745 году... измаильтянином Джафаром, и все это время был в государстве ненасытной пиявкой, высасывающей кровь всей вселенной. Нынче же [монголы захватили город в 1258 г. — Е.Ч.] он должен был воздать за пролитую кровь и за содеянное зло... Так пресекалось грозное и буйное царство мусульманское, просуществовавшее 647 лет* [12].

В чем-то даже более поразительной казалась звенящая ненависть между двумя совсем уж близкими ветвями христианства — католичеством и православием. В 1054 г. патриарх предал анафеме и изгнал из Константинополя папских легатов. С этого года и ведется отсчет раскола церквей, хотя, по сути, он был замечен много раньше. В 1203 г. во время четвертого Крестового похода католическое воинство «неожиданно» направилось не против мусульман, а осадило Константинополь, столицу православной Византии. Годом позже город взяли и разграбили дочиства. Незамедлительно на руинах Византии провозгласили Латинскую империю во главе с Болдуином I Фландрским. Правда, еще через год высокое крестовое и закованное в броню победное воинство потерпело унижительное поражение от тюркских легко вооруженных всадников-куманов — наемников болгарского царя Калояна, которых крестоносцы приняли всего-навсего за *ватагу мальчишек*. *Ватага* эта полонила даже самого короля Болдуина\*.

## Восток: идеологическая толерантность

На фоне «стальных» и бескомпромиссных идеологических путей евразийского Запада восточная половина континента отличалась демократической расслабленностью. Вот три ее основных идеологических учения — конфуцианство, даосизм и буддизм. Опять же на фоне западных идеологий — христианства и ислама — их довольно трудно считать религиями. Это скорее нравственно-философские системы, в которых практически отсутствуют элементы творимых божествами чудес, способных и породить мир, и преобразовать его. Но для проблематики нашей статьи главное не это. Каждое из таких учений кажется абсолютно толерантным. И вряд ли возможно представить, чтобы, предположим, приверженцы конфуцианства призывали истреблять поклонников даосизма и наоборот, а служители буддийских храмов с ненавистью гнали последователей тенгрианства — ведущей религии у степных скотоводов Востока.

Тенгрианство (название восходит к признанию неба — Тенгри — высшим владыкой) для нашей тематики представляет особый интерес. Эта система столь же толерантна, как и иные нравственно-философские учения Востока. Именно она не только не воспрепятствовала наведению первых связующих линий между обеими половинами материка, но и позволила сделать это. И в изречениях как будто принадлежащей Чингисхану легендарной

\* История неприятия и ненависти между католичеством и православием продолжается и поныне. Только в 2016 г., после по сути тысячелетнего (!) перерыва, папе и патриарху удалось провести краткую встречу. И где?! В международном аэропорту Кубы!

Великой Ясы имеются рекомендации уважения любовью религии. По крайней мере, так передает эти мысли знаменитый персидский историк XIII в. Джувейни: *Поелику Чингисхан не повиновался никакой вере и не следовал никакому исповеданию, то уклонялся он от изуверства и от предпочтения одной религии другой, и от превозношения одних над другими. <...> Дети и внуки его, по несколькоку человек, выбрали себе одну из вер по своему влечению: одни... ислам, другие пошли за христианской общиной, некоторые избрали почитание идолов... Хоть и принимают они разные веры, но от изуверства удаляются, и не уклоняются от Чингисхановой ясы, что велит все толки за один считать и различия меж ними не делать» [13].*

Демократизм нравственно-философских систем Востока отнюдь не уменьшает ни числа убитых, включая зверства, ни фактического геноцида (вспомните: Чингисов клан против татар). Однако все это не свершается под стягами конфуцианства или буддизма, и причины совсем не в религиозной ереси, как на Западе, но в сферах социально-бытовой или даже генетической. И наконец, о различиях чисто ритуальных, но приоткрывающих завесу над идеологическими канонами степных народов Запада и Востока. Западные культуры хоронят своих покойников всегда в могильных ямах, сопровождая их максимально возможным для каждой персоны богатством. Восток — и гунны, и тюрки (до перехода в ислам), и монголы расстаются со своими усопшими абсолютно иначе. Но тема это особая и непростая...

## Первые делегации с Запада на Восток

Тем не менее даже у резко противящихся веротерпимости христианских первосвященников вызрела мысль о необходимости встреч с восточными чудищами. Начало этому было выражено в булле папы Иннокентия IV, обнародованной в марте 1245 г., где он постарался смягчить или даже отказать от тех жутких оценок пришельцев, заполнявших хроники и послания христианских служителей высшего ранга: *Не только люди, но также и неразумные твари и даже земные элементы мироздания соединены и связаны друг с другом... По примеру небесного Царя миротворца мы желаем, чтобы все жили мирно и в страхе Божьем, а потому горячо просим, умоляем и призываем вас совсем отказаться от подобных вторжений, и прежде всего от преследования христиан, и искупить вину подобающим покаянием [14].*

Для принятия подобающего покаяния были снаряжены два посольства. Первому, возглавляемому францисканским монахом Плано Карпини, удалось добраться до ставки Великого Гуюк-хана

(прибавим только, что главе делегации тогда было уже за 60, и успех такого многотысячекилометрового путешествия в сущую неизвестность поражает). Ответ каана папе оказался весьма жестким: *Силою Вечного Неба, мы Далай-хан всего великого народа — наш приказ. Это приказ, посланный великому папе, чтобы он его знал и понял... Силою Бога все земли, начиная от тех, где восходит солнце, и кончая теми, где заходит, пожалованы нам... Ныне вы должны сказать чистосердечно: «мы станем вашими подданными, мы отдадим вам все свое имущество»... И если вы не последуете приказу Бога и воспротивитесь нашим приказам, то вы станете нашими врагами [14].* Впрочем, странно было бы, если бы ответ оказался иным. И тем не менее, это путешествие следует считать успешным. Плано Карпини впервые в реальных красках постарался представить Западу тех совсем не фантастических людей, с которыми приходилось сталкиваться в тяжелых сражениях. Рамки ойкумены для людей Запада начали расширяться.

По повелению французского короля Людовика IX к монголам отправился фламандский монах-францисканец Гильом де Рубрук. В 1253 г. он вместе со спутниками попал в Золотую Орду, а затем уже зимой достиг Каракорума. Властитель монголов хан Менгу оказался достаточно приветливым и никаких препятствий посланцам Запада не чинил. Столичный город Каракорум удивил путешественников своими жалкими размерами. Однако в нем *находятся двенадцать кумирен различных народов, две мечети, в которых провозглашают закон Магомета, и одна христианская церковь на краю города.* Вообще же Рубрука, равно как и других путешественников, в монгольских ставках изумляла поразительная веротерпимость степных завоевателей [15]. Такого «надругательства» над истинной верой в католическом мире, конечно же, невозможно было даже вообразить. На фоне этой веротерпимости дикое впечатление производила неистовая, буквально бешеная вражда между представителями двух соперничающих между собой главных религий Запада. В 1255 г. де Рубрук вернулся в родные пенаты и отправил послание королю, где и описал все свои впечатления.

Гораздо более популярной для позднейших читателей предстает фигура венецианца Марко Поло. Около 1260 г. братья Поло — Николо и Маффео — отправились на восток, добрались до ставки верховного хана Хубилая, где и служили. В 1270 г. они вернулись в Венецию и уже на следующий год замыслили новое путешествие к маньячим своей экзотикой краям, но уже с Марко — сыном Николо. Однако об этой удивительной персоне и, главное, о его знаменитой книге *Il milione* мы поговорим подробнее в следующей статье. ■

**Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-06-00037).**

## Литература/References

1. *Геродот*. История в девяти книгах. Пер. и прим. Г.А.Стратановского. Л., 1972. [*Herodotus*. A history in nine books. Leningrad, 1972. (In Russ.)]
2. *Сьма Цянь*. Исторические записки (Ши Цзи). Пер. с кит. Р.В.Вяткина. III. М., 1984. [*Sima Qian*. Historical records (Shi-ji). III. Moscow, 1984. (In Russ.)]
3. *Шахермайр Ф.* Александр Македонский. М., 1984. [*Sbabermayr F.* Alexander of Macedon. Moscow, 1984. (In Russ.)]
4. Сокровенное сказание монголов (Монгольский обыденный сборник). Пер. С.А.Козина. <http://altaica.ru/SECRET/tovchoo.php> [The Secret History of Mongols. [http://altaica.ru/SECRET/e\\_tovchoo.php](http://altaica.ru/SECRET/e_tovchoo.php). (In Russ.)]
5. *Арриан* Поход Александра. Пер. М.Е.Сергеенко. М.; Л., 1962. [*Arrian* Alexander's campaign. Moscow; Leningrad, 1962. (In Russ.)]
6. *Марцеллин Аммиан*. Римская история. Пер. с лат. Ю.А.Кулаковского, А.И.Сонни. М., 2005. [*Ammian Marcellin*. Roman History. Moscow, 2005 (In Russ.)]
7. *Иордан*. О происхождении и деяниях гетов. М., 2001. [*Jordan*. The origin and deeds of the goths. (In Russ.)]
8. *Полосьмак Н.В., Богданов Е.С., Цэвээндорж Д.* Двадцатый ноин-улинский курган. Новосибирск, 2011. [*Polos'mak N.V., Bogdanov E.S., Tseveendorj D.* 2011 Noin-Ula mound 20. Novosibirsk, 2011. (In Russ.)]
9. *Матфей*. Парижский Великая хроника. [http://www.vostlit.info/Texts/rus/Matthew\\_Par/frametext1.htm](http://www.vostlit.info/Texts/rus/Matthew_Par/frametext1.htm). [*Matthew*. Paris The Greater Chronicle. [http://www.vostlit.info/Texts/rus/Matthew\\_Par/frametext1.htm](http://www.vostlit.info/Texts/rus/Matthew_Par/frametext1.htm). (In Russ.)]
10. *Ибн ал-Асир*. Ал-Камил фи-т-тарих (Полный свод истории). Пер. с арабск. П.Г.Булгакова. Ташкент, Цюрих, 2006. [*Ibn al-Assir*. Al-Kamil fi-t-tarih (A complete set of history). Tashkent, Zurich, 2006. (In Russ.)]
11. *ал-Карши Джамал*. Ал-Мулхакат би-с-сурах. История Казахстана в персидских источниках. I. Алматы, 2005. [*al-Qarshi Jamal*. Al-Mulhakat bi-s-surah. History of Kazakhstan from Persian sources. I. Almaty, 2005. (In Russ.)]
12. *Киракос Гандзакец*. Краткая история периода, прошедшего со времени святого Григора до последних дней, изложенная Вардапетом Киракосом в прославленной обители Гетик. <http://www.vostlit.info/Texts/rus8/Gandzakeci/>. [*Kirakos Gandzaketsi*. A brief history of the period that has elapsed since the time of St. Gregory until the last days, stated by Vardapet Kirakos in the glorified monastery of Gethik. <http://www.vostlit.info/Texts/rus8/Gandzakeci/>. (In Russ.)]
13. *Джувейни*. Чингисхан. История завоевателя мира, записанная Ала ад-Дином Ата-Меликом Джувейни. Пер. с англ. Е.Е.Харитоновой. М., 2004. [*Juvayni*. Genghis Khan. The history of the conqueror of the world, recorded by Ala ad-Din Ata-Melik Juvayni. Moscow, 2004. (In Russ.)]
14. *Юрченко А.Г.* Историческая география политического мифа. Образ Чингис-хана в мировой литературе XIII–XV вв. СПб., 2006. [*Yurchenko A.G.* Historical geography of political myth. Genghis Khan portrait in world literature of the 13th–15th centuries. St. Petersburg, 2006. (In Russ.)]
15. *де Рубрук Гильом*. Путешествие в восточные страны. История монголов. М., 2005. [*De Rubruck Guillaume*. Journey to the Eastern countries. History of the Mongols. Moscow, 2005. (In Russ.)]

## **Homo Cultures: the Nodal Questions of the Million'years History The Iron Age and the Steppe Belt Polygon**

E.N.Chernykh  
Institute of Archaeology, RAS (Moscow, Russia)

The beginning of the Iron Age in Eurasia coincides with the beginning of the first millennium BC. The Iron Age marked not only transition of the Eurasian cultures to the new technological stage, but also changes in the nature of the interconnections on the giant continental spaces. One of the most remarkable phenomena was reflected in the distinct manifestation of the pendulum fluctuations of the main cultural influences from the West to the East and from the East to the West. Each of these fluctuations covered roughly one millennium. The earliest manifestation of such fluctuations was the West Millennium that was associated with the giant Scythian world. A special role in such rapid thousand-kilometer movements was played by the nomadic horse/horse riding cultures dominated in the Eurasian Steppe Belt. In the beginning of the first millennium AD the swing of the pendulum has changed the general direction of influences, and since that time until the New Time epoch the East Millennium has reigned. This Millennium was marked by three main waves of military migrations and invasions: the Huns, the Turks, and the Mongols. In this case the leading role in the rapid movement from East to West was played by cavalry detachments of mobile nomadic cultures. In addition to the clashes of West-East cultures, complex interactions of the cultures of northern and southern domains were also indispensable. These resulted in a very complex cross-shaped interlacing of interactions between mobile and sedentary cultures or between the North and the South.

**Keywords:** Iron Age, Eurasian East–West, pendulum cultural fluctuations, the West Millennium, the East Millennium.

# Технология получения рекомбинантных ферментов: законы жанра

Интервью с доктором химических наук А.П.Синицыным<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова (Москва, Россия)

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН (Москва, Россия)

Специалисты Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук и химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова на протяжении ряда лет разрабатывают технологии получения ферментов, предназначенных для эффективного расщепления природных полимеров в составе растительного сырья. В 2019 г. завершается трехлетний цикл исследований, связанных с так называемыми кормовыми ферментами, без которых не может развиваться промышленное животноводство. О результатах проекта редактору журнала «Природа» рассказал руководитель исследовательского коллектива доктор химических наук Аркадий Пантелеймонович Синицын.

**Ключевые слова:** кормовые ферменты, эндополимеразы, некрахмальные полисахариды, антипитательные факторы, генно-модифицированные микроорганизмы-продуценты, белковые ингибиторы ферментов.

**Аркадий Пантелеймонович, учитывая значительный опыт вашего исследовательского коллектива, предположу, что темой кормовых ферментных биопрепаратов вы уже занимались прежде.**

Около десяти лет назад лаборатория биотехнологии ферментов ФИЦ Биотехнологии РАН и лаборатория физико-химической трансформации полимеров химического факультета МГУ провели работу с комплексом целлюлолитических ферментов, изначально предназначенных для биоконверсии растительного целлюлозосодержащего сырья (например, в производстве биоэтанола), а затем нашедших применение в животноводстве. Мы обнаружили чрезвычайно эффективный штамм микроскопических грибов рода *Penicillium*, способный секретировать высокоактивные целлюлолитические ферменты, и методами классического мутагенеза сумели существенно повысить его продуктивность. Далее на базе этого штамма с помощью методов геной инженерии мы создали систему экспрессии генов, ответственных за выработку различных ферментов (преимущественно карбогидраз, способных к деструкции полисахаридов), и получили устойчивые продуценты этих ферментов.

Надо сказать, что большинство зарубежных компаний используют в тех же целях штаммы грибов родов *Trichoderma* и *Aspergillus*, поэтому с точки зрения научного поиска, да и в плане патентования, интереснее было исследовать новый объ-



А.П.Синицын.

Фото Сергея Теплякова

ект. На наш выбор повлияло и то, что целлюлолитические ферменты, продуцируемые *Penicillium*, в биоконверсии целлюлозы активнее, чем *Trichoderma*. В дальнейшем, в том числе реализуя проект 2016–2018 гг., поддержанный Министерством образования и науки РФ, мы применяли штамм пеницилла. Но в зависимости от вида и требуемой глубины переработки растительного сырья, а также специфики поставленной задачи каждый раз проводим новые изыскания.

**Вы упомянули о том, что ферменты, продуцируемые *Penicillium*, нашли применение в разных биотехнологиях. Какие задачи решают с помощью кормовых ферментных добавок и в чем специфика катализируемых ими реакций?**

В составе комбикормов сельскохозяйственных животных, в том числе птиц, преобладает зерно пшеницы, ячменя, овса, ржи, содержащее некрахмальные полисахариды — целлюлозу,  $\beta$ -глюканы, ксиланы. Эти соединения входят в состав растительной клеточной стенки и препятствуют проникновению пищеварительных ферментов птицы в клетку, где находятся питательные вещества — крахмал и белок. Поэтому в корм добавляют специальные ферменты — ксиланазу, целлюлазу,  $\beta$ -глюканиду — разрушающие трудноперевариваемые компоненты зерна.

Комбикорма имеют довольно много антипитательных факторов\*. Один из наиболее опасных — высокая вязкость частично растворимых в воде ксиланов (ими особенно богаты пшеница и рожь) и  $\beta$ -глюканов (содержатся в зерне овса и ячменя). Курица, например, пьет мало, и при поглощении ею корма, обогащенного некрахмальными полисахаридами, возникает повышенная вязкость химуса\*\*. Как следствие, у птицы снижается интенсивность пищеварения, повышается секреция слизистой оболочки, меняется микрофлора кишечника и т.д. В итоге увеличивается так называемая конверсия питательных веществ, т.е. отношение количества затраченной кормовой смеси к единице выращенной продукции (биомассы птицы). Считается, что хороший показатель — 1.4 кг корма на получение 1 кг курицы. Если же конверсия достигла двух единиц — ситуация тревожная.

