

Познавательный журнал для хороших людей

НАУКА

из первых рук

www.scfh.ru

1⁽⁷³⁾
● 2017

СОСЕДКА
ПО ВСЕЛЕННОЙ

БОТОКС
ДЛЯ СЕРДЦА

СМЕРТЬ
РАДИ ЖИЗНИ

ЗАСТЫВШЕЕ
ВРЕМЯ В ШОВЕ



СЕРДЕЧНЫХ ДЕЛ МАСТЕРА



НАУКА
из первых рук

SCIENCE
First Hand

www.scfh.ru



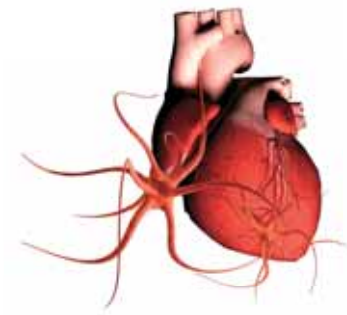
Теперь Вы можете **ОФОРМИТЬ И ОПЛАТИТЬ ПОДПИСКУ**
на **ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ** на www.scfh.ru

1. 2017
научно-популярный журнал



НАУКА

из первых рук



В НОМЕРЕ:

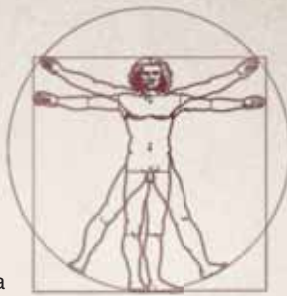
Быстро оценить эффективность медикаментозного лечения нервно-психических заболеваний можно с помощью «пациента в пробирке» – образцов обонятельного эпителия больного, содержащего полноценные мозговые нейроны

Иньекции в сердце ботулотоксина, известного в косметологии как ботокс, служат профилактикой опасных сердечных аритмий, возникающих после успешных кардиологических операций

Депрессию в прямом смысле можно назвать «болезнью нервов»: она сопровождается повреждением или даже гибелью нейронов и другими нейродегенеративными процессами

Модель мозгового кровотока на основе дифференциального уравнения нелинейного осциллятора позволила изменить ход нейрохирургических операций и снизить риск послеоперационных осложнений

Познавательный журнал
для хороших людей



Редакционная коллегия

главный редактор
акад. Н.Л. Добрецов

заместитель главного редактора
акад. В.И. Бухтияров

заместитель главного редактора
акад. В.В. Власов

заместитель главного редактора
чл.-кор. Н.В. Полосьмак

заместитель главного редактора
акад. В.Ф. Шабанов

ответственный секретарь
Л.М. Панфилова

акад. И.В. Бычков

акад. М.А. Грачев

акад. А.П. Деревянко

акад. А.В. Латышев

к. ф.-м. н. Н.Г. Никулин

акад. В.Н. Пармон

акад. Н.П. Похиленко

чл.-кор. М.П. Федорук

акад. М.И. Эпов

Редакционный совет

акад. Л.И. Афтанас

акад. Б.В. Базаров

чл.-кор. Е.Г. Бережко

акад. В.В. Болдырев

акад. А.Г. Дегерменджи

проф. Э. Краузе (Германия)

акад. Н.А. Колчанов

акад. А.Э. Конторович

акад. М.И. Кузьмин

акад. Г.Н. Кулипанов

д. ф.-м. н. С.С. Кутателадзе

проф. Я. Липковски (Польша)

акад. Н.З. Ляхов

акад. В.И. Молодин

д. б. н. М.П. Мошкин

чл.-кор. С.В. Нетесов

д. х. н. А.К. Петров

проф. В. Сойфер (США)

чл.-кор. А.М. Федотов

д. ф.-м. н. М.В. Фокин

д. т. н. А.М. Харитонов

акад. А.М. Шалагин

акад. В.К. Шумный

д. и. н. А.Х. Элерт

Над номером работали

к. б. н. Л. Овчинникова
Л. Панфилова
М. Перепечаева
Е. Сычева
Т. Морозова
А. Харкевич
С. Исакова
А. Мистрюков

«Естественное желание хороших
людей – добывать знание»

Леонардо да Винчи

Периодический научно-популярный журнал

Издается с января 2004 года

Периодичность: 6 номеров в год

Учредители:

Сибирское отделение Российской
академии наук (СО РАН)

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

Институт археологии и этнографии
СО РАН

Лимнологический институт СО РАН

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

Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН

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

ООО «ИНФОЛИО»

Издатель: ООО «ИНФОЛИО»

Адрес редакции и издателя:
630090, Новосибирск,
ул. Золотодолинская, 11
Тел.: +7 (383) 330-27-22, 330-21-77
Факс: +7 (383) 330-26-67
e-mail: zakaz@info-press.ru
e-mail: editor@info-press.ru

www.scfh.ru

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

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

ISSN 1810-3960

Тираж 1 000 экз.

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

Дата выхода в свет 5.04.2017

Свободная цена

Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции

© Сибирское отделение РАН, 2017

© ООО «ИНФОЛИО», 2017

© Институт физики полупроводников
им. А.В. Ржанова СО РАН, 2017

© Институт археологии и этнографии
СО РАН, 2017

© Лимнологический институт СО РАН,
2017

© Институт геологии и минералогии
им. В.С. Соболева СО РАН, 2017

© Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
СО РАН, 2017

© Институт нефтегазовой геологии
и геофизики им. А.А. Трофимука
СО РАН, 2017

Дорогие друзья!

«Здоровье до того перевешивает все остальные блага жизни, что поистине здоровый нищий счастливее больного короля». С этим утверждением немецкого философа Артура Шопенгауэра трудно не согласиться, учитывая, что еще в середине XIX в. средняя продолжительность жизни во многих европейских странах и России не превышала и 40 лет. Успехи в здравоохранении, достигнутые за счет революционных изменений в медицине, гигиене и быту, в первую очередь выразились в резком снижении смертности от острых заболеваний и таких «банальных» инфекций, как дизентерия, пневмония и бронхит, от которых ранее умирала половина населения.

Однако по мере роста продолжительности жизни на первый план вышла проблема «болезней старения» – сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных. Сегодня они не только становятся основными причинами смерти и резкого снижения качества жизни у немалых людей, но и начинают проявляться во все более раннем возрасте. Значительная часть нового выпуска журнала посвящена результатам фундаментальных и практических работ в области биологии и медицины, направленных на создание новых медицинских средств и технологий для профилактики и терапии этих заболеваний, часть из которых уже успешно внедряется в практическое здравоохранение.

Примерами могут служить совместные проекты Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) и институтов Сибирского отделения РАН. Одним из результатов таких работ является новый кровоостанавливающий препарат на основе окисленной целлюлозы и антибиотика ванкомицина, который снижает риск тяжелых осложнений после операций на открытом сердце. Еще один новый препарат – модифицированная форма сильнейшего нейротоксина, известного в косметологии как ботокс. Его введение с помощью катетера временно блокирует проведение нервных импульсов к сердцу, что может стать спасением для людей с хронической сердечной аритмией и резистентной гипертензией.

В последнее время мы стали свидетелями настоящей «эпидемии» психических расстройств, а также нейродегенеративных заболеваний, к которым помимо болезней Альцгеймера и Паркинсона сегодня относят и депрессию. И хотя наши знания относительно тонких механизмов работы как отдельных нейронов, так и целого мозга, постоянно расширяются, полноценно лечить эти заболевания мы пока не научились. Например, даже самые мощные антидепрессанты последнего поколения неэффективны в 30–40% случаев, не говоря уже о традиционных средствах терапии. Ускорить и «персонализировать» процесс оценки эффективности лечения «нервных» болезней позволяет арсенал современных генетических и протеомно-метаболических маркеров и клеточные технологии. Так, в пилотном исследовании новосибирских ученых и медиков лекарства тестируют с использованием образцов обонятельного эпителия верхних носовых ходов – периферического



звена обонятельного анализатора головного мозга, содержащего полноценные нейроны. Благодаря такому «пациенту в пробирке» можно будет всего за несколько дней оценить адекватность медикаментозного лечения, необходимого конкретному пациенту.

О действительно фантастических возможностях современных биотехнологий свидетельствуют результаты, вошедшие в десятку наиболее значимых научных достижений 2016 г. Среди них – первый «ребенок от трех родителей»: клеточное ядро из яйцеклетки его матери, страдающей тяжелым неврологическим синдромом из-за генетических дефектов в митохондриях (клеточных органеллах), было пересажено в «обезьядерную» яйцеклетку здоровой женщины. Демонстрацией силы современных технологий также стали исследования вируса Зика, позволившие в кратчайший срок обнаружить несколько комплексов «критических» мутаций, из-за которых этот патоген приобрел способность вызывать микроцефалию у новорожденных и смог широко распространиться по планете.

С каждым прошедшим годом население планеты увеличивается в численности и «стареет», и все это происходит на фоне ухудшения общей экологической обстановки и роста уровня стресса в современном обществе. Станет ли для нас долголетие долгожданым подарком или превратится в «ящик Пандоры»?

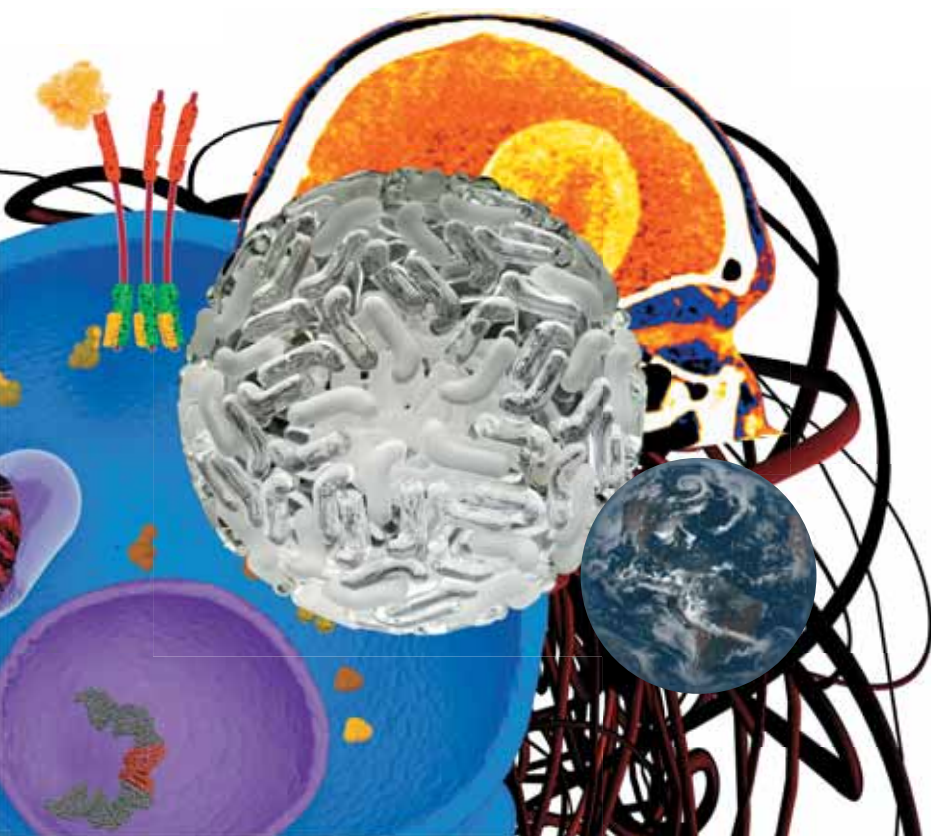
Будущее современного человечества будет в огромной степени зависеть от успехов, достигнутых в «науках о жизни», и их быстрой трансляции в практику.

Академик Н.Л. Добрецов,
главный редактор



В противовес **АНТРОПОГЕННОЙ ГИПОТЕЗЕ** происхождения антарктической **ОЗОНОВОЙ ДЫРЫ** красноярские ученые установили, что она является **РЕЗУЛЬТАТОМ ПРИРОДНЫХ**, циклически повторяющихся **ПРОЦЕССОВ** в атмосфере

Точная **КОПИЯ ПЕЩЕРЫ ШОВЕ-ПОН-Д'АРК** с шедеврами древнейшей живописи, открытая для посещения широкой общественности, — демонстрация возможностей **СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**, позволяющих обеспечить **СОХРАННОСТЬ** самого **АРХИТЕКТУРНОГО ПАМЯТНИКА**



.01

НОВОСТИ НАУКИ. Попасть в десятку

- 6 **В.Б. Локтев**
Вирус Зика:
на гребне чрезвычайного положения
- 12 **С.А. Язев**
Соседка по Вселенной
- 15 **С.М. Закиян, С.П. Медведев**
Папа, мама, мама и я
- 18 **А.В. Каява**
Новый кандидат на лекарство
от болезни Альцгеймера
- 20 **Р.Г. Хлебопрос, В.Б. Кашкин**
Антарктическая озоновая дыра —
кто виноват?

.02

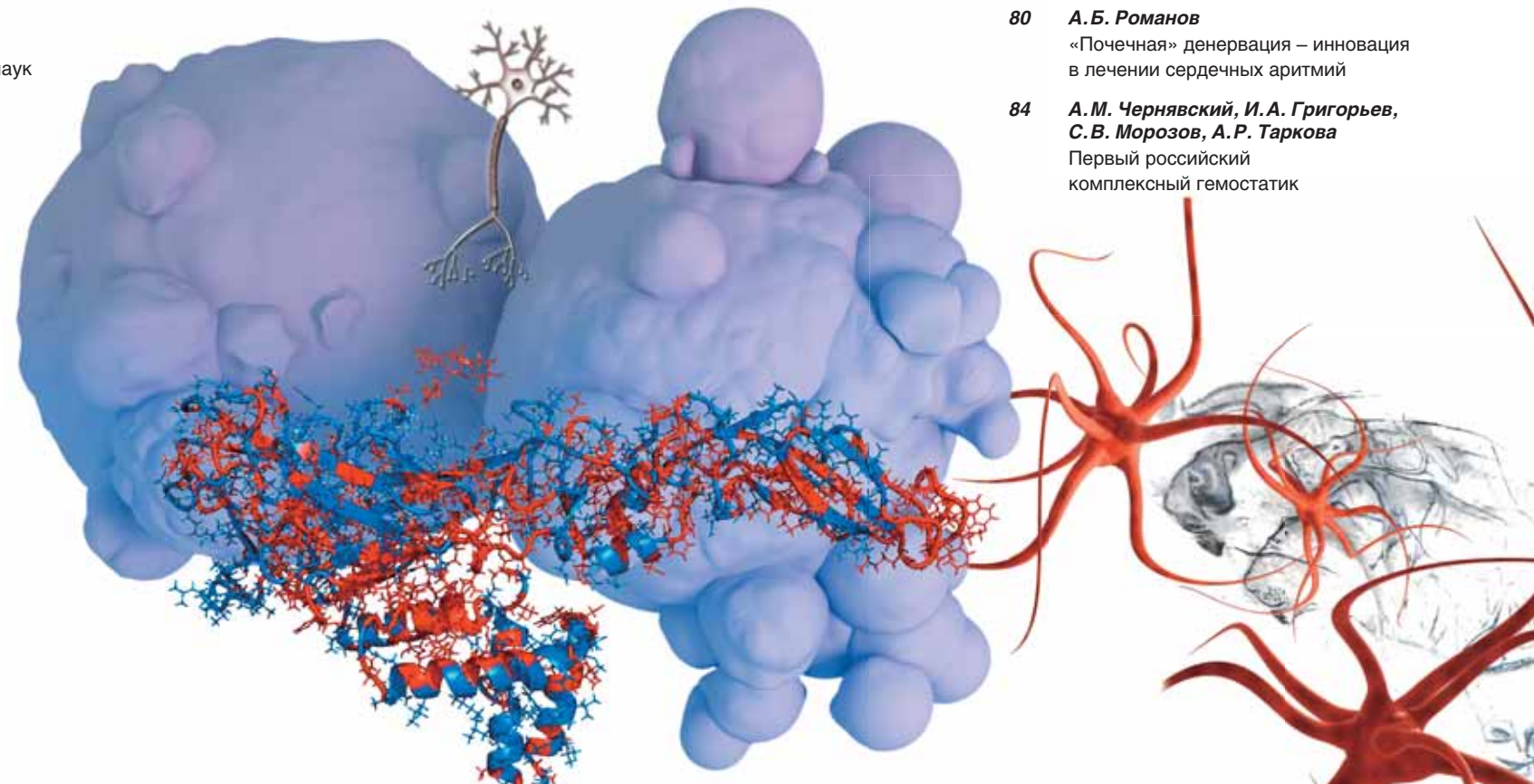
СУДЬБЫ

- 28 **В.И. Молодин**
Демидовская премия:
«...содействовать преуспеянию наук
словесности и промышленности
в своем Отечестве»
- 32 **В.И. Молодин**
Застывшее время в Шове



Избирательная активация механизмов **«КЛЕТОЧНОГО САМОУБИЙСТВА»** с помощью химических соединений различной природы — **НОВЫЙ ПОДХОД** к направленной **ТЕРАПИИ РАКОВЫХ** опухолей, болезней **ПАРКИНСОНА И АЛЬЦГЕЙМЕРА**

В Новосибирске разработан первый **ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ГЕМОСТАТИК** с антибактериальным действием, который **ЗАМЕНИТ ВОСК** для остановки кровотечений во время **ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ**



.03

ЧЕЛОВЕК

- 40 **Л.И. Афтанас**
Депрессия и нейродегенерация:
новые стратегии диагностики
и терапии
- 50 **Б.Д. Животовский**
Смерть ради жизни,
или Терапевтический потенциал
«клеточного самоубийства»
- 58 **Е.А. Покушалов**
Сердечных дел мастера
- 66 **А.Г. Стрельников,
Н.Ф. Салахутдинов**
Ботокс для сердца
- 72 **К.Ю. Орлов, А.П. Чупахин**
Мозговой кровоток
как гидродинамическая модель
- 80 **А.Б. Романов**
«Почечная» денервация — инновация
в лечении сердечных аритмий
- 84 **А.М. Чернявский, И.А. Григорьев,
С.В. Морозов, А.Р. Таркова**
Первый российский
комплексный гемостатик

П О П А С Т Ь

Журнал *Sciencenews* ежегодно публикует в декабре список из десяти научных прорывов ушедшего года. Авторитетные отечественные ученые уже традиционно комментируют на страницах нашего журнала эти достижения, одновременно знакомя читателей с работами российских исследователей в актуальных научных областях



В Д Е С Я Т К У

ВИРУС ЗИКА: на гребне чрезвычайного положения

Второе место среди научных прорывов 2016 г. эксперты *Sciencenews* отдали целому комплексу исследований, посвященных вирусу, вызывающему лихорадку Зика. Опасность этого в принципе достаточно легкого вирусного заболевания в его последствиях: более чем у трети беременных женщин, переболевших лихорадкой Зика, родились дети с аномалиями развития головного мозга. Введение ВОЗ в начале прошлого года чрезвычайного положения в связи с распространением лихорадки Зика, которую назвали глобальной угрозой для человечества, стимулировало множество эпидемиологических и генетических исследований этого прежде малоизвестного флавивируса, что дает надежду обуздать заболевание, которое может не только передаваться широко распространенными видами комаров, но и передаваться половым путем, а также через кровь и донорские биоматериалы

Семьдесят лет назад у макак-резусов, живших в экспериментальных вольерах в лесу Зика в Уганде, был обнаружен ранее неизвестный вирус, вызывающий лихорадку. Поначалу считалось, что это заболевание характерно лишь для обезьян тропических лесов Африки, но в 1954 г. вирус Зика был впервые выделен из образца, взятого у человека. Болезнь протекала в достаточно легкой форме, сопровождаясь сыпью, конъюнктивитом, головной и суставной болью, небольшим повышением температуры. И хотя в последующие годы отмечались эпизоды заражения этим вирусом людей во многих странах Африки и Азии, к ним долгое время относились как к случайным и неопасным.

Впервые о лихорадке Зика заговорили в 2007 г., когда врачи, работавшие на островах Яп в Тихом океане, сообщили о распространении среди местного населения нового для Микронезии заболевания. На этот раз лихорадкой Зика заболело не менее 5 тыс. человек (около 70% населения), но все они успешно выздоровели. В начале 2013 г. еще более масштабная эпидемия охватила Французскую Полинезию. На этот раз вирус поразил около 30 тыс. человек.

Год спустя о первых случаях неизвестной на американском континенте лихорадки, сопровождающейся появлением на теле красных пятен, сообщили медработники из штата Баия на севере Бразилии. В это же время на свет появилась пара близнецов, один из которых нес отчетливые признаки

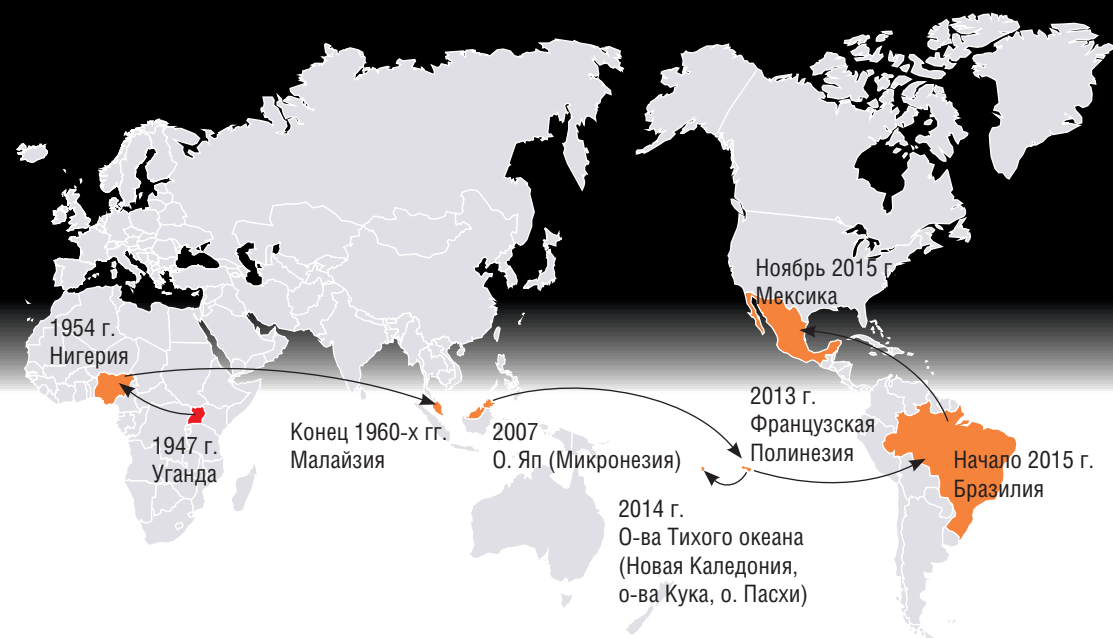
Модель вируса Зика.
Стекло. Галерея Люка Джеррама



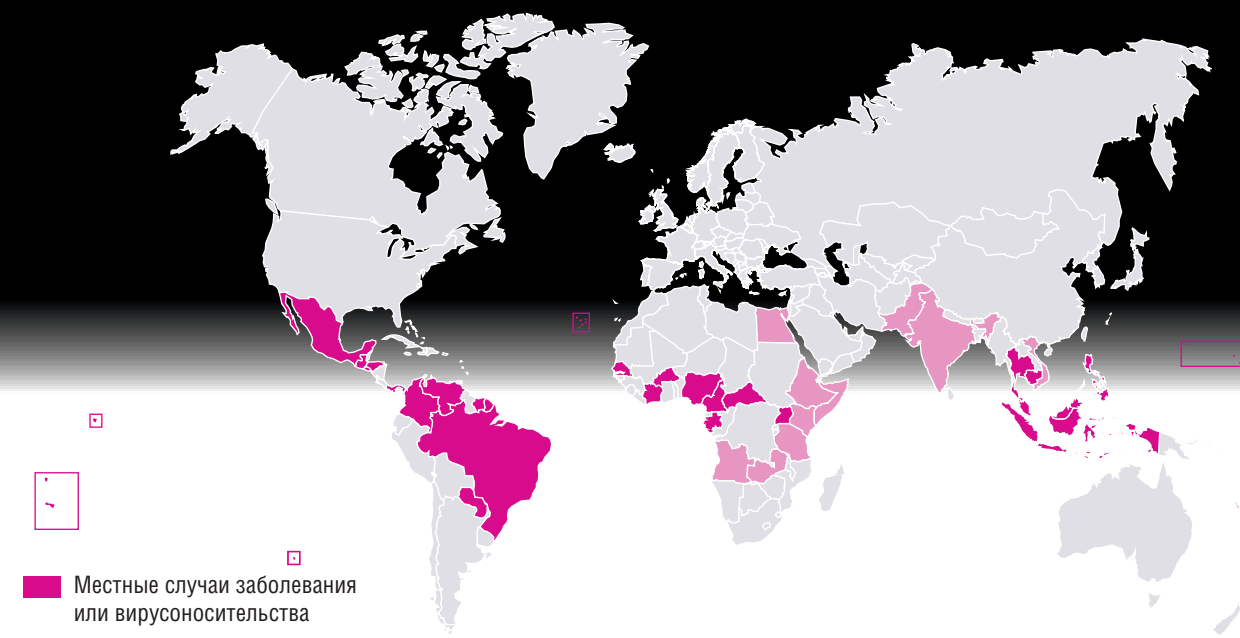
ЛОКТЕВ Валерий Борисович – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.). Автор и соавтор более 500 научных работ

Ключевые слова: вирус Зика, микроцефалия, миграция вируса, *Aedes*, переносчики инфекции, внутриутробная инфекция.
Key words: Zika virus, microcephaly, virus migration, *Aedes*, vectors of infection, prenatal infection

© В. Б. Локтев, 2017



Со времени открытия вируса Зика в 1947 г. отмечались лишь эпизодические случаи заражения им людей в странах Африки и Азии, и только в 2007 г. эпидемия лихорадки Зика охватила 5 тыс. человек на островах Микронезии. По: (Musso, Gubler, 2016)



Современная карта распространения и циркуляции вируса Зика, который из местного, локального патогена превратился в глобальную угрозу. По: (Fauci & Morens, 2016)



Комары рода *Aedes* – основной переносчик вируса Зика. © Creative Commons

микроцефалии – недоразвитости головного мозга. После того как число новорожденных с микроцефалией достигло почти полутора сотен, министерство здравоохранения Бразилии объявило чрезвычайное положение в ряде регионов страны, признав вирус Зика основным виновником этой патологии мозга.

В январе 2016 г. подтвердился первый случай заболевания лихорадкой Зика в США. К этому времени стало ясно, что заболевание уже широко распространилось в Африке, Азии и Америке, и 1 февраля того же года ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию.

Одна из главных предпосылок возникновения эпидемии лихорадки Зика – широчайшее и все возрастающее распространение переносчиков инфекции – комаров рода *Aedes*. Их способность приспосабливаться к изменениям окружающей среды огромна: они не только научились жить в городах, но вместе с транспортными потоками активно расселяются по всей планете. Яйца этих комаров легко переносят высыхание, а личинки развиваются в любых резервуарах с пресной водой, от туалетных бачков до автомобильных покрышек. Комары вида *Aedes albopictus* обитают в том числе и в южных регионах Европы, включая юго-западные области России, что открывает возможность формирования там природных очагов, поддерживающих циркуляцию вируса Зика на европейском континенте

Бойтесь комаров и любви!

Семейство флавивирусов (*Flaviviridae*), к которому относится вирус Зика, объединяет несколько десятков видов РНК-содержащих вирусов, включая такие печально известные, как вирусы гепатита С, лихорадки Денге, Западного Нила и желтой лихорадки, клещевого и японского энцефалита, которые часто служат причиной менингитов и энцефалитов с очаговыми поражениями ЦНС.

Сейчас не вызывает сомнений, что вирус Зика действительно вызывает микроцефалию у новорожденных: в отличие от других флавивирусов, он способен преодолевать плацентарный барьер и инфицировать эмбрион человека в первом триместре беременности. У взрослого человека вирус Зика может сыграть роль «пускового механизма» развития *синдрома Гийена–Барре* – неврологического аутоиммунного заболевания, при котором нервную систему человека атакует собственная иммунная система, что ведет к нарушению работы мышц, включая дыхательную и сердечную мускулатуру, функций внутренних органов и даже смерти.

Согласно современным данным, основным переносчиком вируса Зика являются комары рода *Aedes*. Его природным резервуаром служат дикие приматы, а теперь и человек. И хотя пока нет достоверной инфор-

мации о возможности существования природных очагов этого вируса среди птиц и других млекопитающих, глобальный характер его распространения предполагает существование такой возможности. Формирование стойких природных очагов инфекции на новых территориях предопределяет дальнейшее развитие эпидемии лихорадки Зика в современном мире.

Интересно, что в большинстве случаев попадание вируса в организм человека не приводит к развитию заболевания: считается, что заболевает лишь каждый пятый из инфицированных людей. По всей вероятности, вирус способен достаточно долго *персистировать* (т. е. циркулировать без видимых проявлений болезни) в организме человека, выделяясь с мочой и спермой.

Поэтому не только сами больные, но и клинически здоровые люди могут представлять опасность для окружающих, что требует введения обязательного тестирования крови, донорских органов и спермы на наличие в них генетического материала вируса Зика. Кроме того, поскольку вирус может поражать яйцки, вирусом можно заразиться половым путем. На сегодня уже более 13 стран, расположенных на разных континентах, заявили о доказанных случаях передачи инфекции от человека к человеку.

По мнению экспертов, на территориях, эндемичных по лихорадке Зика, сегодня проживают более 2 млрд человек. В результате проникновения вируса Зика на американский континент в 2016 г. заболело не менее 4 млн человек. Всего же случаи лихорадки Зика зарегистрированы в 76 странах, и в 29 из них отмечено более 2600 случаев микроцефалии новорожденных, ассоциированных с этим вирусом. Во многих странах отмечены случаи завоза заболевания: так, в 21 стране Европы было зарегистрировано свыше 2 тыс. таких эпизодов. Не стала исключением и Россия, где описаны первые случаи завоза лихорадки Зика из курортных районов Индии и Доминиканской республики

Опознать и обезвредить

Полномасштабные научные исследования вируса Зика фактически начались с момента проникновения вируса на американский континент, когда были выдвинуты предположения о его роли в развитии микроцефалии и синдрома Гийена–Барре. Анализ более 150 полных нуклеотидных последовательностей вируса Зика позволил проследить ход накопления мутаций в его геноме, оценить время их возникновения и связать появление мутаций с географическими особенностями распространения вируса.

Было выделено несколько комплексов «критических» мутаций, которые привели к повышению уровня патогенности вируса и его устойчивости к неблагоприятным условиям. Именно эти факторы в совокупности с модификацией рецепторных районов вирусной частицы, обеспечивающих проникновение вируса в клетки инфицированного организма, обеспечили ему возможность быстрой географической экспансии и одновременно привели к появлению у него способности вызывать тяжелые неврологические осложнения и поражения эмбриона человека.

Нельзя также исключить, что свою роль в этих процессах сыграл тот факт, что иммунная система человека при определенных условиях способна усиливать развитие инфекции, а некоторые люди могут иметь повышенную чувствительность к вирусу Зика, как и к некоторым другим флавивирусным инфекциям.

Появление новых генетических вариантов вируса Зика стимулировало активную разработку средств диагностики, иммунопрофилактики и лечения болезни. Что касается диагностики, инфекция вирусом Зика у человека вызывает формирование специфических антител, которые легко регистрируются лабораторными тест-системами. Многие страны, включая Россию, заявили о наличии у них диагностических

наборов для обнаружения вируса Зика. Например, в ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.) разработаны две экспериментальные лабораторные тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые, в отличие от тестов на специфические антитела, могут диагностировать болезнь (конкретно – наличие РНК вируса) уже на ранних стадиях заболевания. Большинство из этих тестовых систем пока имеет статус экспериментальных или находится на стадии государственной регистрации.

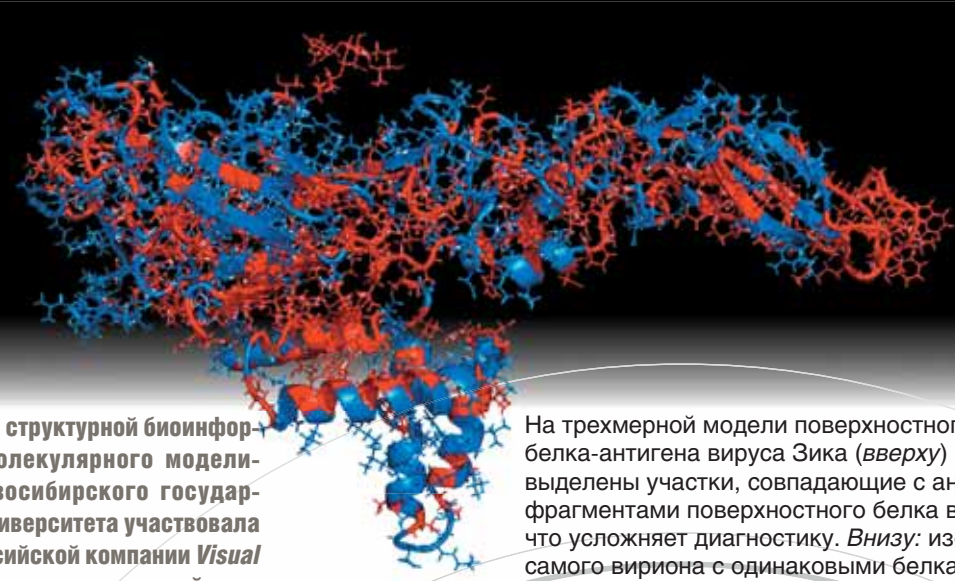
Противовирусных препаратов для специфического лечения лихорадки Зика пока нет, хотя можно использовать обычные противовирусные средства. Есть положительные результаты при применении препаратов, ингибирующих фермент РНК-полимеразу вируса гепатита С.

Все вакцины против лихорадки Зика находятся в статусе экспериментальных, но уже сейчас ясно, что инактивированная очищенная вакцина должна формировать полноценный иммунитет против всех геновариантов вируса Зика, так как его генетическая изменчивость относительно невысока. И конечно, вакцина должна быть максимально безопасна, учитывая невысокую патогенность вируса для человека.

Пока наиболее эффективным методом профилактики лихорадки Зика сегодня считается борьба с комарами – переносчиками инфекции. Однако учитывая возможность передачи лихорадки Зика от человека к человеку, в том числе и половым путем, в регионах, где отмечается много заболевших, нужно принимать комплекс специальных мер. Среди них – обязательное тестирование крови, донорских органов и спермы на наличие в них генетического материала вируса Зика, контроль за проведением медицинских манипуляций, наблюдение за беременными женщинами и т. п. Чтобы исключить возможность распространения лихорадки Зика, население должно с ответственностью подходить к вопросам планирования беременности, сексуальным контактам. Опасность представляет и инъекционное использование наркотиков.

Сейчас вирус Зика широко распространился и активно циркулирует в человеческих популяциях стран Африки, Азии, Южной и Центральной Америки с теплым тропическим климатом. Но его экспансия продолжается, а способность поражать эмбрион человека и вызывать синдром Гийена–Барре делает эту инфекцию чрезвычайно опасной, а ее исследования – особо актуальными.

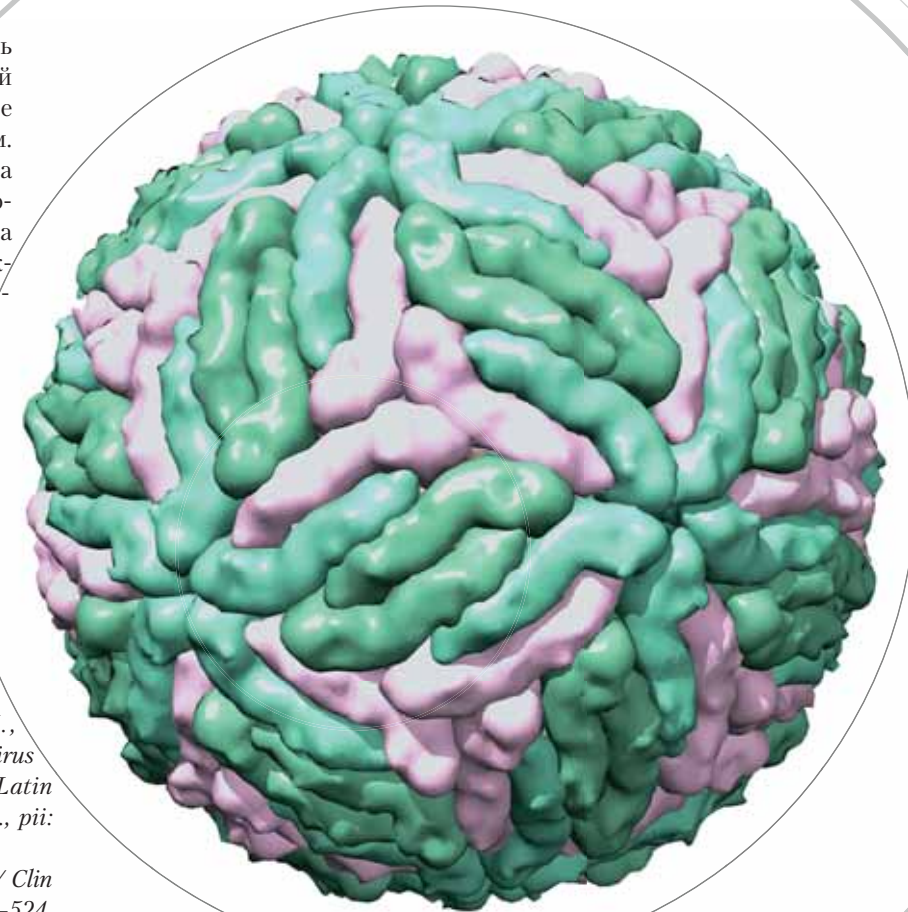
Учитывая, что до недавнего времени вирус практически не был изучен, за год, прошедший после введения чрезвычайной ситуации, было сделано многое. Исследование эпидемиологии лихорадки Зика позволило выявить основные предпосылки возникновения и распространения глобальной эпидемии, такие как



Лаборатория структурной биоинформатики и молекулярного моделирования Новосибирского государственного университета участвовала в работе российской компании *Visual Science* по построению первой подробной, с атомной детализацией 3D-модели вируса Зика

На трехмерной модели поверхностного белка-антигена вируса Зика (вверху) красным цветом выделены участки, совпадающие с аналогичными фрагментами поверхностного белка вируса Денге, что усложняет диагностику. Внизу: изображение самого вириона с одинаковыми белками на поверхности (выделение цветом лишь подчеркивает структуру). Предоставлены к.б.н. А.Ю. Бакулиной (НГУ, Новосибирск)

широчайшая распространенность комаров-переносчиков, высокий уровень урбанизации и наличие глобальных транспортных систем. А получение большого массива фундаментальных знаний по биологии вируса Зика и разработка средств диагностики этой инфекции позволили наладить мониторинг инфекции во многих странах мира. Остается надеяться, что благодаря усилиям ученых и медиков лихорадка Зика будет надежно взята под контроль уже в недалеком будущем.