Используемые в России кормовые ферментные препараты производятся преимущественно за рубежом, а потребность в них отечественного животноводческого, в частности птицеводческого, сектора быстро растет, и потому создание аналогичных российских продуктов становится все более актуальным.

Целлюлазы разрушают и целлюлозу, и  $\beta$ -глюкан, ксиланазы — ксилан, снижая тем самым вязкость содержимого кишечника животного. Задача ферментов кормовых (в отличие от используемых для биоконверсии растительного сырья) сводится к тому, чтобы разорвать молекулы полисахаридов только в отдельных участках. Нет необходимости добиваться полного гидролиза (разложения) ор-

ганического вещества до моносахаридов, потому что, даже если длина молекулы сокращается всего лишь вдвое, вязкость химуса снижается существенно. Таким образом, мы должны были «заставить» пеницилл вырабатывать ферментный комплекс эндополимераз, способных разрушать внутренние гликозидные связи и тем самым «размыкать» полисахаридные цепи, тогда как при глубокой переработке растительного сырья того же состава наиболее востребованы экзополимеразы, отщепляющие моно- и дисахариды от концов полисахаридных молекул. Проблема заключалась в создании на основе пеницилла новых продуцентов кормовых ферментов.

Собственно, производство ферментных препаратов состоит в следующем. Микроорганизм культивируют в ферментере на питательных средах, состоящих из источников углерода, азота, фосфора и других компонентов. Через определенное время извлекают культуральную жидкость, которая содержит выделенные микроорганизмом внеклеточные ферменты. Ее очищают от микробных клеток и остатков питательной среды, концентрируют и высушивают (или гранулируют).

Мы провели биохимический и хроматографический анализы ряда традиционных коммерческих кормовых препаратов, полученных с использованием в качестве продуцентов грибов рода *Trichoderma*, и увидели, что их ферментный комплекс на 50–60% состоит из экзополимераз (в частности, из целлобиогидролаз — важнейших ферментов для глубокой конверсии растительного сырья) и лишь на 10–12% — из эндополимераз. Иными словами, с точки зрения повышения качества кормов в проверенных образцах преобладает балласт. Поняв это, мы определили свою первую задачу и начали работать над созданием кормового ферментного препарата нового поколения.

Требование номер один к препарату нового поколения: он должен быть максимально обогащен кормовыми ферментами, т.е. эндополимеразы. И желательно, чтобы эндополимеразы, собранные в биопрепарат, обладали максимальной молекулярной активностью\*\*\* среди подобных веществ.

Я упомянул, что в производстве кормовых ферментов в качестве продуцента традиционно используется триходерма. В нашей лаборатории есть высокопродуктивный промышленный штамм этого микроорганизма, с которым мы много работали, занимались мутагенезом, повышали продуктивность, изучали состав и свойства внеклеточных белков, выделяемых этим грибом. Но системе экспрессии генов, посредством которой можно манипулировать составом и свойствами продуцируемых ферментов, мы создали для спе-

\* Антипитательные факторы — особенности кормов, снижающие их достоинства, что необходимо учитывать при составлении кормовых рационов. — *Примеч. ред.*

\*\* Химус (от греч. χυμός — сок) — жидкое или полужидкое содержимое желудка или кишечника, состоящее из частично переваренной пищи, желудочного и кишечного соков, секретов желез, желчи, слущенных эпителиальных клеток и микроорганизмов. — *Примеч. ред.*

\*\*\* Молекулярная активность фермента — количество субстрата (в молях), подвергающегося превращению под действием 1 М фермента в единицу времени. — *Примеч. ред.*

циально подобранного штамма пеницилла. И научились проводить клонирование генов, ответственных за синтез разных ферментов (гомологичное в случае использования генов микроорганизма-хозяина и гетерологичное, если используются гены других микроорганизмов).

Мы создали векторы (это может быть плазида, или линейная молекула ДНК) для передачи генетического материала в экспрессионный штамм пеницилла. В таких векторах гены, которые кодируют синтез интересовавших нас ферментов, были «подставлены» под эффективный промотор (участок молекулы ДНК, отвечающий за экспрессию гена). В нашей работе для синтеза разных рекомбинантных ферментов был выбран один мощный, эффективный (индуцибельный) промотор микроорганизма-хозяина, отвечающий за экспрессию гена целлюлогидролазы (экзодеполимеразы). Этот промотор мы выбрали, следуя той логике, что целлюлогидролаза — самый обильный (мажорный) фермент, продуцируемый такими микроорганизмами-целлюлолитами, как пеницилл и триходерма которые в природе живут на растительном опаде. Их физиология устроена одинаково, их главная задача — глубокое разрушение растительного сырья. Вот почему промотор целлюлогидролазы настолько силен, и целесообразно было в генно-инженерной конструкции «отключать» ген, кодирующий ее синтез, заменяя его на гены кормовых ферментов — эндоглюканазы, ксиланазы и т.д.

С помощью методов генной инженерии мы получили серию продуцентов (все — на основе пеницилла), растущих на одной и той же питательной среде, в очень близких условиях, что упростило процесс ферментации. А, главное, избавились от балластных с точки зрения кормового применения ферментов, заменили их на целевые и, более того, получили возможность выбирать эндополимеразы (эндоглюканазы, ксиланазы и др.) с более высокой молекулярной активностью, повышенной стабильностью и прочими востребованными свойствами. Так мы осуществили гомологичную экспрессию гена эндоглюканазы пеницилла, подставив его под промотор целлюлогидролазы, и получили в ферментном препарате «Агроцелл Плюс» около 70% нужного нам фермента (препарат первого поколения «Агроцелл» имел в составе лишь 6–7% эндоглюканазы).

### **Применив методы генной инженерии, вы синтезировали кормовой ферментный препарат нового поколения?**

Да, «Агроцелл Плюс» уже начали производить на предприятии ООО «Агрофермент» в Тамбовской обл. (участие коммерческого партнера было условием проекта Министерства образования и науки). Это предприятие изначально использует биотехнологии, созданные нашим исследовательским коллективом.

Для того чтобы совершенствовать продукт, полученный в результате предложенной нами биотехнологии, нужно хорошо знать особенности присутствующих на рынке кормовых ферментных препаратов, и мы их внимательно изучаем. Кстати, анализ их состава с помощью методов электрофореза и хроматографии показал, что ряд импортных препаратов создан на основе генно-модифицированных штаммов-продуцентов (триходермы, аспергиллов, пенициллов), которые вырабатывают всего один фермент или немногим более.

У большинства кормовых ферментных препаратов есть важный недостаток, который мы сумели исправить при создании препаратов нового поколения. Известно, что в пшенице и ржи содержатся белковые ингибиторы ксиланазы, в других злаках и бобовых — ингибиторы протеаз, амилаз, пектиназ и иных ферментов. На этом построена система природной защиты злаковых и бобовых культур от фитопатогенов, синтезирующих гидролитические ферменты: растения «отвечают» микроорганизмам, стремящимся с помощью гидролаз «разрушить» их клеточную стенку, выделяя вещества, которые тормозят действие ферментов. Но белковые ингибиторы термолабильны, т.е. разрушаются при нагревании, что хорошо иллюстрирует простой эксперимент. Если экстрагировать из зерна ржи или пшеницы водорастворимые ксиланы, обладающие высокой вязкостью, а затем добавить в полученный раствор ксиланазы, его вязкость снизится, но не радикально, поскольку извлечены в раствор также и белковые ингибиторы ксиланазы. Зато губительное для них кипячение раствора резко усилит эффект от повторного внесения ферментов: вязкость упадет драматически.

Анализ присутствующих на отечественном рынке кормовых препаратов с ксиланазной активностью показал: большинство из них ингибируются белковыми ингибиторами злаков, и добиваться повышения качества комбикорма можно только увеличением дозы препарата в его составе.

### **А нельзя ли попытаться изменить свойства ксиланазы, сделав ее неингибируемой?**

Конечно, и для этого есть два пути: поискать в природе микроорганизмы, которые синтезируют неингибируемые ксиланазы, и использовать для клонирования их гены либо понять механизм взаимодействия гидролитического фермента и его ингибитора и устранить первопричину.

Нам удалось расстроить слаженный природный механизм. Дело в том, что у ксиланазы есть центр связывания с белковым ингибитором. Молекула ингибитора присоединяется к молекуле ксиланазы недалеко от активного центра этого фермента, тем самым препятствуя его сближению с субстратом (полисахаридом ксиланом). Мы решили использовать метод сайт-направленного мутагенеза: в гене традиционной (ингибируемой) ксиланазы поменяли триплеты, кодирующие соответствующие

аминокислоты, на другие комбинации и таким способом убрали центр связывания ксиланазы с белковым ингибитором. Эту работу осуществил ведущий научный сотрудник кафедры химической энзимологии МГУ доктор химических наук Александр Васильевич Гусаков.

**Расскажите, пожалуйста, о технике проведения такой работы.**

Существуют общедоступные базы данных кристаллических структур молекул белков. Если же исследуемый фермент (в данном случае ксиланазы) еще не был изучен, специалист воссоздает его трехмерную структуру методами биоинформатики на основе уже известного строения ферментов из того же семейства белков. На собранной конструкции видно, где находится центр связывания ксиланазы с белковым ингибитором, и нужно придумать, что именно поменять в молекуле фермента для устранения мешающего «звена». Следующий шаг — реализовать свою идею на практике: вернуться к гену, кодирующему синтез фермента, и методом молекулярной биологии провести манипуляции. Далее в систему экспрессии вставляем мутантный ген, получаем его экспрессию и смотрим, исчезло ли ингибирование фермента.

**Сумели ли вы параллельно найти природный процент неингибируемой ксиланазы или поиск оказался неудачным?**

Напротив, мы неожиданно в этом преуспели. Был найден штамм одного из пенициллов, который вырабатывает неингибируемую ксиланазу (ее условно назвали ксиланазой E). И с помощью нашей экспрессионной системы добились высокого уровня биосинтеза этого фермента в пеницилле-продуценте, с которым мы постоянно работаем.

**Чем этот белок отличается от других ксиланаз, почему он неуязвим для ингибиторов?**

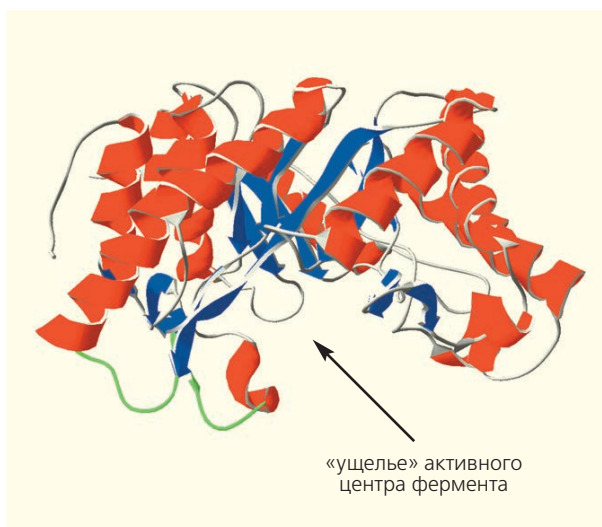
Была обнаружена следующая структурная особенность белковой молекулы: помимо сайта узнавания белкового ингибитора у ее активного центра всегда есть петли, которые, подобно стенкам ущелья, его формируют. И оказалось, что у неингибируемой ксиланазы эти петли-стенки длиннее, они мешают ингибиторам подходить к активному центру фермента и блокировать его. Мы полагаем, что это проявление эволюционных изменений, происходящих в результате «позиционной борьбы» растений и патогенных для них микроорганизмов. Грибы «ответили» синтезом белков, которые неуязвимы для ингибиторов, вырабатываемых злаками.

**Ваш исследовательский коллектив время от времени пополняет международные и отечественные базы данных пространственной структуры белков, ДНК?**

Публикуя сведения о новом гене, мы, согласно международным правилам, обязаны разместить



Схема взаимодействия ингибитора злаков и гидролитического фермента ксиланазы, продуцируемой патогенным микроорганизмом. 1 — ингибитор, 2 — ксиланазы.



Пространственное строение ксиланазы E — природного фермента плесневого гриба рода *Penicillium*. Красным и синим цветом показаны структурные элементы белка — альфа-спирали и бета-листы соответственно. Неокрашенные линии — неструктурированные участки белка (петли). Ксиланазы E не подвержена воздействию ингибиторов, вырабатываемых злаковыми растениями, благодаря удлиненным петлям (выделены зеленым цветом), формирующим «ущелье» активного центра фермента.



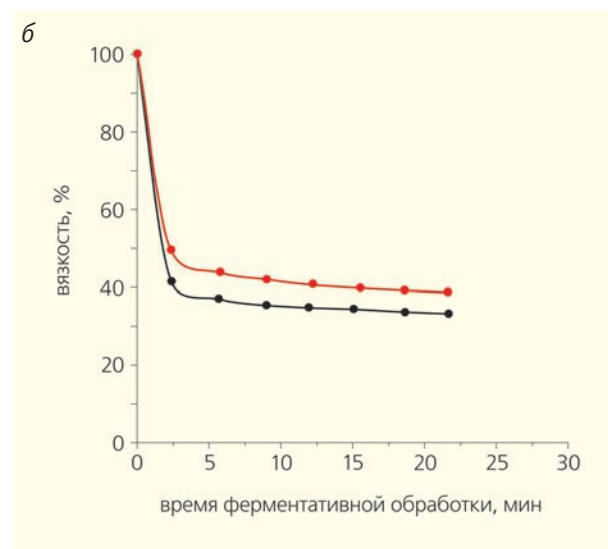
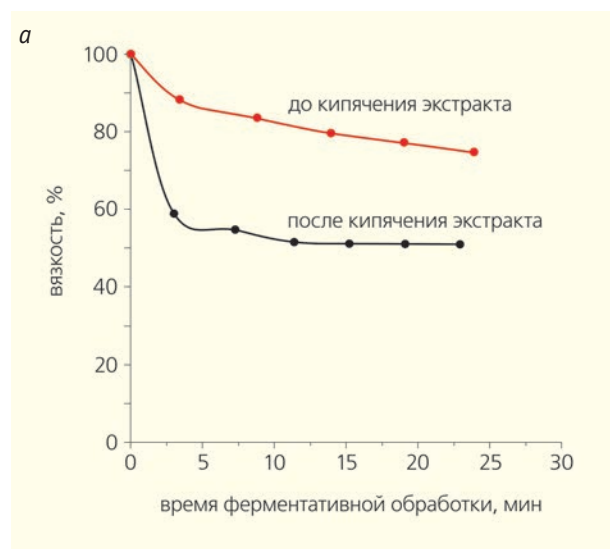
его структуру в открытом банке данных, иначе статью не примут в международный журнал. Существуют базы данных нуклеотидных последовательностей генов, аминокислотных последовательностей и кристаллических структур молекул белков, где специалист может почерпнуть необходимую информацию, как в библиотеке. В биоинформатике выработаны настолько эффективные методы, что при знании структуры белка и гена (ведь геномы многих микроорганизмов прочитаны) и понимании, какую модификацию в них необходимо произвести, часто можно узнать вид микроорганизма, вырабатывающий востребованный фермент. Затем, определив объект, мы обращаемся в коллекцию микроорганизмов, получаем запрошенный штамм, с помощью метода полимеразной цепной реакции извлекаем интересующий нас ген, клонируем его и, используя свою экспрессионную систему, получаем продуцент фермента с искомыми свойствами. Разумеется, для того чтобы добиться желаемого результата, нужно хорошо продумать и сформулировать, что мы хотим получить. Иногда пройденный путь приводит в тупик, и надо начинать все сначала.

Интересно, что в современных научных диссертациях, авторы которых решают вопросы, связанные с таким поиском, во многих случаях нет «мокрого» эксперимента — это необязательная часть исследования. Вся работа осуществляется *in silico*: проводится мутагенез, выполняются поставленные задачи и т.д., а проверяют эффективность решений на практике только в отдельных случаях.