Литература
Pettersson J. H., Eldholm V., Seligman S.J. et al. How Did Zika Virus Emerge in the Pacific Islands and Latin America? // *MBio*. 2016. V. 7. N. 5., pii: e01239-16.

Musso D., Gubler D.J. Zika Virus. // *Clin Microbiol Rev*. 2016. V. 29. N. 3. P. 487–524.

Petersen L. R., Jamieson D.J., Powers A.M. et al. Zika Virus // *N Engl J Med*. 2016. V. 374. N. 16. P. 1552–1563.

СОСЕДКА по Вселенной



Снимков планеты Проксима b (справа) по понятным причинам не существует, но на основе уже имеющихся данных мы можем представить, как она могла бы выглядеть рядом с Землей. Credit: PHL @ UPR Arcibo, NASA EPIC Team

В августе 2016 г. было официально подтверждено открытие экзопланеты Проксима b, в действительности состоявшееся три года назад при анализе архивных данных о движении звезды Проксима Центавра. Проксима b не только самая близкая к нам планета, вращающаяся вокруг «чужого солнца», но и планета, очень похожая на Землю, как двести других известных, но далеких от нас экзопланет. Главная особенность вновь открытой планеты в том, что ее близость к Солнечной системе («всего» около 4 световых лет) дает реальный шанс ее изучить

Открытие еще одной планеты за пределами Солнечной системы, казалось бы, не является таким уж выдающимся событием: к началу 2017 г. было известно о существовании 3,5 тыс. подобных экзопланет. При этом кандидатов в экзопланеты намного больше, и подтверждение открытия большинства из них – лишь вопрос времени. Но открытая в 2016 г. планета с предварительным названием Проксима b – особая. Звезда Проксима Центавра, возле которой обнаружена новая планета, – ближайшая к нам, звезд ближе нам уже не найти. Соответственно, и Проксима b – самая близкая к Земле планета, обращающаяся вокруг «чужого солнца».

Фотографий вновь открытой планеты не существует – она открыта на основе надежных, но косвенных данных с использованием метода радиальных скоростей. В спектре звезды было обнаружено периодическое смещение линий, которое удалось объяснить эффектом Доплера. Суть его в том, что планета, воздействуя своим гравитационным полем на звезду, заставляет последнюю смещаться, двигаясь по замкнутой траектории возле общего центра масс. Этот тонкий эффект удалось зафиксировать сотрудникам Европейской южной обсерватории (ESO), в распоряжении которой имеется несколько комплексов телескопов и обсерваторий на вершинах

Ключевые слова: Солнечная система, Альфа Центавра, Проксима, Проксима b, красный карлик, экзопланеты.
Key words: Solar system, Alpha Centauri, Proxima, Proxima b, red dwarf, exoplanets

гор в пустыне Атакама на севере Чили. Группа астрономов лондонского Университета Королевы Марии, проведя анализ измерений, выполненных с помощью суперточных спектрографов второго поколения, подтвердили открытие ранее не известной планеты.

Пока о нашей самой близкой «соседке»-экзопланете известно немного. Ее масса примерно на четверть больше массы Земли. Если допустить, что ее строение аналогично строению планет земной группы, имеющих железное ядро и силикатную оболочку, то ее диаметр примерно на 10% больше земного. Подобные экзопланеты сейчас принято называть *суперземлями*. Располагается Проксима b очень близко к своему «солнцу» – на расстоянии всего 7 млн км, поэтому и вращается буквально как «волчок»: один ее оборот вокруг звезды занимает всего 11,2 земных суток. Для сравнения: Меркурию – ближайшей к Солнцу планете нашей системы – требуется для этого почти 3 месяца.

Такая близость к звезде наводит на мысль, что Проксима b раскалена и просто пышет жаром. Но это не так. Звезда Проксима Центавра относится к так называемым *красным карликам*. Ее масса в 8 раз меньше нашего Солнца, а диаметр всего в 1,5 раза больше Юпитера! Температура поверхности звезды – примерно 3000 К, т. е. она вдвое холоднее нашего светила. В результате эта скромная звездочка, излучая в 600 с лишним раз меньше энергии, чем Солнце, представляет собой крайне тусклый объект с мизерной светимостью.

Как показывают расчеты, на Проксиму b поступает меньше тепла, чем на Землю, поэтому на ее поверхности должны царить «арктические морозы» – в среднем примерно -40°C . Холодно, но, в принципе, жить можно... Если же у планеты есть атмосфера, то благодаря парниковому эффекту возможна и постоянная положительная температура, и даже открытые водоемы... Неслучайно в СМИ заговорили о возможности существования жизни на Проксиме b. Практически земные размеры, приемлемая сила тяжести, температура, допускающая существование жидкой воды, – если



ЯЗЕВ Сергей Арктурович – доктор физико-математических наук, директор астрономической обсерватории Иркутского государственного университета, старший научный сотрудник Института солнечно-земной физики СО РАН (Иркутск). Заместитель сопредседателя правления Международной организации «Астрономическое общество». Автор и соавтор более 170 научных, учебных и научно-популярных публикаций

Звезда Проксима («ближайшая») в созвездии Центавра была открыта в 1911 г. Входит в тройную звездную систему вместе с двойной звездой Альфа Центавра A и B. Возраст звезды оценивается в 4,85 млрд лет. Расстояние от Солнца – 4,22 световых года. Наблюдать эту звезду крайне сложно, несмотря на ее близость, так как ее блеск в 100 раз меньше блеска самых слабых звезд, которые можно увидеть невооруженным глазом

Красный карлик Проксима Центавра – ближайшая к Солнцу звезда. Снимок телескопа Хаббла. Credit: ESA/Hubble & NASA



© С. А. Язев, 2017



Слева – заход Солнца на пляже в Пуэрто-Рико, справа – гипотетический заход Проксимы Центавра. Заходящий диск этой звезды намного больше, чем у нашего светила, хотя сама она в несколько раз меньше нашего Солнца. Как любой красный карлик, Проксима Центавра имеет относительно невысокую температуру, поэтому, чтобы на планете поддерживались условия, подобные земным, ей нужно располагаться ближе к своей звезде. Credit: PHL @ UPR Arcibo

Звездная система Альфа Центавра находится в Южном полушарии, поэтому наблюдать за Проксимой Центавра на территории России невозможно. Расположенный на Северном Кавказе у подножия горы Пастухова телескоп БТА – один из крупнейших в Евразии оптических телескопов с диаметром главного монолитного зеркала 6 м, оснащенный неплохим спектрографом, – можно использовать для поиска свидетельств существования экзопланет. Для этих целей подходят и телескопы других отечественных обсерваторий, например Крымской и Саянской. Последняя расположена на границе с Монголией

Литература

Schultz A. B., Hart H. M., Hershey J. L. et al. A possible companion to Proxima Centauri // *Astronomical Journal*. 1998. N. 115 (1). P. 345–350.

Wei-Chun Jao, Todd J. H., John P. S. et al. The Solar Neighborhood XXXI: Discovery of an Unusual Red+White Dwarf Binary at ~25 Parsecs via Astrometry and UV Imaging // *The Astronomical Journal*. 2014. N. 147. V. 1. P. 21.

не на поверхности, то в подземных горизонтах. Действительно, почему бы там не быть жизни?

Но все же чрезмерный оптимизм в этом случае неоправдан. Красный карлик, освещающий поверхность планеты, – это периодически вспыхивающая звезда, которая резко и случайным образом может увеличивать свою светимость во всем диапазоне излучения. Вспышки на Проксиме происходят едва ли не ежедневно. В результате на поверхность планеты падает поток мощнейшего смертоносного рентгеновского и ультрафиолетового излучения – в десятки раз больше того, что падает на Землю. Шансов выжить в таких условиях у существ, подобных земным, просто нет. Все остальные предположения пока лежат в области фантастики.

И все же открытие Проксимы b, как самой доступной для нас экзопланеты, чрезвычайно важно. С помощью телескопов следующего поколения – таких как космический телескоп Уэбба или наземный гигант E-ELT – можно будет изучать планету, вести поиски атмосферы и даже попытаться получить изображение планетного диска. Более того, уже заговорили о возможности отправить туда межзвездный зонд, который ускорился бы лучами сверхмощных лазеров. Впрочем, такие технологии еще даже не созданы. Но теперь, по крайней мере, появился смысл их обсуждать, ведь лететь к звезде, вокруг которой вращается инопланетная родственница нашей Земли, намного интереснее, чем к звезде-«одиночке»...

ПАПА, МАМА, МАМА и Я

Весной 2016 г. произошло знаменательное событие: человечество пополнилось первым «ребенком от трех родителей». Это была первая успешная практическая реализация метода цитоплазматической замены у человека, когда пересаживаются не клетки, а только клеточные ядра. В данном случае клеточное ядро из яйцеклетки матери, страдающей синдромом Лея из-за «неядерных» генетических дефектов, было пересажено в «обезьядерную» яйцеклетку здорового донора. Этот метод до сих пор не применяли по этическим причинам

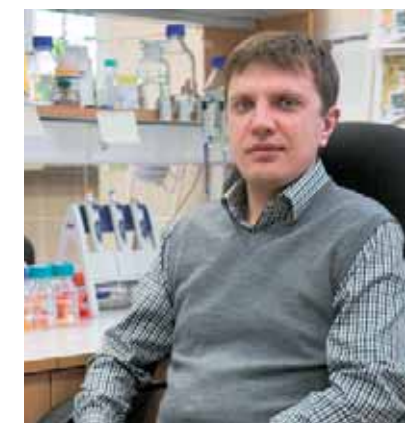
Среди многочисленных структур и органоидов живой клетки особое место занимают митохондрии, которые часто называют «энергетическими станциями»: их основная функция – синтез аденозинтрифосфата (АТФ), универсального соединения, служащего источником энергии для биохимических процессов. Число митохондрий в цитоплазме одной клетки варьирует от нескольких сотен до нескольких тысяч. Оно особенно велико в клетках, нуждающихся в большом количестве энергии, например, в нейронах или мышечных клетках.

Одной из интереснейших особенностей митохондрий является наличие у них собственного генома. Геном митохондрий человека сравнительно невелик и составляет всего около 16,5 тыс. пар нуклеотидов. Он содержит гены двух рибосомальных РНК, около 20 генов транспортных РНК и 13 генов белков-субъединиц ферментов, участвующих в функционировании митохондрий (для сравнения – в ядерном геноме человека содержится около 28 тыс. генов).

Как и ядерный, митохондриальный геном подвержен мутациям, которые могут приводить к развитию тяжелых наследственных



ЗАКИАН Сурен Минасович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией эпигенетики развития Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), лабораторией молекулярной и клеточной медицины Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск), лабораторией стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 215 научных работ, 3 монографий и 5 патентов

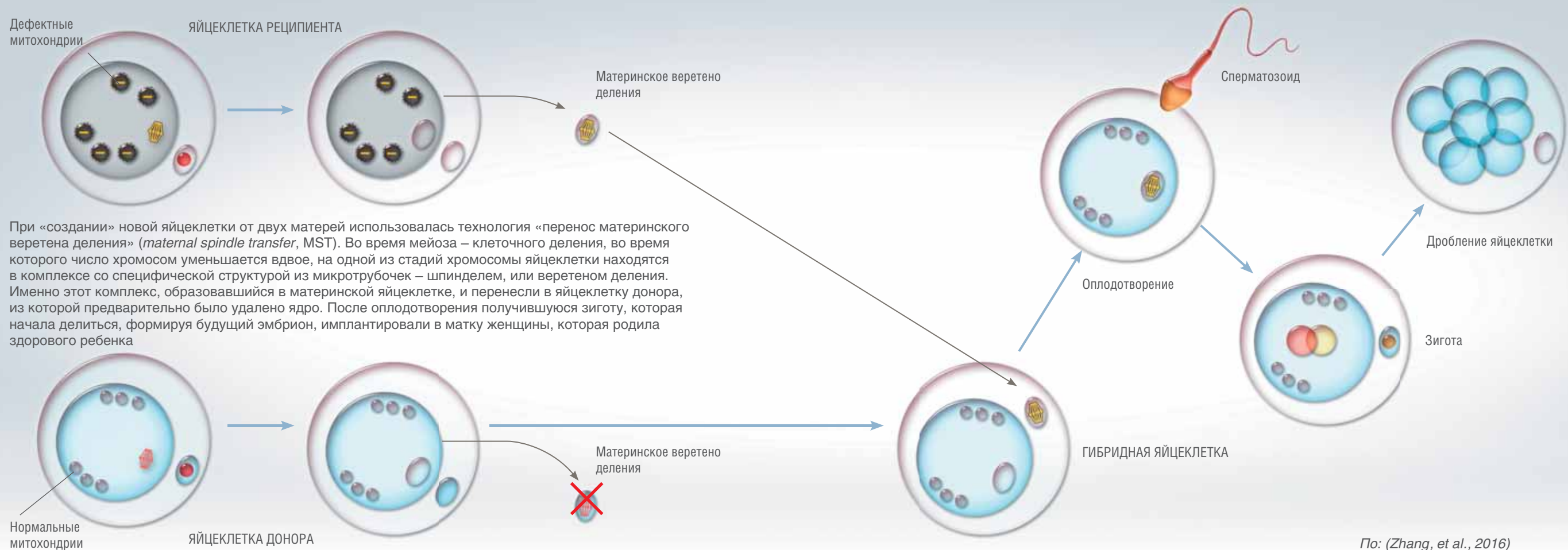


МЕДВЕДЕВ Сергей Петрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) и Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск), ведущий научный сотрудник Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор 25 научных работ, 3 монографий и 5 патентов

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные болезни, перенос ядер, терапия наследственных заболеваний.

Key words: mitochondria, mitochondrial diseases, nuclear transfer, therapy of hereditary diseases

© С. М. Закиан, С. П. Медведев, 2017



болезней – митохондриальных заболеваний. Той или иной митохондриальной болезнью страдает примерно один из каждых 4 тыс. новорожденных, и проявляется такая патология обычно в самом раннем возрасте, при этом чаще всего поражается нервная система и мышцы. Среди митохондриальных болезней – синдром MELAS, наследственная оптическая невропатия Лебера, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром Лея и др.

Особенность наследования всех этих заболеваний в том, что они передаются только от матерей к детям, поскольку только у женской яйцеклетки есть цитоплазма, где и располагаются митохондрии, а у мужского сперматозоида ее нет. На сегодняшний день для большинства митохондриальных болезней не найдено эффективных методов лечения, что побуждает ученых для борьбы с ними искать новые, более изощренные подходы.

Один из таких подходов и был реализован в 2016 г. (Zhang et al., 2016). Матерью ребенка стала 36-летняя женщина, двое детей которой умерли в раннем возрасте от тяжелого митохондриального неврологического заболевания – синдрома Лея. Ученые из *New Hope*

Fertility Center (Нью-Йорк, США) использовали метод пересадки ядерного генома пациентки в яйцеклетку женщины-донора со здоровыми митохондриями. Затем получившаяся яйцеклетка была оплодотворена сперматозоидом. Мальчик родился здоровым, без признаков развития синдрома Лея.

«Ребенок от трех родителей» породил множество споров научного и этического характера. Некоторые ученые склоняются к мысли, что эта технология не настолько отработана и безопасна, чтобы говорить о ее массовом применении. Ведь даже небольшое количество дефектных митохондрий, привнесенных в яйцеклетку вместе с ядром, может при развитии эмбриона размножиться (при этом доля дефектных митохондрий будет варьировать в различных типах клеток и тканей) и оказать свое губительное действие. Другие ученые указывают на тот факт, что в экспериментах на мышах было показано, что митохондрии от разных доноров по-разному влияют на многие процессы, включая функционирование самих митохондрий и накопление активных форм кислорода, а также степень ожирения

и скорость формирования возрастных изменений у взрослых особей (Latorre-Pellicer et al., 2016).

По-видимому, в некоторых случаях митохондриальный и ядерный геномы действительно могут быть несовместимы. Однако любая технология требует доработки и совершенствования, сам же факт рождения здорового ребенка внушает осторожный оптимизм. Доводы противников этой технологии из-за ее этической составляющей тоже не совсем корректны. По сути, вносимые изменения касаются только митохондриального генома, содержащего небольшое число генов, задействованных в функционировании самих митохондрий. Кроме того, в случае рождения мальчиков донорские митохондрии вместе с их геномом не передаются следующему поколению, так что этот случай никак нельзя считать «бесцеремонным вторжением» в наследственность человека.

С этой точки зрения технологию рождения «детей от трех родителей» можно сравнить с пересадкой органов и тканей. Сегодня по всему миру проводятся тысячи операций по пересадке костного мозга, что фактически является пересадкой стволовых клеток, из которых

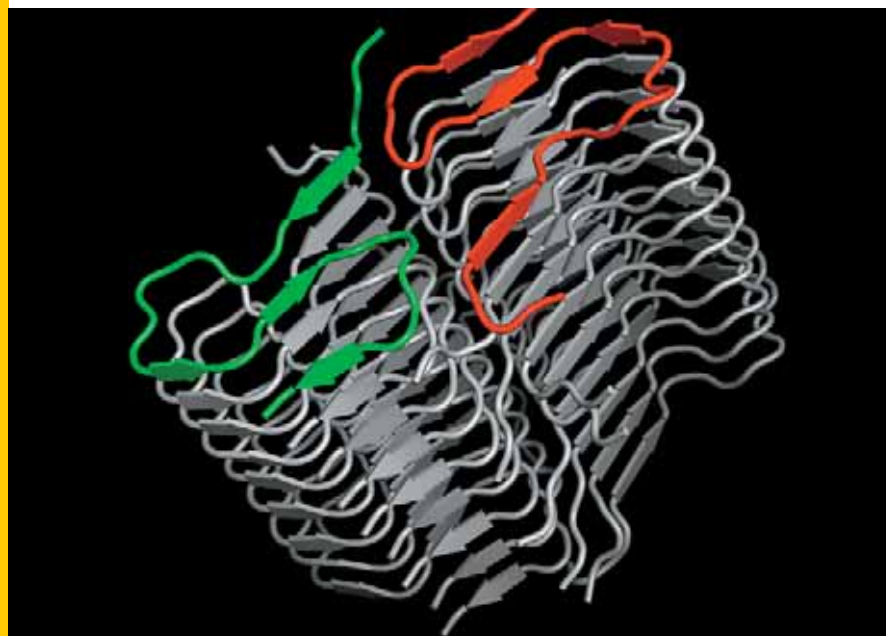
формируются все клетки крови. Реципиент костного мозга становится, таким образом, практически химерным организмом, в котором нормально функционируют клетки другого человека с другим геномом. Однако эта технология эффективна и считается этически приемлемой. Будем надеяться, что и репродуктивные методики, основанные на использовании донорских яйцеклеток со здоровыми митохондриями, будут усовершенствованы и помогут тысячам семей иметь здоровых детей.

Литература:

Zhang J., Liu H., Luo S. et al. First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome // *Fertility and Sterility*. 2016. V. 106. N. 3. P. 375–376.

Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A. V. et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing // *Nature*. 2016. V. 535(7613). P. 561–565.

Н О В Ы Й кандидат на лекарство от болезни Альцгеймера



В 2016 г. американские исследователи объявили о первом успехе клинических испытаний очередного потенциального лекарства от болезни Альцгеймера – одной из самых частых причин старческого слабоумия. Если новый препарат на основе моноклональных антител к патологическому пептиду бета-амилоиду докажет свою эффективность, это не только даст надежду многим тысячам больных, но и подтвердит справедливость амилоидной теории возникновения этого тяжелейшего нейродегенеративного заболевания

Положительные результаты первых клинических испытаний нового препарата *адуканумаба* (*Aducanumab*) – это хорошая новость для ученых, рассматривающих образование так называемых амилоидных бляшек (отложений белка – амилоида) как одну из основных причин развития болезни Альцгеймера. Важно, что на фоне приема препарата наряду с уменьшением размера амилоидных бляшек в тканях мозга больных замедляется и темп снижения когнитивных способностей.

Фибрилла (вверху), образованная амилоидным пептидом Аβ42. Красным и зеленым цветом окрашены два верхних пептида в стопке, состоящей из таких же пептидов. Нельзя утверждать, что структура фибриллы, полученной с помощью методов математического моделирования, полностью совпадает со структурой фибриллы в мозгу больного Альцгеймером, но общие принципы организации и состав совпадают. Фото модели предоставлено к.б.н. А. Ю. Бакулиной (НГУ, Новосибирск)

КАЯВА Андрей Вилхович – кандидат биологических наук, руководитель «зеркальной» лаборатории структурной биоинформатики и молекулярного моделирования ФЕН НГУ, руководитель лаборатории структурной биоинформатики и молекулярного моделирования в Центре исследований клеточной биологии в г. Монпелье (Франция). Автор и соавтор 121 научной работы, 4 патентов

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, адуканумаб, амилоидные бляшки, фибриллы, когнитивные способности.
Key words: Alzheimer's disease, Aducanumab, amyloid plaque, fibril, cognitive abilities

Фото автора предоставлено пресс-службой НГУ

© А.В. Каява, 2017

Молекулы некоторых белков, в норме имеющих глобулярную (сферическую) форму, могут разворачиваться и слипаться в длинные амилоидные фибриллы. Бляшки, образующиеся из таких фибрилл, могут негативно влиять на процессы жизнедеятельности живой клетки и стать причиной развития многих практически не поддающихся лечению заболеваний

Амилоидная гипотеза развития болезни Альцгеймера была предложена еще четверть века назад, но до сих пор существуют и другие объяснения патогенеза этой болезни, которые отрицают значение амилоидных фибрилл в ее развитии. Есть даже предположение, что само образование амилоидных бляшек вторично и направлено на то, чтобы понизить содержание в мозге токсичной растворимой формы амилоидного белка. Поэтому доказательства эффективности адуканумаба могут послужить прямым доказательством связи между болезнью и появлением амилоидных бляшек.

Пока опубликованы только предварительные данные первых клинических испытаний, полученные на относительно небольшой выборке из 165 больных, которые принимали препарат в течение года. Чтобы сделать окончательный вывод, необходимо набраться терпения, пока не будут получены результаты более массовых тестов. Как известно, низкую эффективность аналогичных препаратов на основе антител к амилоидным белкам – *соланезумаба* (*Solanezumab*) и *бацинейзумаба* (*Bapineuzumab*) – удалось выявить лишь на третьей фазе клинических испытаний, которые были проведены в 2014 г. Тогда казалось, что эта неудача закрывает целое направление в поиске лекарственных препаратов против болезни Альцгеймера. К счастью, этого не случилось.

В случае успеха дальнейшего тестирования адуканумаба, который подтвердит ключевую роль амилоидных фибрилл в прогрессировании болезни Альцгеймера, дополнительный импульс могут получить не только работы по поиску специфических антител против бета-амилоида, но и разработки низкомолекулярных ингибиторов процесса формирования амилоидной формы этого пептида. Такие низкомолекулярные соединения могут иметь преимущества по сравнению с антителами, так как они дешевле в производстве, обладают более высокой проникающей способностью и способны действовать в мозгу на самой ранней стадии формирования фибрилл, когда их еще не могут распознать антитела. Лекарства на основе этих соединений можно начинать принимать до появления клинических проявлений болезни. В связи с ростом продолжительности жизни, а с возрастом – ростом вероятности болезни Альцгеймера, актуальность таких профилактических препаратов не вызывает сомнений.

Еще один путь атаки на болезнь Альцгеймера связан с использованием низкомолекулярных ингибиторов фермента ВАСЕ 1, который «отрезает» пептиды, образующие впоследствии амилоидные фибриллы, от белка-предшественника. Такие препараты уже проходят разные фазы испытаний, в том числе на людях. Правда, пока неясно, будут ли они вызывать серьезные побочные эффекты при длительном приеме, так как этот фермент может играть важную роль в организме человека, о которой мы пока не знаем.

Антитела «конструируются» самой природой благодаря естественным механизмам адаптивного иммунитета, а соединения-ингибиторы должны быть спроектированы учеными. Для этого необходимо хорошо понимать, как образуются и как именно устроены амилоидные фибриллы. Изучение строения и формирования таких патологических структур – одна из задач лаборатории структурной биоинформатики и молекулярного моделирования Новосибирского государственного университета, и мы надеемся, что в сотрудничестве с другими учеными Новосибирского научного центра сможем внести серьезный вклад в разработку новых лекарственных препаратов против болезней, в развитии которых участвуют амилоидные фибриллы.

Так, специалисты Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН уже разработали препарат на основе природного вещества из сосновой смолы, который устраняет симптомы болезни Паркинсона у лабораторных мышей. Ведь болезнь Альцгеймера, хотя и самая известная из «амилоидных» патологий, но далеко не единственная. Болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Хантингтона, диабет II типа, губчатая энцефалопатия, некоторые редкие наследственные заболевания также сопровождаются образованием амилоидных фибрилл в различных тканях. И это наверняка только вершина айсберга...

Лумерпамура

Vassar R. BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease // *Alzheimers Res Ther.* 2014. V. 6(9). 89 p.

Ow S. Y., Dunstan D. E. A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease // *Protein Sci.* 2014. V. 23(10). P. 1315–1331.

Salloway S, Sperling R, Fox NC et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease // *The new England Journal of Medicine.* 2014. V. 370(4). P. 322–333.

Thompson D. 2 Alzheimer's Drugs Found Ineffective in Clinical Trials. 2014. <https://consumer.healthday.com/cognitive-health-information-26/alzheimer-s-news-20/2-alzheimer-s-drugs-found-ineffective-in-clinical-trials-684115.html>

Антарктическая озоновая дыра — КТО ВИНОВАТ?

Значительным научным открытием 2016 г. было признано установление факта начала «заживления» знаменитой антарктической озоновой дыры. Многие считают эту аномалию «раной», нанесенной озоновому слою нашей планеты деятельностью человека. Однако есть и другой, альтернативный взгляд на этот феномен, подкрепленный точными фактическими данными, но на сегодня известный лишь в узком научном кругу. Еще в конце прошлого века было высказано предположение, что такие нарушения в озоновом «покрывале» планеты могут быть вызваны естественными причинами и носить систематический характер. Красноярским исследователям удалось раскрыть механизм образования озоновых дыр с помощью оригинального метода слежения за движениями воздушных потоков

Ключевые слова: озон, антарктическая озоновая дыра, фреоны, гидрофторуглероды, Монреальский протокол, циркумполярные вихри.
Key words: ozone, antarctic ozone hole, freons, hydrofluorocarbons, the Montreal Protocol, polar vortex

© Р.Г. Хлебопрос, В.Б. Кашкин, 2017

Стратосферный озон задерживает ультрафиолетовое (короче 0,29 мкм) солнечное излучение, являясь важным климатическим и экологическим фактором. Так как УФ-излучение губительно действует на белки и нуклеиновые кислоты, уменьшение концентрации озона в атмосфере представляет опасность для всех биологических систем, включая человека.

Содержание озона в стратосфере меняется в течение года. Известно, что озон в большом количестве образуется в стратосфере тропических и, частично, средних широт за счет фотохимических реакций. Из тропиков весной озон переносится в сторону средних и высоких широт. Поэтому, например, в Южном полушарии годовой максимум озона наблюдается в октябре–ноябре. В период с января по июль концентрация озона достигает здесь своего минимума, так как с декабря по апрель средние и высокие широты хорошо освещаются Солнцем, что способствует разрушению озона при фотохимических реакциях деструкции, катализаторами которых могут выступать различные соединения, образующиеся в атмосфере или попадающие туда из разных источников.

В любом случае нарушение динамического равновесия процессов

Считается, что озоновый слой сформировался в атмосфере около 400–450 млн лет назад в результате постепенного накопления в ней свободного кислорода. К настоящему времени общая масса озона составляет всего $0,64 \times 10^6$ от массы всей атмосферы. Наибольшее количество озона содержится на высотах 19–25 км, т. е. в нижней стратосфере



ХЛЕБОПРОС Рем Григорьевич – доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник Института биофизики СО РАН (Красноярск), директор Международного центра исследований экстремальных состояний организма КНЦ СО РАН. Автор и соавтор более 20 научных публикаций, 9 монографий



КАШКИН Валентин Борисович – доктор технических наук, профессор Сибирского федерального университета (Красноярск). Автор и соавтор 130 научных публикаций, 4 монографий

образования и деструкции озона может ослабить экранирующую роль озонового слоя. Большой научный и общественный интерес к этой теме, возникший во второй половине прошлого века, был вызван тремя причинами: выявлением долговременной тенденции к уменьшению суммарного озона в XX в., сезонным появлением знаменитой антарктической озоновой дыры (АОД) в период «озонового максимума» (в октябре–ноябре) и возникновением гипотезы об антропогенном разрушении озоносферы.

В результате обсуждение озоновой проблемы вышло далеко за пределы научного сообщества, приобретая не только социальную, но и ярко выраженную экономическую «окраску». Она обросла легендами и заблуждениями и вызвала острую, зачастую совершенно «ненаучную» полемику.

Война с фреонами

На сегодня наиболее распространенная теория, объясняющая убыль озона, базируется на представлениях о его фотохимическом разрушении с участием веществ естественного и антропогенного происхождения. Еще в 1973 г. американские химики Ш. Роуланд и М. Молина в эксперименте обнаружили, что продукты распада хлорфторуглеродов (фреонов) могут разрушать озон. Этот результат, полученный «в пробирке», был практически сразу использован для объяснения процессов планетарного масштаба, в том числе возникновения антарктической озоновой дыры.

Уже через три года Всемирная метеорологическая организация запустила проект по глобальным исследованиям и мониторингу озонового слоя, а в 1985 г. была подписана Венская конвенция об его охране. Еще через два года в действие вступил Монреальский протокол к этой конвенции, предусматривающий контроль за озоноразрушающими соединениями и прекращение производства и использования фреонов. СССР, а затем и Российская Федерация присоединились к Венской конвенции и подписали Монреальский протокол, что закреплено в статье 54 Закона РФ «Об охране окружающей среды».

Запрет на производство и потребление озоноразрушающих веществ имел большие экономические и политические последствия. Руководители крупной химической промышленности, в частности, в США, вначале выступили против. Однако в 1986 г. запрет поддержал «кит» американской химической промышленности, концерн «Дюпон» (*DuPont*), который разработал новые хладагенты – гидрофторуглероды – как альтернативу фреонам. Начался «бум» по замене холодильников и кондиционеров, в результате чего компании, первыми начавшие применять новые хладагенты, получили громадные прибыли. Появилось даже мнение, что сама озоносберегающая политика была инициирована владельцами химических корпораций типа «Дюпон» с целью вытеснить национальных производителей и монополизировать международный рынок (Maduro & Schauerhammer, 1992).

Как же повел себя озоновый слой после введения в действие Монреальского протокола и его поправок, которые на сегодняшний день ратифицировали почти две сотни стран? До конца прошлого века стратосферный озон продолжал убывать в глобальном масштабе. Так, в умеренных широтах Южного полушария его концентрация уменьшалась примерно на 1% за каждые 10 лет, а Северного полушария – на 2,9% (Кашкин, Романов, Рублева, 2009). Однако с началом нового века ситуация изменилась: в 2005–2016 гг. рост содержания озона в атмосфере в Южном и Северном полушарии составил 1,52% и 1,97%, соответственно (Кашкин, Романов, Рублева, 2016).

В материалах Всемирной метеорологической организации за 2006 г. указывается, что прогноз состояния озонового слоя в целом остается неопределенным, так как существующие химические модели не позволяют точно воспроизвести наблюдаемые вариации общего содержания озона. Другими словами, несмотря на большое количество экспериментальных и теоретических исследований, реальные причины как убыли, так и наблюдаемого в настоящее время роста содержания озона до сих пор окончательно не установлены. Хотя для объяснения этого явления была выдвинута не одна гипотеза.

На Земле существует сеть из полутора сотен наземных озонметрических станций, но наиболее подробную информацию об озоновом слое дают искусственные спутники Земли. Они используют оптические методы регистрации озона, поэтому спутниковые данные о полярном озоне в зимнее время отсутствуют

От антропогенной гипотезы – к динамической

Символично, что официальное «открытие» озоновой дыры над Антарктидой состоялось в 1985 г. – в год подписания Венской конвенции, хотя имеются свидетельства, что она возникала там и в предыдущие десятилетия. АОД была признана результатом разрушения озона в фотохимических реакциях, в том числе с участием фреонов (Farman, Gardiner, Shanklin, 1985). В дальнейшем большинство исследований этого феномена было направлено на доказательство его антропогенного происхождения. Интересно, что в этих работах активно участвовала С. Соломон, которая вместе с коллегами из Массачусетского технологического института и сообщила в 2016 г. о признаках «оживления» антарктической озоновой дыры.

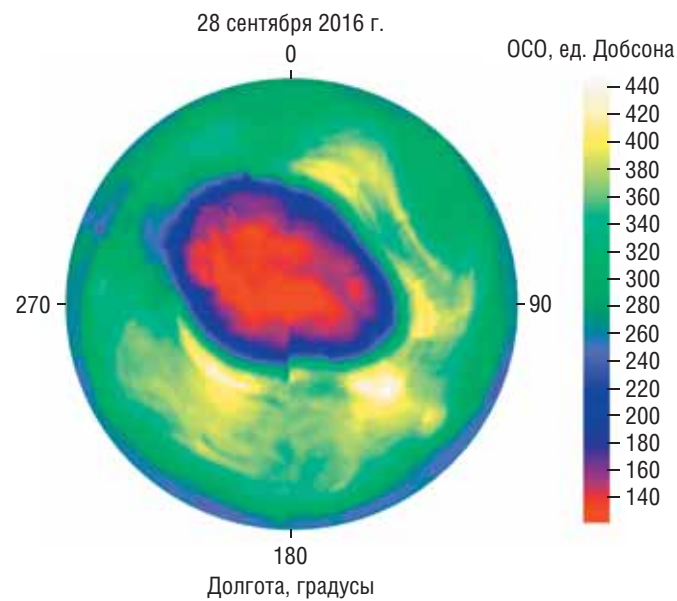
Современная статья Соломон и ее коллег основана на анализе результатов спутниковых и наземных измерений общего содержания озона (ОСО). Основываясь на расчетах с использованием математических моделей, описывающих химию полярного озона, поведение аэрозоля и вулканогенных газов, ученые сделали вывод, что с сентября 2000 г. в полярной зоне Южного полушария начало увеличиваться ОСО, произошли изменения в вертикальных профилях озона, а площадь антарктической озоновой дыры несколько уменьшилась за последние годы.

Со дня подписания Монреальского протокола прошло 30 лет, но при всей своей оптимистичности эта публикация показывает, насколько незначительны, применительно к АОД, успехи от его реализации. А главное, антропогенная химическая теория доньше не может ответить на вопрос: почему озоновая аномалия «появилась» в свое время в Южном полушарии, хотя фреоны вырабатывались преимущественно в Северном? И, наконец, почему антарктическая озоновая дыра вообще вновь появилась в том же 2016 г., хотя производство фреонов давно запрещено? Ведь при инициации Монреальского протокола было продекларировано, что она должна исчезнуть еще шесть лет назад.

И здесь мы подходим к альтернативной гипотезе возникновения антарктической озоновой дыры, согласно которой она является естественным образованием,



Озон в большом количестве образуется в стратосфере тропических широт за счет фотохимических реакций. Оттуда он переносится в сторону средних и высоких широт, где нисходящими движениями воздуха транспортируется в нижнюю стратосферу. Помимо мощного притока озона с экватора, в средних широтах образуется «свой» озон за счет фотохимических реакций, идущих на месте. А вот озона в районе полюса относительно меньше, причем он весь «импортного происхождения», так как солнечные лучи здесь падают под малым углом, а значительная часть озона, поступающего с экватора, успевает разрушиться в пути



В 2016 г. озоновая аномалия (углубление в озоновом слое) над Антарктидой сформировалась в районе 70–90° ю. ш., а ее площадь составила около 23,05 млн км² (для сравнения: площадь РФ – 17,12 млн км²). Район с минимальными значениями ОСО окружен «кольцом» с аномально высоким для Южного полушария содержанием озона. Данные на 28 сентября 2016 г. Изображение построено на основе спутниковой глобальной цифровой карты общего содержания озона (ОСО), полученной с помощью прибора OMI/AURA

обусловленным динамическими процессами в стратосфере (Кашкин, Рублева, Хлебопрос, 2007).

В центре вихря

В 1986 г. – за год до вступления в действие Монреальского протокола – было обнаружено, что общее содержание озона в период 1979–1982 г. в направлении от 44° ю. ш. к Южному полюсу оставалось практически неизменным с августа по ноябрь, а его снижение в сентябре вблизи Южного полюса компенсировалось увеличением в средних широтах (Stolarski, Schoeberl, 1986). Такие результаты свидетельствовали, что вариации ОСО вызваны динамическим перераспределением озона, а вовсе не химическими процессами. Однако это открытие, подрывавшее антропогенную теорию возникновения озоновых дыр, не было воспринято научным сообществом, и, судя по полному отсутствию на западе публикаций по динамической теории возникновения АОД, вопрос был закрыт. А спустя десятилетие Ш. Роуланду, М. Молине и Р. Круцену была присуждена Нобелевская премия по химии за установление роли газообразных хлорфторуглеродов в истощении озонового слоя Земли.

Но история динамической теории на этом не закончилась: ответить на ряд вопросов, связанных с проблемой образования озоновых дыр, удалось с помощью нового метода слежения за движениями воздушных потоков, предложенного красноярским исследователем В. Б. Кашкиным (Кашкин, Сухинин, 2001; Kashkin et al., 2002). Ведь озон, по сути, также можно представить в виде огромного «облака» над поверхностью Земли. И если мы будем измерять его содержание

в точках пространственной решетки с определенным временным интервалом (например, каждые сутки), то можем оценить угол его поворота, направление и скорость движения.

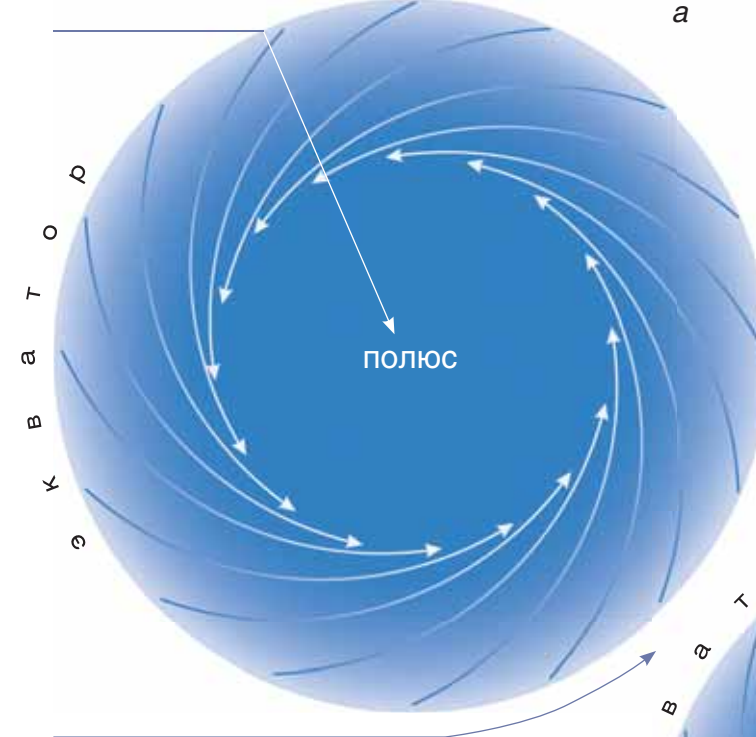
С помощью нового метода была исследована динамика озонового слоя в 2000 г., когда над Антарктидой наблюдалась рекордно большая озоновая дыра (Kashkin et al., 2002). Для этого использовались спутниковые данные о содержании озона по всему Южному полушарию, от экватора до полюса. Оказалось, что содержание озона было минимально в центре воронки так называемого циркумполярного вихря, которая образовалась над полюсом.

Что же представляет собой типичная антарктическая озоновая дыра, если мы взглянем на нее под таким углом? Это аномалия (углубление в озоновом слое) с минимальными значениями ОСО, окруженная «кольцом» диаметром несколько тыс. км с необычно высоким для Южного полушария содержанием озона. И все это по периферии обгибает гигантский вихрь, вращающийся с запада на восток.

За период наблюдений максимальная площадь озоновой дыры менялась с течением времени. В 1979 г. (в начале регулярных спутниковых исследований озонового слоя) ее площадь составила 1,14 млн км², а затем ее размеры резко возросли. В 2000 г. площадь «дыры» достигла 29,86 млн км², а в 2015 г. – лишь немногим меньше.

Причинами роста АОД в период 1979–1984 гг. могли стать значительные изменения циркуляции атмосферы в Южном полушарии. Кроме того, в это время резко усилилась и активность антарктического вулкана

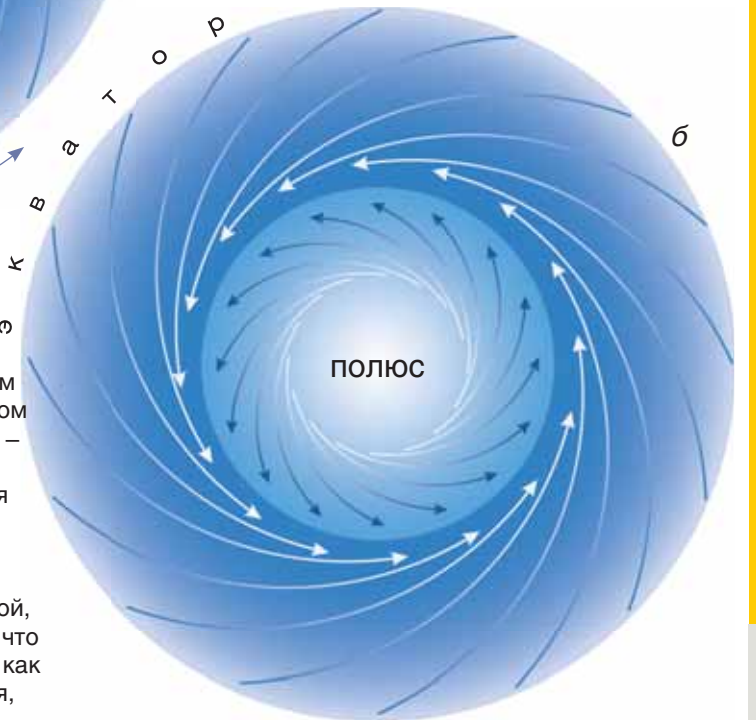
Стратосферные потоки движутся от теплого экватора к холодному полюсу



Движение стратосферных потоков с запада на восток происходит под воздействием силы Кориолиса, связанной с вращением Земли

Циркумполярные вихри образуются при движении стратосферных воздушных масс в меридиональном и широтном направлениях. В начале весны в Южном полушарии вблизи полюса образуется антициклон – область высокого давления. Воздушные потоки скатываются в стратосфере как с горки и движутся от полюса во все стороны, закручиваясь с запада на восток под воздействием силы Кориолиса, связанной с вращением Земли (а). В самые же холодные зимы «горка» становится особенно крутой, и стратосферные потоки скатываются так быстро, что возникает эффект, знакомый каждому, кто видел, как вода, стекая из ванны, начинает быстро вращаться, формируя вокруг отверстия характерную воронку. Нечто подобное происходит и в стратосфере. Когда потоки воздуха набирают большую скорость, центробежная сила начинает отжимать их от полюса к средним широтам. В результате формируется быстро вращающийся «вал» вихря в области средних широт. Концентрация озона внутри воронки резко падает – над полюсом образуется озоновая «дыра», а в средних широтах – область высокого содержания озона, соответствующая «валу» циркумполярного вихря (б).

Весной антарктическая стратосфера прогревается и воронка исчезает до новой холодной зимы



Стратосферные потоки движутся к средним широтам одновременно: от экватора и от полюса

САМ СЕБЕ УЧЕНЫЙ

Справедливость подхода к озоновым дырам как к природному феномену проверить несложно – с этим могут справиться даже школьники.

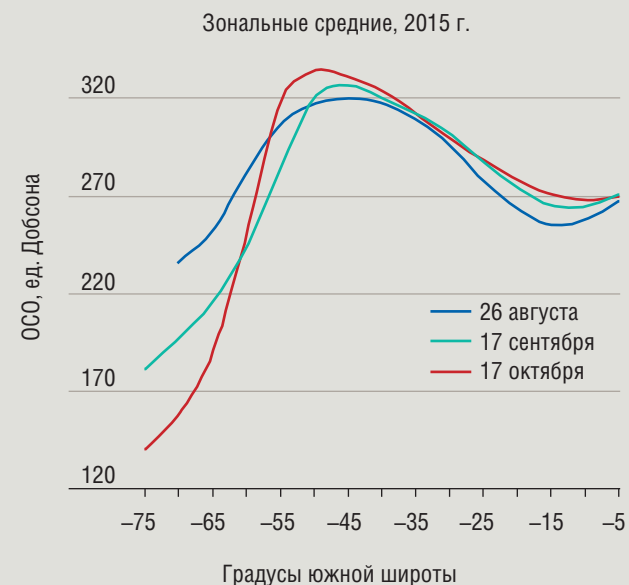
На сайте NASA наряду с цифровыми картами содержания озона приводятся так называемые зональные средние (*zonal means*). Площадь земного шара в направлении от одного полюса до другого разбивается на кольца шириной в 5°, для каждого кольца приводится среднее значение ОСО. Используя обычные программы (например, EXCEL) можно построить графики зависимости зональных средних от широты. Удобнее использовать среднюю широту кольца – это значение записано во второй строке.

		Координаты ю.ш., град.		-85	-80	-75	-70	-65	-60	-55	-50
				-85,5	-82,5	-77,5	-72,5	-67,5	-62,5	-57,5	-52,5
Sep	26	2015	2015,734	0	144,8	150	160	188	244	308	328
Sep	27	2015	2015,737	0	141,1	149	160	184	244	310	331
Sep	28	2015	2015,74	0	141,9	148	158	186	236	298	328
Oct	1	2015	2015,748	125,9	132,4	142	157	190	247	300	328
Oct	2	2015	2015,751	118,3	127,1	138	154	183	236	298	332
Oct	3	2015	2015,754	116,7	126,2	136	152	184	240	304	330

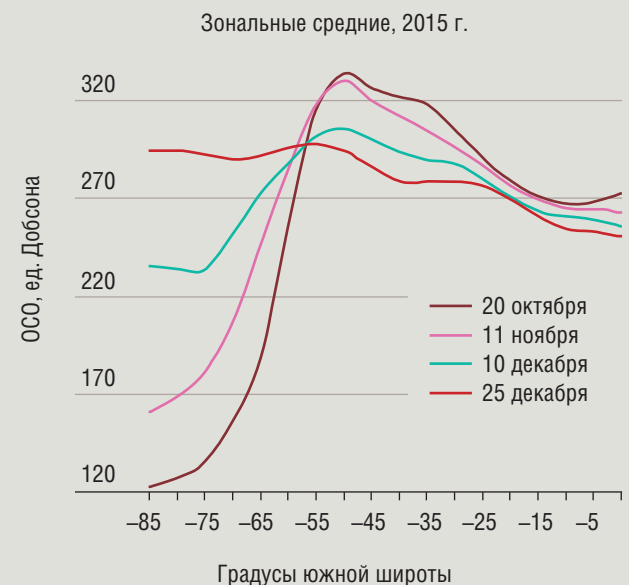
Таблица зональных средних значений (*zonal means*) общего содержания озона (ОСО) за 2015 г. В первых четырех столбцах отмечены месяц, день, год и доля этого дня по отношению к длине года. Средние значения рассчитаны для каждого из «колец», на которые разбита площадь земного шара. В верхней графе приведена географическая широта границы «колец», ниже – усредненное значение широты для каждого из них (минус означает Южное полушарие). ОСО представлено в ед. Добсона; ноль означает отсутствие данных. Данные NASA

Из графика, построенного на основе зональных средних за 26 августа, 17 сентября и 17 октября 2015 г., видно, что с течением времени количество озона уменьшается в полярной зоне, но возрастает в средних широтах. Налицо существование переноса озона – так образуется «озоновая дыра». Ее появление приходится на время максимального содержания озона в Южном полушарии. Частичная деструкция озона за счет воздействия озоноразрушающих веществ возможна, но этот процесс не является определяющим.

Аналогично можно построить график обратного процесса – заполнения озоновой дыры. Такие практически не востребованные научной общественностью данные могут стать основой для увлекательных научных исследований школьников. Например, можно изучать озон тропических, умеренных и высоких широт в обоих полушариях от 1978 г. до наших дней, влияние на озоновый слой геофизических явлений, например, крупных извержений вулканов. И конечно, одним из самых интересных объектов изучения остается озоновая дыра. Исследования помогут расширить кругозор школьников в области экологии, физики, химии, географии. Для работы достаточно быть любознательным и иметь компьютер с выходом в интернет



Образование озоновой дыры. График построен на основе зональных средних за 2015 г.



Заполнение озоновой дыры. График построен на основе зональных средних за 2015 г.

Эребус. Так, в сентябре–декабре 1984 г. там происходило до десятка и более извержений в сутки, а скорость выброса газов достигала 700 км/ч. Все это привело к поступлению в стратосферу большого объема продуктов извержения, способных вызывать разрушение озона (Зуев, Зуева, 2011).

Есть мнение, что главная методологическая ошибка разработчиков Монреальского протокола состоит в том, что важнейшая геофизическая и геохимическая проблема планеты была «отдана на откуп лабораторным химикам», которых поддерживали крупные химические корпорации.

Что же касается современных хладагентов – гидрофторуглеродов, то они давно известны как мощные парниковые газы, которые, в принципе, могут ускорить глобальное потепление. Поэтому в октябре 2016 г. страны, которые ратифицировали Монреальский протокол, договорились о расширении его действия. Похоже, история повторяется, и нам вновь придется заменять холодильники и кондиционеры на новые.

Литература

Кашкин В.Б., Рублева Т.В., Хлебопрос Р.Г. Озоновые дыры – «дети» стратосферных вихрей // НАУКА из первых рук. 2007. № 1. Т. 13. С. 70–77.

Кашкин В.Б., Романов А.А., Рублева Т.В. Исследование трендов спутниковых оценок общего содержания озона с использованием сингулярного спектрального анализа // Исследование Земли из космоса. 2009. № 4. С. 9–16.

Кашкин В.Б., Рублева Т.В., Хлебопрос Р.Г. Стратосферный озон: вид с космической орбиты. Красноярск: Сибирский федеральный университет, 2015. 184 с.

Кашкин В.Б., Романов А.А., Рублева Т.В. Тренды общего содержания озона в 2005–2015 гг. по данным дистанционного зондирования // Оптика атмосферы и океана. 2016. Т. 29. № 9. С. 752–757.

Зуев В.В., Зуева Н.Е. Вулканогенные возмущения стратосферы – главный регулятор долговременного поведения озоносферы в период с 1979 по 2008 гг. // Оптика атмосферы и океана. 2011. Т. 24. № 1. С. 30–34.

Elliott S., Rowland F.S. Comment on “Further interpretation of satellite measurements of Antarctic total ozone” // Geophys. Res. Lett. 1988. V. 15. N 2. P. 196–197.

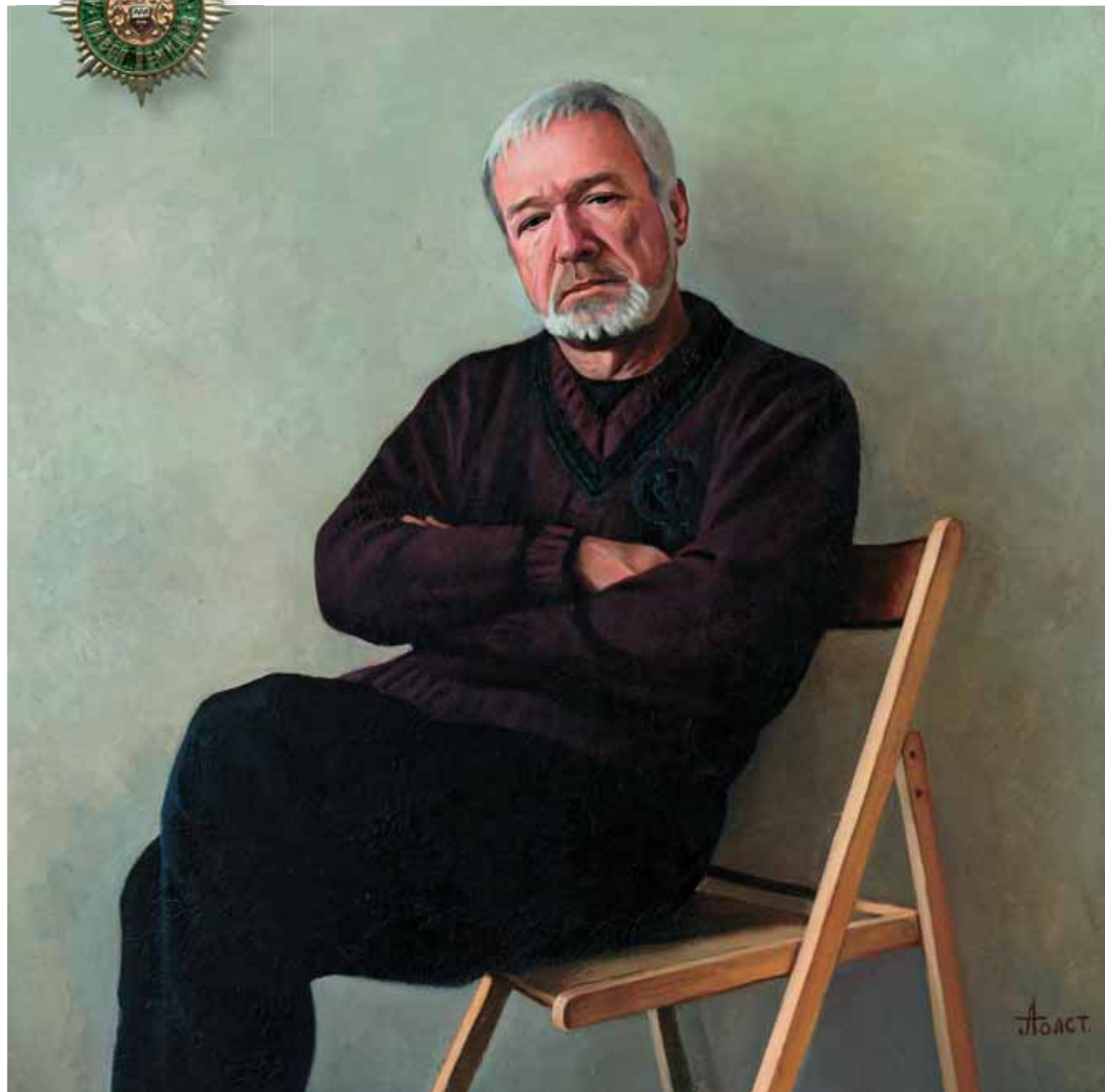
Molina M.J., Rowland F.S. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: Chlorine atom catalyzed destruction of ozone // Nature. 1974. V. 249. P. 810–812.

Solomon S., Ivy D.J., Kinnison D. et al. Emergence of healing in the Antarctic ozone layer // Science. 2016. 10.1126/science.aae0061.

Stolarski R.S., Schoeberl M.R. Further interpretation of satellite measurements of Antarctic total ozone // Geophys. Res. Lett. 1986. V. 13. N 12. P. 1210–1212.



Демидовская П Р Е М И Я: «...содействовать преуспеянию наук словесности и промышленности в своем ОТЕЧЕСТВЕ»



Демидовская премия сегодня является самой престижной неправительственной российской наградой, присуждаемой по совокупности научных работ. Недаром ее иногда называют «российской нобелевкой»: решение о награждении выносят не чиновники, а экспертная комиссия из коллег-ученых, способных компетентно и объективно оценить научные заслуги кандидата. В 2016 г. Демидовской премией был награжден известный российский археолог, академик РАН В.И. Молодин. В интервью журналу «НАУКА из первых рук» лауреат рассказал о роли археологии и исторической науки в жизни общества, о своей эволюции как ученого и о том, чем современная археология отличается от краеведения

МОЛОДИН Вячеслав Иванович – действительный член РАН, профессор, доктор исторических наук, заместитель директора Института археологии и этнографии СО РАН (Новосибирск). Лауреат Международной премии им. А.П. Карпинского (2000), Государственной премии РФ в области науки и техники (2005), Демидовской премии (2016). Автор и соавтор более 1400 научных работ

Портрет академика РАН В.И. Молодина. Художник А.Г. Толстиков. 2011. Холст, масло

Ключевые слова: Демидовская премия, археология, мультидисциплинарные исследования, палеогенетика, пазырыкская культура.
Key words: Demidov prize, archaeology, multidisciplinary research, paleogenetics, Pazyryk culture

«Честь и хвала тому, кто употребляет избыток своего достоинства на оживление полезных трудов, ... на доставление пособий тем, которые посвящают себя постоянным усилиям и скромной славе учености».
Из речи президента Императорской Академии наук графа С.С. Уварова на общем собрании Академии, посвященном первому вручению Демидовской премии (1832)

Демидовская премия имеет в России давнюю историю, и ее всегда получали не просто хорошие ученые, а специалисты экстра-класса. Попасть в их ряды – это, конечно, великая честь для меня, но это и признание значения археологии и исторической науки в целом для страны, для общества. Возьмите, к примеру, тот факт, что в Сибири первые письменные источники появились с приходом русских людей, т.е. не ранее XVII в. А человек здесь обосновался, судя по работам наших специалистов по палеолиту, около 800 тыс. лет назад. Это означает почти миллион лет бесписьменной истории! Реконструировать этот огромный исторический период можно только при помощи археологических данных.

Однако понимание этой важности, как и своей ответственности перед наукой и обществом, приходит не сразу. В молодости нас переполняет романтика поиска, страсть к новому. Но чувства эволюционируют. Появляется, не побоюсь этого слова, некий прагматизм – умение исходить из накопленного опыта выбирать объекты, исследование которых поможет закрыть какие-то «белые пятна» в истории. Пусть даже то, чем ты занимаешься, не всегда будет твоим выбором.

Так, в 1973 г. мне пришлось неожиданно возглавить экспедицию в зону затопления Усть-Илимской ГЭС, чтобы продолжить раскопки Илимского острога. Я не был специалистом по деревянному зодчеству, был плохо знаком с методикой раскопок, но провести работы требовалось максимально быстро. Среди собранного обширного археологического материала меня особенно поразили православные нательные кресты, обнаруженные на заброшенном илимском кладбище. Художественные особенности этих уникальных артефактов вместе с текстами надписей и молитв, покрывающих кресты, многое рассказали об истории русской православной культуры.

Главную роль в становлении профессиональных интересов любого ученого играет учитель. Для меня таким человеком стал академик А.П. Окладников. Сразу после защиты моей кандидатской по эпохе бронзы он посоветовал мне сделать книгу на основе диссертации и предложил новую тему для исследования – Бараба (Барабинская степь) от момента появления человека до прихода русских. Так областью моих научных интересов на последующие годы стала история населения Сибири от неолита до позднего средневековья.

Демидовская премия была учреждена в 1832 г. известным уральским горно-промышленником и меценатом в П.Н. Демидовым. В 1832–1865 гг. эту награду получили 58 ученых, среди которых химик Д.И. Менделеев, хирург Н.И. Пирогов, путешественник Ф.П. Врангель и др.

Согласно завещанию Демидова, премия присуждалась в течение 25 лет после его смерти. История Демидовских премий возобновилась через 126 лет благодаря инициативе вице-президента РАН Г.А. Месяца и губернатора Свердловской области Э.Э. Росселя, организовавших Демидовский фонд. Премия вручается ежегодно, к денежному вознаграждению (эквиваленту 10–15 тыс. долларов), прилагается малахитовая шкатулка с именной серебряной медалью



В руках у студента Константина Самойлова – только что извлеченный из земли знаменитый «меч каролингов». Выкованный в Германии в XII – начале XIII в., меч был обнаружен в 1975 г. при раскопках памятника эпохи бронзы в Барабинской лесостепи, всего в 400 км от Новосибирска. Третий справа – Вячеслав Молодин, руководитель археологической экспедиции



В институте, которым руководил Окладников, у меня с самого начала были уникальные условия для работы: свои планы, свой экспедиционный отряд, машина, деньги на раскопки, хоть и небольшие. Но эта творческая свобода не была бесконтрольной: Алексей Павлович постоянно давал мне очень непростые поручения, связанные с интересами всего института, – такие, как те самые раскопки на Илимском острове.

Позже начались ставшие знаменитыми раскопки памятников древней пазырыкской культуры на плато Укок на Горном Алтае, где была открыта целая серия погребальных комплексов, в том числе и нетронутые захоронения, удивительно сохранившиеся благодаря вечной мерзлоте. Занималась этими раскопками экспедиция, работавшая в рамках международной программы, и в 1991–1996 гг. я был ее соруководителем, хотя эта работа лежала вне области моих непосредственных научных интересов.

В 1993 г. Н. В. Полосьмак исследовала курган Ак-Алаха-3, где было найдено богатое погребение с мумией знатной женщины, тело которой было покрыто великолепными татуировками. Позднее журналисты окрестили эту находку «алтайской принцессой». А в 1995 г. посчастливилось и мне. В могильнике Верх-Кальджин-II наш отряд обнаружил непо потревоженное захоронение молодого воина, мумия которого также прекрасно сохранилась. В этом кургане были найдены поразительные предметы, прежде всего роскошная шуба-дубленка.

Замерзшие могилы, где сохранены изделия из дерева, ткани, кожи, меха и войлока, а также мумифицированные останки людей и животных, – это редкая удача для археолога. Попадая в руки ученых, такие предметы дают уникальную информацию, позволяющую на новом уровне реконструировать прошлое, от которого нас отделяют тысячелетия. Этому во многом способствуют и современные исследовательские технологии.

Быть сегодня археологом – это не просто взять лопату, палатку и поехать «в поле» на раскопки. Надо иметь огромный багаж знаний, быть специалистом широкого профиля, чтобы знать, какую совершенно новую информацию можно извлечь из археологических артефактов. Возьмем древнюю керамику – самый массовый археологический материал. Раньше к ней подходили сугубо «механически»: описывали орнамент и форму, искали соответствие тем или иным культурам, а затем делали выводы по аналогии. Сегодня же мы можем, к примеру, изучить состав формовочной массы, определить примеси. Таким образом удастся выяснить место происхождения сырья, а в некоторых случаях даже проследить направление миграций.

При изучении древних артефактов мы сотрудничаем с учеными из самых разных областей, от химиков и физиков до биологов и медиков, чтобы получить как можно больше объективной информации. Современная археология может быть только такой, в противном случае – это краеведение, а не фундаментальная наука.

Так, совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН мы организовали палеогенетическую лабораторию. В России этот метод развит пока слабо, хотя в ряде научных центров уже могут провести палеогенетический анализ. Проблемы начинаются при интерпретации результатов, потому что вся эта генетическая информация имеет смысл лишь в рамках исторического, археологического контекста. Мультидисциплинарный подход в археологии – это не механическое использование методов других наук, а попытка коллективной интерпретации, эффективность которой зависит от умения слушать друг друга, от широты знаний каждого из участников диалога. Мне кажется, ребята из нашей лаборатории этому научились.

Огромное наше преимущество в том, что мы работаем в новосибирском Академгородке. Взаимоотношения между учеными в Сибирском отделении РАН уникальные, и число междисциплинарных проектов постоянно растет. Например, в этом году мы нашли погребушку в виде головы медвежонка – удивительная и трогательная вещь. Более того: она до сих пор «гремит», но что там внутри, мы не знаем. Но скоро узнаем: по договоренности с академиком П. В. Логачевым, директором Института ядерной физики СО РАН, игрушку «просветят», не разрушив уникальное изделие.

Сейчас к нам идут грамотные, интересные молодые люди, которые глубоко интересуются археологией, умеют и хотят работать. Общение с такой молодежью дает силы и вместе с тем понимание, что ты сам еще далеко не все знаешь, что многое – впереди.

Литература

Молодин В. И. Бараба в эпоху бронзы. Новосибирск: Наука, 1985. 200 с.
 Молодин В. И. Древности плоскогорья Укок: тайны, сенсации, открытия. Новосибирск: ИНФОЛИО-пресс, 2000. 189 с.
 Молодин В. И. Меч каролингов. Новосибирск: ИНФОЛИО, 2006. 144 с.
 Молодин В. И. Кресты-тельники Илимского острога. Новосибирск: ИНФОЛИО, 2007. 248 с.
 Молодин В. И. За перевалом Сайлюгем // НАУКА из первых рук. 2011. №2 (38). С. 98–111

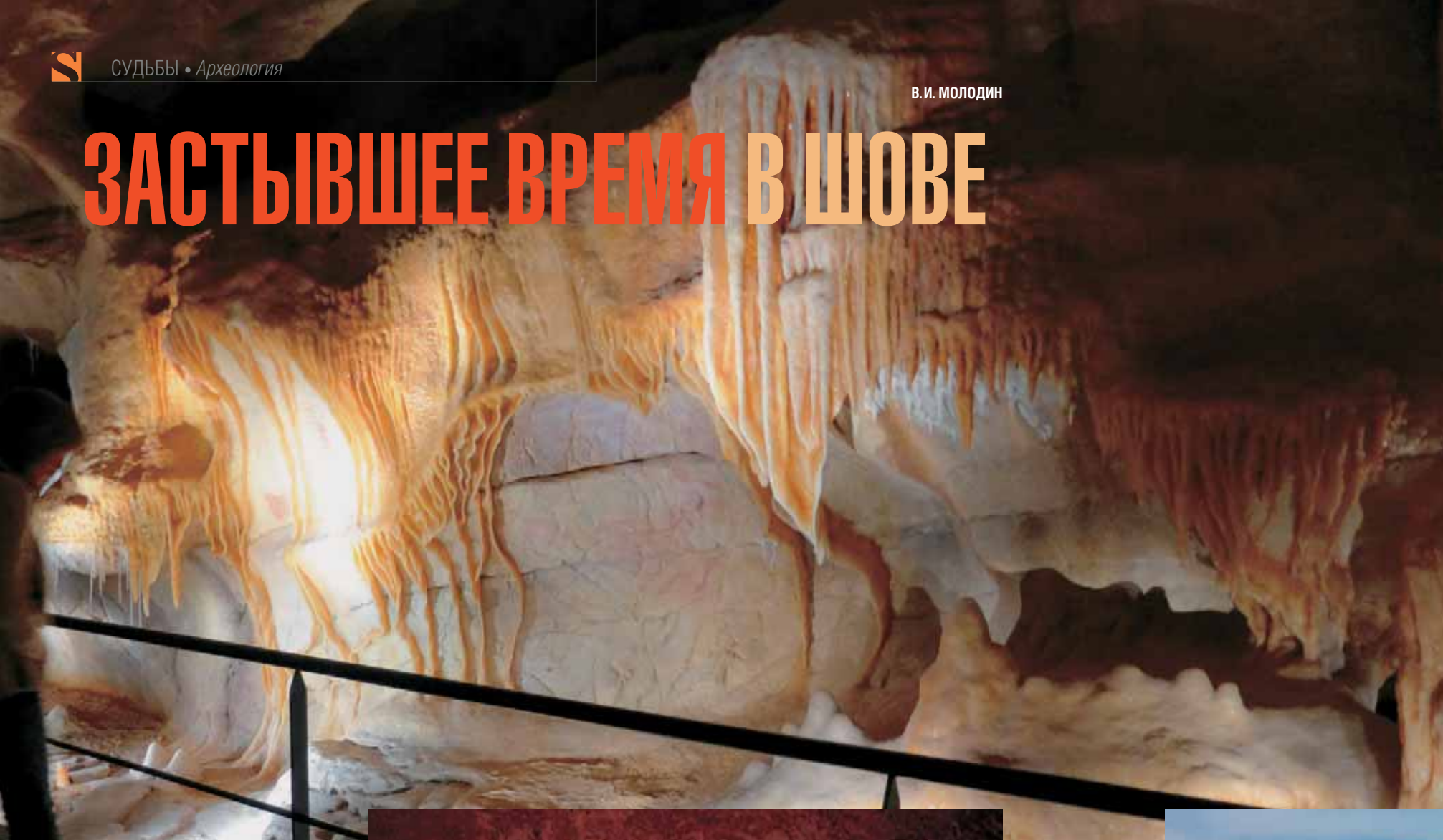


А. Г. Толстикова, В. Ю. Афиани
 ЧЕТЫРЕ ПОРТРЕТА (Часть 2),
 Москва, 2017
 ISBN 978-5-9909105-2-2

Документально-художественная книга «Четыре портрета» (часть 2) посвящена выдающимся отечественным ученым второй половины XX в.: археологу, академику РАН В. И. Молодину, химикам-органикам, академиком РАН Г. А. Толстикову и И. И. Моисееву, историку-архивисту, профессору С. О. Шмидту. В форме диалога герои книги рассказывают о самых ярких, часто драматических эпизодах своей жизни, связанных с научной деятельностью.

В числе иллюстраций использованы живописные портреты, написанные с персонажей книги ее автором, профессиональным химиком и художником, член-корр. РАН, академиком РАН А. Г. Толстикова. По мнению искусствоведа, академика РАН М. В. Вяжевич, одной из самых удачных работ художника является портрет академика Молодина. При взгляде на него оживают рыцарские образы средневекового искусства с их особой отстраненностью и одновременно «открытостью», что сочетается с ясностью и спокойной простотой в изображении личности

ЗАСТЫВШЕЕ ВРЕМЯ В ШОВЕ



Современные подходы к изучению и сохранению памятников первобытного искусства подразумевают создание полноценных виртуальных копий археологических объектов на основе компьютерных 3D-технологий. Это позволяет не только изучить мелкие детали объектов искусства, исследовать их поверхность, объем, воспроизвести расположение в пространстве, но и понять, как мыслил человек, создавший древние шедевры. Познакомиться «на месте» с работами французских специалистов по первобытному искусству, которые в совершенстве владеют новыми технологиями фиксации и изучения наскальных изображений, удалось делегации новосибирских археологов, которая по специальному приглашению профессора Жана-Мишеля Женеста, руководителя исследований в пещере Шове-Пон-д'Арк посетила в апреле 2016 г. этот знаменитый своей доисторической наскальной живописью памятник на юге Франции. Экспедиция была организована в рамках совместной российско-французской лаборатории «Мультидисциплинарные исследования первобытного искусства Евразии», организованной в Новосибирском государственном университете. Проект реализуется совместно с российскими и французскими исследовательскими и образовательными организациями, Национальным научным фондом (CNRS) и Министерством культуры Франции

Ключевые слова: археология Евразии, пещера Шове-Пон-д'Арк, искусство палеолита, пещерная живопись.
Key words: archeology of Eurasia, Grotte Chauvet-Pont d'Arc, Paleolithic art, cave paintings

© В. И. Молодин, 2017



МОЛОДИН Вячеслав Иванович – действительный член РАН, профессор, доктор исторических наук, заместитель директора Института археологии и этнографии СО РАН (Новосибирск).
 Лауреат Международной премии им. А.П. Карпинского (2000), Государственной премии РФ в области науки и техники (2005), Демидовской премии (2016).
 Автор и соавтор более 1400 научных работ

Профессор университетов Бордо и Парижа, Ж.-М. Женест занимает одну из самых высоких должностей археологического научного сообщества Франции, являясь главным хранителем историко-культурного наследия Министерства культуры и коммуникаций. Он также возглавляет Национальный центр первобытной истории в г. Пиричэ и является координатором ряда крупных международных проектов в области археологии, первобытного искусства с участием ведущих ученых Франции, Австралии, Папуа Новой Гвинеи, России, Украины, Южной Африки. В течение ряда лет профессор Женест возглавляет широкомасштабную мультидисциплинарную программу исследований в пещере Шове-Понт-д'Арк, в реализации которой принимают участие более 35 специалистов из десяти научных центров разных стран. Он также принимал участие в совместной российско-французской экспедиции по изучению древнейшего искусства на плато Укок на Алтае

в то время требовалось получить разрешение министра культуры (сейчас доступ туда закрыт даже для археологов, так как уникальные росписи частично повреждены плесневыми грибами и бактериями). Когда же я заговорил о своей мечте посетить пещеру Шове, куда сегодня пускают только ограниченный круг специалистов, то Жан-Мишель как-то по-будничному заметил, что руководит работами в Шове и сможет добиться разрешения...

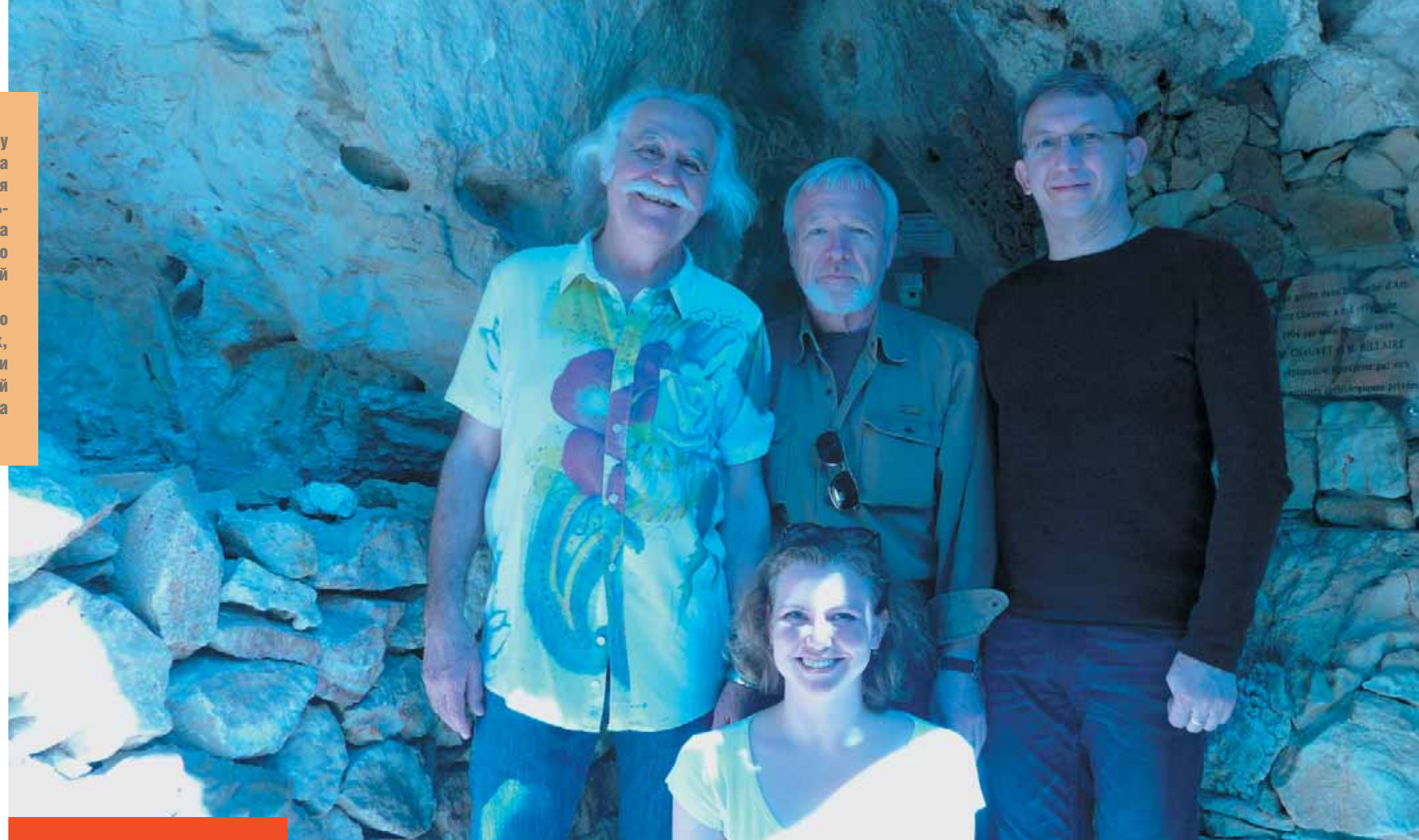
Буквально через несколько дней после окончания симпозиума пришло приглашение для делегации новосибирских археологов посетить Шове. Помимо автора, были приглашены профессор, д. и. н. А. И. Кривошапкин, заведующий кафедрой археологии и этнографии НГУ и заместитель директора по науке ИАЭТ СО РАН (Новосибирск), а также сотрудник «зеркальной» лаборатории к. и. н. Л. В. Зоткина, которой предстояла двухмесячная стажировка во Франции. Нас всех не покидало ожидание чуда – ведь нам выпало счастье стать первыми российскими учеными, кто своими глазами увидит знаменитые живописные «чудеса» Шове!

Вечный бег бизона

Утро в местечке Салава, где расположен лагерь экспедиции профессора Женеста, выдалось прохладным. Доезжаем до живописной долины, сплошь засаженной виноградниками, откуда в горы ведет хорошо протоптанная тропа. Через заросли деревьев и кустарников поднимаемся все выше и выше.