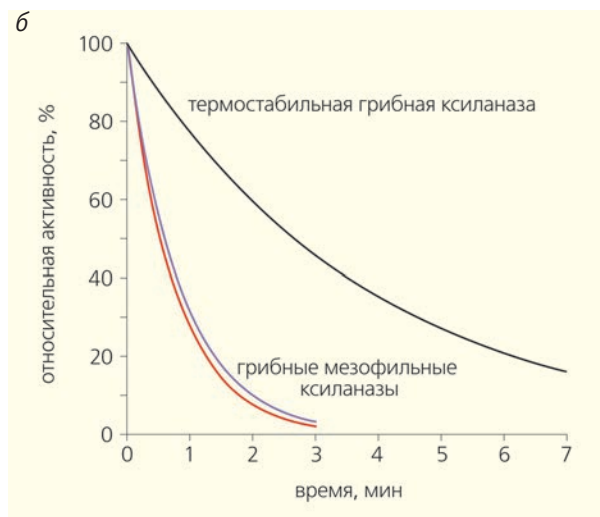
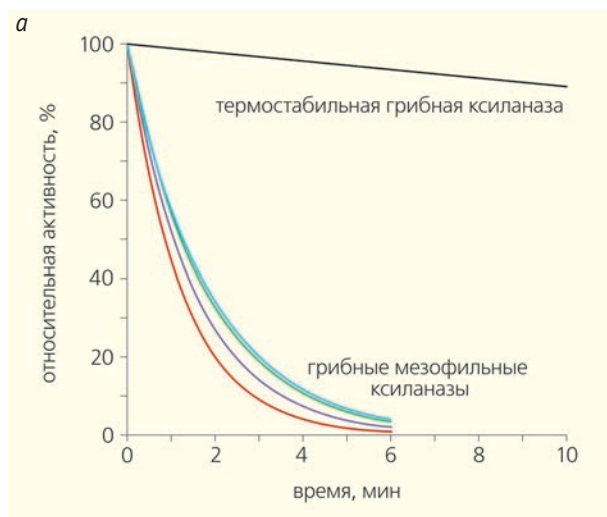
**При создании биопрепаратов нового поколения вы, напротив, ориентировались на эксперимент и шаг за шагом продвигались к цели. Изменение свойств ксиланазы было последним требованием, выполненным вами?**

Мы получили ксиланазу, не ингибируемую белковыми ингибиторами злаков. Но кормовые ферменты должны быть еще и термостабильными — это связано с правилами подготовки комбикормов для их последующего хранения и транспортировки. Зерновая смесь, уже обогащенная биодобавками, подвергается термической обработке, в ходе которой гранулируется, и отчасти происходит ее стерилизация. Оказалось, что ксиланазы, как правило, термолабильны и при таком воздействии погибают. Целлюлазы тоже теряют активность, но в меньшей степени, так как они более термостабильны. Таким образом, на следующем этапе нашей работы нужно было получить ксиланазу, способную выдержать высокие температуры.

По счастью, найденная нами в природе не ингибируемая злаками ксиланаза E одновременно оказалась и наиболее устойчивой к термическому воздействию. Соответственно, используя нашу экспрессионную систему и мощный целлобио-гидролазный промотор, мы создали штамм пеницилла, вырабатывающий ксиланазу E. Примечательно, что ее содержание в ферментном препарате «Агроксил Плюс», полученном с помощью этого продуцента, составило более 30%. Добавлю: препарат нового поколения «Агроксил Плюс» по ряду свойств превзошел импортные аналоги. Но на этом мы точку не поставили.



Сравнительные тесты на ингибирование традиционных и новых кормовых ксиланаз экстрактами ржи, содержащими белковые ингибиторы этих ферментов. Основной показатель — вязкость водных экстрактов зерна до и после кипячения. Результаты представлены в виде уменьшения приведенной вязкости разбавленного экстракта после 20 мин ферментативной реакции: а — традиционный ферментный препарат, ксиланаза ингибируется белковыми ингибиторами ржи; б — ферментативный препарат нового поколения, ксиланаза не ингибируется белковыми ингибиторами ржи.



Скрининг термостабильных ксиланаз: а — температурная инaktivация при 60°C, pH 6.0; б — температурная инaktivация при 70°C, pH 5.0.

Мы «собрали» в одном продуценте два кормовых фермента. Для этого одновременно клонировали гены эндоглюканазы и ксиланазы нового поколения и создали штамм пеницилла, вырабатывающий оба этих белка. На его основе мы получили препарат «Агроксил Премиум», содержащий 15–16% эндоглюканазы и около 50% ксиланазы E. Если подвести итог, то в результате проведенных исследований получен комплексный кормовой ферментный препарат нового поколения, который почти лишен балластных компонентов и отличается повышенной активностью действующих веществ, устойчивых к ингибиторам и термической обработке.

**Есть ли необходимость для дальнейшего совершенствования этого препарата?**

Да, существуют нерешенные задачи, которыми следует заниматься. Во-первых, все ферменты проявляют максимальную активность в оптимальных для них температурных и кислотно-щелочных условиях. Для целлюлазы и ксиланаз температурный оптимум составляет 50°C, pH — 5, между тем в желудке и кишечнике птицы температура не превышает 38–40°C, а pH равен 3 и 6–7 соответственно. Поэтому, чтобы добиться наилучшего усваивания корма животными, мы должны изменить свойства биодобавок или искать ферменты, эффективные в заданных условиях. Во-вторых, в желудочно-кишечном тракте животных пищеварительные протеазы пепсин и трипсин расщепляют ферменты кормового биопрепарата, и важно сделать так, чтобы их протеолиз не был очень интенсивным.

Ксиланазы и целлюлазы становятся мишенью для «атаки» со стороны пищеварительных ферментов, которые в их молекулах распознают определенные участки, что особенно опасно, если они размещаются преимущественно на внешней стороне белковой молекулы. Но если поменять

аминокислоты в этих «кодах» и тем самым нарушить акт «узнавания», каталитическая реакция гидролиза с участием пищеварительных ферментов не начнется.

И тут вновь приходят на помощь методы биоинформатики: можно заранее предсказать варианты рациональной замены аминокислот, позволяющей «отключить» сайты распознавания. Затем мы должны обратиться к методам генной инженерии. Самая сложная задача — соединить в одном белке все модификации его структуры, о которых мы говорили.

**Иначе говоря, новый кормовой фермент должен удовлетворять сразу нескольким требованиям, причем произведенные в нем мутации не должны приводить к «конфликту», который неминуемо будет сопровождаться снижением отдельных параметров (молекулярной активности, устойчивости по отношению к ингибиторам злаков, пищеварительным ферментам животных)?**

Вот именно. И это — хорошая задача для исследовательского коллектива, требующая определенных усилий. Но в биотехнологии есть законы жанра, и мы знаем, как шаг за шагом добиться результата.

**Чем должен завершиться текущий проект?**

Грант, в рамках которого мы сейчас работаем, должен привести в текущем году к внедрению новых продуктов, о которых я рассказал. Поэтому помимо поддержки Министерства образования и науки в данном направлении финансирования предусмотрено равное участие коммерческого партнера. Трехлетний проект позволил подготовить и передать предприятию ООО «Агрофермент» три штамма микроорганизмов-продуцентов, вырабатывающих кормовые ферменты с осо-

быми свойствами. (Замечу, что мы уже перевыполнили программу гранта, предписывающую создать только два штамма.) Технология выращивания культуры и получения гранулированных ферментных препаратов была опробована, и партнеры получили несколько тонн продукта — кормовых ферментных препаратов нового поколения.

Во Всероссийском научно-исследовательском и технологическом институте птицеводства (Сергиев Посад) проведено испытание этих препаратов на цыплятах бройлерах. В Институте физиологии, биохимии и питания животных\* (Боровск) проверили качество этих продуктов на свиньях. Результаты получены хорошие. И на данном этапе мы должны зарегистрировать свои изобретения, провести медико-санитарные испытания продуктов — в частности, проверить на токсичность.

Наш исследовательский коллектив запатентовал три препарата в России. Помимо этого грант обязывает нас опубликовать научные статьи.

**Вы говорили преимущественно о биопрепаратах, ферментах нового поколения, при этом основа их приготовления — микроорганизм-продуцент. Специалисты смогут найти запатентованные вами штаммы в депозитариях живых систем?**

Мы обязаны передавать полученные нами новые штаммы во Всероссийскую коллекцию промышленных микроорганизмов, которая хранится в Государственном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Москва). Дикие штаммы должны поступать во Всероссийскую коллекцию микроорганизмов в Институте биохимии

\* Институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста».

и физиологии микроорганизмов имени Г.К.Скрябина РАН (Пущино). Можно депонировать оригинальные штаммы в обеих коллекциях. Депозитарный номер предоставляется в Роспатент при патентовании результатов исследований.

Специалисты нашей лаборатории очень давно экспериментируют с различными ферментами, и мы поняли, что не менее важно работать с их продуцентами. Замечу: 70–80% патентов, полученных нашим исследовательским коллективом, — это микроорганизмы-продуценты. Работая с западными партнерами, мы убедились, что нужно иметь свою систему экспрессии генов, поскольку это — важнейший современный инструмент биотехнолога, позволяющий выдерживать конкуренцию. Так была создана оригинальная система экспрессии в пеницилле, на основе которой выполнена работа с кормовыми ферментными препаратами и многие другие проекты.

Техника получения рекомбинантных продуцентов ферментов позволяет нам «собирать» различные ферментные комплексы, обладающие разными признаками, модифицировать их. На основе системы экспрессии *Penicillium* мы получили ферментные препараты для приготовления соков и пюре, для применения в хлебопечении, в других отраслях пищевой промышленности. Есть очень важное требование при использовании ферментов в составе пищи: препарат не должен содержать признаков штамма-продуцента, в том числе генно-модифицированного штамма. Я уже говорил о том, как тщательно микробную массу отделяют от внеклеточных ферментов, применяя пресс-фильтрацию и микрофильтрацию. Однако бывает сложно объяснить «экспертам-неофитам», что белок (фермент), произведенный генно-модифицированным продуцентом, не отличается от природного и не следует путать фермент и микроорганизм-продуцент фермента. ■

Интервью подготовила кандидат биологических наук **Е.В.Сидорова**

**Исследования поддержаны Министерством образования и науки, идентификационный номер проекта RFMEFI60716X0159 (2016–2018 гг.).**

## The Technology of Recombinant Enzymes Producing: the Rules of the Genre

Interview with A.P.Sinitsyn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

<sup>2</sup>Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology», RAS (Moscow, Russia)

For a number of years the specialists of the Federal research centre «Fundamentals of biotechnology» of the Russian Academy of Sciences and the Chemical faculty of the Lomonosov Moscow State University have been developing technologies for the production of enzymes for the effective splitting of natural polymers in plant raw materials. In 2018, a three-year cycle of the research, related to the so-called feed enzymes, without which industrial livestock production can not develop, is being completed. The head of the research team doctor of chemical Sciences Arkady Sinitsyn told the correspondent of «Priroda» about the results of the project.

**Keywords:** feed enzymes, endodepolymeraza, non-starch polysaccharides, anti-nutritional factors, genetically modified microorganisms-producers, protein inhibitors of enzymes.

# «Павловиана»: редкие изобразительные материалы из фондов Санкт–Петербургского филиала Архива РАН

доктор исторических наук Е.Ю.Басаргина<sup>1</sup>, кандидат исторических наук Е.Н.Груздева<sup>1</sup>, кандидат исторических наук Н.В.Крапошина<sup>1</sup>, К.Г.Шишкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал Архива РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Репрезентативная подборка графических материалов из коллекций Санкт-Петербургского филиала Архива РАН, характеризующих малоизвестные аспекты личности и деятельности И.П.Павлова.

**Ключевые слова:** история физиологии, иконография И.П.Павлова.

В 1904 г. по случаю 25-летия со дня окончания Императорской военно-медицинской академии, Иван Петрович Павлов написал свою краткую биографию и закончил ее словами: *Должен почесть мою жизнь счастливою, удавшеюся* [1, с.443]. Этими словами он подытожил важный этап своей жизни, однако окончательные итоги подводить было еще рано. В то время как другие его сокурсники собирались оставить службу по выслуге лет и уйти на покой, Павлов будто обрел «второе» дыхание, резко изменил в 52 года направление деятельности, перейдя от физиологии пищеварения к физиологии нервной деятельности, и почти 35 лет своей жизни посвятил разработке новой, им же созданной науки.

В 55 лет Павлов получил Нобелевскую премию, после чего десятки российских и зарубежных научных учреждений удостоили его высоких званий. В 1907 г. он стал действительным членом двух академий — Академии наук и Военно-медицинской академии. Когда ему минуло 60, он познал позднюю любовь. Большевик обрушился на 68-летнего ученого, но не смог сломить его, как многих его современников. Павлов не только выстоял в единоборстве с новой властью, но и стал диктовать ей свои условия. Власть всячески ублажала светило мировой науки, надеясь найти в нем и в его исследованиях опору и оправдание своей идеологии. На закате жизни, в 1935 г., Иван Петрович получил звание *princeps physiologorum mundi* — старейшины физиологов мира и стал бесспорным символом и олицетворением советской науки [2, 3].

У всякого, кто сталкивался с Павловым, оставалось неизгладимое впечатление, производимое

его личностью. Прежде всего бросался в глаза его императивный темперамент с элементами деспотизма, редкая для русского человека пунктуальность, крайняя вспыльчивость и нетерпимость к малейшим огрехам в работе. Иван Петрович был полновластным хозяином в созданной им научной империи, где десятки сотрудников и сотни собак работали как единый слаженный механизм, подчиненный мысли и воле своего гениального руководителя.

Вместе с тем его отличительными чертами были демократизм и чуткое внимание к сотрудникам, независимо от их ранга, что помогло ему создать вокруг себя атмосферу дружного сотрудничества. По словам П.К.Анохина, *Павлов руководствовался только пользой для дела и преданностью сотрудника этому делу. И тогда он с одинаковой любовью принимал участие и в жизни профессора, и в жизни самого младшего технического работника — служителя* [4, с.336], о чем свидетельствует проведенное им празднование 20-летия работы М.К.Петровой по изучению условных рефлексов в 1932 г. и 25-летний юбилей старейшего служителя Военно-медицинской академии С.И.Николаева в 1927 г.

Присущая Павлову чрезвычайная простота сквозила во всем — во внешности, в манере обращения с людьми, энергичной жестикуляции, в его своеобразной речи, насыщенной народными словами. Павлов не стеснялся в выражениях и частенько мог пустить в ход крепкое словцо, будь то во время операции или при игре в городки. Нередко доставалось от Павлова зазевавшемуся ассистенту, когда он не угадывал, какой рукой тот хотел работать (как известно, Иван Петрович был левшой, но одинаково хорошо действовал обеими руками, что делало его виртуозным хирургом). Он

мог обрушиться с бранью даже на невинную птичку, если ее поведение противоречило жизненным установкам ученого. *Подумайте*, — как-то сказал он, — *зяблик — скотина, свинья грязная: приехали на дачу, все цветет, выпустили его... Он полетел и вернулся в клетку. Эх, ведь. Я крепко вознегодовал тогда* [5, с.54].

Неординарная личность «дивного старика» (выражение М.В.Нестерова) приковывала к себе внимание фотографов и художников. Два фото-портрета, наиболее удачных, по мнению самого Павлова, он подарил Петровой, оба с дарственной надписью, причем портрет, относящийся к началу их знакомства, имеет обычный размер, второй же был настолько крупным, что мог поместиться только на стене.

Известно более 20 прижизненных живописных и скульптурных изображений Павлова, но ученый был крайне требователен и забраковал работы некоторых лучших мастеров. Так, ему не нравился портрет, написанный И.Е.Репиным: художник представил на нем великого физиолога в образе Сократа в белом халате. Не жаловал Иван Петрович и бюст, выполненный С.Т.Конёнковым [6, с.457]. Гораздо лучше он относился к портретам работы М.В.Нестерова, авторское повторение одного из них украсило его кабинет. Павлову был дорог и дружеский шарж Н.Г.Легата, польстившего ему как непревзойденному мастеру игры в городки; этот рисунок сохранился в личном фонде ученого. Малоизвестен графический портрет, выполненный в 1923 г. А.П.Быстровым, слушавшим лекции Павлова в Военно-медицинской академии.

Лекции Павлова производили на студентов неизгладимое впечатление, особенно хорошо запоминалась первая лекция, которую по установившейся традиции Иван Петрович посвящал свободной теме. После Октябрьской революции он начал с критики власти и бранил большевиков. По воспоминаниям Быстрова, на одной из таких вводных лекций Павлов извлек из своего бокового кармана и с раздражением бросил на стол «Азбуку коммунизма» Бухарина. Прочитав в этой «Азбуке» фразу, в которой буржуи, торговцы, попы и профессора были названы... разбойниками, Павлов вскипел. «Я? — крикнул он. — Я, проработавший в этой лаборатории 50 лет... Я — разбойник? <...> В нашей стране жизнь ученого, которого, кстати сказать, считают разбойником, — продолжал он, — совершенно невыносима. Я сейчас отрезан от всего мира. <...> Я не знаю, что делают физиологи других стран. Такое положение может быть названо только тюремным!» [7, с.101–102].

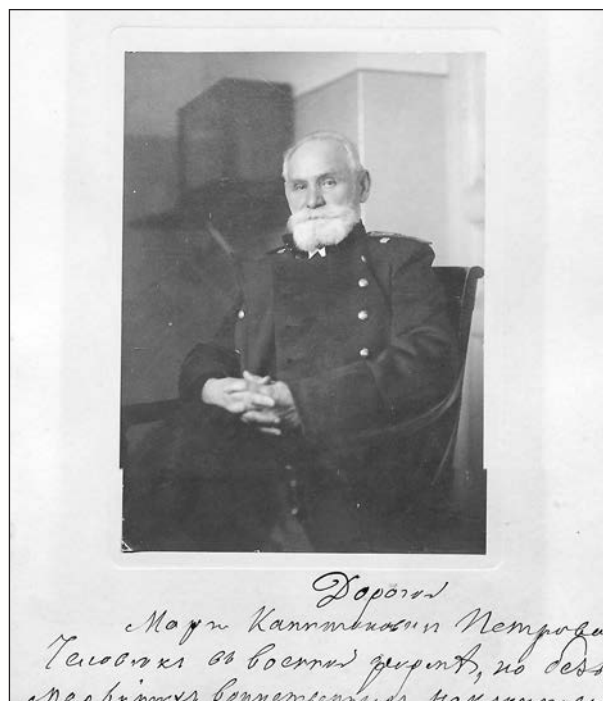
Летом 1922 г. Павлову впервые был разрешен непродолжительный выезд в Финляндию, с этого времени его поездки за рубеж стали регулярными. Советская власть использовала авторитет Ивана Петровича для восстановления варварски прерванных ею международных научных связей и культурных контактов, для возвращения России

репутации цивилизованного государства. С той же целью в 1930-х годах ему доверили принимать в Ленинграде таких именитых иностранных гостей, как Н.Бор и Г.Уэллс.

Павлов принадлежит к числу тех исключительных натур, в жизни которых все интересно и примечательно, даже мелочи. В связи с юбилеем Павлова в 1949 г. многие его ученики и коллеги опубликовали книги, статьи и воспоминания о великом физиологе. В 1947 г. Президиум Академии наук СССР принял решение сосредоточить научное наследие И.П.Павлова в Архиве АН СССР; формированием личного фонда ученого занялась специальная комиссия под председательством академика Л.А.Орбели. Так возникла «Павловиана» — собрание архивных документов и материалов, относящихся к жизни и деятельности ученого. Ниже мы публикуем некоторые редкие изобразительные материалы из этой коллекции.

### Материалы из «Павловианы»

50 лет своей жизни Павлов отдал Военно-медицинской академии, в 1911 г. имел высокий гражданский чин тайного советника, который по табели о рангах соответствовал званию генерал-лейтенанта на военной службе. Как преподаватель



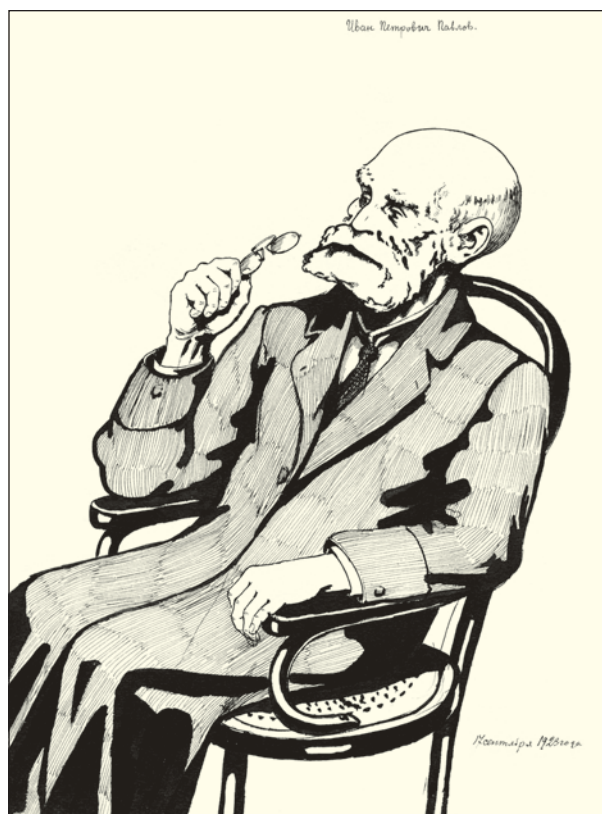
И.П.Павлов в мундире Военно-медицинской академии. 1911 г. [13, оп.8, д.4, л.1]. Дарственная надпись: *Дорогой Марии Капитоновне Петровой. Человек в военной форме, но без малейших воинственных наклонностей.* На обороте, в верхнем левом углу, штамп выполнившего снимок фотографа-любителя — Я.А.Шелест.

военного учебного заведения, Иван Петрович соблюдал соответствующие уставные правила поведения. На фотографии Павлов запечатлен в спокойной позе, в форменном двубортном сюртуке Военно-медицинской академии, со стоячим черным бархатным воротником. На погонах сюртука — вензель академии. В отличие от преподавателей академии, неизменно подчеркивающих свой военный статус, он предпочитал военной форме штатскую одежду.

Вот как о внешнем виде ученого вспоминал генерал-майор медицинской службы Д.Н.Лукашевич: *Наряду с кристальной честностью Ивану Петровичу следует поставить его исключительную скромность, отвращение ко всякой помпезности, естественность, простоту. <...> И вот я вспоминаю первую лекцию. Переполненная аудитория. Наряду с нами, юнцами, слушателями 2-го курса — бородачи, слушатели 5-го курса, врачи, преподаватели Академии и люди из состава Академии. В аудиторию быстро входит, может быть лучше употребить термин Леона Абгаровича [Орбели] — вбегают небольшой, худенький, седой старичок. На узких плечах его как-то несуразно болтается форменный сюртук. Слушатели, которые занимали боковые места верхних рядов амфитеатра, видят, что сюртук надет им только перед входом в аудиторию, под ним гражданский костюм; какая-то узенькая ленточка вместо галстука. Величавого образа ученого не получилось. Очень простой, обиденный человек, пожалуй, вызывающий даже некоторое разочарование своим внешним видом [8].*

В дарственной надписи к фотографии, адресованной Петровой, Иван Петрович подчеркнул двойственность своего статуса: гражданское предназначение своей профессии и необходимость ношения форменной одежды военного человека, чья жизнь регламентирована строгой воинской дисциплиной.

Палеонтолог и анатом А.П.Быстров в начале 1920-х годов, будучи студентом Военно-медицинской академии, слушал лекции Павлова. Прекрасный рисовальщик, Быстров сделал несколько беглых портретов профессора, акцентировав внимание на скульптурном черепе ученого и его манере жестиковать. На публикуемом рисунке Иван Петрович изображен беседующим со своими слушателями. Портрет иллюстрирует рассказы о его лекциях, оставленные студентами прошлых лет. Вот, например, воспоминания И.С.Цитовича: *В точно назначенное время торопливой походкой вошел в аудиторию Иван Петрович. Ответив на приветствие, он сел в кресло и сразу приступил к изложению предмета. Мы слушали и в то же время рассматривали его. Среднего роста, плотный, с широкой, окладистой, уже поседевшей бородой, он обладал юношески живой мими-*

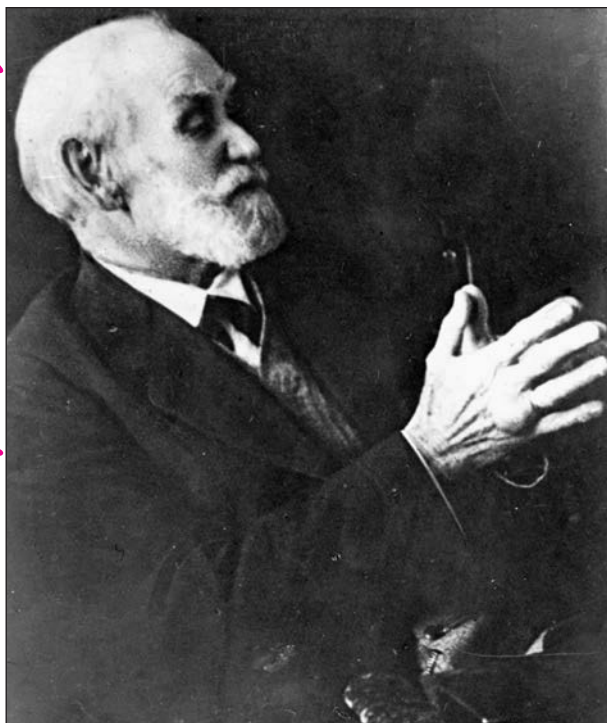


Павлов. Рисунок пером А.П.Быстрова [19]. Помета в верхнем поле: Иван Петрович Павлов, в нижнем поле слева: 17 сентября 1923 года. Публикуется впервые.

*кой, звучным голосом, необычайно простой и в то же время яркой речью, умением подбирать слова, четко отображавшие то, что он хотел сказать и подчеркнуть в своей лекции [9, с.420]. Орбели особенно поражала простота обращения Павлова со слушателями: Придя из школы того времени, где между учениками и учителями существовала пропасть, мы с удивлением видели, что большой профессор может совершенно просто разговаривать со студентами, во время лекций разрешает прерывать его и охотно отвечает на заданные вопросы [10, с.365].*

В 1918 г. Павлов приступил к исследованиям в психиатрической больнице, а в 1931 г. по его инициативе при отделе физиологии Института экспериментальной медицины (ИЭМ) была создана клиническая база: нервная и психиатрическая клиники, при последней — лаборатория по изучению высшей нервной деятельности человека. С ноября 1931-го по февраль 1935 г. Иван Петрович проводил в них научные заседания — «клинические среды», материалы которых были изданы в 1954–1957 гг.

Фотография сделана во время одного из таких заседаний и входит в серию портретов ученого, зафиксировавших особенности его жестикологии.



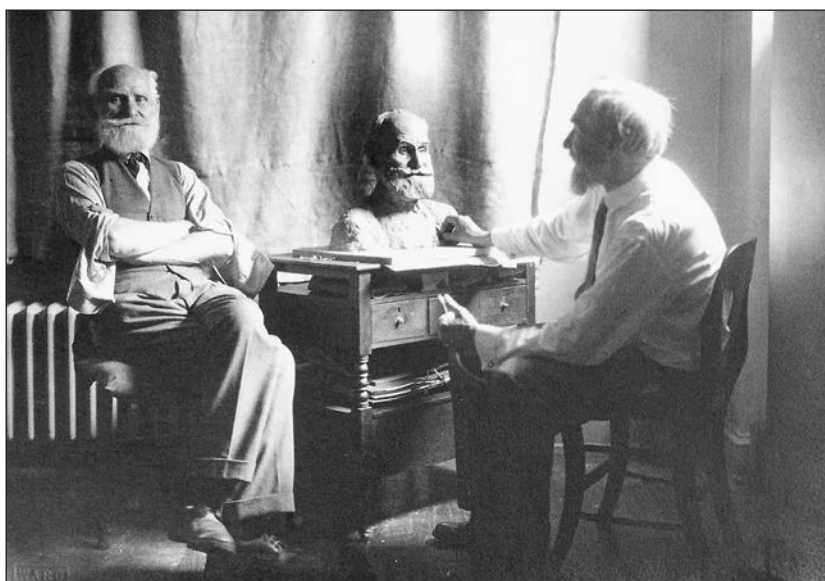
Павлов на заседании в психиатрической клинике Института экспериментальной медицины. 1933 г. [13, оп.8, д.20, л.3].

На ней отчетливо видна опухоль на правой руке — следствие воспаления лимфатического узла.

В 1929 г. Иван Петрович совершил большое заграничное турне: посетил ряд стран Европы и Америки, принял участие в работе XIII Международного физиологического конгресса в Бостоне

(19–23 августа) и IX Международного психологического конгресса в Нью-Хейвене (1–7 сентября). В США состоялось знакомство ученого со скульптором С.Т.Конёнковым, жившим тогда в Нью-Йорке. Знаменитый «российский Фидий» получил согласие Павлова на создание портрета. Начались сеансы. *Для глины я приспособил низкий и небольшой столик. Было жарко. Иван Петрович снял серый пиджак и привычным движением быстро засучил рукава, — вспоминал Конёнков. — Иван Петрович сидел передо мной, положив ногу на ногу. Свои руки он держал на коленях, словно хотел сдержать их порыв. Между мной и «моделью» сразу уже возникли взаимоотношения, о которых трудно рассказать словами. Сеансы сопровождалась беседами о России, искусстве, литературе* [11, с.326].

Скульптор стремился в портрете передать «проницательность умных и веселых глаз, так выражающих выдающуюся силу ученого». Его внимание привлекли и жилистые руки хирурга, которыми Павлов жестикулировал во время разговора. Движения рук отражали динамичную натуру ученого, а крепко сжатые кулаки непременно сопровождали споры и горячие обсуждения. Этот жест запечатлел на знаменитом портрете академика художник М.В.Нестеров, писавший Ивана Петровича в Колтушах в 1935 г. В письме к П.Д.Корину художник сообщал: *Портрет почти закончен, голова вышла, бьюсь над руками характерными, а старик бедовый; сидеть смирно не может. <...> Жизнь здесь живая, интересная, старик все тот же, неукротимый, еще играет в чурки, а какой спорщик!..* [12, с.396–397]. Фрагмент портрета, находящегося в Третьяковской галерее, был использован при создании почтовой марки, выпущенной к 100-летию юбилею ученого.



И.П.Павлов позирует С.Т.Конёнкову. Нью-Йорк, 1929 г. [13, оп.8, д.15. л.2]; почтовые марки СССР (справа), выпущенные к 100-летию со дня рождения академика И.П.Павлова (фрагмент картины М.В.Нестерова). 1949 г. [13, оп.7, д.215, л.1, 2].





Павлов. Дружеский шарж, выполненный Н.Г.Легатом. 1908 г. [13, оп.8, д.223, л.1].

Более 20 лет (с 1891 до 1914 г.) семья Павловых ежегодно проводила лето на даче в Силламягах (соврем. пос. Силламяэ, Эстония). Иван Петрович любил активный отдых: работу по благоустройству участка, езду на велосипеде, купание и катание на лодке, сбор грибов и ягод. Популярны спортивные игры — теннис, волейбол, крокет — ученый не признавал, отдавал предпочтение игре в городки. С его приездом двор Павловых становился городошным центром, куда по вечерам стягивались окрестные дачники. Иван Петрович играл азартно, самозабвенно, эмоционально переживал победы и промахи. Он был безусловным лидером местных игроков. А в Петербурге — непременным участником ристалищ на дачах в Удельной.

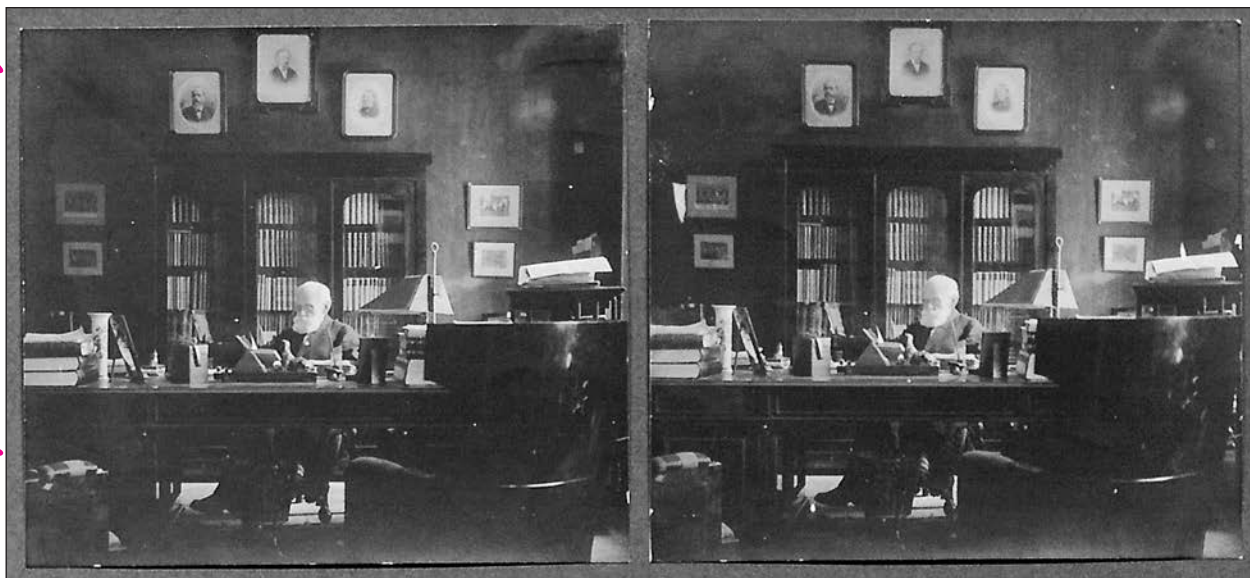
Н.Г.Легат — артист балета, балетмейстер и рисовальщик-карикатурист — изобразил профиль Павлова в обрамлении лаврового венка победителя и с городошными атрибутами — битой и пятью чурками.

Беззаветную преданность этой игре Иван Петрович сохранял всю жизнь. В 1920-х годах в Колтушах была выделена просторная площадка для городошных боев, в них вовлекались все сотрудники и гости академика. Программа юбилейных мероприятий 27 сентября 1929 г. (отмечали 80-летие Павлова) в Колтушах включала два главных пункта: «молокопитие» (праздничный стол с молоком и пирогами) и соревнования по городошному бою. Фотографии, сделанные в этот день, запечатлели энергичного, молодежавшего юбиляра, пребывавшего в прекрасной физической и спортивной форме.



Павлов и сотрудники станции в Колтушах в день юбилея. 29 июля 1929 г. [13, оп.7, д.230, л.26].