На небольшой площадке около скал оборудована обеденная зона, где стоит простой деревянный стол и скамьи, а рядом в скальном гроте хранятся многочисленные инструменты и оборудование. Нам выдают новенькие комплекты спецодежды – наглухо застегивающиеся белые костюмы, каски, страховочные пояса; подписываем специальные бумаги – в пещере обнаружено повышенное содержание углекислого газа и радона.

Вход заблокирован металлической дверью – попасть в пещеру постороннему человеку невозможно. В древности путь был более комфортным, поэтому туда могли проникать не только люди, но и животные, например, пещерный медведь. Но в результате гигантского оползня во время ледникового периода вход в пещеру был замурован. Именно этот «счастливый» случай и спас от разрушения все богатство древнего святилища, которое начало создаваться более 30 тыс. лет назад! Сегодня проникнуть в недра пещеры можно лишь через довольно узкий лаз, но этот путь хорошо обустроен и освещен.



Профессор Ж.-М. Женест и новосибирские археологи, академик В. И. Молодин, д. и. н. А. И. Кривошапкин, и к. и. н. Л. В. Зоткина у входа в пещеру Шове-Понт-д'Арк





В центре одного из самых масштабных живописных панно пещеры Шове находится изображение лошади, помещенное в нишу, которое окружено двумя живописными композициями. *Справа* – огромная фигура бизона, под которой расположены изображения мамонтов, наложенные друг на друга, под ними – силуэтные изображения носорогов. Мамонт на переднем плане передан стилизованно, окончания ног выполнены в виде шаров. Рядом еще одна группа животных – медведь, четыре бизона и носорог. Композицию завершает группа мчащихся львов и, вероятно, медведей. *Левую* часть панно открывают фигуры львов, которые перекрывают изображение северного оленя. Далее – целая группа носорогов, движущихся в разных направлениях. Ноги нескольких животных также стилизованы под шары. *Пещера Шове-Понт-д'Арк*

...Наконец мы в пещере. Подземная полость довольно обширна (длина около 800 м, высота – до 18 м) и представляет собой несколько залов, соединенных галереями. Так как концепция исследований, которые продолжаются здесь уже почти двадцать лет, изначально была всесторонне продуманной и максимально щадящей по отношению к памятнику, удалось сохранить в первоначальном состоянии практически все, что находилось внутри. И это не только настенные композиции, но и своего рода алтари – особые массивные камни, на которых до сих пор лежат черепа пещерных медведей и горных козлов, кости различных животных, кусочки угля... Очевидно, именно этим углем и разрисовали некогда стены пещеры. Добавьте к этому многочисленные сталактиты и сталагмиты, которые росли здесь в течение тысячелетий и продолжают расти сейчас!

Для передвижения по полу пещеры проложены специальные металлические трапы, благодаря чему удалось сохранить богатейший культурный слой, который еще предстоит изучить.

Каждый из подземных залов оформлен по-своему. Здесь встречаются изображения отдельных животных и целые сцены, нанесенные ярко-красной охрой и черным углем, гравировка резцом и следы пальцев древнего художника... В каждом зале присутствует своя, особая изобразительная доминанта, характерная для палеолитической эпохи. Это изображения мамонта или пещерного льва, бизона, пещерного медведя... Некоторые персонажи, например сова, встречаются единично.

Особенно потрясают масштабные композиции. Такие как огромное панно, в которое вписан главный персонаж – великолепная лошадь, изображение которой помещено в углубленную в скалу нишу. С двух сторон ее окружают группы из множества «движущихся» животных, от бизонов и шерстистых носорогов до северного оленя, причем некоторые фигуры очень стилизованы, а само панно покрыто «кровавыми» пятнами охры. Не менее поразительна и огромная композиция с фигурами быков и лошадей, под которой изображена сцена битвы двух носорогов.

Мастера-художники великолепно использовали фактуру стен пещеры, благодаря чему созданные ими персонажи буквально «оживают» и движутся в зависимости от угла, под которым падает свет. Эта поразительная динамичность изображений наряду с удивительным мастерством и своеобразием в передаче художественных образов делают фрески Шове неповторимыми произведениями искусства эпохи палеолита. Так и видится, как рядом с этими росписями (а, возможно, и в самый момент их создания) совершались обряды, призванные принести человеку удачу и благополучие.

В Шове мы провели два с половиной часа. И, как справедливо обещал наш гостеприимный хозяин Жан-Мишель, нам потребовалось несколько суток,



чтобы хоть как-то переварить и осмыслить впечатления, которые нас буквально переполняли.

Пещерный «двойник»

Как уже говорилось, сегодня пещера Шове закрыта не только для туристов, но даже для ученых. Но для широкой публики с 2015 г. доступен «двойник» Шове, ее копия, которая скрывается в грандиозном музейном здании необычной архитектуры, расположенном в прекрасном парке неподалеку от настоящей пещеры.

Внутри здания максимально достоверно воссоздан внутренний облик пещеры, включая замечательно выполненный рельеф стен. Очень точно воспроизведены и камни-алтари с лежащими на них костями, сталактиты и сталагмиты. Это зрелище потрясает ничуть не меньше, чем «оригинал», и если вам не довелось побывать в самой пещере (а таких среди посетителей музея большинство), то вы ни за что не догадаетесь, что находитесь внутри полностью рукотворного археологического «двойника».

Но в музее поражают не только искусно воссозданные артефакты, но и специально оборудованные помещения с многочисленными компьютерами, за которыми увлеченно «играют» десятки ребят, преимущественно младшие школьники. И это не простые компьютерные игры: с помощью современных виртуальных технологий дети могут сами изготавливать каменные орудия, создавать на скальные рисунки, осваивать разнообразные технологические приемы древних

мастеров и художников. И все это – в окружении великолепных копий изображений древнейших животных и больших мониторов, на которых транслируются информация о пещере и палеолитической эпохе в целом, рассказы ученых, когда-либо работавших в Шове...

Вот так закладывается в молодом человеке любовь к своей истории, воспитывается способность воспринимать искусство и культуру. Так, в конечном счете, прививаются идеалы нравственности, доброты и патриотизма. Так что немалые затраты Франции на изучение, сохранение и популяризацию пещерных памятников с произведениями первобытного искусства окупаются сторицей. Да и чисто экономически это выгодно, так как и сами пещеры, и их рукотворные «копии» привлекают туристов со всего мира.

Последний день пребывания во Франции подарил нам еще одно свидание с Шове.

Еще на семинаре в Новосибирске профессор Женест показал нам почти готовый фильм в 3D-формате, посвященный пещере. Оказалось, что буквально перед нашим отъездом на семинаре с участием ведущих ученых Франции состоится премьера уже полностью готового фильма, и мы были приглашены принять участие в этом мероприятии.

Показ состоялся в огромном комплексе в центре Парижа, где проходят всевозможные концерты, выставки и презентации. Когда в зале погас свет, на экране перед нами появилась уже знакомая пещера Шове. И непостижимо появилась: казалось, мы парим в воздухе и рассматриваем окружающие нас стены с изображениями и пол под ногами, и все, даже самые мелкие детали выступают очень ярко, объемно и натурально. Все действие происходит на одном дыхании – совершенно необычное впечатление, которое усиливает фантастическая музыка. Словами передать это сложно, как невозможно описать чувства, возникающие при соприкосновении с подлинным шедевром!

Этим потрясающим заключительным аккордом завершилась наша поездка, в которой нам удалось не только посетить один из самых выдающихся памятников палеолитического искусства, но и познакомиться с самыми современными технологиями изучения и сохранения таких археологических объектов. Приемы трехмерной визуализации позволяют не только по-новому подойти к исследованиям: они сохраняют древние шедевры от разрушения, одновременно делая их доступными для широкой публики и способствуя развитию «археологического туризма», интерес к которому во всем мире возрастает.

ПОСМОТРЕТЬ В ГЛАЗА МОНЕ ЛИЗЕ

В Лувре я иду в зал, где выставлены полотна французских и итальянских художников XVIII в. Народу становится все больше, появляются специальные указатели-стрелочки, на одном из них – нужный мне номер зала. Очевидно, что многие пришли посмотреть прежде всего на НЕЕ. И вот уже приходится пробираться почти с трудом. В залах уже не тишина, а непреходящий гул...

Небольшой зал полон. В нем – несколько шедевров, но только Она – на отдельной стене, за бронированным стеклом. Перед картиной – плотная клокочущая толпа, все с фотоаппаратами, но даже это не мешает мне сразу ЕЕ увидеть.

И... наши взгляды встречаются. Она смотрит мне в глаза, и легкая улыбка трогает ее лицо – такое простое и такое прекрасное.

Пытаюсь подойти ближе, буквально протискиваясь через беспрерывно фотографирующую публику. Но как бы я ни перемещался по залу, эти ее прекрасные, лукавые глаза все время находят меня, и все также загадочно улыбаются.

Наконец я у самого ограждения, в первом ряду. Мы смотрим друг на друга. Почему-то едва сдерживаю слезы, а, может, уже и не сдерживаю. Сколько так стою – не знаю. Понимаю, что нужно уйти, и пытаюсь запомнить каждый оттенок краски, улыбку, глаза. Когда-то еще доведется встретиться? Первый раз это случилось двадцать лет назад, но эффект почему-то был иной.

Меня теснят и, двигаясь спиной, постепенно удаляюсь от полотна... Но Мона Лиза не отпускает. Последний раз ее глаза находят меня уже у выхода. Тут я обретаю способность соображать, и до меня вдруг доходит, что так она говорит с каждым из сотни человек в зале. С каждым, – одновременно! А так хотелось, чтобы только со мной...

Напротив зала с Джокондой покупаю на распродаже сувениров прекрасно оформленный «фотопортрет». Теперь я буду встречаться с ней каждый день, хотя бы и с ее копией. А может быть, когда-нибудь мы встретимся еще раз. Хочется верить в это...

Литература

Абрамова З.А. Древнейшие формы изобразительного творчества (Археологический анализ палеолитического искусства) // «Ранние формы искусства». М.: Искусство, 1972. С. 9–29.

Гроссе Э.Э. Происхождение искусства. М.: Либроком, 2011. 304 с.

Дэвет Е.Г. Альтамира: у истоков искусства. М.: Алетейя, 2004. 280 с.

Chauvet J.-M., Deschamps É.B., Hillaire C. La grotte Chauvet à Vallon-Pont-d'Arc. Seuil, 1995. 114 p.

ДЕПРЕССИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ:

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ

ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Л. И. АФТАНАС

В последнее время мы являемся свидетелями настоящего бума в области нейронаук: ежегодно в мире выходит свыше 200 тыс. статей, посвященных психологии, изучению когнитивных возможностей, структуры и функций мозга, а общее число таких публикаций исчисляется миллионами. Причина этого интереса не только в том, что благодаря стремительному прогрессу современных исследовательских инструментов мы все больше узнаем о тонких механизмах, обеспечивающих функционирование отдельных нервных клеток (нейронов) и специализированных нейрональных сетей на уровне целого мозга. Одновременно в обществе на фоне все более возрастающего информационного «давления» быстро растет число людей с психическими расстройствами, депрессиями и нейродегенеративными заболеваниями. Между тем несмотря на огромный объем накопленных знаний мы пока лишь приближаемся к пониманию механизмов работы мозга, которые обеспечивают огромное разнообразие вариантов нормального функционирования психики человека и участвуют в патогенезе не только самых распространенных психических, но и соматических заболеваний

Одно из важнейших направлений современных нейронаук – исследование механизмов *нейрональной пластичности*, которая определяет способность нервных клеток головного мозга гибко, адекватно и адаптивно реагировать на любые повреждающие факторы, как на внешние (информационная перегрузка, эмоциональный и психологический стресс, физические травмы), так и внутренние (возрастные изменения) вызовы. Сбой в работе этих механизмов носят универсальный характер и служат первопричиной основных нейропсихиатрических заболеваний вне зависимости от доминирующего в клинической картине комплекса патологических симптомов – аффективного, когнитивного или поведенческого.

Возьмем, к примеру, *большое депрессивное расстройство* (БДР). В научном сообществе сложилось мнение, согласно которому при этом заболевании в головном мозге наблюдается целый ряд изменений, в той или иной степени связанных с его клиническим проявлением. К таким изменениям относятся в первую очередь нарушения метаболизма биогенных аминов, или *нейромедиаторов* – биологически активных веществ, образующихся при декарбоксилировании аминокислот и служащих химическими передатчиками нервных импульсов. Кроме того, наблюдается уменьшение числа *дендритов* – отростков нейронов, обеспечивающих связь между ними и специализированными образованиями мозга; повреждение и даже гибель нейронов в результате чрезмерной продукции возбуждающих нейромедиаторов; торможение процессов формирования новых нейронов, а также развитие нейровоспаления вследствие усиления активности провоспалительных цитокинов.



АФТАНАС Любомир Иванович – академик РАН, доктор медицинских наук, директор, заведующий отделом экспериментальной и клинической нейронауки и лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки Научно-исследовательского института физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск). И. о. заведующего кафедрой нейронаук Института медицины и психологии, научный руководитель САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» Новосибирского государственного университета. Автор и соавтор более 250 научных работ, 5 монографий и 3 патентов

Ключевые слова: нейрональная пластичность, нейродегенерация, диагностические маркеры, тераностика, транскраниальная стимуляция мозга, депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.
Key words: neuronal plasticity, neurodegeneration, diagnostic markers, theranostics, transcranial brain stimulation, depression, Alzheimer disease, Parkinson disease

© Л. И. Афтанас, 2017

Сегодня в мире депрессией страдают около 350 млн людей разного возраста и пола, а к 2030 г. это заболевание должно занять первое место по показателю DALYs – числу лет жизни, «утраченных» по причине недомогания или преждевременной смерти. Из-за присутствия в клинической картине депрессии суицидальной готовности эта болезнь представляет реальную угрозу для жизни больного. Что касается России, то наша страна занимает одно из ведущих мест в мире по числу самоубийств, причем за последние годы суицид все больше «молодеет».

Устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни в развитых странах мира, которая наблюдается в последние десятилетия, стала причиной настоящей «эпидемии» других нервных болезней – нейродегенеративных заболеваний, которые во многом являются возраст-зависимыми. Сегодня болезнями Альцгеймера и Паркинсона страдают около 25 млн и 6 млн человек, соответственно, причем, по мнению экспертов, к 2030 г. эти цифры должны возрасти вдвое, а к 2050 г. – вчетверо.

Первая линия терапии БДР традиционно заключается в лекарственной стабилизации метаболизма биогенных аминов, например, с помощью препаратов, являющихся ингибиторами обратного захвата «гормона счастья» серотонина. Но уже на этом этапе монотерапии возникают серьезные трудности: оказывается, устойчивый терапевтический эффект наблюдается лишь у половины пациентов, и не раньше, чем через несколько недель применения; само же такое лечение сопровождается рядом нежелательных побочных эффектов. При этом обязательным условием положительной динамики в клинической картине у пациента с депрессией служит «разворот» в сторону улучшения нейрональной пластичности.

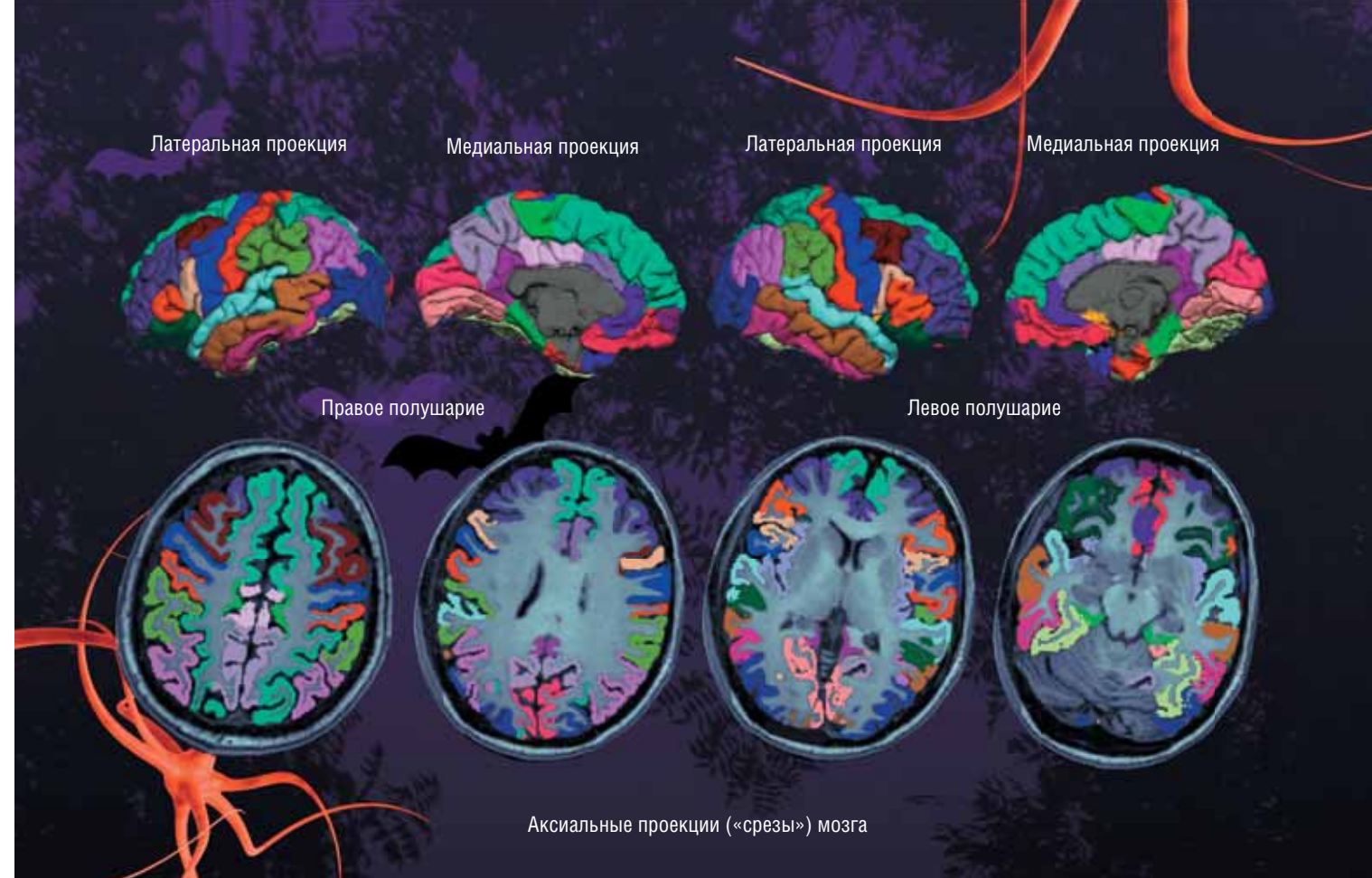
Такие наблюдения приводят к мысли, что ведущий вклад в патогенез депрессии, особенно ее резистентных и рецидивирующих форм, дают все-таки нарушения нейрональной пластичности, связанные с нейродегенеративными процессами, чему в последние годы появляется все больше эмпирических доказательств. Более того, согласно одному из последних

определений БДР оно официально признано умеренно выраженным нейродегенеративным заболеванием.

Надежным свидетельством в пользу этого утверждения служат результаты недавнего исследования большого депрессивного расстройства, которое было проведено в 20 странах мира на огромной выборке больных и здоровых людей в рамках глобального проекта изучения мозга ENIGMA. В этом исследовании участвовала лаборатория аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки Института физиологии и фундаментальной медицины совместно с «А1 клиникой» института.

В результате на основе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) было надежно установлено, что у взрослых пациентов с БДР утончается серое вещество в различных областях коры головного мозга, при этом выраженность и площадь поражения зависят от фазы и истории болезни. У подростков с БДР уменьшается общая площадь, но не толщина, различных участков коры, при этом наиболее выраженные поражения зафик-

В лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки НИИ физиологии и фундаментальной медицины анализ нейрональной пластичности у пациента с болезнью Паркинсона проводится с помощью диагностической транскраниальной магнитной стимуляции первичной моторной коры мозга с использованием навигационной системы Nexstim eXimia (точность пространственного разрешения – 1 мм)



Для оценки индивидуальной изменчивости структурных образований коры головного мозга у пациентов с большим депрессивным расстройством используются технологии сверхточной (разрешение – 1 мм) нейровизуализации данных МРТ. На фото – визуализация различных отделов коры двух полушарий головного мозга у пациента с депрессией. Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD

Медицина как «точная наука»

В последние годы клиническая нейронаука развивается в русле так называемой *точной медицины* (*precision medicine*). Именно точной, а не «персонализированной», как часто можно слышать. Согласно этому более удачному определению, для эффективной диагностики, терапии и профилактики нейропсихиатрических нарушений необходимо ясно понимать патогенетические механизмы возникновения и динамики болезни у каждого больного. Ключевая задача точной медицины – оказать действенную помощь реальному человеку, минимизировав нежелательные последствия.

Именно в рамках точной медицины должны быть сформированы проверочные алгоритмы, с помощью которых можно быстро и однозначно оценить эффективность ответа конкретного пациента на конкретную лекарственную терапию. Принятое в мире определение такого подхода – это диагностически управляемая терапия, или *терапостика*.

Только такой подход позволяет максимально правильно и эффективно ответить на все вызовы депрессии, главный из которых связан с отсутствием

сированы у пациентов с *рекуррентной* (с наличием повторяющихся эпизодов) формой депрессии. Принципиальный вывод из этой работы: депрессия поражает структуру коры больших полушарий динамическим образом, формируя в течение жизни пациента различную картину нарушений (Schmaal *et al.*, 2016).

Поиск доказательств гипотезы о решающем вкладе механизмов нейрональной пластичности в патогенез депрессий, а также разработка их эффективной терапии с помощью препаратов нового поколения, «гибридов» антидепрессанта и нейропротектора, – это актуальный вызов ученым и медикам. Если же говорить о классических нейродегенеративных заболеваниях (например, болезни Альцгеймера), для которых фактор нейродегенерации является ключевым, то к настоящему времени полноценно лечить эти заболевания мы так и не научились. И хотя в подобные разработки вкладываются огромные средства, анализ эффективности более сотни фармакологических соединений для терапии и профилактики болезни Альцгеймера показал, что в лучшем случае мы имеем эффект плацебо.





Изучение активности базовых специализированных мозговых нейрональных сетей проводится с использованием высокопольного (3 Тесла) магнитно-резонансного томографа в «А1 клинике» НИИФФМ. Одновременно регистрируется биоэлектрическая активность мозга (электроэнцефалография по 128 каналам) с картированием областей нейрональной активности на основе изменения амплитуды BOLD-сигнала в структурах головного мозга, отражающего уровень насыщения крови кислородом

адекватного терапевтического ответа у достаточно большой группы пациентов. Как говорилось выше, в 40–60% случаев этого заболевания мы сталкиваемся с устойчивостью к традиционным лекарственным препаратам. И хотя механизмы подобной резистентности в настоящее время активно изучаются, даже самые мощные и быстродействующие антидепрессанты, созданные за последние 5–7 лет, многие из которых еще даже не получили официального признания, в 30–40% случаев также не работают.

Но если лекарство не помогает, его необходимо срочно менять! Сегодня эффективность препарата от депрессии оценивают, главным образом, на основе клинических признаков, и сделать это можно обычно не ранее, чем через 4–8 недель от момента начала лечения. Но что делать, если речь идет о пациенте с высокой суицидальной готовностью, что в случае этой болезни не редкость?

Здесь на помощь должны прийти нейрофизиологические и нейровизуализационные, а также *омиксные маркеры*. Омиксные технологии были названы по суффиксу «-омик», общему для передовых областей биологии, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, которые изучают реализацию наследственной информации на всех уровнях молекулярной организации живого организма, от генома до протеома

и метаболома (совокупности всех белков и низкомолекулярных продуктов метаболизма, соответственно).

Для определения эффективности терапии депрессии мы можем использовать целый арсенал омиксных маркеров, начиная с ДНК-маркеров генетического полиморфизма и уровня мРНК до конкретных протеомно-метаболомных характеристик. То же самое можно сказать и в отношении различных клинических форм классических нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона и Альцгеймера. В более широком смысле речь идет о разработке *предикторов* («предсказателей») не только риска возникновения, но и характера клинической динамики и чувствительности к медикаментозной терапии для целого ряда аффективных и нейродегенеративных заболеваний. В отдельную группу, безусловно, необходимо выделить предикторы и маркеры высокой суицидальной готовности.

Примером такого подхода к диагностике эффективности терапии может служить исследование, запланированное в рамках САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» НГУ. Речь идет об использовании в качестве динамического маркера уровня нейрональной пластичности характеристик обонятельного эпителия верхних носовых ходов пациента, который в то же время является периферическим звеном обонятельного анализатора головного мозга и содержит полноценные мозговые

нейроны. Образцы такого эпителия легко получить с помощью простой амбулаторной биопсии.

Далее открываются широкие возможности: мы можем оценить характер и динамику процессов нейрональной пластичности в ответ на специфическую лекарственную терапию по изменению уровня содержания таких маркеров, как *нейротрофический фактор мозга (BDNF)* или мРНК. Более того, из обонятельного нейронального эпителия можно получать стволовые клетки – предшественники нейронов, культивировать их и использовать для тестирования лекарственных препаратов. В результате в будущем мы сможем оценивать адекватность назначенного медикаментозного лечения уже через несколько дней (а не недель) после начала лечения. Пилотное исследование на эту тему мы уже выполняем в рамках гранта РФФ.

Использование программы *Shape* для оценки индивидуальной изменчивости глубинных, подкорковых образований головного мозга у пациентов с депрессией позволяет получить точные количественные оценки их формы и размера. Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD

Если же пациент с депрессией в принципе не отвечает на «лечение таблетками», то сегодня есть возможность прибегнуть к альтернативному лечению – *навигационной транскраниальной стимуляции головного мозга* (ритмической магнитной, постоянным или переменным током и др.), которая является лидирующим трендом в современной клинической нейронауке. Эффективность этих неинвазивных методов в случае лекарственной устойчивости достаточно высока. Лечение персонафицировано, так как все «координаты» мозга пациента, отсканированного с помощью МРТ, передаются в навигационную компьютерную систему. С помощью этой системы можно с высокой (до 1 мм) точностью позиционировать катушку над специализированными участками коры больших полушарий,



Гиппокамп



В «А1 клинике» НИИФФМ проводится лечение депрессий с помощью роботизированной терапевтической навигационной ритмической магнитной стимуляции определенных участков коры левого полушария. Стимулирующую катушку удерживает в точных координатах головного мозга пациента робот *smartmove™* производства фирмы *ANT Neuro* (Нидерланды)



Международный консорциум по изучению мозга ENIGMA объединяет научно-исследовательские коллективы пяти континентов. Цветом обозначена тематика рабочих групп

участвующих в процессах развития депрессий и нейродегенеративных заболеваний, и направить туда стимулирующие импульсы.

В США такой метод стимуляции мозга официально зарегистрирован в качестве нефармакологической технологии терапии депрессий. В принципе, вся линейка подобных технологий разработана и в лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки НИИФФМ, и сейчас мы активно работаем над их усовершенствованием и внедрением в клиническую практику специализированной клиники нашего института.

Вступаем в игру

Несмотря на отдельные достижения, с точки зрения представленности аппаратных клинических нейротехнологий наша страна на карте мира в целом выглядит пока как пустыня. Тем более важно, что благодаря усилиям новосибирских и московских исследователей из ведущих научных центров в России создаются первые «оазисы» подобных технологий.

В дальнейшем большую роль в развитии нашей страны должна сыграть Национальная технологическая инициатива (НТИ) «НейроНет». В ее основе лежит концепция, что следующий этап развития интернета будет базироваться на основе нейрокомпьютерных интерфейсов, а сами компьютеры станут похожими на мозг благодаря использованию гибридных цифроаналоговых архитектур. В центре внимания созданного в рамках этой инициативы проекта *CoBrain*, призванного обеспечить преодоление технологических

Стратегические академические единицы (САЕ) – это научно-образовательные консорциумы университета, которые объединяют исследователей, ведущих поиск в актуальных научных направлениях, а также активно участвующих в образовательной деятельности. Одна из основных задач САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» Новосибирского государственного университета – исследования механизмов нейропластичности мозга, ухудшение которой является общей чертой депрессий и других аффективных и нейродегенеративных заболеваний, разработка современных технологий прогнозирования риска возникновения этих патологий и индивидуальной чувствительности к терапии. «Под зонтиком» САЕ лаборатории НГУ будут работать в тесном контакте с исследовательскими организациями из Новосибирского научного центра и сибирского региона, включая академические институты СО РАН и новосибирские технопарки, с лидирующими нейроцентрами Москвы – в рамках больших «сквозных» проектов НТИ «НейроНет», а также с зарубежными партнерами. Среди последних – Университет Южной Калифорнии (США), где успешно развиваются новые технологии коммуникации человека с машиной (интерфейс «мозг-компьютер»), и крупнейший международный консорциум по исследованию мозга ENIGMA

барьеров и консолидацию научных и внедренческих ресурсов РФ, лежат исследования, связанные с расширением ресурсов мозга человека, в первую очередь за счет его прямой интеграции с техническими

- Синдром дефицита внимания и гиперактивности
- Аутизм
- Аддикция
- ВИЧ
- Синдром делеции
- Посттравматическое стрессовое расстройство

- Большое депрессивное расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство
- Биполярное расстройство
- Шизофрения
- Диффузионно-тензорная нейровизуализация
- Эпилепсия

информационно-аналитическими комплексами и робототехническими устройствами. Предполагается, что это станет основой грядущей технологической революции.

В рамках этого проекта планируется создать не менее десяти НейроНет-центров (ННЦ), основными структурными компонентами которых станут научно-исследовательские лаборатории мирового класса. Такое объединение поможет создать единую базу нейроданных (*Big Data*).

Кластер в Новосибирске должен был начать работу уже в 2016 г., но его открытие было перенесено проектным офисом НТИ на 2017 г. по техническим причинам. Предполагается, что новосибирский НейроНет-центр объединит всех основных научных «игроков»: САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» НГУ, институты СО РАН, новосибирские технопарки, медицинские клиники и НИИ, а также зарубежные и международные научно-исследовательские организации, в том числе консорциум ENIGMA.

Научная продукция лабораторий, входящих в состав НейроНет-центров, будет разрабатываться с прицелом на рынок по самым разным направлениям: нейромедицина, нейрообразование, нейрокоммуникации и нейромаркетинг, нейроразвлечения и т. п. Обязательная компонента всех НейроНет-центров – образовательная. Причем ориентироваться они будут даже не на студентов, а на более молодое поколение, используя клубы

Международный консорциум ENIGMA объединяет исследователей свыше 70 научно-клинических организаций для сбора и анализа огромных массивов данных геном-ассоциативных исследований головного мозга в норме и при психиатрических заболеваниях. Исследователи объединены в более чем 30 тематических рабочих групп. Первым российским участником этого глобального проекта стал НИИ физиологии и фундаментальной медицины со своей специализированной «А1 клиникой». В кооперации с томским НИИ психического здоровья институт входит в группу ENIGMA-MDD, занимающуюся изучением большого депрессивного расстройства. Задача этой группы – синтез данных нейрогеномики и функциональной МРТ, полученных у больных с БДР. В настоящее время российские ученые также занимаются исследованиями в рамках рабочей группы ENIGMA-PD, которая работает с пациентами с болезнью Паркинсона

юных технологов и бизнес-акселераторы, которые будут рождаться в новом информационном поле. Примером такого подхода может служить созданная в 2016 г. Научно-техническая проектная лаборатория НГУ «Инжевика», где будущие нейротехнологи могут заниматься робототехникой и компьютерными технологиями.

В рамках научно-образовательного консорциума САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» в НГУ уже сделаны первые практические шаги.

В первую очередь это создание кафедры нейронаук и лаборатории трансляционной и клинической нейронауки, которые начали активно работать в 2017 г. Проблема в том, что современные достижения наук, занимающихся исследованиями мозга, сейчас не встроены в традиционные клинические дисциплины, относящиеся к компетенциям врача-невролога, психиатра или психотерапевта. На новой кафедре будут разработаны спецкурсы для студентов медицинского факультета («Аффективная нейронаука: от нормы к психопатологии», «Биологическая психиатрия» и др.), которые дадут им возможность освоить основы клинической нейронауки.

Появятся новые учебные курсы и для студентов немедицинских факультетов. Целесообразно разработать обязательную общую программу, которая будет знакомить будущих ученых с современными представлениями о ментальном здоровье, способами сохранения креативного потенциала и т. д.

Следующим шагом должно стать создание клинической базы НГУ, которое начнется с проектирования учебно-научно-медицинского центра, где смогут работать не только студенты, от первокурсника до будущего магистра, но и специалисты со всего мира. На его базе планируется создание Центра ментального здоровья

НГУ – современной нейроклиники, где здоровый человек сможет получить информацию о рисках возникновения того или иного нервно-психического заболевания или диагностировать скрытую патологию, а больной – помощь с позиций точной медицины.

Особое внимание сегодня привлекает и проблема аутизма. Постановка такого диагноза требует от врача, с одной стороны, определенной компетенции, с другой – понимания, что за этим должны последовать некие организационные решения, которые не всегда нравятся

Вложения в нейронауки оцениваются сегодня в миллиарды долларов. Так, в последнее десятилетие XX в., объявленное «декадой мозга», Конгресс США выделил на исследования в этой области около 3 млрд долларов. Для сравнения: на исследование генома человека в это же время было выделено около 3,7 млрд долларов; символично, что два этих важнейших научных проекта шли параллельно (Зельман, 2016)

Изображение окровавленной руки (фото слева) – не кадр из фильма ужасов, а один из стимулов для оценки эмоциональной реакции с использованием электроэнцефалографии в рамках исследования активности мотивационных систем головного мозга. Цель подобных работ – создание диагностического комплекса для быстрого обнаружения депрессий и тревожных состояний.

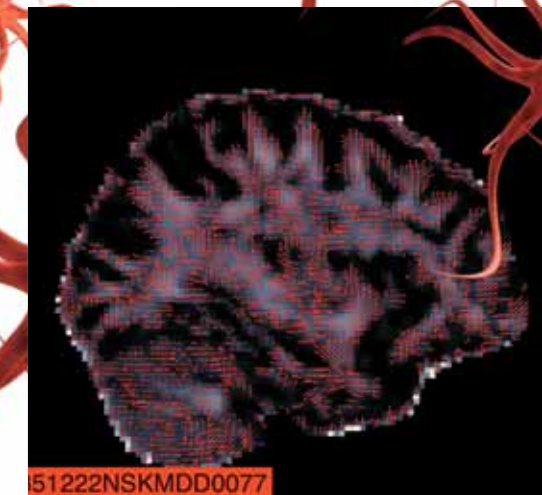
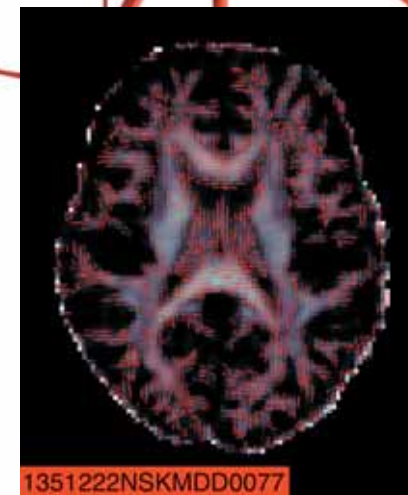
Оценка биоэлектрической активности мозга в ответ на предъявление изображений человеческих лиц (фото справа) с разным эмоциональным выражением – один из этапов изучения механизмов восприятия собственной идентичности, результаты которого будут использованы для диагностики депрессий



С помощью современного диффузионно-тензорного метода нейровизуализации, основанного на данных диффузии воды в тканях, можно наглядно представлять и анализировать распределение в полушариях головного мозга «белого вещества», образованного нервными волокнами.

На фото – разные проекции проводящей структуры полушарий головного мозга.

Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD



руководителям. Мы планируем активную работу в этой области, в первую очередь по организации первого в РФ масштабного мультицентрового исследования аутизма.

На 2018 г. запланировано создание при НГУ Центра экспериментальной патопсихологии и доказательной психотерапии параллельно с развертыванием Центра депрессии. Необходимость в этих структурах во многом определяется еще и тем, что достаточно большое число психотерапевтов не имеют психиатрического образования. Сегодня, оказывая помощь пациенту, они в большей степени используют технологии психологического консультирования. Между тем понять патогенетические нейробиологические процессы, лежащие в основе депрессии, может только психиатр, и их адекватная коррекция с помощью современных методов биологической психиатрии – только его прерогатива. При этом важная роль психотерапии в лечении таких больных не ставится под сомнение: речь идет о правильном сочетании методов.

Организация подобных образовательно-лечебных центров – цивилизованный способ реализации адекватного комплексного подхода к лечению депрессий и других аффективных патологий с использованием всего терапевтического арсенала психиатрии и доказательной психотерапии. Предполагается, что доходы от платных образовательных, медицинских и консультационных услуг в этой сфере к 2019 г. должны достигнуть более 200 млн руб. в год, т. е. эта научно-исследовательская программа должна стать самоокупаемой. В самой отдаленной перспективе – к 2021 г., планируется создать при НГУ самостоятельный Институт нейронаук со своей клинической базой. Соединив в одном месте все компетенции, мы, в конечном счете, получим главное – современного врача, который будет смотреть на пациента с точки зрения самых продвинутых представлений о здоровье, где элемент «нейро-» станет ведущим.

Согласно последним данным, депрессия присутствует в структуре самых разных заболеваний: с теми или иными аспектами этой патологии вынуждены часто встречаться не только профессиональные психиатры, но и врачи общеклинической практики. Согласно надежным мультицентровым исследованиям, проводимым по единой методике одновременно в нескольких лечебных учреждениях, депрессия является одной из причин снижения иммунитета и, как следствие, служит важнейшим фактором риска развития многих соматических болезней, включая сердечно-сосудистые и онкологические. Более того, в некоторых случаях она играет роль «маски», долгое время «прикрывающей» скрыто текущий патологический процесс

Литература

Бэйлок С. Мозг и тело. Как ощущения влияют на наши чувства и эмоции. М.: МИФ, 2015. 272 с.

Корб А. Как нейрофизиология помогает справиться с негативом и депрессией – шаг за шагом. М.: МИФ, 2016. 256 с.

Зельман В.Л. «Википедия мозга» против слабоумия, психических заболеваний и мозговых «катастроф» // НАУКА из первых рук. 2016. №1 (67). С. 18–23.

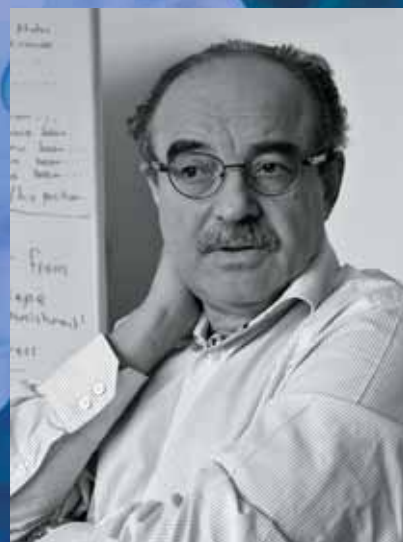
Aftanas L. I., Akhmetova O. A., Brack I. V. et al. Cognitive and affective strategies during gazing at one's own face in patients with major depressive disorder // Psychophysiology. 2016. V. 53(1). P. 1–54.

Aftanas L. I., Golocheikine S. A. Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive states and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation // Neurosci. Lett. V. 310 P. 57–60.

Reva N. V., Pavlov S. V., Loktev K. V. et al. The influence of long term Sahaja Yoga meditation practice on emotional processing in the brain: an ERP study // Neuroscience. 2014. V. 281. P. 195–201.

СМЕРТЬ РАДИ ЖИЗНИ, или Терапевтический потенциал «клеточного самоубийства»

Созидание и разрушение – два неразрывно связанных природных процесса, две оборотные стороны мироздания, и человеческое тело в этом смысле не является исключением. Так называемая «программируемая», т. е. неслучайная, «активная» гибель клеток не только поддерживает структуру и работоспособность живого организма, но и обеспечивает само его формирование в процессе эмбрионального развития. Однако «каждая палка – о двух концах», и нарушения баланса клеточной жизни и смерти могут иметь печальные последствия. Огромный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в изучении «горячих точек» этой области биомедицины, позволил не только выяснить детали механизмов, лежащих в основе программируемой гибели клеток, но и создать действенное оружие в борьбе с раком и другими тяжелыми заболеваниями



ЖИВОТОВСКИЙ Борис Давыдович – доктор биологических наук, профессор Каролинского университета (Стокгольм, Швеция), заведующий лабораторией исследования механизмов апоптоза Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Лауреат Государственной премии СССР (1987), Премии Рене Декарта (Европейский Союз, 2007). Автор и соавтор более 300 научных работ

Ключевые слова: апоптоз, аутофагия, программируемая гибель клеток, рак, терапия.

Key words: apoptosis, autophagy, programmed cell death, cancer, therapy

© Б. Д. Животовский, 2017

Среди всех типов программируемой клеточной гибели самым известным является *апоптоз*, в результате которого клетка распадается на отдельные *апоптотические тельца*, окруженные плазматической мембраной. Которые затем уничтожаются в результате *фагоцитоза*, явления, обнаруженного великим русским ученым И. Мечниковым, награжденным за это открытие Нобелевской премией в 1908 г. Именно поэтому апоптоз никогда не сопровождается воспалением. Но этот процесс далеко не единственный: согласно номенклатуре, сейчас описано до 12 разновидностей клеточного «самоубийства»!

С нарушениями механизма программируемой клеточной гибели в той или иной мере связан патогенез целого ряда заболеваний. Когда этот механизм работает слишком активно, и погибает слишком много клеток, мы получаем болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цирроз печени, гематологические заболевания... В альтернативной ситуации на первое место выходит рак различной локализации.

Неудивительно, что внимание биологов, химиков и медиков сегодня направлено на изучение происходящих в организме деструктивных клеточных процессов и поиск соединений, которые могут влиять на их активность. К примеру, некоторые фармацевтические фирмы серьезно занимаются изучением механизма пироптоза, обладающего характеристиками одновременно и апоптоза, и воспаления. Оказалось, что путем активации этого



процесса можно лечить подагру: в Швейцарии разрабатывается препарат, одна инъекция которого на полгода может избавить больного от мучительных симптомов.

В основе разных заболеваний лежат разные механизмы; соответственно, требуются и разные подходы к их лечению. Одно из основных направлений работ, которыми занимаются мои лаборатории в МГУ им. М. В. Ломоносова и Каролинском институте (одном из крупнейших в Европе медицинских университетов, основанном еще в 1810 г.), – это исследование *резистентности* (устойчивости) к терапии опухолевых клеток, связанной с нарушениями механизмов программируемой клеточной гибели.

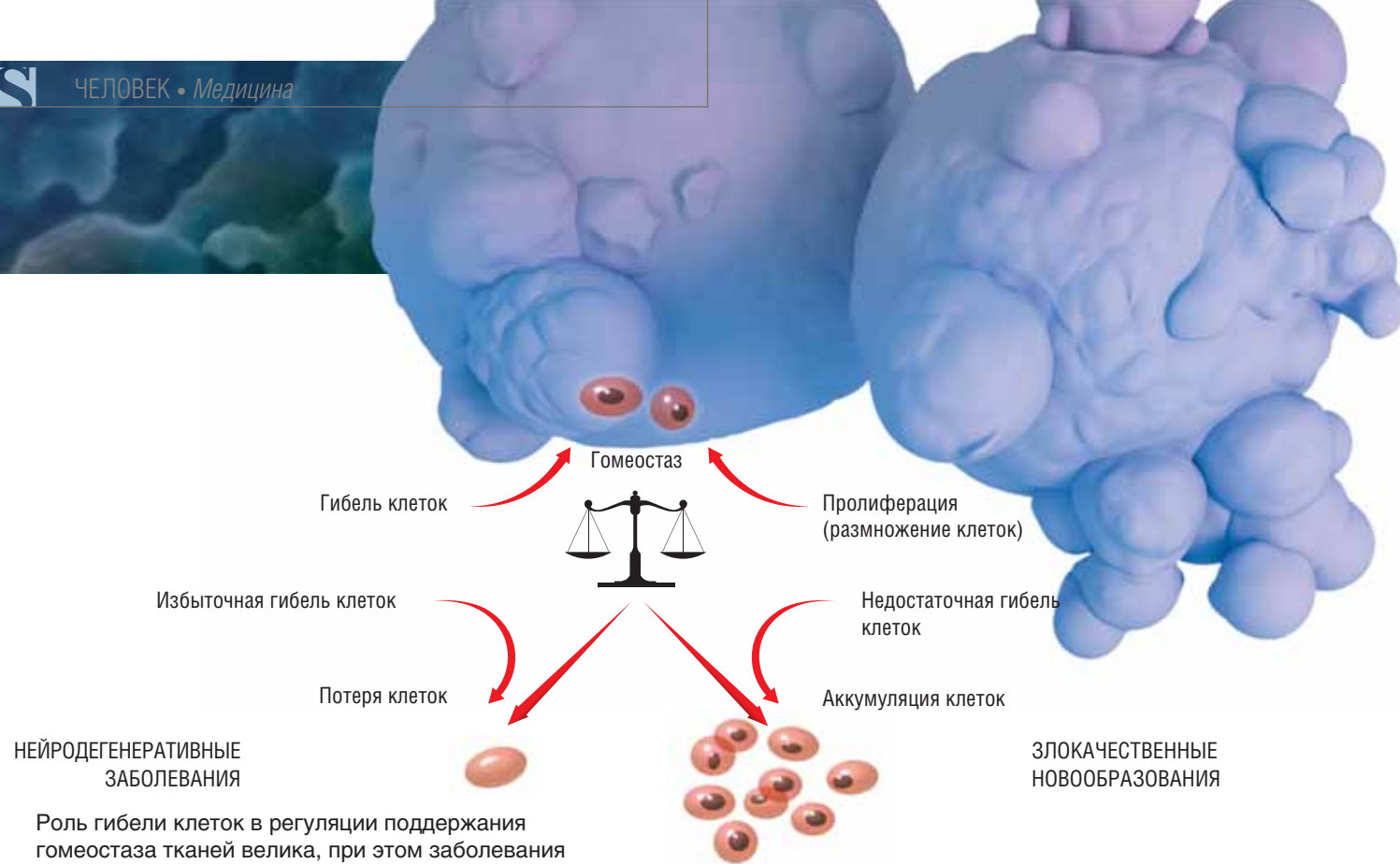
В первую очередь речь идет об одной из разновидностей рака легкого – *аденокарциноме легкого*, которая плохо поддается традиционному противоопухолевому лечению. Найти же способ усилить чувствительность этой опухоли к химиотерапии нашей группе помогло изучение формирования зародыша ... обыкновенной сосны.

Лаборатория исследования механизмов апоптоза (ЛИМА) была создана в ноябре 2010 г. на базе факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова

От сосны – к человеку

Когда говорят, что кто-то нашел «лекарство от рака легкого», – не верьте. Дело в том, что «рака легкого» как единого заболевания не существует – за этим термином кроется слишком многое. Злокачественные опухоли легкого разделяют на *мелкоклеточный рак* (около четверти всех случаев) и *немелкоклеточный*, который, в свою очередь, включает аденокарциному легкого, крупноклеточную карциному и плоскоклеточный рак (*сквамозную карциному*). Все эти четыре заболевания по происхождению и механизмам образования совершенно различны, и единственное, что их объединяет, – место локализации.

Особенность мелкоклеточного рака легкого в том, что клетки опухоли распределены в здоровой ткани



Роль гибели клеток в регуляции поддержания гомеостаза тканей велика, при этом заболевания могут быть результатом как избыточной, так и недостаточной гибели клеток

дисперсно, поэтому оперировать ее практически невозможно. Зато этот вид рака неплохо поддается химио- и иммунотерапии, однако если даже одна опухолевая клетка останется «в живых», возникает рецидив, и больной быстро погибает.

Немелкоклеточный рак легкого, напротив, хорошо поддается оперативному лечению, если диагностируется на ранних стадиях, но относительно устойчив к лекарственной терапии. К сожалению, его диагностируют, как правило, на поздних стадиях. Поэтому предпринимается много попыток по созданию препаратов для лечения этой группы опухолей, особенно аденокарциномы как одного из самых распространенных раковых заболеваний легкого (до трети от всех случаев). С проблемой терапии онкозаболеваний я знаком не понаслышке: моей давней любовью была радиобиология, которая занимается обоснованием радиационного лечения.

Один из проектов моей стокгольмской лаборатории был посвящен исследованию программируемой гибели клеток в зародыше сосны, которое мы проводили совместно с коллегами из Сельскохозяйственной академии Швеции. Эмбрион сосны изначально состоит из нескольких клеток, но по мере развития все они погибают в результате программируемой клеточной смерти, за исключением одной, которая и дает жизнь новому растению.

В живых организмах имеется уникальный механизм самоуничтожения клеток, которые уже выполнили свою функцию и должны «уйти со сцены», уступив место новым клеткам. Активный процесс гибели может включаться и в результате клеточных повреждений как альтернатива неуправляемому распаду. В результате взрослый человек ежедневно теряет десятки миллиардов своих клеток – клеток кожи, слизистой, выстилающей пищеварительный и дыхательный тракт, а также кровеносной системы, которые восполняются новыми

Оказалось, что в этом эмбриональном процессе важную роль играет белок TSN (*Tudor Staphylococcal Nuclease*), который является эволюционно консервативным, т.е. присутствует у всех организмов, от бактерий до животных, исключая дрожжи. Нам удалось выяснить, что у растений TSN расщепляется с помощью *метакаспаз* – ферментов, аналогов каспаз животных. Кстати таким образом мы обнаружили первый субстрат для этих ферментов.

Отправив статью с этими результатами в научный журнал, мы получили вопрос от рецензента, что хорошо бы еще узнать, что делает этот белок в клетках млекопитающих. Так мы перешли «от сосны к человеку», продолжив работу с медиками, которые снабжают нас клиническим материалом.

Игра на понижение

Изучая поведение белка TSN в культурах клеток аденокарциномы легкого человека, мы выяснили, что в случае их апоптоза он также расщепляется, и происходит это с помощью фермента каспазы-3. Анализ клинического материала, полученного от наших коллег из Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, показал, что у всех пациентов с аденокарциномой легких экспрессия TSN в опухолевых клетках была выше, чем в нормальных. И, судя по истории болезни, все эти больные оказались устойчивы к химиотерапии.

Следующим шагом стала блокировка производства TSN в культуре опухолевых клеток с помощью методов генной инженерии. В результате мы получили клетки, чувствительные к агентам, повреждающим ДНК, – препаратам первой линии терапии аденокарциномы легкого. Однако здесь есть одно важное «но»: полностью заблокировать выработку самого белка TSN в организме человека нельзя, так как он выполняет много функций, в том числе принимает участие в биогенезе *микроРНК*, регулирующих активность генов. И такое лечение имело бы слишком много негативных побочных эффектов. Поэтому мы пошли «вниз»: стали искать «нижестоящее» звено этого молекулярного механизма, которое можно было бы заблокировать относительно безболезненно.

Генно-инженерная блокировка TSN показала, что он участвует в регуляции активности около 200 генов, в первую очередь гена, кодирующего белок *S100A11*. Удивительное совпадение: примерно года за полтора до этого вместе с коллегами из лаборатории протеомики мы показали, что этот белок является членом большого семейства, и хотя сам не имеет каталитической активности, но в паре с белком *p53* участвует в процессе апоптоза. Блокировка *S100A11* дала тот же эффект, что и TSN, но была также небезопасна для организма. Поэтому мы пошли еще «ниже».

Биоинформатический анализ выявил ряд белков, взаимодействующих с *S100A11*, в том числе те, которые подавляют активность *фосфолипазы A2* – фермента, гидролизующего фосфолипиды. Фосфолипаза *A2* является звеном так называемого *арахидонового каскада* (комплекса биохимических реакций преобразования жирной арахидоновой кислоты), который участвует в регуляции метаболизма опухоли. Заблокировав в раковых клетках производство фосфолипазы, сначала химически, а потом генетически, мы получили нужный эффект – повышение чувствительности опухоли к терапии ДНК-повреждающими агентами, только в меньшем масштабе.

Блокировка TSN давала результат в 100% случаев, *S100A11* – в 85%, а фосфолипазы *A2* – в 65%. Более

Колоссальный прогресс в области исследования механизмов программируемой гибели клеток подтверждается тремя (!) Нобелевскими премиями в области физиологии или медицины, полученными за последние 15 лет, что является уникальным событием. В 2001 г. Нобелевскими лауреатами стали Т. Хант, П. Нерс и Л. Хартуэлл за открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла; в 2002 г. – С. Бреннер, Д. Сулстон и Р. Хорвиц за исследования в области генетической регуляции роста и развития органов и процессов программируемой гибели клетки; в 2016 г. – Ё. Осуми за открытие механизмов аутофагии, посредством которой клетка утилизирует собственные органеллы и макромолекулы

низкая эффективность в последнем случае компенсировалась снижением токсического воздействия на здоровые клетки, что очень важно для терапии. На сегодня химики из МГУ синтезировали несколько низкомолекулярных химических препаратов, которые препятствуют выработке фосфолипазы, ведутся исследования их эффективности. Конечно, это компромиссное решение, но неизбежное: как бы вы ни старались, влияния на здоровые клетки не избежать.

На этом наши «углубленные» исследования не закончились: в тот список белков, экспрессия которых меняется при блокировке TSN, попал еще один очень интересный белок, также являющийся членом большого семейства, и сейчас его детальным исследованием занимается моя московская лаборатория.

Российская история

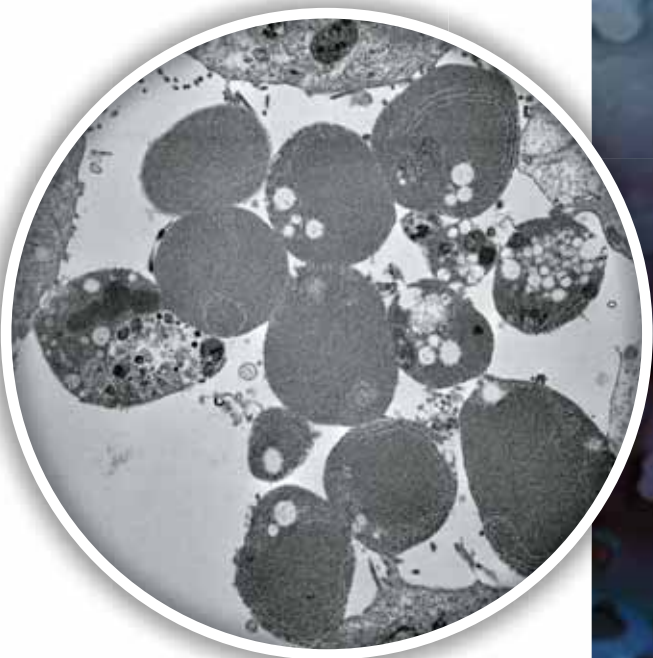
Наша лаборатория исследования механизмов апоптоза на факультете фундаментальной медицины МГУ была создана на средства, полученные по первому конкурсу научных мегагрантов Правительства РФ. Начинать буквально с нуля: нам выделили лишь пустые комнаты, поэтому пришлось делать ремонт и закупать все необходимое, начиная со столов. К счастью, декан, академик В. А. Ткачук поддержал нас и дал возможность пользоваться всем оборудованием, имевшимся на факультете. Пока шел ремонт, двух из трех своих молодых сотрудников я послал за границу – учиться.

Первые два года ушли на создание реально работающей лаборатории молекулярно- и клеточно-биологических исследований – естественно, о получении каких-либо «выдающихся» результатов за такой срок не могло быть и речи. К этому времени грант закончился, и несмотря на то, что проект по всем показателям был полностью выполнен, нам его не продлили. Отказ сопровождался комментарием, что неудача МГУ в том, что были приглашены просто известные ученые, а не нобелевские лауреаты.

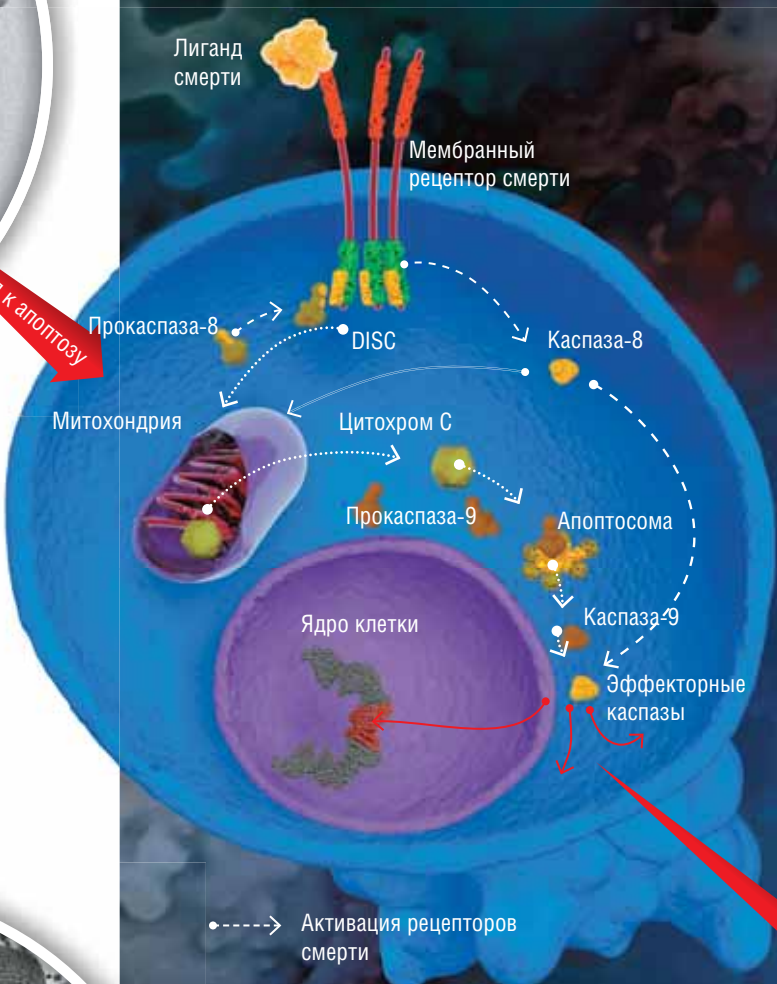


Структура ядра этой здоровой на вид клетки не нарушена, ядро заполнено хроматином, что говорит об активной работе ДНК, в нем содержится ядрышко

Эти апоптотические тельца – результат распада клетки, завершение процесса апоптоза

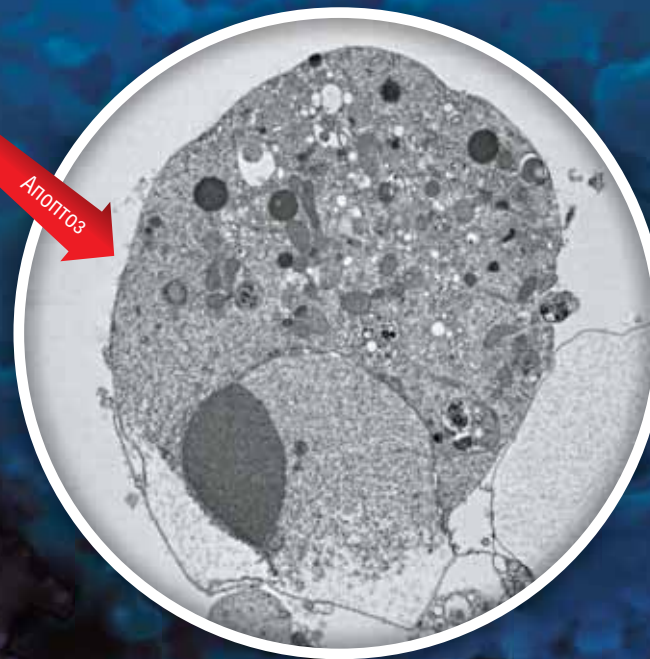


Ультратонкие срезы. Электронная микроскопия. Фото Е. Рябчиковой (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск)



Существует два пути инициации апоптоза – внутренний, или митохондриальный, и внешний – через активацию так называемых «рецепторов смерти». В обоих случаях ключевым моментом является образование особых инициаторных апоптотических комплексов (апоптосомы и комплекс DISC, соответственно) и активация инициаторных каспаз (каспазы-9 и каспазы-8). Инициаторные каспазы активируют эффекторные каспазы, которые, в свою очередь, активируют ряд белков, участвующих в выполнении программы самоликвидации. По: (Лаврик, 2013)

«Полулуние» в ядре – характерный признак апоптоза – отражает конденсацию хроматина (необратимое повреждение ДНК). Цитоплазма клетки на этой стадии апоптоза сохраняет «нормальное» строение

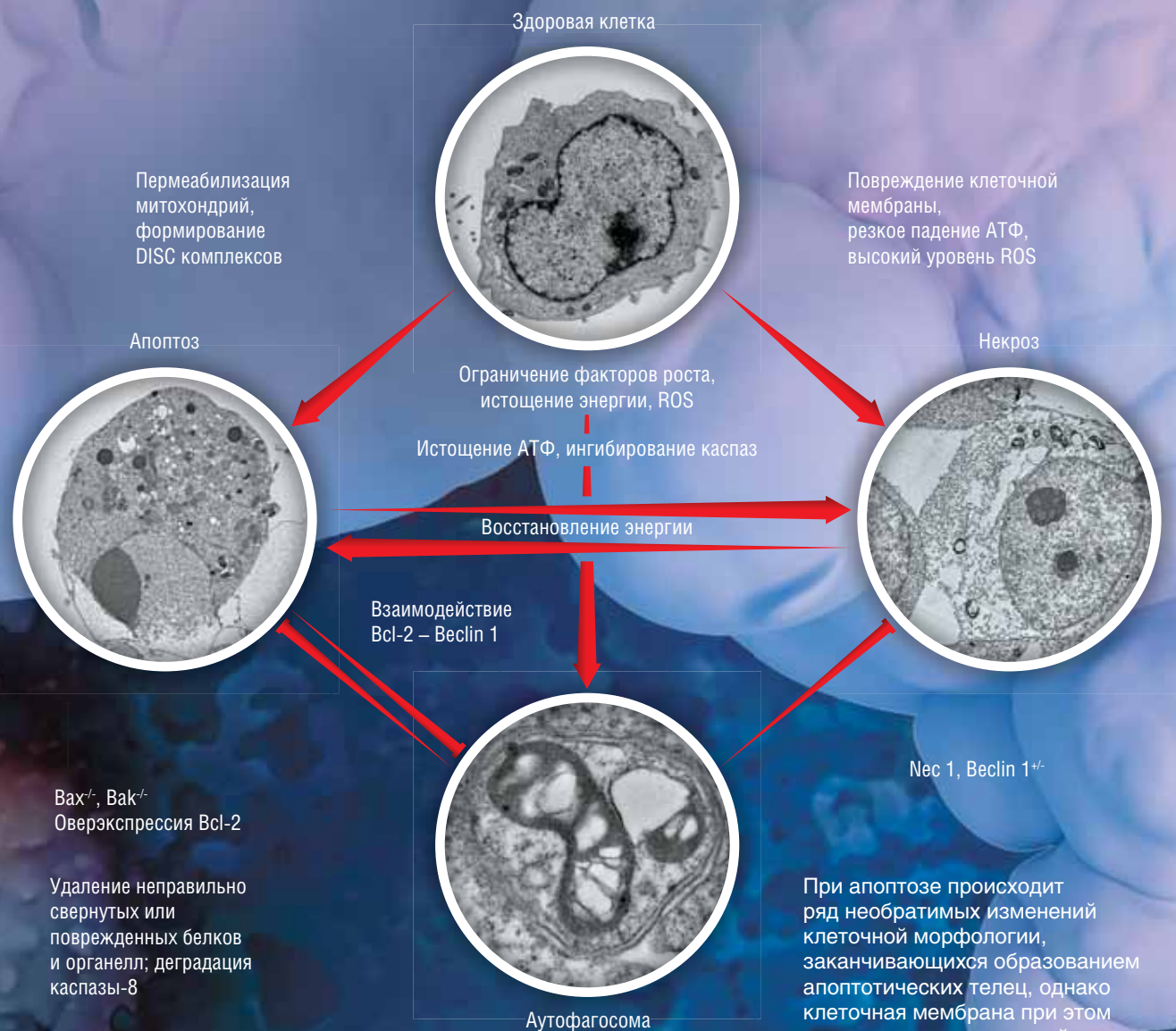


Так начался новый этап нашей жизни. Несмотря на отсутствие финансирования, никто из сотрудников не ушел из лаборатории. Мы стали подавать заявки на финансирование в другие организации. И вновь не обошлось без курьезов: в анонимной рецензии из Российского фонда фундаментальных исследований недвусмысленно было указано, что анализ моего CV и списка публикаций не дает уверенности в моей возможности руководить подобным проектом. Интересно, что как раз в это время в Швеции я был руководителем европейского гранта по исследованию системной биологии апоптоза, на который выделили «всего» 11 млн евро. Для сравнения: грант РФФИ составлял 600 тыс. рублей, т.е. на то время около 20 тыс. долларов! Я связался с руководителем фонда и обрисовал ситуацию, которую он оценил как «безобразия». Однако ни имени «эксперта», ни денег мы так и не получили.

Но выход был найден: моим сотрудникам удалось получить молодежные гранты РФФИ, а затем мы начали успешно сотрудничать с только что открытым Российским научным фондом. К этому добавились гранты Президента РФ для научной молодежи, фонда «Династия», государственная поддержка ведущих научных школ... Все это дало возможность моим молодым сотрудникам работать в полную силу, что выразилось в получении ими за этот период четырех премий на различных конкурсах и конференциях.

Важным направлением работы лаборатории является изучение механизмов активации наиболее «мистического» члена семейства каспаз – каспазы-2. Открытый одним из первых, этот фермент до сих пор является наименее изученным. Более 10 лет назад было установлено, что активация каспазы-2 происходит в составе комплекса *PIDDosome* из трех белков. Мы впервые

«Как я подбирал себе сотрудников? Очень просто: дал объявление, по которому стали приходить студенты-дипломники и недавно «защищенные» кандидаты наук. Взяли несколько хороших ребят, которые (не все) потом стали аспирантами. Из первого состава на сегодня остался один человек, с остальными мирно расстались. Все вновь принятые – очень амбициозны, мотивированы и работают с большим удовольствием. За 6 лет работы мы опубликовали только в зарубежных журналах со средним импакт-фактором в районе 5 почти 40 статей. Мои молодые сотрудники получают небольшие зарубежные гранты и ездят в Швейцарию, Германию, Швецию, где не только выполняют часть работы по нашей теме, но и знакомятся с организацией работ в других лабораториях. Молодежь должна развиваться. В последнее время мы работали по двум грантам РФФИ, которые закончились в 2016 г. Что будет дальше – пока сказать не могу»



Начав с исследований механизмов апоптоза, лаборатория исследования механизмов апоптоза МГУ им. М. В. Ломоносова постепенно перешла к изучению взаимодействия различных видов программируемой клеточной гибели. Ведь если клетки аденокарциномы легкого при подавлении процесса аутофагии (когда клеточные компоненты начинают «самоперевариваться») становятся более склонны к апоптозу, то в клетках рака толстого кишечника все происходит наоборот. В фокусе интересов сотрудников лаборатории — изучение взаимодействия между аутофагией и апоптозом, некроптозом и апоптозом, а также митотической катастрофой и ответом опухолей на химиотерапию. Изучение «горячих точек» в механизмах гибели клеток позволяет обнаружить терапевтические мишени для поиска специфически воздействующих на них соединений различной природы (низкомолекулярных, антител, пептидов и т. д.)

При апоптозе происходит ряд необратимых изменений клеточной морфологии, заканчивающихся образованием апоптотических телец, однако клеточная мембрана при этом остается неповрежденной. Это предотвращает вытекание токсических и иммуногенных веществ в межклеточное пространство из погибшей клетки в то время, когда она поглощается и переваривается специализированными клетками (макрофагами). В случае же альтернативного (патологического) типа клеточной смерти — некроза клетка разрывается, мембрана разрывается и содержимое клетки выходит наружу, что приводит к воспалению

Ультратонкие срезы. Электронная микроскопия.
Фото Е. Рябчиковой, А. Юнусовой (аутофагосома) (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск)

показали, что каспаза-2 может активироваться вне данного комплекса, и эти результаты были подтверждены на *нокаутных* (с «выключением» гена) мышцах в лабораториях Австрии и США. Сейчас проводится детальная характеристика нового комплекса, уже подана заявка на патент. Это теоретическое исследование имеет важное медицинское значение: предварительные данные указывают на специфическую функцию каспазы-2 в развитии опухолей, в частности, гинекологических. В сотрудничестве с клиницистами детально исследуется связь между уровнем экспрессии каспазы-2 и ответом этих опухолей на химиотерапию.

Что говорить, в России работать сложно, но уехать — это бросить молодежь, которая уже привыкла работать по определенным стандартам. Не открою истины, если скажу, что в России, к сожалению, наука часто живет «по понятиям» — за примерами далеко ходить не надо. И пока это так, успеха не дожидаться: здесь, как, впрочем, и везде, надо жить по закону и справедливости.

В 2001 г. Нобелевская ассамблея предложила мне и шведскому профессору С. Оррениусу, который в свое время пригласил меня в Стокгольм, организовать конференцию *Cell cycle and cell death in disease* («Роль клеточного цикла и клеточной гибели в возникновении болезни»). На подобных тематических конференциях выступают только приглашенные докладчики, при этом не менее трети доклада должно быть посвящено новым, еще не опубликованным результатам. Поэтому проводят такие собрания обычно не чаще, чем один раз в 20 лет. Но к нашему удивлению и радости, вторая конференция под таким же названием, приуроченная к 200-летию юбилею Каролинского института, была создана уже через 10 лет. А в 2015 г. я вновь получил приглашение участвовать в организации уже третьей конференции, которая и состоялась в июне 2016 г.

Важно отметить, что если на первой конференции обсуждались лишь возможные механизмы изучаемых явлений, то на второй речь шла уже о конкретных заболеваниях, с ними связанных. На последнем же собрании каждый доклад заканчивался рассказом о реальных кандидатах в терапевтические препараты, либо об уже созданных лекарствах.

Несколько препаратов, принцип действия которых основан на феномене программируемой клеточной гибели, уже проходят клинические испытания, а некоторые из них одобрены американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). К ним относятся разработанный фирмой *Genentec* препарат с предварительным названием *amtu-PD1* для лечения ряда опухолевых заболеваний; препараты *ABT-199* и *ABT-293* от фирмы *AbbVie*, которые подавляют активность

«Абсолютно необходимо заниматься образованием. Вместе с моими коллегами И. Лаврик и В. Гогвадзе я преподавал в МГУ курс «Программируемая гибель клеток в биологии и медицине» на английском языке, который посещали свыше 100 молодых сотрудников из МГУ и других университетов и научных организаций Москвы, Владимира и Ростова. В 2015 г. организовал совершенно новый курс «Токсикология в медицине», посвященный общим механизмам токсикологии и патологии определенных органов, с акцентом на клинические испытания новых препаратов. А весной 2016 г. как гостевой профессор я прочел 16 лекций в Римском университете «Тор Вергата», одном из старейших университетов итальянской столицы»

антиапоптотических белков семейства *Bcl-2* и эффективны при острой и хронической лимфоцитарной и острой миелоидной лейкемии.

И конечно, сейчас мы все больше говорим о персонализированной медицине. Еще раз отмечу, что универсального лекарства против рака не существует. Примером может служить химиопрепарат ИРЕССА от швейцарской компании *Novartis* для лечения аденокарциномы легкого. При клинических испытаниях этого препарата в Японии, где уровень заболеваемости стабильно высок, на лечение положительно отреагировали около 30% больных — это невероятно хорошие результаты для такой терапии. Однако для американских пациентов эта цифра не превысила 2%. Понадобилось несколько лет, чтобы выяснить, что результат зависел от наличия у больного определенной мутации в гене белка-рецептора эпидермального фактора роста EGF. Эта мутация распространена в Юго-Восточной Азии, но практически не встречается в Европе и США.

Сегодня очень высока вероятность ситуации, когда новый и потенциально высоко эффективный препарат будет действовать только при определенных условиях, поэтому подбор лечения должен быть индивидуальным. В Евросоюзе сейчас работает большая и дорогостоящая программа по развитию персонализированной медицины — одного из китов, на котором будет базироваться здравоохранение будущего.

Литература

Kopeina G.S., Senichkin V.V., Zhivotovsky B. Caloric restriction — a promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials // *Biochim Biophys Acta*. 2017. V. 1867. P. 29–41.

Zamaraev A.V., Kopeina G.S., Zhivotovsky B. et al. Cell death controlling complexes and their potential therapeutic role // *Cell. Mol. Life Sci*. 2015. V. 72. P. 505–517.

Zamaraev A.V., Kopeina G.S., Prokhorova E.A. et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation // *Trends Cell Biol*. 2017 (in press).

СЕРДЕЧНЫХ ДЕЛ МАСТЕРА



ПОКУШАЛОВ Евгений Анатольевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-экспериментальной работе Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор 240 научных работ, 5 монографий и 16 патентов

Современная медицина не имеет в своем арсенале ни терапевтических, ни хирургических способов лечения патологий сердца, которые давали бы стопроцентный результат. Практически нет технологий, которые бы позволяли достичь даже 90% успеха. Поэтому исследования в кардиологии и кардиохирургии идут одновременно по многим направлениям, и главная задача врачей и ученых – создать не только эффективные, но и максимально щадящие методы с минимальными осложнениями. Деятельность Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск) включает в себя три взаимосвязанных направления: клиническое, научное и образовательное, которые подобны сообщающимся сосудам. Научная составляющая в последние годы развивается в тесном сотрудничестве с Сибирским отделением РАН. Совместные исследовательские проекты медиков и ученых направлены на поиски и разработку новых препаратов, технологий и методов и максимально быстрое внедрение их в практическую медицину

© Е. А. Покушалов, 2017



Мировая медицинская практика сегодня переходит от «открытой» кардиохирургии к *интервенционной* (малоинвазивной). Современные технологии позволяют лечить все большее число сердечных патологий без разрезания грудины – с помощью катетеров, через кровеносные сосуды. Речь не идет о полном переходе к малоинвазивной кардиохирургии, так как технологии проведения операций на открытом сердце также развиваются, к тому же некоторые патологии иным способом вылечить нельзя. Но вектор определенно направлен на поиск все более щадящих методов.

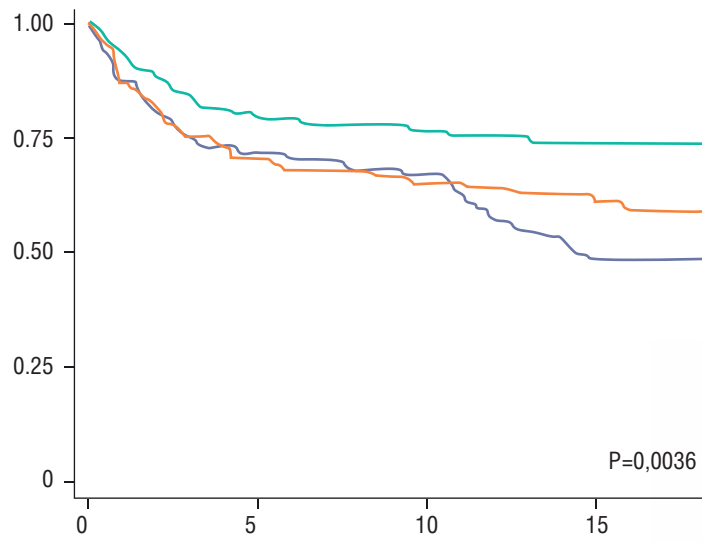
Например, раньше операцию по устранению фибрилляции предсердий *Maze* («Лабиринт») кардиохирурги выполняли на открытом сердце, а сегодня ее проводят через прокол в бедренной вене: при помощи катетеров к очагам аритмии подводятся электроды, на которые подаются электрические импульсы, разрушающие патологические очаги (*метод радиочастотной абляции*). А недавно мы научились лечить этот тип аритмии без какого-либо повреждения тканей сердца – путем

введения *ботулотоксина*, нейротоксического яда, временно блокирующего проведение нервных импульсов.

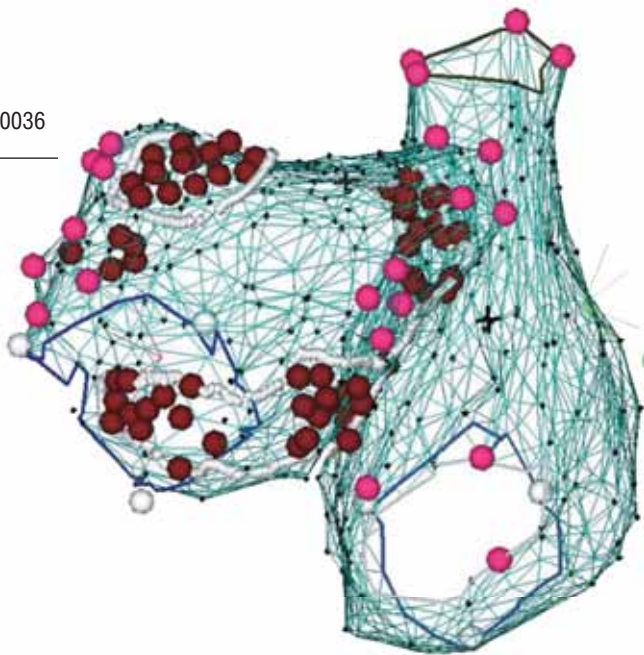
Значительную часть нашей деятельности занимают клинические исследования, направленные на отработку новых гипотез (пилотные исследования, *first-in-human*). Как правило, новые идеи приходят не в одну голову, и к тому же не в одной стране. Суть таких пилотных исследований в том, чтобы первыми доказать перспективность или несостоятельность какой-то идеи. Обычно это небольшой проект, который может стать еще одним кирпичиком на пути к щадящей и эффективной терапии. Если пилотное исследование доказывает, что новая

Ключевые слова: автономная нервная система, плюрипотентные клетки, кардиология, аритмии сердца, инновационные технологии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина.