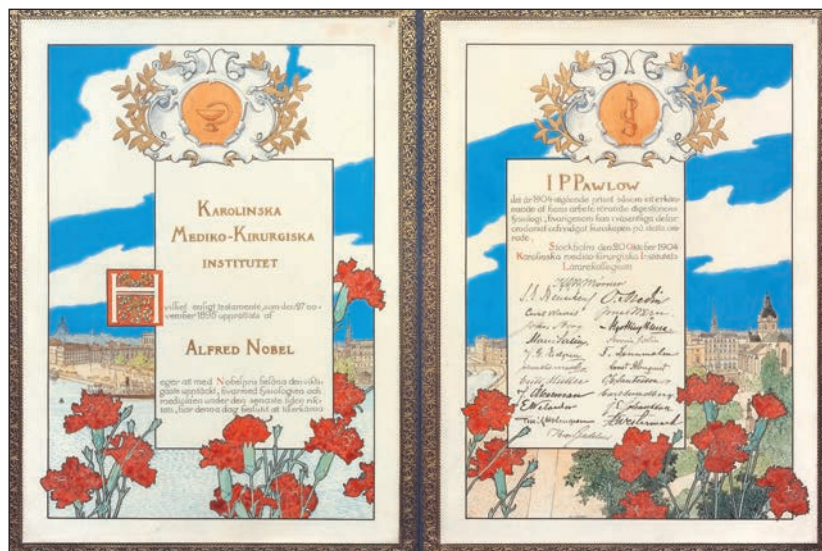
Павлов в домашнем кабинете. 1930-е годы [13, оп.7, д.182. л.1].

В 1918 г. Павлов получил квартиру в академическом доме на 7-й линии Васильевского острова, в которой прожил 18 лет. По заведенному распорядку Иван Петрович после обеда и краткого отдыха уходил к себе и работал до двух часов ночи. В кабинете ученого были только необходимые вещи: большой письменный стол, шкафы с книгами, несколько кресел и диван. На стенах хозяин поместил портреты своих предшественников и учителей — знаменитых физиологов Р.Гейденгайна, Г.Гельмгольца, К.Людвига — и фотографии, отмечающие этапы его собственной научной биографии: работы в лаборатории при клинике С.П.Боткина (ее Иван Петрович назвал «Моя первая великолепная самостоятельная школа»), в Институте экспериментальной медицины, Военно-медицинской академии и др.

Письменный прибор с фигуркой египетского сфинкса и пирамидой, серая настольная лампа, стеклянное папье-маше и др. подлинные предметы, окружавшие ученого, сохранились и воссоздают былую атмосферу в Музее-квартире И.П.Павлова.

Интересен Нобелевский диплом И.П.Павлова, заключенный в кожаную обложку с тиснением ручной работы. Он создан шведским художником, декоратором и архитектором Августом (Аги) Линдегреном, его подпись стоит в нижней части: *Agi Lindegren*. Текст на шведском языке, к диплому приложен пергаменный лист с переводом текста на

русский язык: *Каролинский Медико-Хирургический Институт, который, согласно духовного завещания, составленного 15/27 ноября 1895 года Альфредом Нобелем, имеет право присуждать Нобелевскую премию за важнейшие открытия, которыми обогатились в последнее время физиология и медицина, постановил сего числа присудить премию сего 1904 года Ивану Петровичу Павлову в знак признания его работ по физиологии пищеварения, каковыми работами он в существенных частях пересоздал и расширил сведения в этой области. — Стокгольм, 7/20 октября 1904 года. Профессорский совет Каролинского Медико-Хирургического Института* [13, оп.5, д.36, л.1].



Нобелевский диплом И.П.Павлова. Стокгольм, 1904 г. [13, оп.5, д.36, л.2об., 3].

10 декабря 1904 г. в Стокгольме король Швеции Оскар II вручил Ивану Петровичу диплом и медаль лауреата Нобелевской премии по физиологии или медицине, а также документ, подтверждающий денежный приз [2].

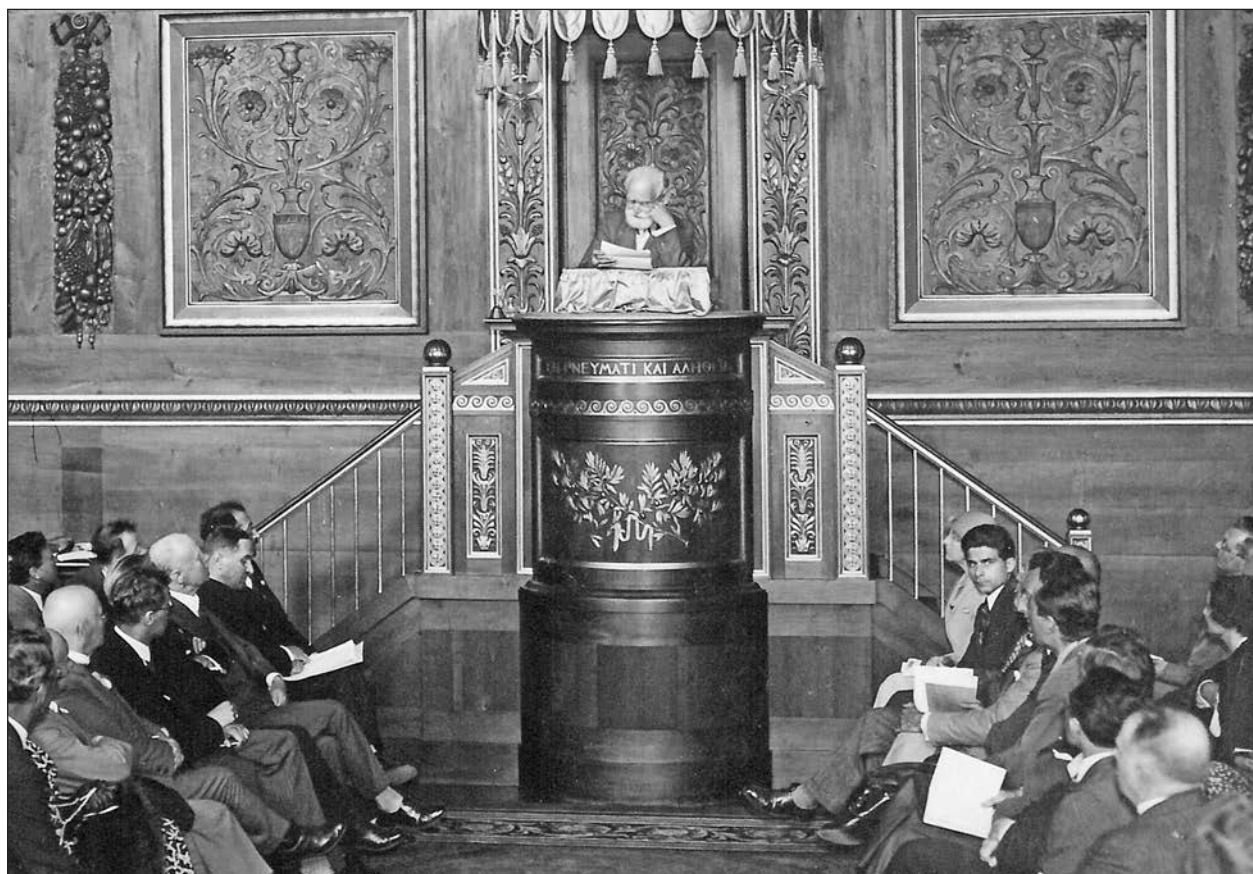
К моменту присуждения премии Павлов пользовался всемирной известностью благодаря своей книге «Лекции о работе главных пищеварительных желез», которая была издана в 1897 г. и почти сразу переведена на ведущие европейские языки. В предисловии он подчеркнул, что полученные результаты — заслуга не только его, но и сотрудников его лаборатории.

Иван Петрович номинировался на премию четыре раза, начиная с 1901 г. Приехавшим в Петербург в июне 1901 г. экспертам Нобелевского комитета предстояло установить достоверность полученных результатов и оценить персональный вклад ученого в «общее дело». Тщательное знакомство с лабораторными исследованиями и хирургическими методами привело экспертов к твердому выводу, что все исследования, независимо от того, проводились ли они лично Павловым или его сотрудниками, были подчинены его руководящей идее, имели отчетливый отпечаток его мысли. Однако прошло три года, прежде чем профессорский совет Каролинского медико-хирургичес-

кого института признал, что открытия и методы Павлова совершили переворот в физиологии пищеварения и в полной мере являются его интеллектуальной собственностью [3].

В конце августа — начале сентября 1932 г. Павлов принял участие в трех международных конгрессах — двух в Дании и одном в Италии. 25 августа Павлов сделал доклад на VI Скандинавском неврологическом конгрессе на тему «Пример экспериментально произведенного невроза и его лечение на слабом типе нервной системы» и рассказал об опытах Петровой, одного из «старейших и ценнейших сотрудников» своей лаборатории [16]. Иван Петрович выступал в Зале церемоний Университета Копенгагена, с высокой кафедры, на которой начертаны слова: «εν πνεύματι και αληθεία» (в духе и истине, Ин 4:23).

Закончив все свои выступления, Иван Петрович написал Петровой из Рима 3 сентября: *Доклады имели полный успех. Ваша «Мирта» [подопытная собака Петровой. — Е.Б.] особенно тепло была принята скандинавскими неврологами; было много расспросов. Вообще условные рефлексы начинают производить сенсацию, привлекают к себе внимание, путешествую и говорю недаром* [15, л.19].



Павлов во время доклада на VI Скандинавском неврологическом конгрессе. Копенгаген, 25 августа 1932 г. [13, оп.8, д.165, л.5].

Знаменитый английский писатель Г.Уэллс, биолог по образованию, автор фантастических произведений о будущем человечества, на протяжении длительного периода времени интересовался работой российского ученого. Их первая встреча состоялась в 1914 г., а в 1920 г. писатель посетил лаборатории Института экспериментальной медицины. Последняя встреча состоялась 28 июля 1934 г., в год 85-летия Павлова. Герберт Уэллс приехал в Россию вместе с сыном Джорджем Филиппом, который владел русским языком и сопровождал отца в его поездках в качестве переводчика. Они побывали в новом исследовательском комплексе Павлова — «столице условных рефлексов». Такое определение получил филиал Института экспериментальной медицины в селе Колтуши под Ленинградом, построенный при финансовой поддержке советского правительства ради питомника для разведения и содержания в нем подопытных животных. Официальное открытие этого комплекса состоялось в 1926 г., но строительство завершилось лишь в 1933 г. Впоследствии о своих впечатлениях Уэллс расскажет в автобиографии. *Институт в рабочем состоянии и быстро расширяется. Это самый скромный и самый практичный комплекс в мире. Репутация Павлова очень важна для Советов, и его материально поддерживают.* < ... > *Здесь нельзя не отдать должного нынешнему правительству. Старый ученый здоров и бодр, проворной рысью водил он нас с сыном от одного здания к другому, подробно и пылко рассказывая о своей новой работе. Занимается он теперь интеллектом животных. Мой сын, который всегда пристально следил за его работами,*

*засыпал его вопросами. Потом мы сидели у него, пили чай и часа два его слушали.* < ... > *Сейчас ему восемьдесят пять, дожить он хочет до ста пяти, просто чтобы увидеть, что выйдет из его работы* [17, с.422].

По-видимому, фотография была выполнена в завершении этой встречи. На ней фотограф запечатлел почетных гостей и семью Павлова: его супругу Серафиму Васильевну Павлову с младшей внучкой Марией; старшую внучку ученого Людмилу — она сидит на руках у Ивана Петровича; дочь И.П.Павлова, Веру; его старшего сына Владимира; младшего сына Всеволода и его жену Татьяну Николаевну. И.П.Павлов пригласил принять участие в этой встрече и совместной фотографии также физиолога В.В.Рикмана, сотрудника биологической станции в Колтушах.

26 декабря 1932 г. в парадном зале Физиологического института на Тучковой набережной отмечался юбилей Марии Капитоновны Петровой, ученого-физиолога, ученицы, коллеги, единомышленника и близкого друга Ивана Петровича. Точная дата этого события была определена виновником торжества: Петрова начала работать в лаборатории Павлова в ноябре 1912 г. и в том же году опубликовала одну из первых своих научных работ. За 20 лет научной деятельности она достигла признания коллег, ценивших ее самостоятельность в экспериментальных исследованиях по физиологии и патологии высшей нервной деятельности. На юбилейном мероприятии присутствовало более 30 ученых-физиологов, коллег Петровой и учеников Павлова. Среди них были: Л.Н.Федоров (с 1931-го по 1932 г. директор Института экспериментальной медицины — ИЭМ), физиолог и невропатолог К.С.Абуладзе (заведующий лабораторией физиологии и патологии высшей нервной деятельности ИЭМ) и физиолог, врач-невропатолог А.О.Долин (с 1931 г. заведующий лабораторией по изучению высшей нервной деятельности человека ИЭМ). От лица сотрудников созданной в 1931 г. психиатрической клиники ИЭМ юбиляра приветствовали: заведующий клиникой А.Г.Иванов-Смоленский, научные сотрудники В.П.Головина и А.П.Зельгельм, ассистент Н.В.Виноградов. Юбиляра чествовали и другие ученики Павлова: К.М.Быков (доктор физиологических наук), А.Д.Сперанский (в 1923–1928 гг. состоял ассистентом Ивана Петровича), практикант С.В.Клещев, М.А.Усиевич (в начале 1930-х на-



Герберт Уэллс в гостях у Павлова в Колтушах в 1934 г. [13, оп.7, д.69, л.203]. Сидят (слева направо): В.И.Павлова, С.В.Павлова с внучкой Маней, Г.Уэллс, И.П.Павлов с внучкой Милой, Дж.Уэллс. Стоят (слева направо): В.В.Рикман, Вс.И.Павлов, Т.Н.Павлова, Вл.И.Павлов и неизвестный.

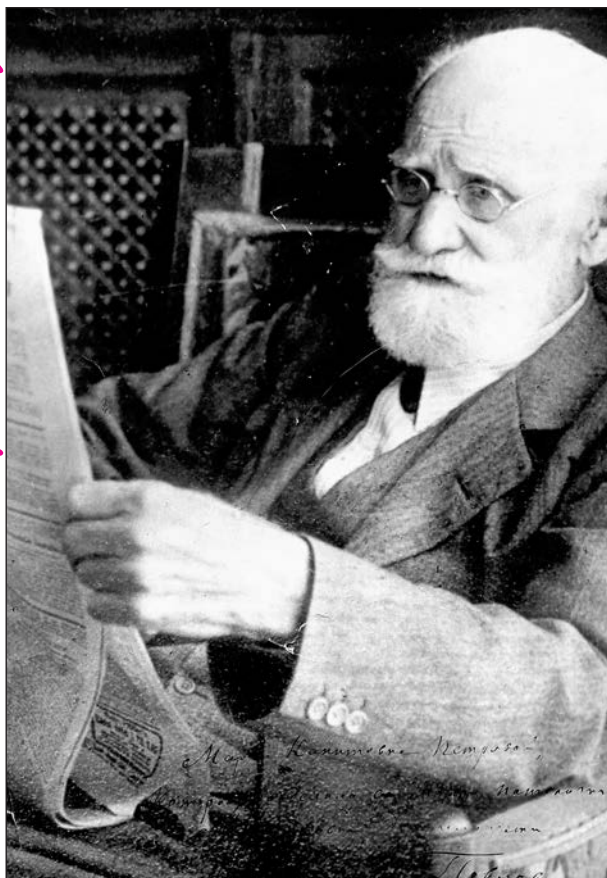


*Марии Капитоновне Петровой  
в день 20-летия выдающейся  
работы по изучению условных рефлексов  
от товарищей условников*

Групповая фотография сотрудников Физиологического института АН СССР и Института экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР. Конференц-зал Физиологического института, 26 декабря 1932 г. [13, оп.8, д.98, л.1]. Слева направо: 1-й ряд (сидят): А.Г.Иванов-Смоленский, К.М.Быков, А.Д.Сперанский, М.К.Петрова, И.П.Павлов, Е.А.Ганике, Л.Н.Федоров, О.С.Розенталь, В.В.Рикман, Т.Хайяши; 2-й ряд (стоят): С.В.Клещов, М.А.Усиевич, А.М.Никитина, А.А.Линдберг, Ф.П.Майоров, Е.З.Строгая, О.В.Никитин, Н.В.Виноградов, И.О.Нарбутович (перед ним В.П.Головина), И.И.Филаретов, К.С.Абуладзе, В.К.Федоров, С.И.Гальперин, А.С.Михайлович, А.О.Долин; 3-й ряд: А.М.Павлова или Л.С.Койгорович, Л.О.Зевальд, Э.А.Асратян, В.И.Павлова, М.М.Яковлева, С.И.Лебединская, Е.Конорский, А.П.Зельгейм. Надпись в нижнем поле фотографии: *Марии Капитоновне Петровой. В день 20-летия выдающейся работы по изучению условных рефлексов от товарищей-условников.*

учный сотрудник Физиологического института АН СССР), специалист в области психиатрии И.О.Нарбутович, патофизиолог С.И.Лебединская, С.И.Гальперин, Э.А.Асратян, Л.Н.Федоров (в 1920–1930-х годах выполнил ряд совместных исследований вместе с Павловым), а также А.С.Михайлович, О.В.Никитин и А.М.Никитина. На публикуемой фотографии есть помощники Ивана Петровича: Е.А.Ганике (автор ряда изобретений в области аппаратурного обеспечения физиологических исследований) и И.С.Розенталь. Многие из сотрудников ИЭМ были и преподавателями Военно-медицинской академии, среди них научный сотрудник 1-го разряда А.А.Линдберг, а также Ф.П.Майоров, выпускник ВМА (1928), ставший сотрудником физиологического отдела ИЭМ. От служащих Биологической станции в Колтушах Марию Капитоновну приветствовали

научные сотрудники В.В.Рикман (с 1933 г. руководитель научной работой), Е.З.Строгая и Л.О.Зевальд. На чествовании юбиляра присутствовала и дочь Ивана Петровича, физиолог В.И.Павлова, сотрудник ИЭМ. Исследователи научного творчества Павлова относят к школе ученого более 30 зарубежных практикантов, некоторые из них (Е.Конорский из Польши и Т.Хайяши из Японии) присутствовали на торжестве. Личные, деловые черты характера юбиляра, научные достижения были оценены лишь через несколько лет после этого памятного события (Петрова в 1935 г. стала профессором Физиологического института АН СССР, а в 1946 г. была назначена заведующей лабораторией института). В 1946 г., уже после кончины Павлова, она была удостоена почетной правительственной награды — Сталинской премии первой степени.

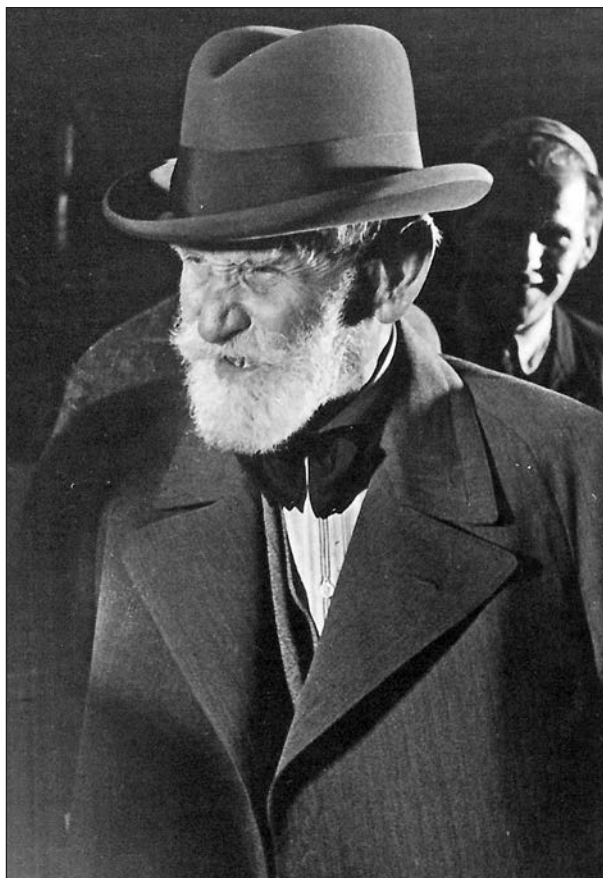


«Берлинский портрет» — Павлов читает немецкую газету. Берлин, 1929 г. [13, оп.8, д.75, л.1]. С дарственной надписью: *Марии Капитоновне Петровой, которая разделила со мною патологию высшей нервной деятельности. И.Павлов.*

По словам Петровой, надпись на большом «Берлинском портрете» была ей особенно дорога; позже она вспоминала: *«Вручая портрет, Иван Петрович прибавил, что я должна быть довольна, что половину своего он отдает мне, признает это лично моей заслугой»* [14, с.587].

В 1929 г. Иван Петрович посетил Финляндию, Германию, Францию, США и Канаду, сделал доклад на XIII Международном физиологическом конгрессе в Бостоне (США). В зарубежных поездках Павлова обычно сопровождал сын Владимир, свободно владевший европейскими языками. Сам Павлов не был особенно хорошим лингвистом: он читал и говорил только по-немецки, поэтому тяготился официальными приемами и встречами с зарубежными учеными.

Об этом он писал Петровой из Рима в 1932 г.: *«Что меня здесь беспрестанно и неизменно изводит — это сидение за обедами с дамами, которых должен занимать, не зная языков. Поэтому, где только можно, избегаю банкетов и обедов, хотя это иногда выходит и не так прилично. Но и какого-то олуха изображать — тоже невозможно»* [15, л.19об.].



Павлов во время XV Международного конгресса физиологов. Август 1935 г. [13. оп.8, д.169, л.1]. За Иваном Петровичем — М.П.Штодин, сотрудник антропоидника в Колтушах.

Фото Я.Н.Халипа

XV Международный конгресс физиологов проходил с 9 по 17 августа 1935 г. в Ленинграде и Москве; в нем приняли участие 1500 делегатов из 37 стран. В завершение конгресса в Большом Кремлевском дворце состоялся правительственный прием участников, на котором Иван Петрович выступил со словами благодарности правительству за содействие науке. Конгресс имел большое значение для развития международных научных связей СССР.

Как вспоминал английский профессор А.В.Хилл: *«Престиж Павлова и любовь к нему, а также смесь живости, строгости, нетерпения, простоты, составляющих главные черты его характера, способствовали такому успеху конгресса, что открыли, надо надеяться, эру дружественных отношений между физиологами России и физиологами всего остального мира.»* Павлов был старик по годам, но не казался старым ни по духу, ни по внешнему виду, и одной из незабываемых картин конгресса был Павлов, помогающий своему коллеге, десятью годами старше, чем он сам, взойти на кафедру, чтобы обратиться к нам. Благодаря своим годам, репутации и, наконец, своему характеру он не знал себе равных среди ученых своей страны.

*Если минутами он мог казаться деспотичным, то в другое время был мальчишески прост; его всегда гораздо больше любили, чем боялись. Его безраздельная преданность науке и ее делу была безгранична [18, с.394].*

Это редкий снимок: на нем фотографу удалось запечатлеть эмоции на лице Ивана Петровича.

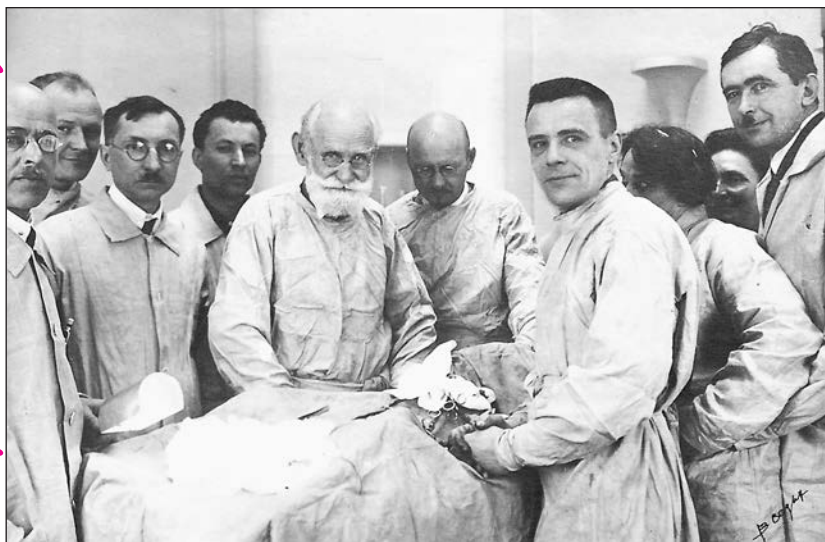
*Технический работник часто стоит пяти научных, — говорил Павлов. — Он является самым полезным помощником там, где нужен настоящий уход и присмотр за оперированным животным. Без него вы ничего не сделаете [4, с.336].* Некоторые служители проработали у него по 30 лет, а иные и больше. Старейший служитель кафедры физиологии Военно-медицинской академии С.И.Николаев был удостоен празднования юбилея — 25-летия деятельности. Иван Петрович организовал торжество в той же аудитории, где он много лет читал лекции

и демонстрировал со своим помощником физиологические опыты. Николаева, весьма смущенного и взволнованного, усадили в президиум. В честь юбилея Павлов произнес речь, выразив убеждение, что сделать сложную операцию — только полдела. Не менее важно искусным уходом за животным спасти его, довести операцию до успешного конца, с чем успешно справлялся юбиляр.

Известный физиолог П.К.Анохин так описал особую атмосферу этого празднования. *За столом президиума сидят: юбиляр и Павлов. Как символ единства школы сверху донизу, они сидят вместе, представляя собой два полюса научного творчества. Один — главный машинист, без устали наблюдающий за стройной работой созданного им сложного механизма; другой — заботливый мастер, любовно осматривающий каждое колесико, чтобы ни на минуту не прекращалась созидательная работа этого механизма [4, с.338].*

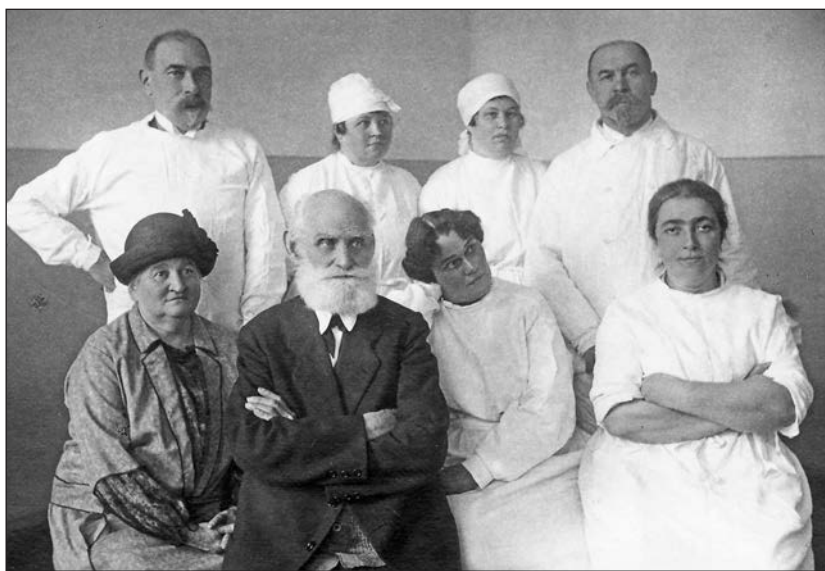


Павлов на юбилее служителя С.И.Николаева в физиологической лаборатории Военно-медицинской академии. 8 июня 1927 г. [13, оп.8, д.79, л.1]. Слева направо: 1-й ряд (сидят) — Н.И.Красногорский, Л.А.Орбели, И.П.Павлов, С.И.Николаев (юбиляр), В.В.Савич, А.Н.Крестовников. 2-й ряд (стоят) — С.И.Гальперин, Н.Б.Подсыпанина, Е.С.Левицкая, А.В.Тонких, неизвестный, М.К.Петрова, О.М.Чеботарева, А.Аполлонов. 3-й ряд — А.А.Волохов, А.И.Муликов, А.Т.Худорожева, Н.В.Раева, С.В.Аничков, М.П.Бресткин, С.М.Дионесов, В.В.Стрельцов, Е.М.Крепс, А.В.Лебединский, С.И.Прикладовицкий.



Павлов в операционной Института экспериментальной медицины. 1929 г. [13, оп.7. д.230. л.3, фото №6]. Слева направо: А.И.Ющенко (?), неизвестный, П.С.Купалов, Ф.Д.Василенко, И.П.Павлов, О.С.Розенталь, А.Д.Сперанский, М.К.Петрова, О.М.Чеботарева, К.М.Быков. В правом нижнем углу подпись: В.Седых.

Фото В.Седых



Павлов в Обуховской больнице. Июнь 1927 г. [13, оп.8, д.229, л.1]. Слева направо: сидят: С.В.Павлова, И.П.Павлов, М.К.Петрова и хирург Г.Ф.Петрашевская; стоят: зав. хирургическим отделением И.И.Греков, две медсестры и терапевт М.А.Горшков.

Следующая фотография взята из альбома, подготовленного к 80-летию Ивана Петровича. В нем есть фотопортреты ученого, фотографии экспериментального оборудования, подопытных собак, виды зданий Института экспериментальной медицины, групповые фотографии сотрудников института и фотографии ученого, занятого операцией. В институте впервые была устроена специальная операционная лаборатория, состоявшая из четырех комнат. В первой собаку готовили к операции,

в другой ей давали наркоз, третья предназначалась для стерилизации инструментов, а в последней проводилась сама операция, которая обычно продолжалась 6–9 часов. В институте Павлов работал ежедневно. В те дни, когда он читал лекции студентам в Военно-медицинской академии, он приходил в институт не с самого утра, а к 12 часам дня. Автор восьми фотографий «операционной серии» В.Седых зафиксировал несколько этапов выполнения операции. По воспоминаниям учеников Павлова, во время операций ученому была свойственна характерная сосредоточенность, а среди сотрудников царил «необыкновенная творческая атмосфера» и «научный энтузиазм» (он угадывается во взгляде его ассистента Сперанского, оглянувшегося в объектив фотографа). За ходом операции наблюдает группа его учеников и коллег.

В 1927 г. Иван Петрович оказался в операционной, но не в привычной для него роли хирурга, а как пациент. С 1926 г. он страдал желчекаменной болезнью, и в мае 1927 г. виднейшие специалисты, собравшиеся на врачебный консилиум, подтвердили необходимость операции. Зашла речь о приглашении одного из германских профессоров. Однако Павлов на это не согласился и доверил жизнь и здоровье своему земляку, профессору хирургии Московского университета А.В.Мартынову, который в Обуховской больнице с успехом провел эту операцию; И.И.Греков и М.А.Горшков ему ассистировали. М.К.Петрова присутствовала на операции, а С.В.Павлова в это время горячо

молилась в соседней палате; в период реабилитации обе женщины самоотверженно дежурили возле больного. *Наконец, — вспоминает Петрова, — Иван Петрович поправился. Наступил торжественный день выписки его из больницы. Какой это был радостный день для нас! Помню, мы много раз снимались с ним в группе вместе с Грековым, Горшковым, сестрами и санитарками* [14, с.553].

Редкий снимок: на нем по одну руку от Павлова сидит жена, а по другую — возлюбленная. ■

## Литература / References

1. Павлов И.П. [Автобиография]. Павлов И.П. Полное собрание сочинений: Т.6. М.; Л., 1952: 441–444. [Pavlov I.P. [Autobiography]. Pavlov I.P. Complete collected works: V.6. Moscow; Leningrad, 1952: 441–444 (In Russ.).]
2. И.П.Павлов — первый нобелевский лауреат России: Т.1–3. СПб., 2004. [I.P.Pavlov — the first Nobel laureate of Russia: V.1–3. St. Petersburg, 2004 (In Russ.).]
3. Todes D.P. Ivan Pavlov: A Russian Life in Science. N.Y., 2014.
4. Анохин П.К. Иван Петрович Павлов: Жизнь, деятельность и научная школа. М.; Л., 1949. [Anokhin P.K. Ivan Petrovich Pavlov: Life, activity and Sciences school. Moscow; Leningrad, 1949. (In Russ.).]
5. Бирюков Д.А. И.П.Павлов (по записям и дневникам). И.П.Павлов в воспоминаниях современников. Л., 1967: 52–61. [Birjukov D.A. I.P. Pavlov (on records and diaries). I.P.Pavlov in memoirs of contemporaries. Leningrad, 1967: 52–61 (In Russ.).]
6. Нестеров М.В. И.П.Павлов и мои портреты с него. И.П.Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т.3. СПб., 2004: 455–484. [Nesterov M.V. I.P.Pavlov and my portraits from him. I.P.Pavlov — the first Nobel laureate of Russia: V.3. St. Petersburg, 2004: 455–484. (In Russ.).]
7. Быстров А.П. Номо sum... Воспоминания о детстве, учебе, работе в Академии. СПб., 2013. [Bystrov A.P. Номо sum... Childhood memories, study, work in Academy. St. Petersburg, 2013 (In Russ.).]
8. Санкт-Петербургский филиал Архива РАН. Ф.895. Оп.1. Д.222. Л.42. [Saint-Petersburg Branch of the Archive of the RAS. F.895. Op.1. D.222. L.42 (In Russ.).]
9. Цитович И.С. Как я учился и работал у Павлова. И.П.Павлов: Pro et contra. Личность и творчество И.П.Павлова в оценке современников и историков науки. СПб., 1999: 420–433. [Citovich I.S. As I studied and worked for Pavlov. I.P.Pavlov: Pro et contra. I.P.Pavlov's personality and creativity in assessment of contemporaries and historians of science. St. Petersburg, 1999: 420–433. (In Russ.).]
10. Орбели Л.А. Академик Иван Петрович Павлов. И.П.Павлов: Pro et contra. Личность и творчество И.П.Павлова в оценке современников и историков науки. СПб., 1999: 364–383. [Orbeli L.A. Academician Ivan Petrovich Pavlov. I.P.Pavlov: Pro et contra. I.P.Pavlov's personality and creativity in assessment of contemporaries and historians of science. St. Petersburg, 1999: 364–383. (In Russ.).]
11. Конёнков С.Т. Мое знакомство с И.П.Павловым. И.П.Павлов в воспоминаниях современников. Л., 1967: 325–332. [Konjonkov S.T. My acquaintance to I.P. Pavlov. I.P.Pavlov in memoirs of contemporaries. Leningrad, 1967: 325–332 (In Russ.).]
12. Нестеров М.В. Письма. Избранное. Л., 1988. [Nesterov M.V. Letters. Favourites. Leningrad, 1988. (In Russ.).]
13. СПбФ АРАН. Ф.259. [Saint-Petersburg Branch of the Archive of the RAS. F.259 (In Russ.).]
14. Петрова М.К. И.П.Павлов. И.П.Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т.2. СПб., 2004: 485–763. [Petrova M.K. I.P.Pavlov. I.P.Pavlov — the first Nobel laureate of Russia: V.2. St. Petersburg, 2004: 485–763. (In Russ.).]
15. СПбФ АРАН. Ф.767. Оп.2. Д.17. [Saint-Petersburg Branch of the Archive of the RAS. F.767. Op.2. D.17. (In Russ.).]
16. Павлов И.П. Пример экспериментально произведенного невроза и его излечение на слабом типе нервной системы. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. Т.3(2). М., 1951: 240–244. [Pavlov I.P. Example of experimentally made neurosis and its treatment on weak type of a nervous system. Pavlov I.P. Complete collected works: V.3(2). Moscow, 1951: 240–244. (In Russ.).]
17. Уэллс Г.Дж. Опыт автобиографии: открытия и заключения одного вполне заурядного ума (начиная с 1866 года). М., 2007. [Wells H.G. An Experiment in Autobiography: Discoveries and Conclusions of a Very Ordinary Brain (Since 1866). Moscow, 2007. (In Russ.).]
18. Хилл А.В. Дань хвалы великому физиологу. И.П.Павлов: Pro et contra. Личность и творчество И.П.Павлова в оценке современников и историков науки. СПб., 1999: 394–395. [Hill A.V. Tribute of praise to the great physiologist. I.P.Pavlov: Pro et contra. I.P.Pavlov's personality and creativity in assessment of contemporaries and historians of science. St. Petersburg, 1999: 394–395. (In Russ.).]
19. СПбФ АРАН. Ф.901. Оп.2. Д.25. Л.6. [Saint-Petersburg Branch of the Archive of the RAS. F.901. Op.2. D.25. L.6 (In Russ.).]