Key words: autonomic nervous system, pluripotent cells, cardiology, cardiac arrhythmia, innovation, E. N. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center



На графике показана эффективность метода изоляции легочных вен совместно с аблацией ганглионарных сплетений (PVI+GP). Этот метод превосходит изоляцию только легочных вен (PVI) и аблацию только ганглионарных сплетений (GP). Вертикальная ось: доля пациентов без предсердных аритмий. Горизонтальная ось: длительность наблюдения пациентов (мес.)



3D-модель левого и правого предсердий. Бордовыми точками обозначены места радиочастотной аблации (прижигания) ганглионарных сплетений сердца, а пурпурными – устья легочных вен

технология лучше существующей, то тут же запускается серия многоцентровых исследований, а потом эта методика попадает в практическое здравоохранение. Отрицательный результат – тоже результат: значит, на эту идею можно больше не тратить время и средства. Два раза никто одну гипотезу подтверждать не будет: кто первый, тот и на коне.

Подобная деятельность, с одной стороны, помогает клинике быть в тонусе, с другой, – задавать тренды и менять медицинскую практику. Здесь многое зависит не только от профессионализма врачей, но и возможностей самой клиники. Для нашего центра проверка новых гипотез – приоритетное направление: экспертный совет центра каждую неделю запускает в обработку порядка 5–7 новых исследований.

Впервые на человеке

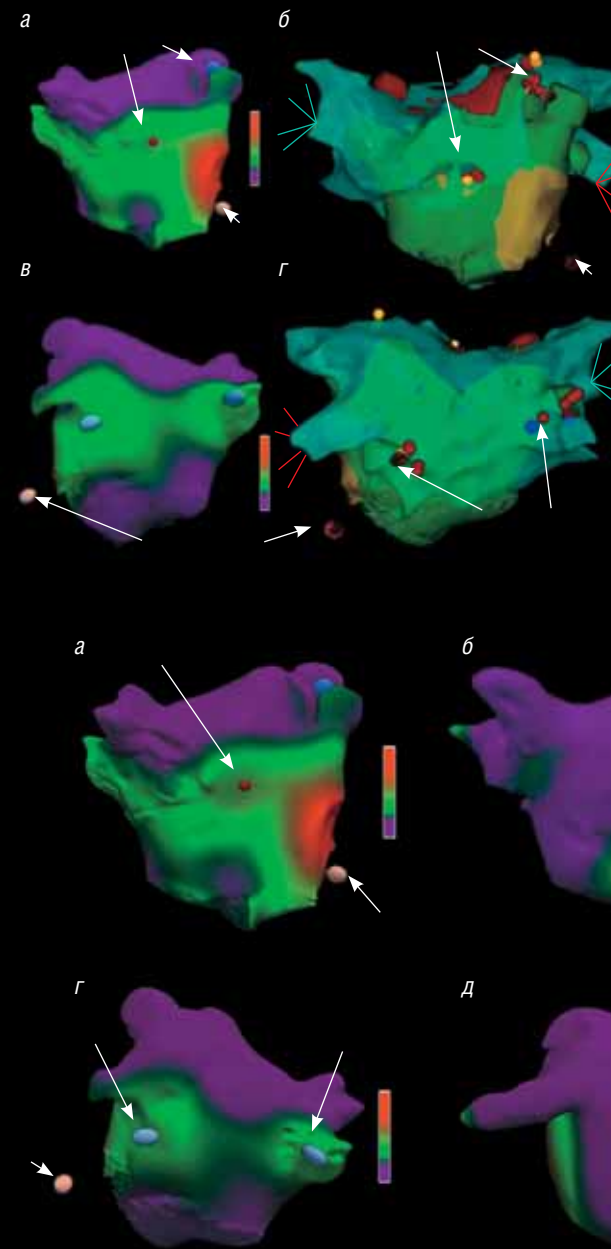
Перед тем, как начать обрабатывать гипотезу, которая должна быть актуальной и глубоко проработанной, мы проводим серию доклинических исследований, которые в первую очередь доказывают ее безопасность. Например, согласно классическому варианту лечения фибрилляции предсердий, сначала нужно использовать медикаментозное, а потом лечение с помощью катетерной радиочастотной аблации. Идею, что прогрессирующую фибрилляцию предсердий нельзя остановить медикаментозным способом, и чтобы не запускать болезнь, лучше сразу использовать катетерную аблацию, мы позаимствовали у известного специалиста, президента германского общества аритмологов К. Х. Кука. Пока наши иностранные коллеги искали спонсоров на проведение пилотного исследования, мы осуществили его своими силами и подтвердили гипотезу, опу-

бликовав результаты в одном из самых престижных медицинских журналов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748210>). Так произошло изменение в мировой практике лечения фибрилляции предсердий.

Следующей идеей в этом же направлении было использование ботулотоксина. Это была уже наша гипотеза: мы предположили, что точечные инъекции этого нейротоксина в определенные зоны предсердия будут блокировать возникновение фибрилляции предсердий. Мы провели большое количество исследований на моделях лабораторных животных прежде чем начать исследования *first-in-human*. Нам удалось доказать, что эта технология действительно работает, по крайней мере в случае, когда фибрилляция предсердий развивается

как осложнение после открытой операции на сердце (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104535>).

Для тяжелых пациентов с постоянными эпизодами фибрилляции предсердий совместно с коллегами из Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН мы разработали новый препарат, который позволяет пролонгировать действие ботулотоксина. Разработка успешно прошла этап доклинических исследований. Мы видим, что данная технология может стать золотым стандартом в профилактике нарушения сердечного ритма у пациентов после кардиохирургических операций.



Слева: изображения системы SUMO с 3D-реконструкцией левого предсердия 56-летней женщины во время процедуры аблации. Эпизоды пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) впервые были задокументированы в 2005 г. Антиаритмическая терапия была неэффективной. а, в: изображения системы SUMO с областями накопления радиофармпрепарата (ОНР) в левом предсердии и левом желудочке. б, г: 3D-реконструкции левого предсердия с наложением на SUMO сканы. Коричневые точки – ОНР, красные точки – место аблации, желтые и синие точки – положительный ответ на высокочастотную стимуляцию (индикатор местоположения ганглионарных сплетений)

Внизу: изображения системы SUMO на исходный момент (а, г), через 6 дней (б, д) и через 6 месяцев (в, е) наблюдения. Изображения системы SUMO в период наблюдения показали отсутствие областей накопления радиофармпрепарата в левом предсердии и одну точку в левом желудочке, как и на исходном изображении. В течение всего периода наблюдения по данным имплантируемого монитора сердечного ритма был стабильный синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов. Процент ФП – 0%

БОЛЕЗНИ «В ЧАШКЕ ПЕТРИ»

Наши первые совместные проекты с СО РАН были связаны с биотехнологиями, конкретнее – с созданием «клеточных продуктов». Нашим партнером стал Институт цитологии и генетики СО РАН, в том числе лаборатория клеточной и тканевой инженерии, которой руководит д. б. н. С. М. Закиян.

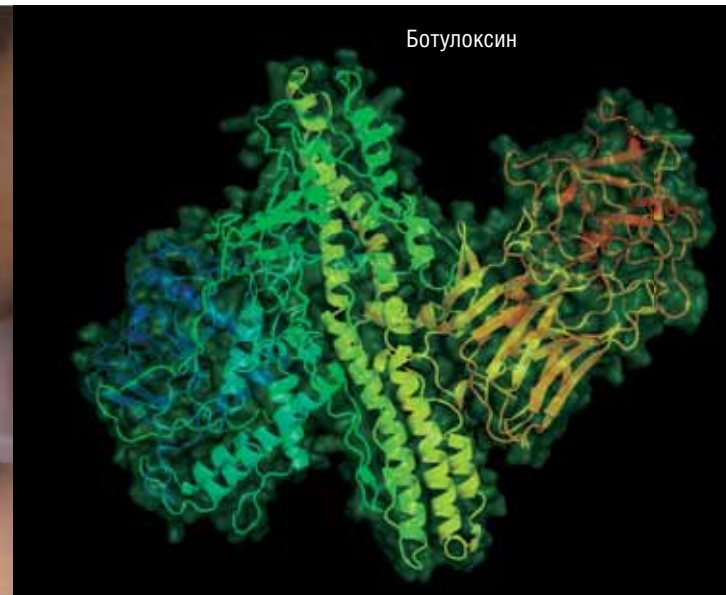
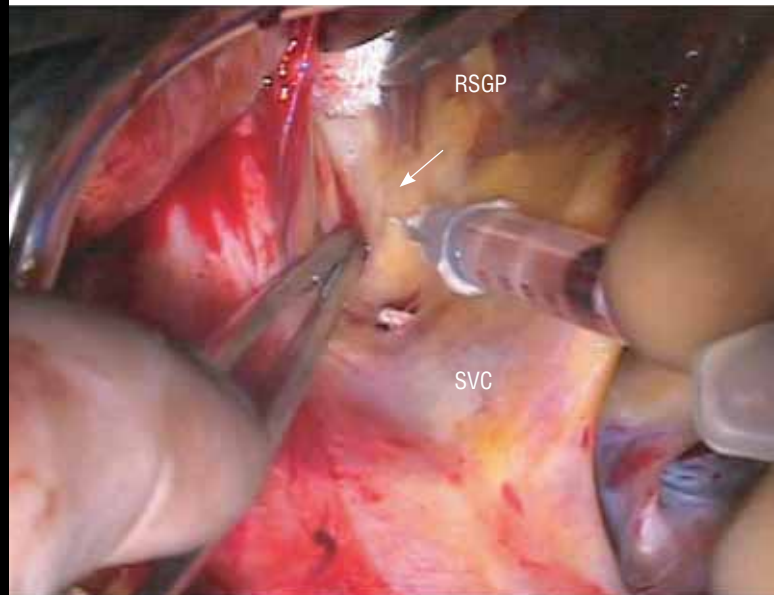
Одно из важных направлений – изучение орфанных (редких) заболеваний сердца. Существует ряд генетических сердечных патологий, таких как кардиомиопатия, синдром удлиненного QT и др., которые пока вылечить невозможно. Подобные заболевания не интересуют фармакологический бизнес, поскольку потенциальный рынок слишком мал. Соответственно, не существует и лабораторных моделей этих заболеваний, что затрудняет их изучение. Однако люди с подобными заболеваниями рождаются каждый год, и они ждут помощи. Сейчас таким больным назначают только симптоматическое лечение. Например, синдром удлиненного QT означает, что у пациента очень часто возникает фибрилляция желудочков – по сути, человек много раз умирает на протяжении всей жизни. Пока единственный выход – дефибриллятор, который вшивается под кожу пациента.

Первый шаг – создать «пациента в пробирке». Мы берем клетки у больного с редким наследственным заболеванием сердца, переводим их в плюрипотентное (эмбриональное) состояние – по сути, выращиваем эти клетки в чашке Петри. На этой культуре уже можно экспериментировать с самыми разными агентами, например, с химическими соединениями, которые воздействуют на клеточный метаболизм. А с помощью методов геной инженерии можно вести исследования по поиску способов устранения генетических «поломок».

На сегодняшний день уже созданы модели некоторых генетических заболеваний сердца, но работа еще далеко не закончена. Ведь, к примеру, у той же кардиомиопатии существует несколько форм, и каждой из них соответствует свое генетическое нарушение. Так что «чашек Петри» становится все больше. На сегодняшний день в нашем биобанке уже более 115 клеточных линий, с которыми могут работать ученые Центра и институтов СО РАН.

Вероятно, к концу 2017 г. мы будем просить разрешение на проведение первых клинических испытаний в рамках некоторых из этих генно-инженерных проектов

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Е. А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина



Наша мечта – вводить этот препарат с помощью инъекционного катетера. Пока такие исследования ведутся только на лабораторных животных. В долгосрочной перспективе мы планируем вводить препарат на основе ботулотоксина внутривенно. Есть даже идея – «цеплять» это вещество к наночастицам железа, и накапливать их в нужных зонах сердца с помощью магнитного поля.

Для подобных работ также очень важны технологии визуализации. С нашими израильскими партнерами мы уже сейчас разрабатываем технологию визуализации патологических нервных узлов-ганглиев с использованием радиофармпрепарата MIBG (мета-йод-бензил-гуанидина). Этот препарат представляет собой аналог норэпинефрина, природного нейротрансмиттера (химического передатчика нервного импульса), меченый радиоактивным изотопом йода. Обычно его используют для диагностики нейроblastом и других опухолей, но сейчас известно, что он способен накапливаться в нейрональных окончаниях разных органов, в том числе в миокарде. По этой технологии начались клинические исследования, и первые результаты уже опубликованы (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27752762>).

Путь к сердцу – через АНС

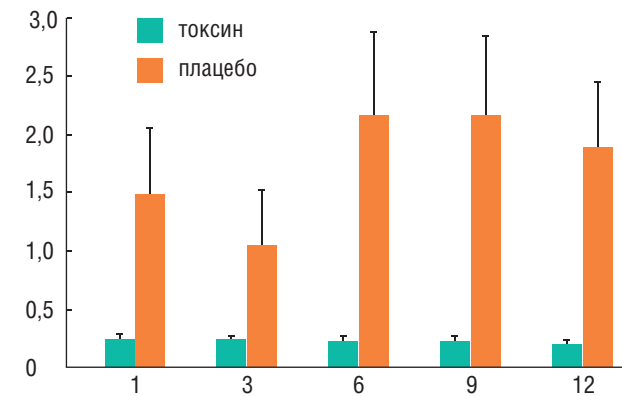
Зачастую медики, получая нужный терапевтический эффект от тех или иных манипуляций, после серии исследований на безопасность и эффективность начинают использовать новый метод в клинической практике. При этом не всегда требуется досконально знать, какой

механизм стоит за новой технологией. Как правило, параллельно работает фундаментальная наука, которая и дает ответы на подобные вопросы.

Так произошло и с разработанным в нашем центре методом *ренальной аблации* у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, суть которого заключается в воздействии на ганглии *автономной нервной системы* (АНС) в области почечной артерии. Мы до сих пор точно не знаем и можем только предполагать, почему таким способом удается корректировать работу сердца, но это не помешало новому методу выйти на фазу многоцентровых клинических испытаний.

АНС состоит из нервных волокон и ганглиев (нервных узлов), своего рода «микрокомпьютеров», которые посылают импульсы к конкретным органам. Структура эта иерархически организована, «главным» ганглием является головной мозг. Информации по работе АНС накопилось уже много, но до последнего времени не существовало технологий их «транслирования» в медицинскую практику. Наши совместные доклинические исследования АНС, которые мы вели со специалистами Государственного университета Оклахомы (США), позволили все полученные знания транслировать в клиническую практику на базе уже нашего института.

В сердце и в других органах нашего тела находится множество ганглионарных сплетений. Некоторые из ганглиев могут «выходить из строя», и если их сигналы не будут подавляться другими нервными узлами, то это может привести к развитию фибрилляций предсердий, гипертензии и другим патологиям сердца. И где бы ни находился такой «испорченный» нервный узел



Инъекции ботулотоксина в эпикардиальные жировые скопления, около которых располагаются нервные волокна и ганглии, могут служить профилактическим средством предотвращения фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. На графике показано сравнение группы плацебо и группы, в которой была сделана инъекция ботулотоксина. Вертикальная ось – процент случаев фибрилляции предсердий. Горизонтальная ось – длительность наблюдения пациентов в месяцах. Изображение ботулотоксина генерировано А. Бакулиной (НГУ, Новосибирск)

(не обязательно в сердце), его надо найти и выполнить радиочастотную аблацию, либо временно инактивировать при помощи ботулотоксина. Последнее, вероятно, предпочтительнее: временно заблокировав патологический ганглий, мы даем ему возможность «отдохнуть и перезагрузиться». Мы получили данные, которые позволяют говорить, что технология действительно «перезагружает» и восстанавливает корректную работу ганглия (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486855>).

Когда мы в деталях поймем, как работает АНС и научимся регулировать ее, это приведет к революции в практическом здравоохранении. К сожалению, произойдет это еще очень нескоро.

По трансляционной цепочке

Многие наши достижения за последние годы были получены в результате сотрудничества с академическими институтами Сибирского отделения РАН. Совместные работы начались более десяти лет назад с целью создания коллаборации фундаментальных исследователей и практиков – врачей нашей клиники. Главной задачей стал выбор направлений исследований, результаты которых могут либо в ближайшее время войти в клиническую практику, либо задать новые векторы поиска.

Но мало просто создать что-то новое. Как известно, путь научной разработки до практического применения долг и тернист. Поэтому мы начали работать над

организацией механизма трансляции. В России о трансляционной медицине только начинают говорить, практических шагов в этом направлении почти нет. Благодаря же нашему взаимодействию с СО РАН мы получили возможность выстроить такую структуру, которая обеспечивает успешное и быстрое внедрение в клиническую практику новых разработок.

На деле эта идея выразилась в создании совместных лабораторий по наиболее интересным и перспективным с точки зрения медицины направлениям – кардиохирургии, кардиологии, нейрохирургии и онкологии, где мы являемся экспертами. Они и должны были курировать всю трансляционную цепочку. И уже через пару лет совместной работы нам удалось получить первые результаты.

В качестве примера совместной деятельности с Сибирским отделением, можно привести исследования с новосибирским Институтом органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, с которыми мы разработали новый полифункциональный препарат, объединяющий в себе свойства эффективного гемостатика и антибиотика. Такое кровоостанавливающее средство, предотвращающее развитие постоперационных инфекционных осложнений и способствующее регенерации костной ткани, жизненно необходимо при сложных кардиохирургических операциях, выполняющихся на открытом сердце. Эффективность препарата на основе окисленной целлюлозы, содержащего антибиотик, для заживления грудины уже доказана, и сегодня он проходит стадию доклинических испытаний на лабораторных животных.

На следующем этапе – клиническом, который проводится на людях, разработка становится привлекательной для потенциального потребителя – производителя медицинской продукции. Мы переходим на следующую ступень трансляции, где идет работа с бизнес-структурами, появляются производственные площадки, на которых научные идеи реализуются в коммерческие продукты.

Важно понимать, что любой продукт, в том числе медицинский, должен постоянно совершенствоваться. В мире каждые два года происходит смена производственной линейки медицинских препаратов – происходит апгрейд на основе новых знаний. Учитывая, что от рождения идеи до ее реализации проходит от четырех до восьми лет, при создании нового продукта параллельно нужно обязательно создавать и «промежуточные» продукты, т. е. работать в режиме научного «нон-стоп». Генерацией таких новых вариантов продукта обычно занимается специальный отдел исследования и развития, который сегодня есть в любой крупной клинике, – например, в Медицинском центре при Стэнфордском университете и клинике Мейо (США).

Как стать конкурентоспособным

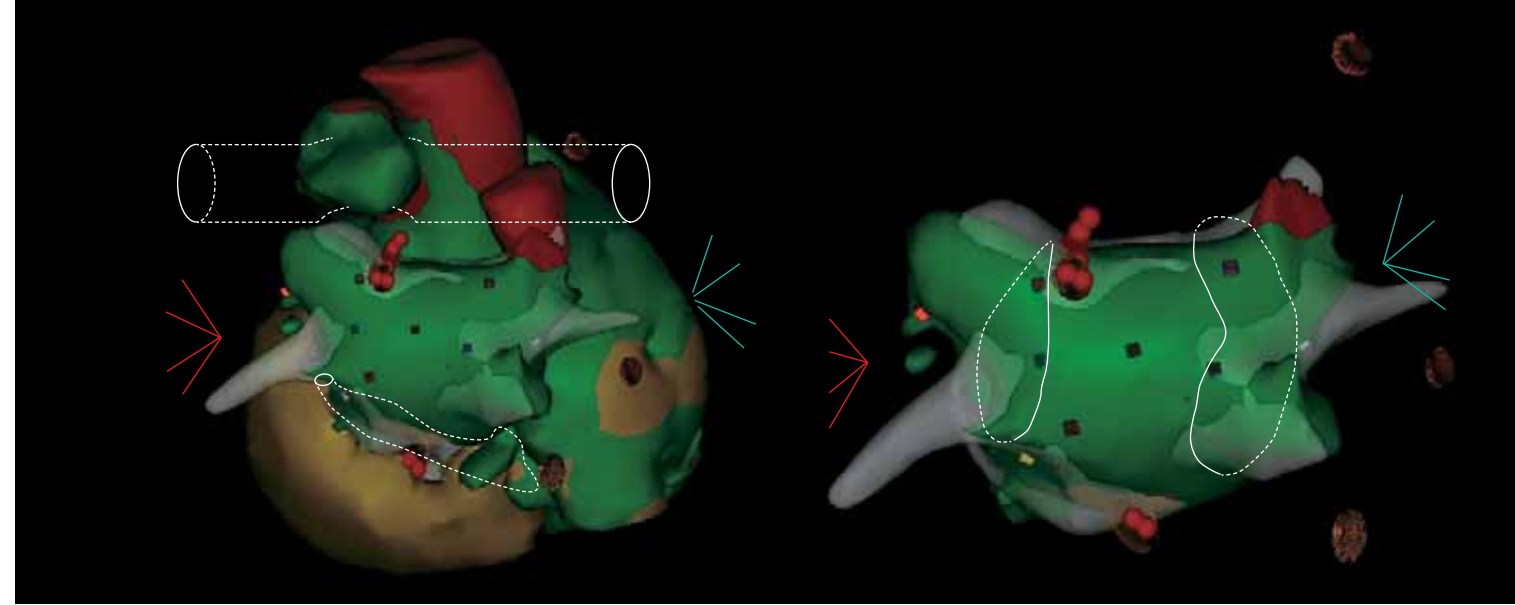
Мы сейчас думаем о создании такого «акселератора», на площадке которого будут не просто разрабатываться новые продукты, а возникать конкретные стартапы – новые оригинальные бизнес-проекты, которые будут сразу реализовываться на производстве. Это означает, что на выходе трансляционной цепочки будет уже не просто прототип будущего лекарства, а производящая его небольшая компания. Так работает большинство крупных мировых клиник, и это будет логическим продолжением нашей инновационной деятельности.

Для оптимизации работы такую производственную площадку желательно было бы организовать вблизи новосибирского Академгородка. Такая близость производителей к «мозговому» центру должна породить эффект Силиконовой долины. Мы уже запустили проект под названием «Зеленая долина» (по аналогии), который предполагает создание центров коллективного пользования, проектных офисов, отделов инжиниринга... Создание такой мультифункциональной структуры – процесс многофазовый и требующий колоссальных затрат, но только в таком формате эта идея будет давать результат.

Здесь необходимо затронуть и тему импортозамещения. Ведь медицине нужны не только инновации – может существовать огромная потребность в совершенно традиционном продукте. Например, сегодня в нашей клинике около 90% расходных материалов – импортного производства. Такая ситуация связана с тем, что отечественного аналога не существует, либо к нему нет доверия, а рисковать мы не имеем права. При этом в России есть свои производители, которые пытаются реализовать качественную продукцию, но которая из-за отсутствия крепкой исследовательской базы не прошла испытаний, отвечающих мировым стандартам.

Примером эффективного сотрудничества исследователя центра и производителей может служить отечественная компания «Ангиолайн», которая производит медицинские изделия, в частности, коронарные стенты – конструкции, которые размещают в кровеносных сосудах. Несколько лет назад компания зарегистрировала новую линейку коронарных стентов, но у врачей они не пользовались популярностью. В совместном многоцентровом исследовании «ПАТРИОТ» мы сравнили их продукцию с продукцией одного из лучших американских производителей. Оказалось, что российские стенты по некоторым показателям даже превосходят аналогичные зарубежные конструкции. Благодаря этому доверие со стороны врачей к продукции «Ангиолайна» возросло.

Конечно, подобные исследования – это сложная и дорогостоящая работа, но необходимая. Мало произвести



Технологии визуализации патологических нервных узлов-ганглиев с использованием радиофармпрепарата MIBG позволяют распознать источники, вызывающие нарушения ритма сердца. Слева: сердце мужчины, 48 лет. Пароксизмальная ФП с 2006 г. В том же году была сделана изоляция легочных вен (абляция) в г. Бордо (Франция). До 2013 г. не было эпизодов ФП. Справа: на изображении системы SUMO было выявлено пять областей накопления радиофармпрепарата (коричневые точки) – две в левом предсердии и три в средостении. Линии абляции, проведенной в 2006 г., обозначены белым. Красные точки – места абляции

и зарегистрировать, нужно провести все клинические исследования по мировым стандартам. Чтобы российский производитель медицинской продукции был конкурентоспособным, в том числе и на зарубежном рынке, он должен всю линию поведения строить соответственно существующим мировым стандартам. И тогда врачи сами сделают выбор в пользу качественного и недорогого отечественного продукта.

Десять лет назад то, как мы выстроили систему взаимоотношений с Сибирским отделением, создав трансляционную цепочку от идеи до реализации в практическом здравоохранении, было очень прогрессивным. Сегодня это становится единственно возможной логикой развития и совершенствования практического здравоохранения.

Как правило, каждые пять лет публикуются рекомендации (Guidelines) по лечению конкретных заболеваний. Их составляют ведущие мировые эксперты на основе результатов последних исследований. Когда говорят, что какое-то исследование поменяло мировую медицинскую практику, это означает, что оно попало в такой топ-лист. Мы можем с гордостью сказать, что в очередном топе, который выйдет в мае 2017 г., будут отмечены 18 исследований нашего

центра. Среди них – работы с препаратом на основе ботулотоксина для лечения фибрилляций предсердий, ренальная абляция ганглиев и др.

...Человек по природе своей любопытен и пытлив, и он оптимист. Наше дело – получать «кирпичики». Провели исследование, получили новые знания – положили один кирпичик, потом следующий. Получится ли из этих кирпичиков стена, взобравшись на которую мы пойдем, как создан мир и человек?

Литература:

Bayazitov D. R., Medvedev S. P., Dementyeva E. V. et al. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Afford New Opportunities in Inherited Cardiovascular Disease Modeling // *Cardiology Research and Practice*. 2016:3582380.

Pokushalov E. The role of autonomic denervation during catheter ablation of atrial fibrillation // *Current Opinion Cardiology*. 2008. V. 23(1). P. 55–59. doi: 10.1097/HCO.0b013e3282f26d07. Review.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. et al. Long-Term Suppression of Atrial Fibrillation by Botulinum Toxin Injection Into Epicardial Fat Pads in Patients Undergoing Cardiac Surgery: One-Year Follow-Up of a Randomized Pilot Study // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015. V. 8(6). P. 1334–1341.

Romanov A., Minin S., Breault C., Pokushalov E. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation // *Clin. Res. Cardiol*. 2017. V. 106(1) P. 76–78.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study // *J Am Coll Cardiol*. 2014. V. 64(6). P. 628–629.

Zakharova I. S., Zhiven' M. K., Saaya S. B. et al. Endothelial and smooth muscle cells derived from human cardiac explants demonstrate angiogenic potential and suitable for design of cell-containing vascular grafts // *J. Transl. Med*. 2017. V. 15(1). 54 p.

А. Г. СТРЕЛЬНИКОВ, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ

БОТОКС ДЛЯ СЕРДЦА



Ботулотоксин – это крупный нейротоксический белок молекулярной массой около 150 кДа, состоящий из тяжелой и легкой полипептидных цепей. 3D-модель, автор А. Бакулина (НГУ, Новосибирск)

Ежегодно в России проводится 32 тыс. операций на открытом сердце, и у трети таких пациентов возникают серьезные, угрожающие жизни нарушения в ритме работы сердечной мышцы, – мерцательная аритмия. На сегодняшний день эффективным способом профилактики этого осложнения служит прижигание зон сердца, ответственных за возникновение фибрилляции предсердий. Щадящей альтернативой этой травмирующей методики являются инъекции ботулотоксина: этот сильнейший нейропарализующий яд временно «выключает» соответствующие нервные структуры, а потом «перезапускает» их. В будущем препараты на основе ботулотоксина могут найти применение для лечения пациентов, страдающих мерцательной аритмией, которых только в Российской Федерации насчитывается не менее 2,5 млн человек

Наше сердце работает непрерывно, обеспечивая циркуляцию крови, которая доставляет ко всем органам кислород и питательные вещества и уносит углекислый газ и «отходы» метаболизма. Этот маленький мышечный «насос» сокращается более 4 тыс. раз в час, ежедневно перекачивая до 600–800 л крови! Однако иногда нормальный ритм работы сердца нарушается – возникает *аритмия*.

Среди разных видов этой сердечной патологии одна из самых опасных и наиболее часто встречающихся – *мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий)*, при которой сердечная мышца не сокращается, а в буквальном смысле «трепещет». Причиной такого угрожающего жизни состояния служит хаотичное сокращение и возбуждение отдельных мышечных волокон предсердий в результате нарушения работы ганглиев *вегетативной (автономной) нервной системы*, расположенных в левом предсердии. По прогнозам, только в США число таких больных к 2050 г. составит почти 16 млн человек (Miyasaka, 2006).

Мерцательная аритмия является частым осложнением у пациентов, перенесших операцию на открытом

Ключевые слова: операции на сердце, аритмия, фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, ботулотоксин, ботокс.

Key words: cardiac surgery, anisrhythmia, atrial fibrillation, radio frequency ablation, botulinum toxin, botox



СТРЕЛЬНИКОВ Артем Григорьевич – сердечно-сосудистый хирург Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск)

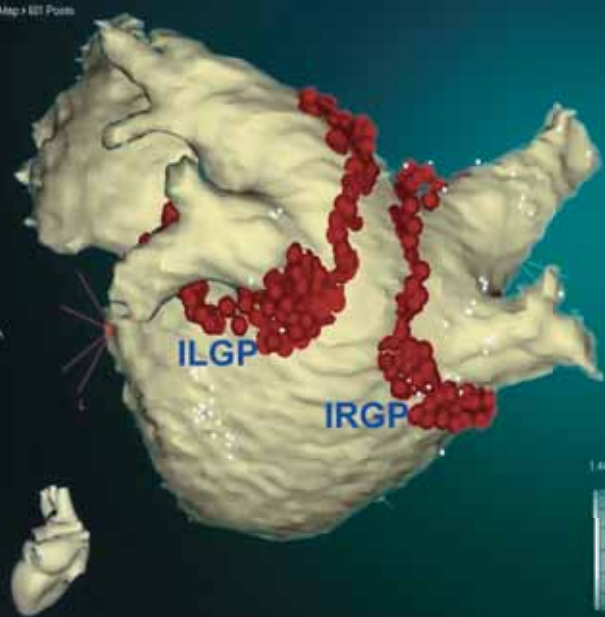


САЛАХУТДИНОВ Нариман Фаридович – доктор химических наук, профессор, руководитель отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

сердце. Единственный радикальный метод лечения этой патологии, разработанный еще в 1980-х гг. и сегодня признанный во всем мире, – это *радиочастотная абляция*, разрушение особых зон в левом предсердии воздействием электрического тока высокой частоты. Профессору Е. А. Покушалову, руководителю Центра интервенционной кардиологии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск), удалось значительно улучшить эффективность этой методики. Он показал, что в левом предсердии существуют четыре области, ответственные за развитие мерцательной аритмии, и разрушение этих точно определенных участков сердечной мышцы является радикальным способом лечения фибрилляции предсердий.

Такая процедура может осуществляться и практически неинвазивным путем. Для этого специальный катетер-электрод через прокол в бедренной вене доставляется под рентгеноконтролем ангиографической установки непосредственно к левому предсердию, где зоны, ответственные за развитие фибрилляции, прижигаются с помощью электрических импульсов. Однако профилактически проводить эту процедуру всем пациентам, которые оказываются на операционном столе, не стоит. Ведь если у больного никогда прежде не случалось мерцательной аритмии, незачем необратимо разрушать здоровые участки его сердечной мышцы.

© А. Г. Стрельников, Н. Ф. Салахутдинов, 2017



3D-цифровая реконструкция левого предсердия, где красными точками показаны места прижигания электрическим током

Сердце обладает таким уникальным свойством, как автоматизм, благодаря специализированным мышечным клеткам, относящимся к так называемой «проводящей системе сердца» и способным самостоятельно генерировать электрические импульсы. Основным водителем сердечного ритма служит синусный узел в правом предсердии, от которого электрические импульсы распространяются по всему сердцу, обеспечивая его ритмичное и согласованное сокращение. При мерцательной аритмии последовательность передачи импульсов между предсердиями и желудочками нарушается, мышечные волокна предсердий начинают беспорядочно и очень быстро сокращаться. Механизм появления таких патологических сигналов в сердечной мышце до конца не ясен. Однако известно, что модулирующее влияние на ритм сердца оказывает вегетативная нервная система, которая берет начало в продолговатом мозге, в том числе в дорсальном ядре блуждающего нерва, а «конечные» синапсы формируют ганглии, располагающиеся в сердце преимущественно вблизи элементов его проводящей системы

Но в любом случае бороться с возможным операционным осложнением, представляющим серьезную угрозу для жизни, необходимо. И здесь на сцену выходит *ботулотоксин* – сильнейший органический яд, широко используемый в современной медицине и косметологии.

В «глазури» из хитозана

Несколько лет назад исследователи из Медицинского колледжа Сеульского национального университета (Южная Корея) и Центра медицинских наук Университета Оклахомы (США) экспериментально показали, что введение ботулотоксина позволяет купировать развитие мерцательной аритмии. Новосибирские специалисты решили объединить этот щадящий подход с радикальным методом Покушалова: идея заключалась в том, чтобы вводить чистый ботулотоксин в те участки левого предсердия, которые прежде прижигались.

Оказалось, что такой способ введения этого нейротоксина действительно позволяет временно и безопасно «выключать» внутрисердечную вегетативную нервную систему. Результаты клинических исследований по применению коммерческих аналогов ботулотоксина, сделанные совместно с томскими и американскими специалистами, были представлены в 2015 г. на ежегодной сессии Американской ассоциации кардиологов

(Pokushalov *et al.*, 2015). Эта работа вошла в мировую десятку самых цитируемых статей по аритмологии, а сама разработка – в топ-10 инноваций в электрофизиологии за 2015 г.

Трудность заключается в том, что в чистом виде ботулотоксин можно использовать лишь у тех пациентов, у которых фибрилляция предсердий развилась впервые как осложнение после хирургического вмешательства. Доклинические испытания препарата показали, что это вещество быстро всасывается в кровь и достаточно быстро элиминируется из «рабочей» зоны: время его действия составляет 3–6 месяцев, а с учетом высокой токсичности его суточная доза не должна превышать 200 единиц. В более же тяжелых случаях, когда приступы мерцательной аритмии случаются у больного регулярно, требуются большие дозы токсина и более длительный (до года) срок действия.

Именно для таких «тяжелых» пациентов специалисты из Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН совместно с новосибирские кардиологами разработали новый препарат на основе ботулотоксина.

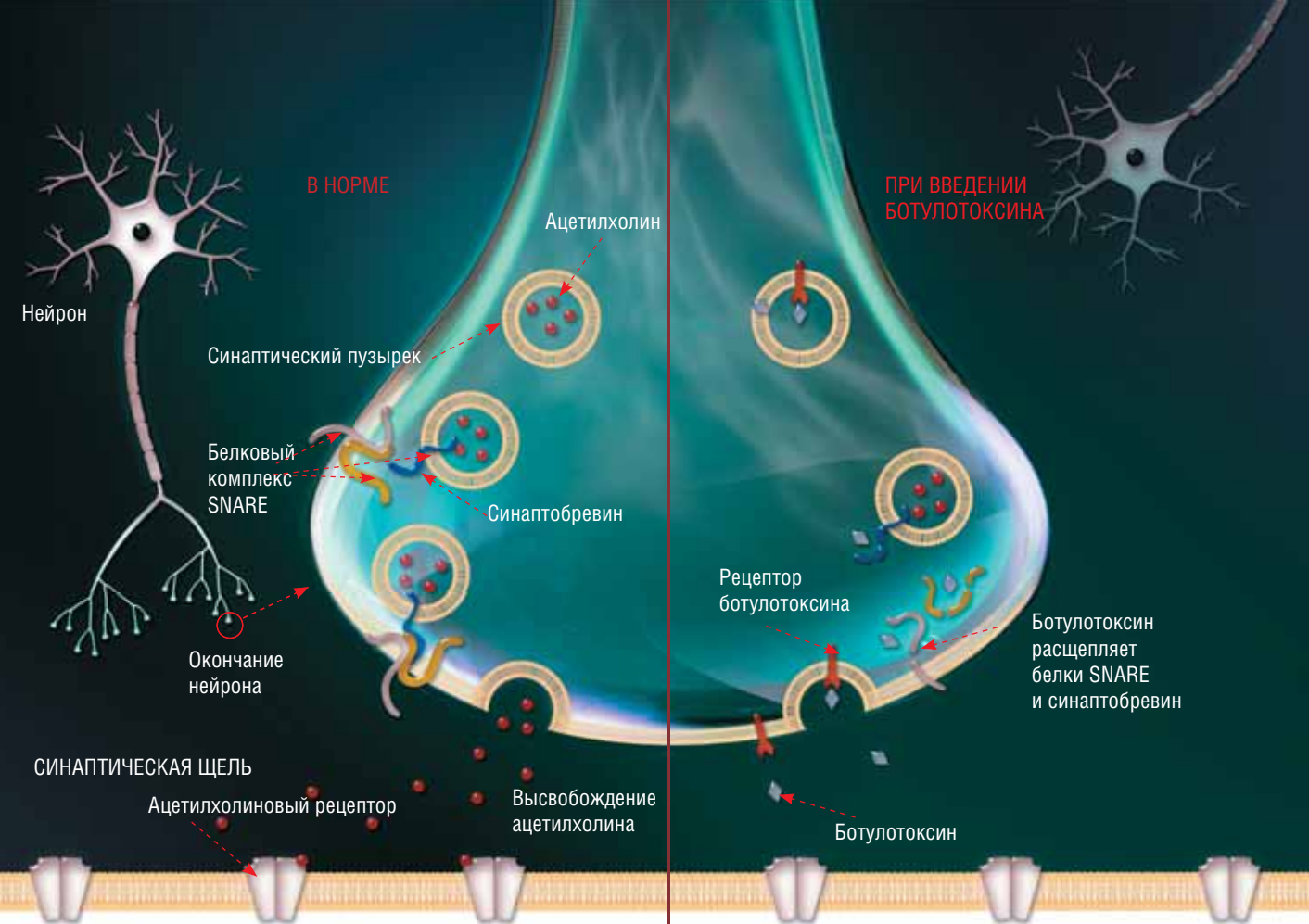
Чтобы уменьшить терапевтическую дозу и увеличить срок действия препарата, специалисты воспользовались хорошо известным подходом, когда низкомолекулярные лекарственные соединения «окужают» большими

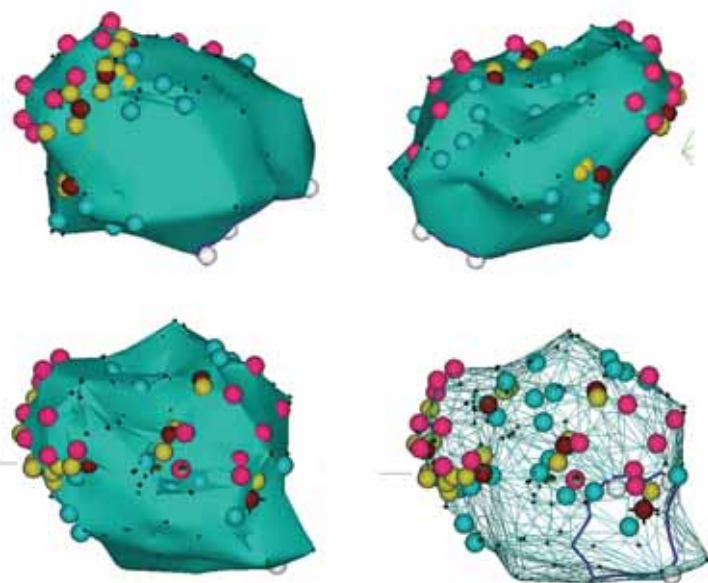
Токсин ботулизма – один из самых смертельных природных ядов – вырабатывается спорообразующей бактерией *Clostridium botulinum*. Сам по себе этот широко распространенный микроорганизм не опасен для человека, однако в бескислородных условиях (например, в плохо простерилизованных консервах) начинает продуцировать токсин, вызывающий тяжелые поражения центральной нервной системы. Ботулотоксин блокирует передачу импульсов по нервным волокнам, из-за чего мышечные волокна растягиваются либо сжимаются. Эту способность используют в медицинских целях для снятия спазма мышц у детей с детским церебральным параличом, а также для лечения нервных тиков, паралитического косоглазия и т. п. Под названием «ботокс» ботулотоксин применяют в косметологии для избавления от морщин и кожных складок

Действие ботулотоксина основано на прерывании работы химического синапса (межклеточного контакта) между нервным окончанием и мышечной клеткой-мишенью. В норме передача сигнала от нейрона к клетке происходит путем выброса нейромедиатора ацетилхолина, «упакованного» в особые мембранные пузырьки-везикулы. Выброс происходит после слияния мембраны пузырька с мембраной нейрона – этот процесс контролируется комплексом специальных белков (SNAP-25, синтаксин и синаптобrevин). Высвободившийся ацетилхолин связывается с рецепторами на поверхности мышечной клетки, заставляя ее сокращаться, и вызывает изменение проводимости его оболочки. Ботулотоксин разрушает белковый SNAP-комплекс: тяжелая цепь, связываясь с мембраной, обеспечивает проникновение молекулы в нейрон, а легкая цепь разрушает один из специфических белков в зависимости от типа токсина. В результате высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель блокируется, и сигнал от нейрона на мышечное волокно не передается. По: (Dickerson and Janda, 2006)

полимерными молекулами (полисахаридами, арабиногалактанами и др.). Молекула ботулотоксина сама по себе очень крупная, поэтому пришлось перебрать много вариантов, пока сотрудник лаборатории физиологически активных веществ к. х. н. В. В. Фоменко не предложил попробовать *хитозан* – популярный полисахарид, который сам по себе широко используется для медицинских и оздоровительных целей. Это природное полимерное соединение сегодня получают из хитина, входящего в состав панцирей ракообразных, а также из грибов.

Хитозан был точным попаданием: время действия такого модифицированного препарата увеличилось с нескольких месяцев до года,





- Устья легочных вен
- Зоны высокочастотной стимуляции с отрицательным ответом
- Зоны высокочастотной стимуляции с положительным ответом
- Точки инъекций ботулотоксина

Внутрисердечная автономная нервная система располагается в эпикардиальных жировых подушках в виде ганглионарных сплетений. В левом предсердии у человека локализовано четыре таких сплетения, у собаки – три, и располагаются они также преимущественно вокруг легочных вен. Поэтому оценка эффективности и безопасности инъекций ботулотоксина в левое предсердие проводилась на собаках. Препарат ботулотоксина с помощью катетера вводили в зоны с положительным ответом на высокочастотную стимуляцию блуждающего нерва. *Вверху:* левое предсердие собаки в разных проекциях

а терапевтическая доза уменьшилась в 4 раза по сравнению с чистым веществом. Кроме того, оказалось, что молекулы хитозана, окружающие ботулотоксин, «цепляются» за внутреннюю стенку сосуда, служа «якорем», препятствующим дальнейшему продвижению лекарственного соединения. Другими словами, препарат стал более «прицельным», что, учитывая его высокую токсичность, очень важно для терапии.

Новый препарат на основе ботулотоксина для предупреждения мерцательной аритмии в результате хирургического вмешательства уже доказал свою эффективность и безопасность на этапе доклинических исследований на собаках. Сейчас изучаются его фармакокинетические параметры – процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения. По предварительным данным, препарат нигде в организме, кроме места инъекции, не обнаруживается.

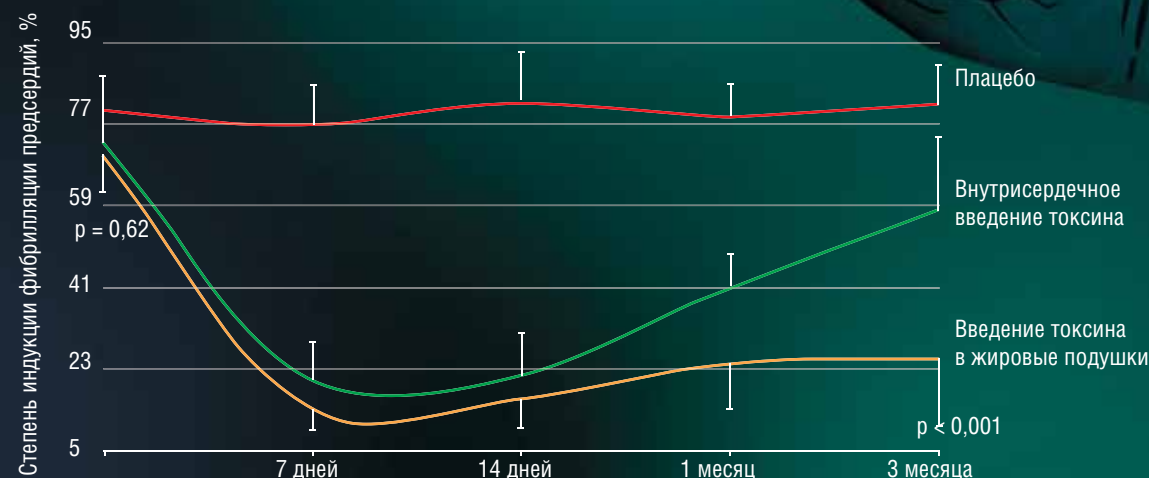
Конечно, предстоит большая работа: в первую очередь, необходимо провести международные многоцентровые клинические исследования. Сложность в том, что с 2017 г. изменился формат выдачи средств на подобные исследования по программе «Фарма-2020», грант по которой был получен и уже использован на проведение доклинических исследований. Теперь же разработчики должны сами найти и привлечь инвесторов, и только если результаты клинических испытаний окажутся успешными, они получат государственные субсидии на погашение понесенных затрат.

При тестировании ботулотоксина на лабораторных животных токсин вводили также в каждую из трех эпикардиальных жировых подушек левого предсердия – основных проекций ганглионарных сплетений, которые перед этим визуализировали введением рентгеноконтраста в соответствующие участки

Исследователям пригодилась бы финансовая помощь так называемой *Big Pharma* – крупнейших фармацевтических компаний мира с годовым доходом более 3 млрд долларов. К сожалению, крупные компании не готовы финансировать исследования, пока новые препараты не прошли хотя бы первую фазу клинических испытаний. Это проблема не только российских компаний, но западным компаниям проще, так как за рубежом хорошо развита система частных инвесторов, так называемых «бизнес-ангелов». Эти венчурные компании, в отличие от российских, охотнее вкладывают деньги в новые проекты.

В результате отечественным ученым сегодня приходится тратить больше времени на поиски финансирования и продвижение проектов, чем на свою работу. Тем не менее создатели модифицированного ботулотоксина не теряют оптимизма и надеются, что в не очень отдаленном будущем его инъекции станут основным методом лечения фибрилляции предсердий. У этого препарата есть все шансы стать золотым стандартом профилактики мерцательной аритмии: «укротенный» токсин будут вводить во время операции на открытом сердце каждому пациенту, что станет своего рода «подушкой безопасности», предотвращающей саму возможность развития аритмии в послеоперационный период.

Более того: сейчас на лабораторных животных отработывается методика введения препаратов



С введением ботулотоксина вероятность возникновения фибрилляции предсердий у собак в результате экспериментальной высокочастотной стимуляции сердца заметно уменьшилась по сравнению с животными, которые получали плацебо. *По: (Стрельников и др., 2015)*

ботулотоксина через катетер, благодаря чему его можно будет вводить не только прооперированным пациентам, но и другим больным страдающим мерцательной аритмией, на несколько лет избавляя их от проблем. Подобные технологические инновации откроют совершенно новую страницу в лечении этой широко распространенной патологии.

Литература:

Стрельников А.Г., Лосик Д.В., Сергеевичев Д.С. и др. Нейротоксическая денервация автономной нервной системы левого предсердия в целях лечения и профилактики фибрилляции предсердий: экспериментальное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 3. С. 94–99.

Стрельников А.Г., Якубов А.А., Сергеевичев Д.С. и др. Метод эндокардиальной инъекции ботулотоксина в ганглионарные сплетения автономной нервной системы сердца в целях снижения уязвимости к фибрилляции предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 4. С. 99–107.

Pokushalov E., Romanov A., Strelnikov A. et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow-up of a randomized pilot study // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2015. V. 8. N. 6. P. 1334–1341.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study // Journal of the American College of Cardiology. 2014. V. 64. N. 6. P. 628–629.

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Е.А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина

Мозговой кровоток как гидродинамическая МОДЕЛЬ

Каждый шестой человек с геморрагическим инсультом – кровоизлиянием в мозг, вызванным разрывом сосудов, – умирает в машине скорой помощи. Риск кровоизлияния, приводящего к летальному исходу или тяжелым неврологическим последствиям, остается высоким даже после успешной операции на сосудах. Приблизиться к пониманию законов движения крови в сосудах головного мозга и методов управления кровотоком удалось благодаря тесному сотрудничеству практикующих нейрохирургов с «фундаментальными» механиками и математиками. Результаты гидродинамического моделирования позволили полностью контролировать ход оперативного вмешательства на сосудах головного мозга, что радикально изменило сам принцип проведения нейрохирургических операций и привело к значительному снижению риска возникновения послеоперационных осложнений

Ежегодно в России примерно у 15 человек из каждых 100 тысяч происходит разрыв аневризмы (выпячивания стенки сосудов мозга), и около 15% таких больных погибает, не успевая доехать до больницы. У половины пациентов кровоизлияние повторяется в течение последующих шести месяцев – в этом случае смертность достигает 70%

Ключевые слова: кровоток, гемодинамика, мозговые кровотечения, нейрохирургия, аневризма, артериовенозная мальформация, эндоваскулярные операции, гидродинамическая модель.
Key words: blood flow, haemodynamics, brain hemorrhage, neurosurgery, aneurysm, arteriovenous malformation, endovascular operation, hydrodynamic model

Сосудистые заболевания центральной нервной системы являются одной из основных причин смертности во всем мире, включая Россию. Нейрохирурги давно имеют дело с *артериальной аневризмой* (выпячиванием стенки артериальных сосудов) и *артериовенозной мальформацией* (спутанным сосудистым клубком). Традиционное лечение таких патологий состоит в их полном «выключении» из кровотока путем открытой либо *эндоваскулярной* (внутрисосудистой) операции на мозге. Но даже после успешного хирургического вмешательства у пациента иногда случается кровоизлияние, что значительно увеличивает риск летального исхода.

Почему же две совершенно одинаковые операции заканчиваются для пациентов по-разному? Можно ли прогнозировать правильный ход и последствия оперативного вмешательства, чтобы минимизировать его риски? За ответами на эти вопросы нейрохирурги Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина обратились к специалистам новосибирского Института гидродинамики им. акад. М. А. Лаврентьева СО РАН. Так начались мультидисциплинарные исследования механизма гемодинамики головного мозга, результаты которых легли в основу новых методов лечения сосудистых аномалий.



ОРЛОВ Кирилл Юрьевич – кандидат медицинских наук, сосудистый нейрохирург, руководитель Центра ангионеврологии и нейрохирургии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор свыше 80 научных публикаций, 4 монографий



ЧУПАХИН Александр Павлович – доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией Института гидродинамики СО РАН (Новосибирск), заведующий кафедрой высшей математики механико-математического факультета Новосибирского государственного университета. Автор и соавтор свыше 80 научных публикаций

© К. Ю. Орлов, А. П. Чупахин, 2017

«Выключаем» из кровотока

Эра сосудистой нейрохирургии началась около ста лет назад, когда американский нейрохирург Уолтер Э. Денди провел первую операцию по «выключению» аневризмы с помощью специальной клипсы. В 1980-х гг. на смену открытым операциям на мозге пришла эндоваскулярная нейрохирургия. Начало ей положил советский профессор Ф. А. Сербиненко, придумавший специальные баллоны-катетеры – «воздушные шарики», которые через прокол в шее «добирались» до аневризмы. В 1970 г. профессор Сербиненко с помощью этой методики успешно провел операцию на внутренней сонной артерии. Позже «баллоны Сербиненко» стали применяться и для лечения аневризм и артериовенозных мальформаций (АВМ).

Сегодня для лечения аневризм используются совершенно другие методы: в аневризматическую полость внедряют конструкции (спирали, стенты) из различных металлов, позволяющие достигать хорошего результата с минимальным числом осложнений. И хотя частота таких аномалий достаточно высока – из 100 тыс. человек примерно у 15 есть артериальная аневризма головного мозга, – их можно диагностировать с помощью МРТ, а благодаря современным технологиям пациент возвращается домой уже через пару дней после операции.

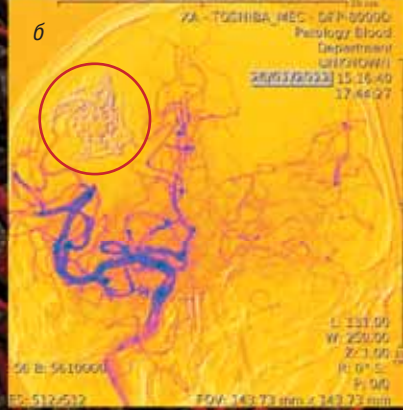
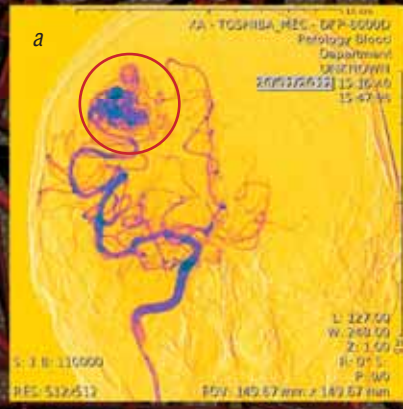
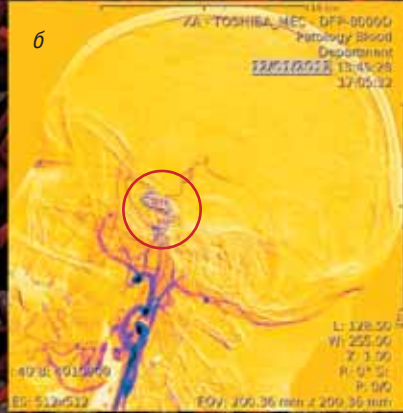
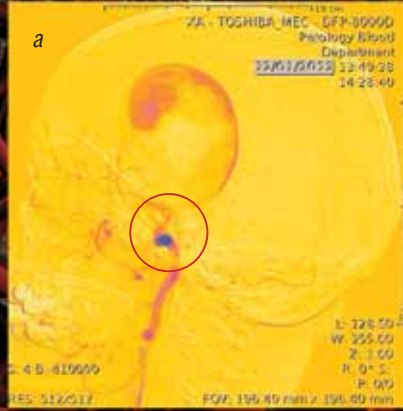
Сложнее обстоит дело с артериовенозной мальформацией, которая образуется во время эмбрионального развития из-за ошибки в формировании сосудов. Диагностировать ее на раннем этапе сложно, так как до определенного возраста (обычно до 30 лет) эта аномалия никак себя не проявляет. Суть современного лечения АВМ заключается в эмболизации (закупорке) патологических сосудов, для чего в них вводят



Артериальная аневризма представляет собой выпячивание стенки артерии вследствие ее растяжения (а). Один из способов «выключения» артериальной аневризмы из общего кровотока – заполнение ее упругими спиралями-койлами (б)



Артериовенозная мальформация – патологический сосудистый клубок между артериями и венами, из-за которого происходит прямой сброс крови из артериального бассейна в венозный (а). АВМ «выключают» из общего кровотока путем эмболизации специальными веществами (б).
Ангиограмма, СФБМЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина



специальные вещества, «заклеивающие» аномалию. Раньше фрагменты АВМ «отключали» по очереди, но недавно появился препарат *оникс* (ONYX), который позволяет полностью выключать аномалию при его введении в один из сосудов. К сожалению, частота кровоизлияний во время и после такой операции оказалась высокой (до 16,7%).

Сотрудничество нейрохирургов с гидродинамиками началось с поиска ответов на вопросы, касающиеся лечения именно этой патологии. Дело в том, что через АВМ проходит очень большой объем крови, но до мозга он не доходит, сбрасываясь в вены, – так аномалия «обкрадывает» головной мозг. Чтобы восполнить потери, рядом с аномалией формируются новые сосуды, которые и питают мозг. И когда врач полностью выключает АВМ, весь этот кровеносный поток устремляется по этим сосудам, которые оказываются не готовыми к такому напору и поэтому рвутся. Так возникают послеоперационные кровоизлияния. Поэтому первая задача, которую надо было решить, это определить объем аномалии, который допустимо «выключить» за одну операцию – 10, 15 или 30%.

Следующая задача – определить, с каких сосудов начинать эмболизацию. Клубок АВМ состоит из сосудов разного диаметра: здесь и большие *фистулы* (трубки диаметром несколько миллиметров), и среднесосудистая часть (сосуды диаметром меньше 1 мм), и крохотные сосудистые «ниточки». В сосудах разного диаметра кровь течет с разной скоростью. Нейрохирурги чаще начинают с мелких сосудов, но правильно ли это?

Практика показывает, что в течение полугода после процедуры эмболизации кровоснабжение полностью перестраивается. Однако это происходит не у всех: у 2% пациентов за это время случается кровоизлияние. Так можно ли узнать, когда закончится процесс перестройки гемодинамики у конкретного пациента?

Кровь существует в движении

Рассматривать работу головного мозга как механическую – очень непривычно. Только задумайтесь: весь сложный каскад молекулярных, биологических и физиологических действий, которые позволяют нам поднять руку при встрече, отвечают за наше понимание точных наук и любовь к музыке, – все это запускается кровотоком в головном мозге!

Кровь – очень загадочная субстанция, существующая только в движении. Останавливается она лишь тогда,

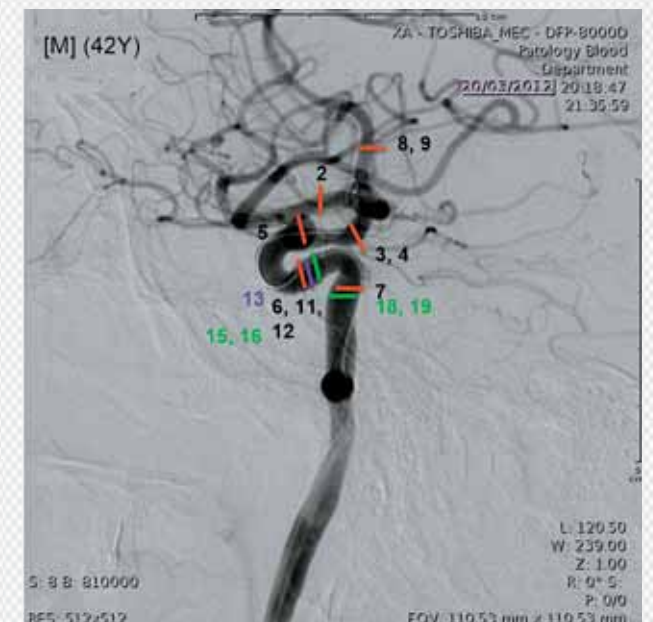
На схеме эндоваскулярного мониторинга отмечены места расположения датчиков в сосудах: до операции (красным цветом), во время операции (фиолетовым цветом) и после операции (зеленым цветом).
Ангиограмма, СФБМЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина

когда нарушается целостность сосудов: малейший перебой в кровоснабжении одной из зон головного мозга приводит к отключению жизненно важных функций, потере речи и частичному параличу. К счастью, мозг очень пластичен и способен включать резервные сосудистые системы, но и врачам нужно действовать быстро, а для этого они должны понимать, как идут процессы гемодинамики в норме и при патологии.

В общем виде задача, которая встала перед математиками, звучала так: есть две операции, которые проведены по одному сценарию и с похожими результатами, но с разными клиническими исходами. Требуется определить причины возникших осложнений и найти параметры, которые определяют безопасность хирургического лечения у пациентов со случайно выявленными аномалиями сосудов головного мозга.

Важно, что в дискуссиях между учеными и медиками сразу было достигнуто понимание, что создать модель, описывающую течение крови в сосудах головного мозга, невозможно без точных экспериментальных клинических данных, которые можно получить только путем мониторинга во время операции. В противном случае можно будет написать интересные академические статьи о компьютерном моделировании, которые вряд ли окажут заметное влияние на хирургическую практику.

Для мониторинга гемодинамики был приобретен прибор *ComboMap* известного американского производителя *Volcano*. Вопреки первоначальному скепсису, ученым удалось усовершенствовать его «родное» программное обеспечение. В конечном счете на свет появился новый, во многом оригинальный приборно-измерительный комплекс для эндоваскулярного интраоперационного мониторинга.



КРОВОТОК КАК НЕЛИНЕЙНЫЙ ОСЦИЛЛЯТОР

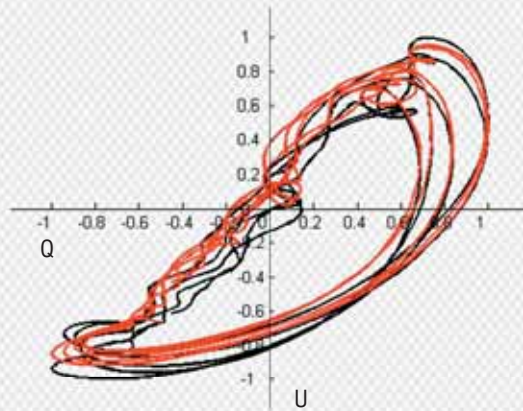
Параметры кровотока, которые оцениваются во время нейрохирургических операций, – это параметры очень сложной системы, представляющей собой пульсирующий нестационарный поток жидкости в трубке-сосуде. Упругие стенки сосуда помогают течению, а сам он погружен в гелеобразное вещество мозга, помещенного в твердую мозговую оболочку и черепную коробку. На графиках «давление – скорость» видно, что пульсирующая динамика этих показателей представляет собой почти периодическую функцию. Почти, потому что на самом деле здесь накладывается сразу несколько периодических процессов, включая пульсацию сердца, ритм дыхания и т. д. Упрощенно говоря, весь человек – это система связанных осцилляторов (колебательных контуров).

Гармонический осциллятор – удобная модель, которая широко используется во многих разделах физики. Но нелегко понять, как связаны между собой колебательные процессы в сердечной, дыхательной и пищеварительной системе. Новосибирские исследователи решили начать с простой модели единого осциллятора. Ведь если в здоровом организме все работает «как часы», система в действительности не должна быть слишком сложной.

Для моделирования кровотока в головном мозге было решено использовать дифференциальное уравнение, описывающее нелинейный осциллятор Ван дер Поля–Дуффинга. Фактически речь идет о достаточно простой математической модели поведения нелинейной пружинки, которая по-разному работает на растяжение и сжатие, да к тому же погружена в вязкую среду. Несмотря на внешнюю простоту, это уравнение имеет много решений в зависимости от того, какими свойствами обладает упругая среда, как устроена сама пружина. В нашем случае нужно учесть свойства всех компонентов системы: и пульсирующий поток крови, и упругие стенки сосуда, и среду, которая его окружает.

Оказалось, что модель нелинейного осциллятора действительно хорошо описывает и предсказывает поведение кровотока в окрестностях сосудистой аномалии. Расчеты показали, что патологические отклонения происходят не произвольным путем: имеется определенный набор образцов «поведения», при которых периодичность колебаний нарушается, возникают сбои кровотока.

Конечным итогом исследования должно стать построение исчерпывающей математической модели гемодинамики головного мозга. Описывать кровоток в головном мозге с помощью уравнений – фантастически сложная задача, выходящая за рамки возможностей современной математики, гидродинамики и механики. Но никто и не ждет от ученых создания супермодели, которая объяснит все. Сейчас работы ведутся в рамках нескольких моделей, созданных на основе клинических экспериментальных данных, а не абстрактных рассуждений



На графике изображена диаграмма скорость–давление (оси абсцисс и ординат соответственно), иллюстрирующая периодическое поведение этих величин и нелинейный характер осциллятора Ван дер Поля–Дуффинга

$$\varepsilon q'' + (a_1 + a_2 q + a_3 q^2) q' + b_1 q + b_2 q^2 + b_3 q^3 = k u, \quad a_i, b_i, k \in R; i=1,2,3$$

График демонстрирует высокое совпадение экспериментальных и расчетных данных. Черные линии – клинические экспериментальные данные мониторинга, красные – расчетные

Очень тонкий, волосовидный датчик прибора позволяет с высокой точностью измерять давление и скорость потока крови в сосудах диаметром более 1,5 мм. Измерения проводили до и после операции в одних и тех же точках, расположенных на различных расстояниях от сосудистой аномалии, что дало возможность качественно и количественно оценить параметры кровотока. На основе этих данных была создана математическая модель кровотока головного мозга, которая позволяет предсказывать поведение сосудов в разных условиях. Аппарат диаграмм «давление – скорость» и «расход – поток энергии» позволяет характеризовать тип сосудистой аномалии по гемодинамическим параметрам и оценивать эффективность непосредственно по ходу операции. На сегодня такой мониторинг является уникальным не только в России, но и в мире.

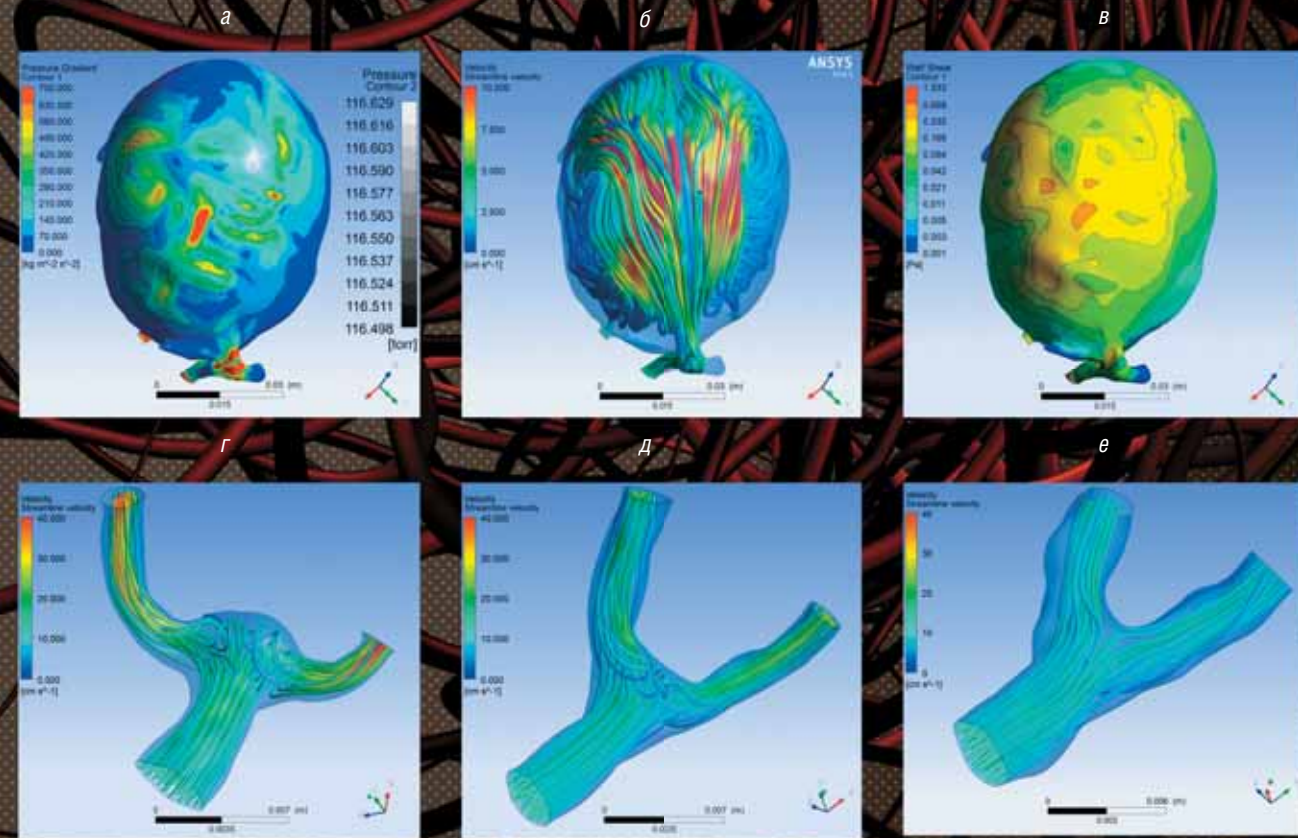
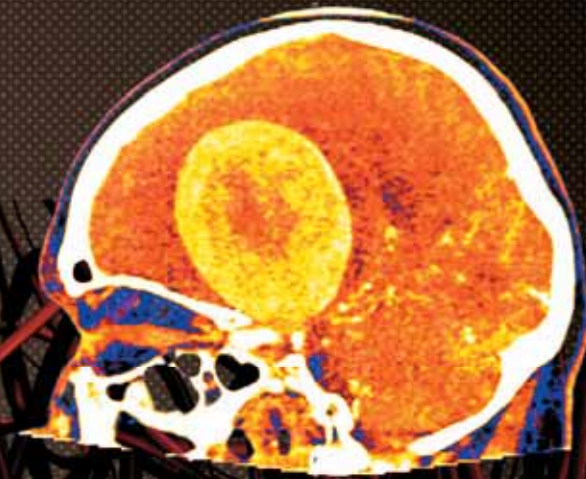
Риск сведен к минимуму

Конкретным результатом работы врачей и ученых-гидродинамиков стала разработка нового алгоритма эндоваскулярного лечения АВМ. На примере локальной математической модели АВМ были рассмотрены различные гипотетические сценарии ее эмболизации. Оказалось, что если сначала выключить мелкие «составляющие» аномалии, то значительно увеличивается поток по фистуле и соседним здоровым сосудам. Последующее же выключение самого большого сосуда может сделать нагрузку на эту «резервную»

Ежегодно в Сибирском федеральном биомедицинском исследовательском центре им. акад. Е. Н. Мешалкина оперируют 350 человек с артериовенозными мальформациями. Благодаря применению новых операционных протоколов удалось в три раза снизить риск послеоперационных кровоизлияний

систему непосильной. Поэтому начинать эмболизацию нужно с самого крупного сосуда, а потом ждать, пока кровяной поток не перераспределится. Это означает, что при аномалиях средних и крупных размеров лечение должно быть поэтапным, причем за одно вмешательство не следует выключать более 60% объема АВМ.

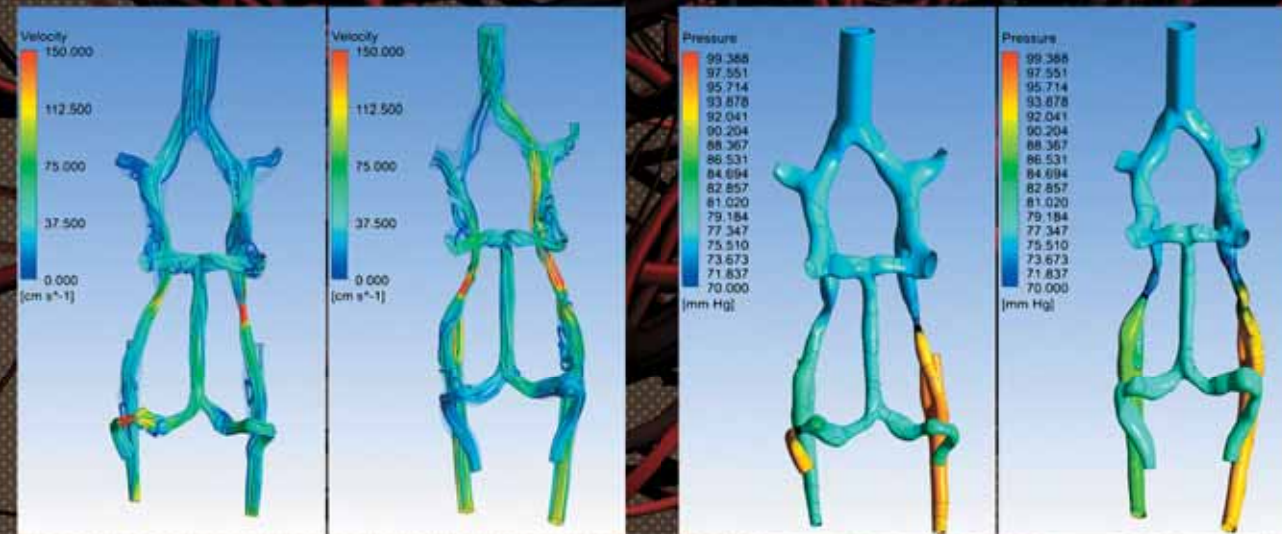
Неожиданный результат дала оценка временного интервала, достаточного для перестройки кровообращения после оперативного вмешательства. Обычно перерыв между операциями составлял около полугода, но исследования на модели показали, что кровоток



Результаты компьютерного моделирования гигантской артериальной аневризмы, обнаруженной с помощью компьютерной томографии (вверху справа): показатели давления на стенки сосуда (а), скорости кровотока (б), касательных напряжений на стенке сосуда (в). Компьютерное моделирование линий тока крови после введения Y-стента подтвердило успешность проведенного оперативного вмешательства: кровоток до стентирования (г), непосредственно после стентирования (д) и через год после операции (е). Расчеты выполнены в Информационно-вычислительном центре НГУ (Новосибирск)



Специалисты из ИЦИГ СО РАН совместно с Международным томографическим центром СО РАН проводят эксперименты на физической модели сонной артерии, созданной в соответствии с физиологическими параметрами компанией *Shelley Medical Imaging Technologies* (а). Изучение динамики намагниченных слоев жидкости в области бифуркации (б) позволяет обнаружить застойные зоны, представляющие опасность с медицинской точки зрения, так как в них может образоваться тромб



перестраивается за неделю. Это очень важно, потому что, как упоминалось выше, за столь длительный срок у 2% пациентов происходят кровоизлияния в мозг; недельный перерыв сводит риск к минимуму.

С появлением гемодинамической модели удалось решить и некоторые проблемы, связанные с лечением пациентов с несколькими аневризмами. Оценив поведение параметра «скорость-давление» для каждой аневризмы, можно легко определить, от какой из них нужно избавиться в первую очередь. Благодаря мониторингу во время операций есть возможность сразу оценивать результаты действий и менять тактику по ходу операции. Например, если установка одного стента окажется недостаточно, можно поставить спираль или дополнительный стент. В результате пациент избежит повторной операции.

Математики помогли нейрохирургам решить и проблему, связанную с так называемыми бифуркационными аневризмами – сосудистыми «тройниками», которые образуются на месте расхождения сонных артерий. Даже после казавшегося успешным лечения такие аномалии очень часто возвращаются в исходное состояние. Оказалось, что все дело в величине угла между сосудами. Когда аневризму закрывают спиралями, в этих местах могут образовываться дочерние вихревые потоки, которые вызывают сужение артерий, незаметное на ангиограмме. Поток крови по сосудам затрудняется, а у шейки аневризмы – увеличивается, и аномалия снова начинает расти. Чтобы избежать этого осложнения, нужно ставить стенты таким образом, чтобы паразитные потоки не образовывались.

Своими результатами новосибирские специалисты делятся с коллегами по всему миру. Но нужно понимать, что у разных клиник свой формат работы, у разных хирургов – свои предпочтения. Есть приверженцы открытых операций на головном мозге, кто-то просто удаляет аномалию. Результат операции также можно оценивать по-разному. Ведь есть еще качество жизни, на котором может отразиться даже шрам на голове. Так, в США после успешно проведенной открытой операции по удалению АВМ около 14% американцев теряют работу, а после эндоваскулярных – только 2–3%. И любые разработки, которые увеличивают эффективность и снижают риск этих операций, будут всегда востребованы.

Понять законы движения крови в сосудах головного мозга и научиться управлять ими – задача амбициозная, решить которую силами специалистов одного профиля невозможно. Результаты работ по мониторингу нейрохирургических операций стали основой для развития и других исследовательских направлений.

Так, при содействии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск) была создана физическая модель сосудов из упругих материалов, имитирующих реальные ткани. С помощью специального насоса в эти «сосуды» нагнетается жидкость (вода+глицерин), имитирующая кровь, а для визуализации движения используется магнитно-резонансный томограф. Эксперименты на подобных моделях позволяют оценить последствия различных воздействий на сосуды, которые невозможно осуществить при реальных операциях. Например, проверить, как увеличится скорость кровотока, если повысить давление на 10 мм ртутного столба. Такие исследования интересны с точки зрения и фундаментальной, и прикладной гидродинамики, так как дают много

Результаты численного моделирования гемодинамики сосудов головного мозга лабораторных животных при различных условиях, выполненного в Информационно-вычислительном центре НГУ

информации о течении жидкости в упругих средах. Математическое моделирование таких сложных систем – дело будущего, в России же подобные эксперименты больше нигде не проводятся.