### «Pavloviana»: rare visual materials from the Saint-Petersburg Branch of the Archive of the Russian Academy of Sciences

E.Yu.Basargina<sup>1</sup>, E.N.Gruzdeva<sup>1</sup>, N.V.Kraposhina<sup>1</sup>, K.G.Shishkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Branch of the Archive of the Russian Academy of Sciences (Saint-Petersburg, Russia)

A representative subject selection of graphic materials from the collections of Saint-Petersburg Branch of the Archive of the Russian Academy of Sciences is devoted to the little-known aspects of Ivan P.Pavlov's person and work.

**Keywords:** history of physiology, the iconography of Ivan P.Pavlov.



# Новости науки

## Геохимия

### Геологи обнаружили новые доказательства кислородной катастрофы

Что может быть естественней возможности дышать? Просыпаясь утром, мы обычно не замечаем голубизны неба, не удивляемся смене времен года. А между тем, привычная нам аэробная атмосфера Земли существовала не всегда, и история ее образования полна загадок.

Возраст нашей планеты составляет примерно 4,6 млрд лет. Ее современный облик начал формироваться около 2,5 млрд лет назад. Климат, стабильный на протяжении первых двух миллиардов лет, внезапно «преподнес» серию интенсивных оледенений и мощных потеплений. В атмосфере появил-



Буровая установка Онежской параметрической скважины. Здесь и далее фото авторов

ся кислород. Глобальный углеродный цикл испытал сильнейшие пертурбации, и в развитии Земли произошли фундаментальные изменения: химический состав морской воды приблизился к современным показателям, последовал ряд мощных трансформаций поверхности планеты и форм жизни. Известно, что это случилось во временном интервале 2,5–2,0 млрд лет назад, однако о движущих силах столь радикальных превращений ученые спорят до сих пор. Непонятно, что в череде событий является причиной, а что — следствием. Неясно, каким образом возникла современная среда обитания организмов.

Принципиальную возможность ответить на фундаментальные вопросы дают вулканические породы, а также осадки, накопившиеся в реках, озерах и морях. Они «записали» и сохранили геохимическую и биологическую информацию об условиях прошлого. Фенноскандинавский щит на северо-западе Восточно-Европейской платформы (в частности территория Карелии) в сравнении с обнажениями кристаллического фундамента других континентов содержит наиболее полный спектр древних докембрийских пород\*. Эти страницы «летописи» геологической истории находятся на разных глубинах, и прочесть их можно путем бурения скважин.

В марте 2018 г. международный исследовательский коллектив, в который вошли и авторы настоящей статьи, опубликовал в журнале *Science*\*\* новые данные, углубляющие знания о процессах формирования природной системы Земли 2,5–2,0 млрд лет назад. Геохимики под руководством Клары Блэттер из Принстонского университета (США) исследовали химический состав недавно найденных древнейших эвапоритов — осадочных пород, образовавшихся в пересыщенных растворах после испарения из них воды. Эвапориты возрастом около 2 млрд лет были добыты в Онежском палеопротерозойском бассейне (Карелия) при бурении Онежской параметрической скважины глубиной 3,5 км.

\* Докембрий — название большей части геологической истории Земли (продолжительность около 3,5 млрд лет, что составляет 86% всей геологической истории), предшествующей кембрийскому периоду (начался около 541 млн лет назад), а также комплекса образовавшихся за это время горных пород.

\*\* Blättler CL, Claire MW, Prave R. et al. Two-billion-year-old evaporites capture Earth's great oxidation. *Science*. 2018; 360 (6386). Doi:10.1126/science.aar2687.



Керн древней каменной соли (2.1 млн лет): красноватые фрагменты — галит, белые включения — магнезит, крупные серые включения — обломки доломита.

Надо сказать, что появление новой аналитической техники и совершенствование моделей планетарной эволюции способствуют более интенсивной работе ученых. Не случайно в последнее время исследования развития Земли сконцентрировались на нескольких критических интервалах в ее истории, когда биосфера испытала изменения глобального масштаба. Специалисты стремятся выяснить механизмы кардинальных изменений окружающей среды, причинно-следственные связи и условия эволюции ранней жизни при переходе от архея к протерозою. В архее (3800–2500 млн лет) природная среда функционировала в бедной кислородом атмосфере. Процветали микроорганизмы-анаэробы. Существовали лишь отдельные кислородные оазисы на поверхности океана и в озерах, где свыше 2700 млн лет назад этот газ начали продуцировать цианобактерии. В течение первых 500 млн лет протерозоя (в целом охватывавшего временной интервал  $2500-541.0 \pm 1.0$  млн лет назад) началось становление аэробной земной системы, использующей высокоэнергетические биогеохимические циклы.

Как известно, один из ориентиров для датировки начала кислородного события — данные по фракционированию изотопов серы в составе горных пород. Считается, что в анаэробной среде Земли за процесс «отвечали» бактерии-сульфатредукторы, использовавшие легкие изотопы серы, — последними обогащены отложения времен господства анаэробных микроорганизмов. Такой биологический механизм фракционирования изотопов называется масс-независимым в отличие от механического — масс-зависимого, преобладающего после формирования аэробной атмосферы. Данные изотопного состава серы в древних породах Карелии свидетельствуют об исчезновении масс-независимых меток осадочных сульфидов. А это означает, что доля кислорода в атмосфере существенно выросла в интервале 2450–2320 млн лет назад, т.е. приблизительно в одно время с наступлением Гу-

ронского оледенения\*. Аномально высокие продуктивность и захоронение в осадках органического углерода, вызванные значительным ростом содержания кислорода, отражены в Ломагунди — Ятулийском событии: 2330–2060 млн лет назад резко увеличилось количество тяжелых изотопов углерода, что подтверждается составом горных пород ятулийской системы — нижней части карельского комплекса протерозойских отложений. Первоначально именно положительная изотопная аномалия  $\delta^{13}\text{C}$  считалась причиной кислородной революции, однако результаты изотопного анализа серы указывают на более ранние сроки ее начала, и эти данные согласуются с появлением 2700 млн лет назад первых организмов, способных вырабатывать кислород посредством фотосинтеза.

Дополнительным доказательством кислородной революции становится состав пород возрастом около 2100 млн лет, в изобилии содержащих сингенетический\*\* барит ( $\text{BaSO}_4$ ) и псевдоморфозы (кварца и доломита) по сульфатам кальция. О чем же свидетельствует наличие таких эвапоритов? По-видимому, поверхностные воды были уже окислены, и в море началось накопление сульфатов. Это предположение согласуется с разбросом данных по  $\delta^{34}\text{S}$  в том же временном интервале. Конечно, сложно оценить количество морских сульфатов, но само существование 2100 млн лет назад значительного бассейна, где росла концентрация этих солей, противоречит точке зрения о том, что до мезопротерозоя осаждению  $\text{CaSO}_4$  препятствовали малые размеры сульфатного резервуара и высокое насыщение морской воды карбонатами.

\* Гуронское оледенение — одно из древнейших оледенений на Земле, начавшееся в палеопротерозое в результате поступления в атмосферу большого количества кислорода, выработанного фотосинтезирующими организмами. Длилось около 300 млн лет.

\*\* Сингенетические минералы — образующиеся одновременно с отложением осадков в стадию седиментогенеза. — *Примеч. ред.*

Изученная нашим исследовательским коллективом 800-метровая последовательность геологических пластов Онежского бассейна, залегающих на глубине от 2 до 3 тыс. метров, сформировалась в палеопротерозое. В этой тоще выделяются три части (снизу вверх): 100-метровый пласт галита, 500-метровый пласт ангидрит-магнезита и 200-метровый пласт магнезит-доломита. Мы проанализировали химический состав эвапоритовых минералов, определили изотопный состав серы в ангидрите, и нам удалось получить довольно точные данные о концентрации сульфатов в морской воде 2.1 млрд лет назад, т.е. вскоре после начала кислородной катастрофы. Оказалось, что в тот момент в древнем океане сульфатов было не менее 10 ммоль/кг, т.е. намного больше, чем полагали специалисты. Концентрация этих соединений в палеопротерозое была примерно втрое ниже нынешней и соответствует 23% окислительной способности современного океана. Заметим: в предшествовавшую геологическую эпоху (неоархей) в морской воде было менее 200 мкмоль/кг сульфатов, т.е. резкий рост их содержания был обусловлен появлением кислорода и продолжился в дальнейшем. Накопление в океане столь значительного количества окислителей произошло в течение очень короткого по геологическим меркам времени — всего за 100–300 тыс. лет, что служит одним из подтверждений так называемого Великого окислительного события («Great Oxigenation Event»), или кислородной катастрофы.

Полученные данные помогут более детально изучить механизмы процессов, преобразовавших биогеохимические циклы кислорода и углекислого газа вскоре после кислородной катастрофы, во время которой концентрации этих веществ менялись стремительно.

© кандидат геолого-минералогических наук

**П.В.Медведев,**

**А.Е.Ромашкин, Д.В.Рычанчик**

Институт геологии КарНЦ РАН (Петрозаводск, Россия)

могли выявить, какой именно из продуцируемых ферментов катализирует этот процесс. Для того, чтобы найти ответ, специалисты Национальной лаборатории Лоуренса в Беркли (г. Беркли, Калифорния) применили методы метагеномики, изучив набор генов всех микроорганизмов, произрастающих в образцах осадков муниципальных сточных вод и озерных отложений (300 000 генов), провели скрининг внеклеточных белков этих микроорганизмов. Микробиолог Харри Беллер и его коллеги определили ферменты, наиболее подходящие для участия в реакции получения толуола. Этой долгой, сложной лабораторной работе с микробными сообществами, растущими в природе исключительно в анаэробных условиях, посвящена статья *Discovery of enzymes for toluene synthesis from anoxic microbial communities*, которая вышла в начале 2018 г. в журнале *Nature Chemical Biology*.

В результате проведенного анализа ученые выделили фермент, катализирующий синтез толуола — фенилацетатдекарбоксилазу. Они идентифицировали гены бактерий озерных отложений и осадков сточных вод, кодирующие получение этого фермента. На следующем этапе методами геной инженерии были созданы рекомбинантные штаммы бактерии *Escherichia coli*, способные продуцировать фенилацетатдекарбоксилазу. Возможно, в один прекрасный день работа биотехнологов поможет производить толуол в промышленных масштабах из возобновляемого растительного сырья.

Исследование Беллера и его коллег поставило перед учеными новый вопрос: для чего бактерии синтезируют толуол? По мнению авторов проведенной работы, это токсичное соединение может служить защитой для его продуцента. Согласно другой гипотезе, бактерия таким образом регулирует кислотно-щелочную реакцию внутри собственных клеток.

*Nature Chemical Biology*. 2018; 14: 451–457.

Doi:10.1038/s41589-018-0017-4

## Биохимия

### Микробы из осадка сточных вод помогут экономить нефть

Ученые, исследующие микробное сообщество озерных донных отложений и осадков сточных вод, впервые выделили бактериальный фермент, катализирующий реакцию получения толуола — ароматического углеводорода, который добавляют в моторное топливо для повышения октанового числа, а также используют в химической индустрии. Ежегодно из нефти производят 26 млн т толуола, и поиск альтернативного пути его получения представляет значительный интерес.

Первые статьи, посвященные бактериям, синтезирующим толуол, опубликованы еще в 1980-х годах, но до последнего времени исследователи не

## Онкология. Генетика

### Длинные некодирующие РНК S-фазы клеточного цикла — новая терапевтическая мишень в онкологии

После завершения секвенирования генома человека выяснилось, что лишь мизерная часть (1.5%) геномной ДНК кодирует белковые последовательности — 20 тыс. генов, идентифицированных к настоящему времени. Интересно, что чем выше положение организма в эволюционной иерархии, тем больше у него доля некодирующей ДНК. По предварительным результатам международного проекта ENCODE (ENcyClopedia Of DNA Elements), биологически активны более 80% геномной ДНК человека. Очевидно, что не кодирующие белки геномная ДНК, названная изначально «мусорной», играет

фундаментальную роль в эволюции. Помимо регулирующих и структурных элементов, геном содержит так называемые гены некодирующей РНК: например, хорошо изученные рибосомные и транспортные РНК, которые обеспечивают трансляцию (синтез белка с кодирующей РНК). К настоящему времени идентифицировано более 23 тыс. генов некодирующей РНК, 2/3 из которых составляют длинные (более 200 нуклеотидов) некодирующие РНК (long non-coding RNA), или днРНК. Показано, что они регулируют экспрессию многих генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях «пространственно-временным» способом. Иными словами, днРНК участвуют в разнообразных биологических процессах, в том числе определяют, на каком этапе развития и в каком типе клеток будет экспрессироваться определенный ген. Экспрессия транскриптов днРНК динамична — регулируется в процессе дифференцировки (специализации) клеток, высокоспецифична — зависит от типа ткани и клеток, и может меняться при некоторых заболеваниях, в частности онкологических.

Как известно, раковые клетки способны к неконтролируемому и непрерывному делению (пролиферации). В норме пролиферация строго контролируется на всех фазах клеточного цикла с помощью различных факторов роста и репрессоров, регуляторов смены фаз клеточного цикла, опухолевых супрессоров и онкогенов. Репликация (удвоение) ДНК, происходящая в S-фазе клеточного цикла, должна быть строго координирована с экспрессией специфических для этой фазы генов, участвующих в пролиферации, сборке нуклеосом, репарации (исправлении) и репликации ДНК. Молекулярные механизмы, контролирующие точность прохождения S-фазы клеточного цикла, критичны для поддержания нормальной пролиферации клеток.

Ученые из Университета Гётеборга (Швеция) предположили, что существуют днРНК, специфически экспрессирующиеся в S-фазе, которые играют важную роль в контроле клеточного цикла, и нарушение регулирования их экспрессии может лежать в основе канцерогенеза. Такие днРНК могут служить прогностическими маркерами и потенциальными терапевтическими мишенями. Оптимизация метода мечения синтезирующихся РНК-транскриптов (nascent RNA capture assay) позволила авторам определить временной паттерн транскрипционных событий и таким образом идентифицировать 1145 днРНК, специфически экспрессирующихся в S-фазе. Данные были проанализированы с использованием каталога TCGA (The Cancer Genome Atlas), содержащего систематизированную информацию о генетических изменениях, которые приводят к возникновению рака, включая генетические мутации, хромосомные перестройки и изменения в уровне экспрессии генов. 570 днРНК показали существенную раз-

ницу в экспрессии по крайней мере в одном типе опухоли. Предположительно, нарушения происходят на эпигенетическом уровне, так как была выявлена отрицательная корреляция степени метилирования промоторов с уровнем экспрессии днРНК. Важный аспект исследования — клиническая значимость днРНК S-фазы. На основе данных TCGA было установлено, что 633 днРНК могут быть использованы как независимые маркеры с высокой точностью прогнозирования клинического исхода. Для подтверждения функциональной достоверности результатов были выбраны восемь кандидатов с наивысшими показателями частоты и степени дифференциальной экспрессии и предсказывающие клинический исход в нескольких типах рака. Модулирование экспрессии днРНК в клеточных линиях, подавление или, наоборот, гиперэкспрессия оказывали влияние на молекулярные процессы, специфически затронутые в канцерогенезе, такие как прогрессия клеточного цикла, пролиферация клеток, апоптоз (программируемая клеточная смерть), клеточное старение, инвазия и метастазирование.

На примере одного из транскриптов днРНК (SCAT7), показавшим повышенную экспрессию в нескольких типах рака, было проведено детальное исследование механизма и возможности его использования в качестве терапевтической мишени. Выявлено непосредственное участие SCAT7 в активации сигнального пути, поддерживающего непрерывную клеточную пролиферацию. Иными словами, изменение экспрессии SCAT7 оказывало влияние на прогрессию опухоли. И действительно, отключение гена SCAT7 в пролиферирующих клеточных линиях, представляющих различные виды рака, приводило к фенотипу клеточного старения, остановке (аресту) клеточного цикла и к индукции супрессоров опухолей, которые тормозят прогрессию клеточного цикла и/или поддерживают апоптоз, т.е. к ингибированию канцерогенеза. Для подтверждения результатов *in vivo* у иммунодефицитных мышей моделировали опухоли с использованием ксенографтов клеток раковых линий человека и клеток первичных опухолей от пациентов. Подавление экспрессии SCAT7 осуществляли с помощью РНК-интерференции в первом случае и инъекций препарата антисмысловых LNA-олигонуклеотидов во втором. Размеры опухолей коррелировали с уровнем экспрессии SCAT7, подавление экспрессии приводило не только к ингибированию роста, но и к уменьшению объема опухолей.

Всестороннее исследование, представленное в данной публикации, выявило новые регуляторы клеточного цикла, которые могут служить диагностическими маркерами и перспективными терапевтическими мишенями при лечении онкологических заболеваний человека.

Nature Communications. 2018; 9(1): article number 883.  
Doi:10.1038/s41467-018-03265-1.

**Недостаток серотонина снижает привлекательность риса для вредителей**

Рис — один из самых важных продуктов питания в мире, однако его посевы страдают от разнообразных вредителей. В их число входят сорные растения, возбудители заболеваний, насекомые, нематоды, грызуны, птицы. Среди насекомых одними из самых значимых врагов рисоводы считают бурую рисовую цикадку (*Nilaparvata lugens* Stål) и желтую рисовую огневку (*Chilo suppressalis* Walker), приносящих убытки в миллиарды долларов. Огневка выедает молодые растения, а также выгрызает внутреннюю часть стеблей. Цикадка не только питается соками растений, но и переносит вирус, который повреждает сосудистую систему, вызывая увядание и засыхание риса.

Однако растения выработали свою собственную реакцию на прикосновения различных фитофагов — они синтезируют специфические вещества. Ученые во главе с Юн-гэнь Лоу (Yong-gen Lou) и Цин-яо Шу (Qing-yao Shu) из Чжэцзянского университета (Китай), а также А.Гейтхаус (A.Gatehouse) из Университета Ньюкасла (Великобритания) в совместной работе показали, что в ответ на раздражение вредителей рис начинает вырабатывать салициловую кислоту и серотонин, предшественником которых служит одно и то же вещество. Когда исследователи отключали ген, ответственный за синтез серотонина, растения становились устойчивы не только к этим вредителям, но также и близкому к бурой рисовой ци-

кадке виду — цикадке белоспинной (*Sogatella furcifera* Horv.). При дополнительном введении серотонина в такие растения их устойчивость к вредителям падала.

У человека серотонин регулирует настроение, повышает аппетит, участвует в пищеварении, играет роль в формировании памяти. У растений этот гормон принимает участие в регуляции роста и развития, а вот у насекомых он наиболее сильно связан с процессом поиска пищи. Вероятно, отсутствие серотонина в культурах делает их отчасти «невидимыми» для вредителей или заставляет отказываться от них как от сомнительного источника пищи. Уже через 12 ч после начала эксперимента бурая рисовая цикадка в полтора раза реже выбирала растения без серотонина, гусеницы огневки не только развивались гораздо медленнее на растениях, лишенных серотонина, но также значительно уменьшалась и их численность.

До сих пор традиционные методы борьбы с насекомыми-вредителями при помощи инсектицидов особых успехов не приносили, и оставалось надеяться только на то, что появятся сорта риса, которые сами по себе будут устойчивы к обоим вредителям. Возможно, какой-нибудь новый сорт риса без серотонина поможет решить эту проблему. И, несмотря на то что предварительные полевые эксперименты пока не увенчались успехом, авторы работы, опубликованной в издании *Nature Plants*, предполагают важную роль регулирования биосинтеза серотонина в защите растений и в разработке новых сортов, причем не только риса, но и других зерновых культур.

*Nature Plants*. 2018. Doi:10.1038/s41477-018-0152-7.



Посевы риса, пораженные вирусом, который переносит бурая рисовая цикадка — один из самых главных вредителей рисовых плантаций (flickr.com).

**Экология**

**У кочевых копытных больше паразитов**

Передвижение животных на дальние расстояния (в основном сезонные) распространены среди различных таксонов. Эти миграции влияют на многие экологические процессы, включая взаимодействия хозяин—паразит. Фактически уход от паразитов может быть одним из эволюционных факторов сезонной миграции, но эти взаимодействия сложны, а полученные ранее данные неоднозначны. Сравнение разнообразия паразитов и их распространенности среди мигрирующих, кочевых и резидентных видов может помочь выявить экологические и эволюционные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между миграциями на большие расстояния и паразитарной нагрузкой. Используя Всемирную базу данных паразитов млекопитающих (Global Mammal Parasite Database 2.0), ученые из Университета Джорджии (США) и Зенкенбергского научного центра (Германия) проанализировали сообщества паразитов 93 видов копытных. Среди них 35 мигрирующих видов (перемещающихся на значительные расстояния сезонно), 10 кочевых (перемещающихся непредсказуемо) и 48 резидентных (оседлых). Ученые сравнили распространение 765 видов паразитов, которые встречаются у копытных и относятся к разным группам — гельминтам, членистоногим, простейшим, бактериям

и вирусам. Неожиданно оказалось, что мигрирующие виды характеризуются более высоким видовым богатством паразитов, чем оседлые или мигрирующие сезонно. Усредненные модели показали, что мигрирующий хозяин будет обладать в 2.4 и 3.7 раза большим количеством паразитов, чем оседлые и кочевые виды соответственно. При этом видовое разнообразие кочевых и оседлых копытных существенно не отличалось. Гипотезы о том, что, перемещаясь в другие местообитания, животные покидают и паразитов, значительно уменьшая их количество, а также о миграционном отборе, в том числе снижающем паразитарную нагрузку, не получили подтверждения. Дальнейшие анализы подтверждают новую теорию, согласно которой миграция позволяет паразитам находиться в благоприятных условиях круглый год. Кроме того, социальная агрегированность и большие размеры групп, свойственные кочующим животным, могут увеличивать зараженность паразитами.

Необходимо отметить, что паразиты диких копытных могут влиять на динамику инфекционных заболеваний и у близкородственных видов домашнего скота. В целом понимание связей между миграцией копытных хозяев и разнообразием их паразитов важно не только для прогнозирования изменений биоразнообразия и охраны окружающей среды, но и с экономической точки зрения.

Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2018.  
Doi:10.1098/rspb.2018.0089.



Каждый год миллиарды животных мигрируют по всему миру, перенося с собой паразитов (flickr.com).

**Океанология. Гидрометеорология. Охрана природы**

**Г.Г.Матишов, Д.Г.Матишов, С.В.Бердников, Н.А.Яицкая.** ПРИРОДНЫЕ КАТАСТРОФЫ В АЗОВО-ЧЕРНОМОРСКОМ БАССЕЙНЕ В НАЧАЛЕ XX ВЕКА. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2017. 160 с.

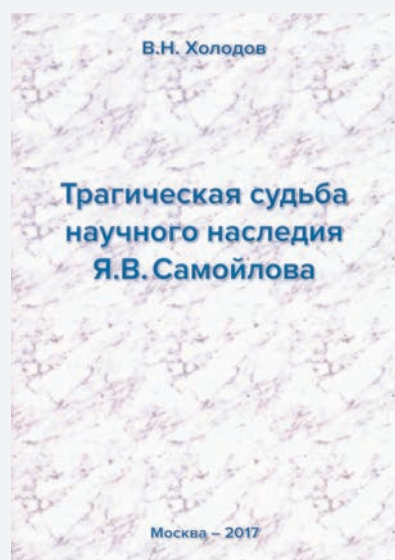


С начала ХХI в. в Азово-Черноморском регионе участились стихийные бедствия, ни одно из которых не было спрогнозировано. Авторы монографии изучили ряд катастроф природного и антропогенного характера на юге России: аварийный разлив нефтепродуктов в Керченском проливе в 2007 г.; катастрофический паводок на Западном Кавказе в 2012 г.; стихийные наводнения в дельте Дона в 2013–2014 гг.; затопление Олимпийской деревни в 2015 г.; аномальное «цветение» воды и связанные с этим проблемы водообеспечения Ростовской обл.; экстремальные ледовые условия в южных морях России (2006–2015). Установлено, что эти и другие катаклизмы — следствие как внутривековой цикличности, так и непредсказуемости климата. Для проведения непрерывных наблюдений были созданы научные экспедиционные стационары, материалы которых легли в основу книги. Выполнена оценка обстоятельств, проектных ошибок и природных процессов, вызвавших стихийные бедствия. Особое внимание уделено физико-географическим предпосылкам возникновения экстремальных природных явлений. Дан анализ социально-экономических последствий для пострадавших территорий и предложен комплекс мер по противодействию стихии и снижению разрушительных последствий. Рассмотрены также социально-географические проблемы проектируемого Багаевского гидроузла. Доказывается, что строительство нового гидроузла в 20 км от Ростова-на-Дону приведет к непоправимым последствиям как для р.Дон, так и для Азовского моря.

**История науки. Геохимия. Литология**

**В.Н.Холодов.** ТРАГИЧЕСКАЯ СУДЬБА НАУЧНОГО НАСЛЕДИЯ Я.В.САМОЙЛОВА. М.: ВИМС, 2017. 49 с.

Брошюра доктора геолого-минералогических наук, знатока геохимии осадочных рудных месторождений Владимира Николаевича Холодова посвящена истории зарождения и развития в нашей стране геохимии осадочного процесса. Я.В.Самойлов (1870–1925) начал научную деятельность при непосредственной поддержке В.И.Вернадского, который после смерти Самойлова взял шефство над его учениками, негласным руководителем которых стал А.Е.Ферсман. Еще в дореволюционные годы Самойлов провел исследования месторождений железных руд и фосфоритов, а позже собрал большую группу литологов-океанологов для изучения современных осадков морского дна. За два года до своей внезапной смерти в программной статье он дал полное обоснование сравнительно-литологического метода — методологической основы современной литологии. Продолжение этих глубоких научных построений связано с работами Л.В.Пустовалова, А.В.Казакова и М.В.Кленовой и других его учеников. Они, однако, оказались в плену марксистско-ленинской идеологии и полностью отвергли роль биосферных процессов в геохимии, сосредоточившись на физико-химических явлениях в минеральном мире. Только после долгих лет забвения литолого-геохимическая наука во второй половине XX в. вернулась к забытым и отброшенным идеям Самойлова.



### Геофизика. Физика атмосферы

**В.А.Лойша.** ПОЛЯРНЫЕ СИЯНИЯ В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ И НА СОПРЕДЕЛЬНЫХ ПРОСТРАНСТВАХ. Каталог: 305–1945 гг. н.э. (в юлианской датировке). Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. 278 с.

Понятие *ионосфера* было предложено в 1920-х годах, но в научный обиход вошло только на исходе 1960-х. Эта оболочка атмосферы начинается на высотах 40–60 км и простирается до 800 км и более, она состоит из смеси газов (в основном азота и кислорода) и квазинейтральной плазмы. Взаимодействие с ней солнечного ветра отражается в полярных сияниях, которые фиксировались всегда — с тех пор, как человек изобрел письменность. Данный каталог — итог 30-летнего поиска автором информации о полярных сияниях в историческом прошлом (в летописях и хрониках; в дневниках, письмах и записках частных лиц — как наших соотечественников, так и иностранцев, пребывавших в России; в сообщениях ученых и в сводках наблюдений, а также в официальных чиновничьих реляциях и газетно-журнальных сообщениях) с целью реконструкции солнечной активности. В каталоге собраны сведения о таких явлениях на территории, располагающейся примерно от 20°в.д. до 150°з.д. и южнее 61°с.ш. (заведомо за внешней границей аврорального овала), принадлежавшей в пору наибольшего своего размаха Российской империи, включавшей в себя и часть нынешней Польши и Аляску. Ограничение каталога 1945 г. связано с тем, что ядерные взрывы включили в авроральную деятельность антропогенный фактор.



### Культурология. Наука и общество

**Л.С.Клейн.** МУКИ НАУКИ: УЧЕНЫЙ И ВЛАСТЬ, УЧЕНЫЙ И ДЕНЬГИ, УЧЕНЫЙ И МОРАЛЬ. М.: Новое литературное обозрение, 2017. 576 с.



В книге собраны публицистические эссе о научной жизни, написанные известным археологом Львом Самуиловичем Клейном. В 1980 г. он был арестован, лишен ученой степени кандидата наук и звания доцента, а в 1994 г. защитил докторскую диссертацию по монографии, и она сразу же была утверждена ВАКом. Большая часть приведенных статей была опубликована во всероссийской газете для ученых «Троицкий вариант», где автор вел с 2008 г. постоянную колонку. Лев Самуилович писал о том, что близко и знакомо лично ему, а поскольку занимался он не только археологией, но и смежными дисциплинами (историей, филологией, культурной антропологией), то эти соображения могут быть интересны широкому кругу ученых. Статьи распределены по главам с говорящими названиями: «Наука и власть», «Разгром академии», «Money, money, money...», «Образование», «Brain drain», «Наука и религия», «Ученый и публикации», «Наука и публика», «Научная этика», «Историческая перспектива», «Этничность», «Личное». Позицию автора точно определяют следующие слова: *...в эссе наука обретает почти утраченный ныне голос, не желая раствориться в хоре государственного и церковного патриотизма, в разноголосице псевдонаучных разысканий и в административных императивах академического начальства.*



# Информация для авторов

Журнал «Природа» публикует работы по всем разделам естествознания: результаты оригинальных экспериментальных исследований; проблемные и обзорные статьи; научные сообщения и краткие рефераты наиболее примечательных статей из научных журналов мира; рецензии; персоналии; материалы и документы по истории естественных наук. Авторами могут быть специалисты, работающие в том направлении, тема которого раскрывается в статье. Суть проблемы необходимо излагать ясно и просто, избегая узкопрофессиональных терминов и математически сложных выражений. Статьи рецензируются и проходят редакционную подготовку.

Допустимый объем статьи — до 30 тыс. знаков (с пробелами). В редакцию материалы можно прис-

лать по электронной почте. Текст статьи, аннотация (на русском и английском языках), таблицы, список литературы и подписи к иллюстрациям оформляются одним файлом в формате doc, txt или rtf. Иллюстрации предоставляются отдельными файлами. Принимаются векторные и растровые изображения в форматах EPS или TIFF (без LZW-компрессии). Цветные и полутоновые изображения должны иметь разрешение не ниже 300 dpi, черно-белые (Bitmap) — не менее 800 dpi. Векторные изображения должны быть выполнены в программе CorelDRAW или Adobe Illustrator.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. См.: [www.ras.ru/publishing/nature.aspx](http://www.ras.ru/publishing/nature.aspx); [www.naukaran.com/zhurnali/katalog/priroda/](http://www.naukaran.com/zhurnali/katalog/priroda/)

## ПРИРОДА

Ответственный секретарь  
**Е.А.КУДРЯШОВА**

Научные редакторы  
**М.Б.БУРЗИН**  
**Т.С.КЛЮВИТКИНА**  
**Е.В.СИДОРОВА**  
**К.Л.СОРОКИНА**  
**Н.В.УЛЬЯНОВА**  
**О.И.ШУТОВА**

Литературный редактор  
**Е.Е.ЖУКОВА**

Художественный редактор  
**Т.К.ТАКТАШОВА**

Заведующая редакцией  
**И.Ф.АЛЕКСАНДРОВА**

Перевод содержания  
**Т.А.КУЗНЕЦОВА**

Графика, верстка:  
**С.В.УСКОВ**

Сдано в набор 29.01.2018 г.  
Подписано к печати 31.05.2018 г.  
Дата выхода в свет 26.06.2018 г.  
Формат 60×88 1/8  
Цифровая печать  
Усл. печ. л. 11,16  
Уч. изд. л. 12,2  
Бум. л. 12  
Тираж 24 экз.  
Заказ 382а  
Бесплатно

Адрес редакции: 117997,  
Москва, ул.Профсоюзная, 90 (к.417)  
Тел.: (495) 276-70-36 (доб. 4171, 4172)  
E-mail: [priroda@naukaran.com](mailto:priroda@naukaran.com)

Учредитель: Президиум Российской академии наук

Издатель: Российская академия наук  
Исполнитель по контракту № 27-ЭА/17 ООО «Издательство РИПОЛ МЕДИА»  
Оригинал-макет подготовлен ФГУП «Издательство «Наука»  
Отпечатано в ФГУП «Издательство «Наука» по заказу ООО «Издательство РИПОЛ МЕДИА»

16+

[www.ras.ru/publishing/nature.aspx](http://www.ras.ru/publishing/nature.aspx); [www.naukaran.com/zhurnali/katalog/priroda/](http://www.naukaran.com/zhurnali/katalog/priroda/)  
При использовании материалов ссылка на журнал «ПРИРОДА» обязательна.