Еще одно направление работ связано с изучением влияния гемодинамики на физиологические и интеллектуальные возможности человека. Совместно со специалистами из Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) была создана компьютерная модель сети кровеносных сосудов головного мозга ряда лабораторных животных для мониторинга различий параметров гемодинамики у разных особей одного и того же вида с разными физиологическими и поведенческими характеристиками. Все расчеты проводятся на базе Информационно-вычислительного центра Новосибирского государственного университета.

Сегодняшний день замечателен тем, что у ученых есть возможность решать такие мультидисциплинарные задачи. Все «перегородки» между различными областями знаний стираются, в результате чего создается коллектив, который может проводить полный цикл исследований – от получения клинических данных и их обработки до создания математических моделей, и «возвращения» результатов в виде рекомендательных протоколов в клинику. Очень важно, что у молодежи эти работы вызывают огромный интерес. Например, в Институте гидродинамики СО РАН проходит специализацию много перспективных студентов из НГУ, которых привлекает характер работы, связанный с решением «живых задач», имеющих непосредственный выход на практику.

Литература

- Кривошапкин А.Л., Панарин В.А., Орлов К.Ю. и др. Алгоритм предупреждения гемодинамических кровоизлияний при эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций // *Бюллетень СО РАМН*. 2013. Т. 33. № 6. С. 65–73.
- Панарин В.А., Орлов К.Ю., Кривошапкин А.Л., и др. Использование гидродинамических расчетов в выборе сценария эмболизации церебральной артериовенозной мальформации с наличием фистульного компонента // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012. Т. 16. № 3. С. 39–43.
- Чупахин А.П., Черевко А.А., Хе А.К. и др. Измерения и анализ локальной церебральной гемодинамики у больных с сосудистыми мальформациями головного мозга // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012. Т. 16. № 4. С. 27–31.
- Cherevko A.A., Mikhaylova A.V., Chupakhin A.P. et al. Relaxation oscillation model of hemodynamic parameters in the cerebral vessels // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2016. V. 722. 012045.
- Cherevko A.A., Bord E.E., Khe A.K. et al. Using non-linear analogue of Nyquist diagrams for analysis of the equation describing the hemodynamics in blood vessels near pathologies // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2016. V. 722. 012005.

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) Е.А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина



«ПОЧЕЧНАЯ» ДЕНЕРВАЦИЯ — ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ

Огромную роль в жизнедеятельности нашего организма играет вегетативная (автономная) нервная система, которая, как осьминог, раскинула свои «щупальца» по всему телу. Иннервируя внутренние органы, такие как сердце, кишечник, железы внутренней секреции и др., на основе обратной связи она регулирует важнейшие функции организма, от дыхания до размножения. С нарушениями работы этой системы связаны многие сердечно-сосудистые патологии. Специалисты Центра интервенционной кардиологии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина одними из первых в мире стали применять малоинвазивную технологию лечения желудочковых нарушений ритма сердца путем блокировки нервных импульсов, идущих из почек



Здоровое сердце бьется в определенном ритме, отвечающем физиологическому состоянию организма. Однако заболевания сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, так же как и сильный стресс, лишний вес, злоупотребление алкоголем и курением и даже падение уровня калия в крови, могут вызвать целый спектр нарушений сердечной деятельности, от аритмии до экстрасистолии, характеризующейся внеочередными сокращениями.

Аритмии делятся на группы в зависимости от того, в каком отделе сердца возникли сбои: в предсердиях, синусово-предсердном узле («водителе» сердечного ритма) или желудочках, играющих роль нагнетающего насоса. Большая часть этих нарушений тесно связана с состоянием вегетативной нервной системы, осуществляющей регуляцию деятельности всех внутренних органов.

Желудочковые нарушения ритма сердца могут быть как врожденными, так и приобретенными. Например, они могут быть следствием структурной патологии сердца – рубца, появившегося в результате инфаркта миокарда. В любом случае они относятся к жизнеугрожающим видам аритмии и без неотложной медицинской помощи могут стать причиной внезапной смерти.

Путь к сердцу – через почки

На сегодняшний день желудочковые нарушения ритма сердца лечат медикаментозным или хирургическим путем, проводя плановую операцию на открытом сердце. Например, при проведении аортокоронарного шунтирования заодно убирают и постинфарктный рубец, вызывающий аритмию. При использовании малоинвазивного метода радиочастотной абляции в левый желудочек вводят специальный катетер, с помощью специальных систем визуализации выделяют зоны, вызывающие аритмии, и разрушают их, воздействуя электрическим током высокой частоты.

Однако 10–20% больных, страдающих желудочковыми аритмиями, не помогают никакие известные на сегодня способы лечения. Дело в том, что рубец на сердце может иметь очень сложную структуру, и тогда даже самая суперсовременная медицинская навигационная система, определяющая внутренний контур сердца с точностью до миллиметра, не может точно указать патологическую зону.

Начиная с 1990-х гг. таким пациентам имплантируют под кожу в верхней части грудной клетки специальный электронный прибор – кардиовертер-дефибриллятор, соединенный с системой электродов, контактирующих с сердцем. Этот экстренный «сторож» аритмии не только наблюдает за ритмом сокращений, но и генерирует спасительные шоковые электрические разряды в случае возникновения аритмии. Но этот метод не избавляет человека от болезни, а лишь предотвращает ее фатальные последствия. К тому же частые электрические импульсы делают сердечную мышцу дряблой, приближая развитие сердечной недостаточности.

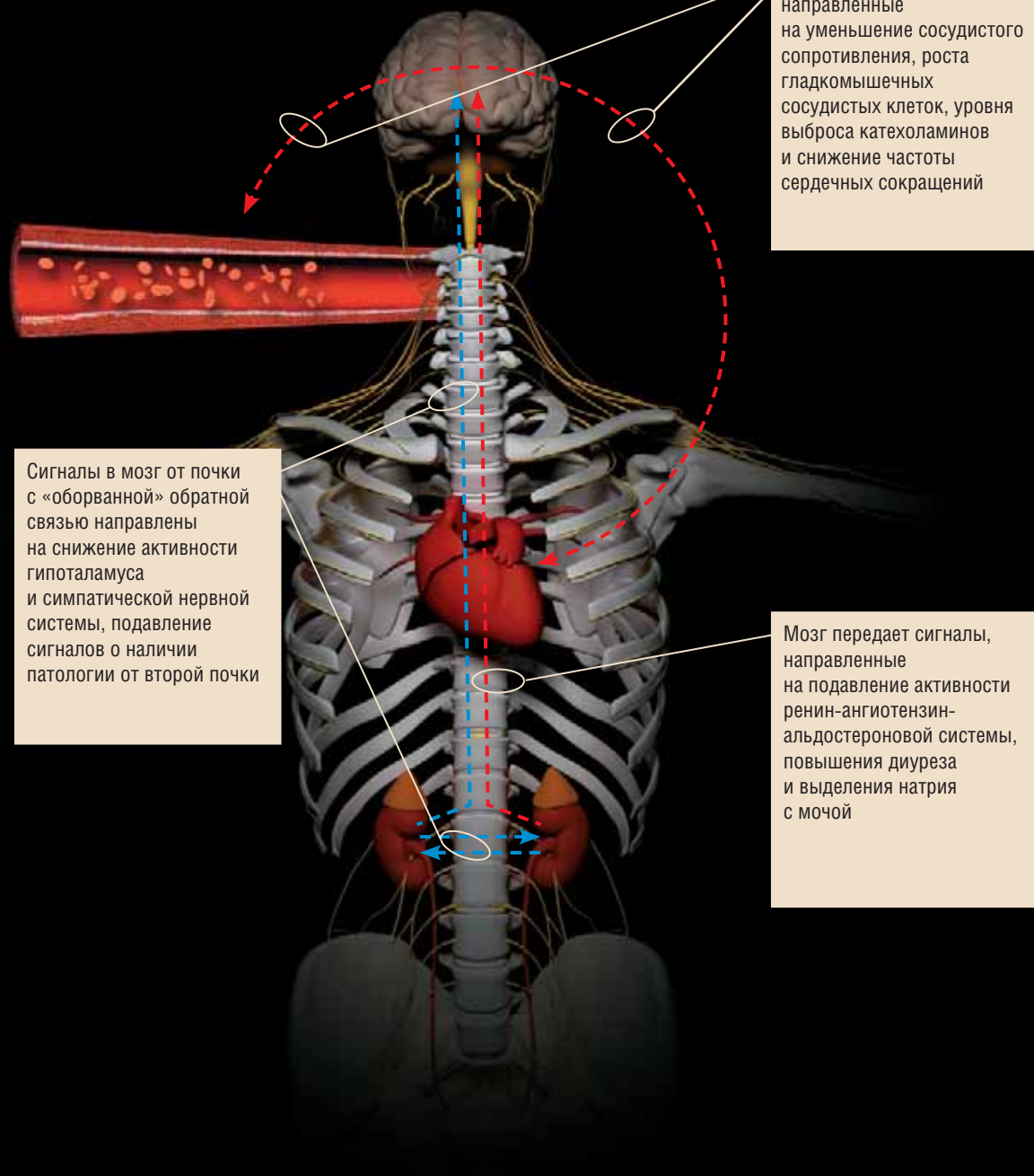
Тем не менее выход из этой, казалось бы тупиковой, ситуации был найден. Около десяти лет назад в клиническую практику начала внедряться инновационная немедикаментозная технология – ренальная денервация, предложенная М. Левиным и Д. Гельфандом в 2003 г. А через несколько лет вышла первая публикация по клинической ренальной денервации (Krum *et al.*, 2009).



РОМАНОВ Александр Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, кардиохирург Центра интервенционной кардиологии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск)

Ключевые слова: сердце, сердечно-сосудистые заболевания, аритмия, автономная нервная система, кардиохирургия, интервенционная кардиология, почки, ренальная денервация.

Key words: heart, cardiovascular disease, arrhythmia, autonomic nervous system, cardiosurgery, renal system, renal denervation



Мозг передает сигналы, направленные на уменьшение сосудистого сопротивления, роста гладкомышечных сосудистых клеток, уровня выброса катехоламинов и снижение частоты сердечных сокращений

Сигналы в мозг от почки с «оборванной» обратной связью направлены на снижение активности гипоталамуса и симпатической нервной системы, подавление сигналов о наличии патологии от второй почки

Мозг передает сигналы, направленные на подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышения диуреза и выделения натрия с мочой

Прерывание идущих из почки нервных импульсов вегетативной нервной системы приводит к ослаблению потока сигналов в мозг о наличии такой патологии, как повышенное артериальное давление. Мозг, в свою очередь, передает нервам на периферии сигналы о том, что «все в порядке», в результате чего нормализуется целый ряд параметров, включая сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений, мочевыделение и др. В результате у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивается объем сердечного выброса, уменьшается гипертрофия левого желудочка, нормализуется давление, улучшается устойчивость к физической нагрузке и другие показатели. По: (Bunte et al., 2013)

Суть этого метода – в прерывании проведения нервных импульсов по волокнам вегетативной нервной системы, которые проходят не в сердце, а непосредственно в почках. Располагаясь в непосредственной близости к почечным артериям, нервы формируют так называемые *вокругсосудистые сплетения*. При процедуре ренальной денервации через пункцию в бедренной артерии в каждую почечную артерию вводится специальный баллон, на поверхности которого находятся электроды, которые перекрывают просвет сосудов. На электроды подается серия радиочастотных электрических импульсов мощностью 0,5–1,0 Вт в течение 30 с. Температура в этом месте повышается до 70 °С,

и такое тепловое воздействие блокирует проведение нервных импульсов по нервным волокнам, проходящим по верхним сосудистым стенкам.

Этим методом сначала лечили больных артериальной гипертензией. Эксперименты показали, что прерывание идущих из почек нервных импульсов вегетативной нервной системы, сигнализирующих мозгу о повышенном тоне сосудов и росте артериального давления, ведет к снижению последнего. Оставшись без обратной связи с высшим мозговым центром, почки начинают «думать», что давление на самом деле нормальное. В результате нормализуются показатели *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* – совокупности ферментов и гормонов, участвующих в регуляции водного и электролитного баланса.

В конечном итоге в мозг начинают поступать сигналы о том, что с давлением все в порядке, и он, в свою очередь, «соглашается». По сути, результат достигается прерыванием патологической обратной связи, при которой почки и мозг взаимно «подстегивают» друг друга информацией о том, что «все плохо».

Лечим желудочковые аритмии

Технология ренальной денервации стала применяться в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина начиная с 2012 г. Метод использовался первоначально для лечения пациентов с диагнозами «фибрилляция предсердий» и «резистентная артериальная гипертензия» – два этих заболевания в какой-то степени «поддерживают» друг друга.

Ренальная денервация выполнялась как дополнительная процедура во время традиционного для фибрилляции предсердий оперативного хирургического вмешательства с целью снизить рецидивы аритмии и стабилизировать артериальное давление. После получения хороших результатов для этого типа аритмий (лучших, чем в группе контроля), было решено использовать эту технологию и для лечения желудочковой аритмии. Безопасность и эффективность ренальной денервации при этом виде нарушений сердечного ритма была доказана в экспериментальных работах.

Судя по публикациям, за рубежом на сегодняшний день этим малоинвазивным методом пролечено 27 пациентов с желудочковыми аритмиями. В Новосибирске сделано уже 32 таких операции, и все они прошли успешно. Пациенты будут наблюдаться в клинике как минимум год после оперативного вмешательства.

Конечно, для доказательства эффективности новой технологии лечения такого числа успешных операций недостаточно. В масштабах доказательной медицины число таких пациентов должно составить несколько сотен, только тогда эту технологию можно будет внедрять в клиническую практику.

Ждать этого, как надеются исследователи, придется недолго. Опыт сибиряков станет частью результатов международного клинического исследования по изучению эффективности метода ренальной денервации в лечении жизнеугрожающих форм аритмии сердца, которое началось в феврале 2016 г. В этом исследовании участвуют десять клиник, в том числе восемь американских и одна чешская, а также около полутысячи пациентов. Официальные результаты исследования будут опубликованы в 2018 г.

Новый метод лечения аритмий, безусловно, не отменяет стандартных и уже хорошо зарекомендовавших себя способов. Адекватная медицина построена по принципу «от простого к сложному». Когда человек с нарушением ритма сердца обращается к специалисту, ему сначала назначают антиаритмические препараты. Если они не помогают, проводят традиционное оперативное вмешательство. К примеру, есть врожденное нарушение ритма сердца, которое в новосибирской клинике лечится с эффективностью 95–98%. Зачем в этом случае «изобретать велосипед»?

Если же эффективность лечения не более 50–70%, т. е. не менее трети пациентов не выздоравливают, нужно работать в других направлениях, тестировать новые подходы. В частности, искать новые возможности малоинвазивного воздействия на вегетативную нервную систему, изучать ее деятельность, связь с сердечными патологиями. Так появляются новые технологии, например, ренальная денервация.

Хорошая визуализация, позволяющая во время операции видеть конкретный патологический очаг, и щадящее воздействие – составляющие кардиохирургии будущего.

Литература:

Стрельников А. Г., Якубов А. А., Сергеевичев Д. С. и др. Метод эндокардиальной инъекции ботулотоксина в ганглионарные сплетения автономной нервной системы сердца в целях снижения уязвимости к фибрилляции предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 4. С. 99–107.

Pokushalov E., Romanov A., Strelnikov A. et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow-up of a randomized pilot study // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2015. V. 8. N. 6. P. 1334–1341.

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Е. А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ГЕМОСТАТИК

Несмотря на активное развитие малоинвазивных технологий, в кардиохирургии и сегодня нельзя обойтись без больших операций, когда доступ к сердцу получают путем рассечения грудины. В этом случае хирурги сталкиваются с проблемой достаточно серьезных кровотечений. Борьба с ними непросто даже с использованием современных методов коагуляции, применение которых вызывает очаги некроза в тканях, что замедляет заживление раны. Широко используемым кровоостанавливающим средством является костный воск, который быстро и эффективно останавливает кровотечение. Но, несмотря на все свои преимущества, этот гемостатик обладает существенным недостатком: изолирующая пленка создает препятствие для образования костной мозоли и, соответственно, сращения грудины. У части таких больных подвижность грудной кости сохраняется на всю жизнь, а иногда кость приходится замещать металлическими конструкциями. Подобные последствия возникают в 4% случаев всех кардиохирургических операций. Цифра относительно небольшая, но, учитывая, что в мире ежегодно выполняется более 1 млн операций на открытом сердце, любая новая разработка, позволяющая уменьшить риск осложнений после кардиохирургического вмешательства, имеет большое значение.



Большинство кардиохирургических операций – шунтирование коронарных артерий, замена сердечных клапанов, коррекция врожденных пороков сердца и многие другие – и сегодня проводится на открытом сердце, т. е. после вскрытия грудной клетки. Открытый доступ к сердцу и магистральным кровеносным сосудам обеспечивает *стернотомия* – продольное рассечение грудины.

Трудность состоит в том, что костный мозг грудины хорошо снабжается кровью, а благодаря губчатому, пористому строению эта кость при повреждении начинает усиленно кровоточить. В результате за три часа операции пациент может потерять до полулитра крови.

Современные методы остановки кровотечения, такие как лазерная и радиочастотная электрокоагуляция, достаточно эффективны, хотя и не способны полностью остановить кровотечение из грудины. Использование высоких энергий при термоэлектрокоагуляции зачастую вызывает обширные некротические повреждения мягких тканей, а продолжающееся кровотечение – гематомы, приводящие к инфекционным осложнениям. Таким образом, как избыточное, так и недостаточное воздействие термокоагуляции провоцирует развитие послеоперационного *стерномедиастинита* – тяжелого инфекционного воспаления грудины и переднего средостения.

Много лет назад хирурги заметили, что для остановки и уменьшения кровотечения разрез грудной кости можно затирать воском. Сначала для этого использовали натуральный пчелиный воск из сот, потом появился синтетический воск, который сейчас производят некоторые крупные зарубежные фармацевтические компании.

К сожалению, при всей эффективности костного воска в качестве гемостатика его применение приводит к развитию ряда серьезных осложнений. Воск, образующий на кости пленку, представляющую практически непроницаемый гемостатический барьер, не способен рассасываться в живых тканях: его следы могут обнаруживаться в организме до 10 лет после операции! В результате процессы прорастания

Ключевые слова: кардиохирургия, стернотомия, диффузное кровотечение, гемостатик, воск, целлюлоза, окисленная целлюлоза, антибиотик, ванкомицин.

Key words: cardiosurgery, sternotomy, diffuse bleeding, hemostatic, wax, cellulose, oxidized cellulose, antibiotic, vancomycin



ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор 1294 научных работ, 12 патентов



ГРИГОРЬЕВ Игорь Алексеевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией азотистых соединений Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор 300 научных работ, 12 патентов



МОРОЗОВ Сергей Владимирович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор 100 научных работ, 8 патентов



ТАРКОВА Александра Романовна – аспирант Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск), сердечно-сосудистый хирург. Автор и соавтор 33 научных работ, 1 патента

© А. М. Чернявский, И. А. Григорьев, С. В. Морозов, А. Р. Таркова, 2017

Заживление костной ткани – многоэтапный процесс: сначала прорастают сосуды, потом появляется фиброзная ткань, затем – новые костные клетки-остеоциты, а на последнем этапе формируется костная мозоль. Основным недостатком воска как гемостатического средства в том, что он препятствует нормальному росту сосудов. Более того: так как воск не растворяется в воде, он очень медленно выходит из тканей, что замедляет процесс регенерации. В результате рана плохо заживает, а в некоторых случаях формируется так называемый ложный сустав грудины, и она приобретает патологическую подвижность. Это приводит к развитию воспаления и гнойным инфекциям, в том числе медиастинитам (воспалению клетчатки средостения) и остеомиелитам (воспалению костной ткани, надкостницы и костного мозга) грудины

капилляров и регенерация костной ткани грудины замедляются, растет вероятность развития воспаления. Все это не только увеличивает срок госпитализации и стоимость лечения, но и повышает риск возникновения такого серьезного осложнения, как медиастинит. Сейчас осложнения, связанные с развитием инфекций из-за использования воска для остановки кровотечения при рассечении грудины, встречаются у одного из пятидесяти прооперированных больных.

Какой же гемостатический материал хотели бы иметь кардиохирурги, проводящие операции на открытом сердце? Он должен быть прост в применении, эффективно останавливать кровотечение, но при этом в ближайшие дни после операции растворяться и полностью элиминироваться из тканей. И конечно, в идеальном случае он должен снижать риск развития инфекции при заживлении грудины, т.е. действовать не только комплексно, но и профилактически.

Из-за высокого риска послеоперационных осложнений в результате использования костного воска в кардиохирургической практике стали широко применять другие местные кровоостанавливающие средства, сделанные на основе коллагена, желатина, альбумина, хитозана и др. Все эти гемостатики различаются эффективностью, удобством пользования, безопасностью применения и, что немаловажно, ценой.

Одни из самых популярных кровоостанавливающих средств сейчас производят на основе окисленной целлюлозы – модифицированного полимера растительного или бактериального происхождения. Этот материал хорош тем, что совместим с человеческими тканями; более того, он обладает эффектом биodeградации, т.е. способен рассасываться и затем выводиться из организма. В медицинской практике окисленную целлюлозу стали использовать еще со времен Второй мировой войны,

а сегодня ее широко применяют практически во всех областях хирургии, преимущественно в качестве разнообразных перевязывающих материалов.

Гемостатики на основе окисленной целлюлозы выпускают в самых разных формах: в виде ткани, волокон (ваты), порошка и т.п. Сами по себе эти препараты обладают доказанными ранозаживляющими, иммуностимулирующими, противовирусными и антибактериальными свойствами, хотя, конечно, не могут служить заменой антибиотикам, которые применяют систематически с лечебной или профилактической целью.

Наиболее известна рассасывающаяся «марля» Surgicel (США), однако и у нее есть свои противопоказания. Тем не менее высокая эффективность материалов из окисленной целлюлозы при остановке кровотечения из грудины, в том числе в сочетании с другими препаратами, показана в ряде исследований, что позволяет считать их хорошей заменой воску.

Однако до сих пор во многих кардиохирургических центрах, в том числе российских, для остановки кровотечения из грудины при операциях на открытом сердце используется воск из-за своей эффективности и дешевизны, а также из-за отсутствия «идеальной» альтернативы. В случае нашей страны ситуация усугубляется тем, что в современной России окисленную целлюлозу не производят, как и отечественные медицинские препараты на ее основе.

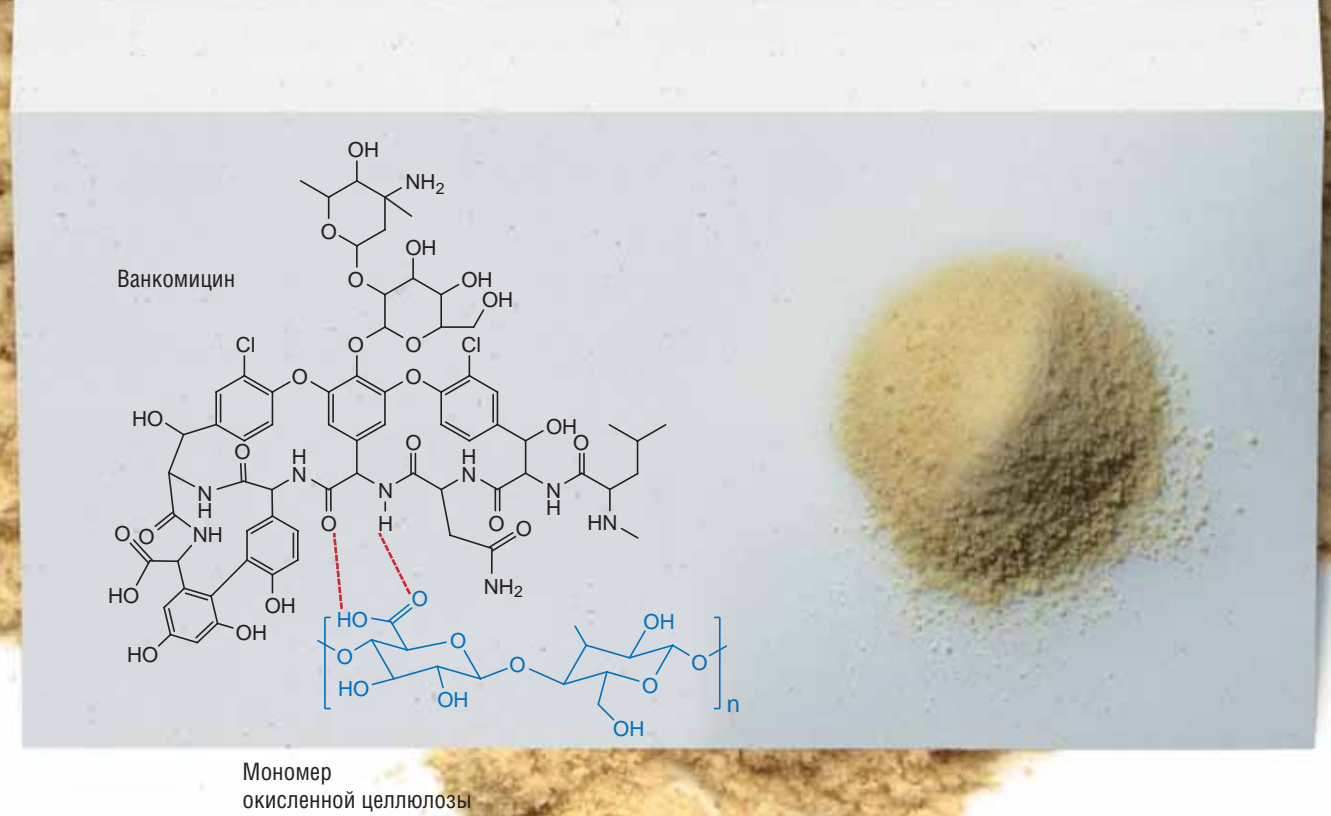
Такое положение дел сложилось после распада СССР. Конечно, на сегодня в мире разработано и выпускается множество современных медицинских средств из этой линейки, но их стоимость высока. Поэтому новосибирским исследователям, которые взялись создать первый российский комплексный гемостатик на основе окисленной целлюлозы, пришлось разрабатывать всю технологическую цепочку буквально «с нуля».

На все руки мастер

Проект по созданию отечественного гемостатика появился в 2012 г. благодаря тесному сотрудничеству ученых из Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и специалистов Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина.

Первой задачей стал выбор формы препарата, который вначале предполагалось производить в виде плетеного материала наподобие Surgicel. Однако наиболее эффективный и удобный для кардиохирургов способ нанесения гемостатика на костный разрез – втирание, поэтому в конечном счете остановились на порошке.

Следующая идея базировалась на еще одном известном достоинстве окисленной целлюлозы – этот



Целлюлоза – структурный углевод, синтезируемый высшими растениями, водорослями и некоторыми видами бактерий, является одним из наиболее распространенных природных биополимеров. Ее основные источники – древесина и хлопчатник. Благодаря своей высокой механической прочности, нетоксичности, биоразлагаемости и доступности целлюлоза служит основой для получения широкого спектра новых материалов для различных областей промышленности, от текстильной и пищевой до электронной и фармацевтической. Окисленная целлюлоза, содержащая карбоксильные группы (COOH), благодаря способности практически полностью рассасываться в тканях живого организма представляет особый интерес для использования в медицине. С помощью современных технологий целлюлозные материалы можно производить в различной форме (в виде микросфер, плоских листов, мембран и т.д.) и разных размеров (от микро- до нано-), что придает ей новые свойства: высокую пористость и, соответственно, большую площадь поверхности. Это открывает перспективы для использования ее в тканевой инженерии, в качестве матриц для иммобилизации биологически активных веществ и в системах адресной доставки лекарственных препаратов

полимер может служить носителем различных биологически активных веществ. К примеру, уже созданы гемостатические композиции на основе окисленной целлюлозы, в которые входят такие антибиотики широкого спектра действия, как гентамицин. Значительную антибактериальную активность показали нанокомпозиты целлюлозы с серебром, а биоматериал на основе целлюлозы с ковалентно присоединенными молекулами диклофенака хорошо показал себя на лабораторной модели воспаления.

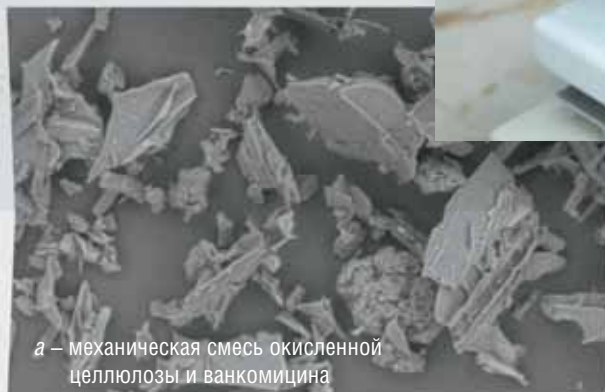
Новосибирские химики также решили модифицировать препарат, чтобы придать ему дополнительную профилактическую антибактериальную активность. При выборе антибиотика руководствовались информацией о наиболее «популярных» штаммах, вызывающих инфекции в кардиологии. Оказывается, в подавляющем большинстве случаев виновником

Новый гемостатик с антибактериальным действием представляет собой композицию, которая содержит окисленную целлюлозу, связанную с антибиотиком ванкомицином за счет нековалентных водородных связей в соотношении 3:1

воспаления служит стафилококковая инфекция, в том числе лекарственно-устойчивые штаммы. Самым эффективным антибиотиком в такой ситуации считается ванкомицин, который является препаратом первой линии в борьбе с инфекционными осложнениями в сердечно-сосудистой хирургии.

Препарат, технология его получения, свойства и способ его применения запатентованы. Основная идея заключается в иммобилизации ванкомицина на окисленной целлюлозе с получением устойчивого супрамолекулярного комплекса. К готовому порошку достаточно добавить физиологический раствор, и за несколько секунд он превращается в пластичную массу (пасту), которая хорошо

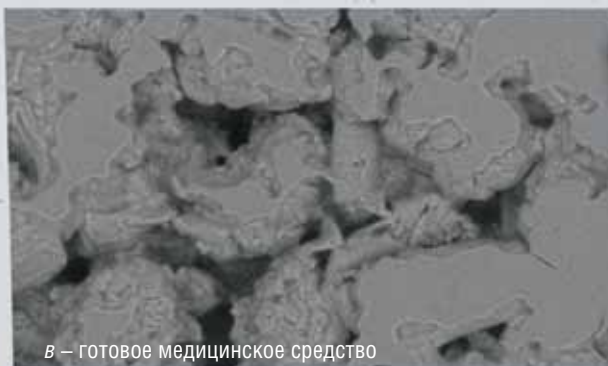
В механической смеси окисленной целлюлозы и ванкомицина (а) отчетливо видны пластинчатые кристаллы антибиотика диаметром 40–150 мкм и волокна полимера длиной 70–100 мкм и диаметром 16–30 мкм. Так как сам гемостатический препарат состоит из однородных глобул размером до 150 мкм (б), это свидетельствует об образовании супрамолекулярного комплекса, из которого получают медицинское изделие (в)



а – механическая смесь окисленной целлюлозы и ванкомицина



б – супрамолекулярный комплекс



в – готовое медицинское средство

В лабораторном реакторе для окисления целлюлозы поддерживаются стабильные условия, необходимые для протекания реакции

В НИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН разработан ряд методов окисления растительной целлюлозы в виде микрокристаллического порошка, марли и ваты диоксидом азота в газовой фазе и в экологически безопасном растворителе. Они предусматривают интенсификацию химических процессов под действием ультрафиолетового, микроволнового и ультразвукового излучения; жидкофазный метод получения монокарбоксицеллюлозы в виде порошка и марли с использованием микроволнового воздействия был запатентован.

Содержание карбоксильных групп в полученных образцах составило около 20%, что соответствует лучшим зарубежным аналогам. Для наработки опытных партий был сконструирован и изготовлен реактор, позволяющий поддерживать оптимальные и стабильные условия реакции.

На следующем этапе с участием к. х. н Е. И. Черняк, Н. И. Ткачевой и Е. В. Карповой был разработан способ получения устойчивого супрамолекулярного комплекса (конъюгата) антибиотика ванкомицина и окисленной целлюлозы, а также медицинского изделия на его основе. Для получения конъюгата использовались методы гидромеханической активации исходного сырья, что способствовало разрыхлению монокарбоксицеллюлозы и повышению доступности ее функциональных химических групп. Такая обработка способствовала процессу иммобилизации антибиотика и образованию супрамолекулярного комплекса. По данным ИК-спектроскопии, в комплексе молекулы ванкомицина связаны с монокарбоксицеллюлозой посредством нековалентных межмолекулярных водородных связей

Сканирующая электронная микроскопия

удерживается на мелкопористой костной ткани грудины. Препарат сначала действует как гемостатик, а затем начинает медленно, в течение длительного времени выделять антибиотик, работая «щитом» от инфекции.

Более того, так как структура целлюлозы в определенной степени имитирует свойства внеклеточного матрикса, препарат может оказывать стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани. По сути, здесь работает тот же самый эффект, что и в тканевой инженерии при использовании так называемых *скаффолд-технологий*, когда клетки культивируют на трехмерных подложках-носителях.

Наконец, целлюлозный каркас можно использовать в качестве носителя самых разных лекарственных веществ, причем одновременно, что открывает перспективы создания принципиально новых полифункциональных препаратов.

Препарат с гемостатическим и антимикробным действием на основе окисленной целлюлозы для кардиохирургии, разработанный новосибирскими исследователями, уже подтвердил свою эффективность в пилотном экспериментальном исследовании на лабораторных животных. Оказалось, что по снижению интенсивности и уменьшению времени остановки кровотечения он не уступает современным импортным кровоостанавливающим средствам. При этом он полностью рассасывается в организме в течение 1–2 недель, тогда как тот же воск может обнаруживаться в организме пациента и через 10 лет после операции. А наличие в составе антибиотика, который начинает выделяться в период сращения грудины, предотвращает возникновение инфекции и не дает развиваться воспалению.

Новый препарат можно использовать и в нейрохирургии, и в общей



Начальник автоклавного отделения ОХП НИОХ СО РАН к. х. н. В. И. Родионов

хирургии для остановки кровотечений из любых паренхиматозных органов, в том числе при лечении военных ранений и травм в результате дорожно-транспортных происшествий.

Но это дело будущего, пока же препарату требуется пройти все доклинические испытания, затем – клинические испытания на безопасность, и в заключение – клинические испытания на эффективность. Конечно, это процесс не быстрый, тем не менее кардиохирурги надеются уже через 3–5 лет получить отечественный гемостатик, который поможет решить проблему кровотечения при открытых операциях на сердце.

Литература

Таркова А. Р., Морозов С. В., Ткачева Н. И. и др. Оценка гемостатических свойств нового местного антибиотик-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в эксперименте // Сибирский научный медицинский журнал. 2016. Т. 36. № 6. С. 12–17.

Чернявский А. М., Григорьев И. А., Ткачева Н. И. и др. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014. № 8. С. 71–75.

Чернявский А. М., Таркова А. Р., Рузматов Т. М. и др. Инфекции в кардиохирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016. № 5. С. 64–68.

ПОДПИСКА

Стоимость подписки на полугодие – 840 руб.
Стоимость подписки на год – 1680 руб.

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

● **Оформить подписку на печатную версию журнала**

3 номера печатной версии журнала, первое полугодие 2017 г. – 840 руб.

3 номера печатной версии журнала, второе полугодие 2017 г. – 840 руб.

6 номеров печатной версии журнала, 2017 г. – 1680 руб.

В стоимость подписки включена доставка журнала заказной бандеролью.

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

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

Печатные выпуски журнала доставляются по почте

● **Способы оплаты**

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

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

● **По всем вопросам обращаться:**

Тел.: 8 (383) 330-27-22

Факс: 8 (383) 330-26-67

e-mail: zakaz@infolio-press.ru

● **Платежные реквизиты:**

ООО «ИНФОЛИО»

ИНН 5408148073, КПП 540801001

Р/счет 407 02 810 603 120 002 214

в Новосибирский филиал

ПАО «МДМ БАНК»,

г. Новосибирск

Кор/счет 30101810850040000775

БИК 045004775

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

3 номера электронной версии журнала (PDF), первое полугодие 2017 г. – 290 руб.

3 номера электронной версии журнала (PDF), второе полугодие 2017 г. – 290 руб.

6 номеров электронной версии журнала (PDF), 2017 г. – 590 руб.

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

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

● **Получить электронный доступ**

к статье за 29 руб., к выпуску за 79 руб., ко всем статьям на сайте журнала: на 1 мес. за 99 руб., на 6 мес. за 299 руб., на 12 мес. за 599 руб.

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

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

● **Подписка на печатную версию по каталогам:**

Агентство «Урал-Пресс»: www.ural-press.ru

Агентство «Деловая пресса»: www.delpress.ru

Информнаука: www.informnauka.com

МК-периодика: www.periodicals.ru

Почта России: www.pochta.ru/

Юнисервиспресс: www.uspress.ru/

Подписка на электронную версию журнала:

Научная электронная библиотека:
www.e-library.ru

Пресса.ру: www.pressa.ru

В мире науки

SCIENTIFIC
AMERICAN

Ежемесячный
научно-
информационный
журнал

www.sci-ru.org

№1-2 2017



Реклама

Идеи, меняющие мир

Очередная десятка крупнейших достижений современной науки: новые антибиотики, противовирусная панацея, микророботы-врачи, охлаждающая одежда, безопасный интернет и другие прорывные разработки.

Эволюция мифологии

Анализ процесса модификации историй, рассказываемых древними людьми на протяжении поколений, проливает свет на динамику миграций человечества вплоть до палеолита.

Солнечная система всмятку

Наша уютная компания планет формировалась не медленно, как ранее считали ученые, но путем стремительной смены разрушения и восстановления в вихре высокоэнергетических столкновений небесных тел.

Черные дыры, кротовые норы и секреты квантового пространства-времени

Загадочное явление квантовой перепутанности способно породить кратчайшие перемиčky между удаленными черными дырами.

Сотворение видов

Мы можем наблюдать действие законов эволюции прямо сейчас: есть вероятность, что косатки разделится на несколько разных видов, и произойдет это потому, что слишком сильны различия в поведении их популяций.

Что есть истина в науке?

Научные догмы не всегда проходят проверку временем, и это нормально для любого феномена в развитии. Однако существуют факты, которые действительно можно считать истиной в последней инстанции даже в нашем постоянно меняющемся мире.



Модель вируса Зика. Стекло. Галерея Люка Джеррама

ISSN 18-10-3960

