

SISTEMA SCIENCE

СОБЫТИЕ

ДЕНЬ ИННОВАЦИЙ – 2021

От глобального потепления
к водородному будущему

стр. 12

НА ОСТРИЕ ЭПОХИ

ИММУНИТЕТ ИЗ МАТРИЦЫ

Как работают мРНК-вакцины

стр. 16

КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС

CRISPR В МЕДИЦИНЕ

Новая боеголовка на старой ракете

стр. 34

КЕЙС

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ «ЕДИНОРОГ»

в области фармацевтики

стр. 46

ХРОНОЛОГИЯ

УКРОЩЕНИЕ ЭНЕРГИИ

Взгляд сквозь тысячелетия

стр. 50

ПРОСТРАНСТВО ВОЗМОЖНОГО

ЛЕТО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

О синтезе идей и развитии материй

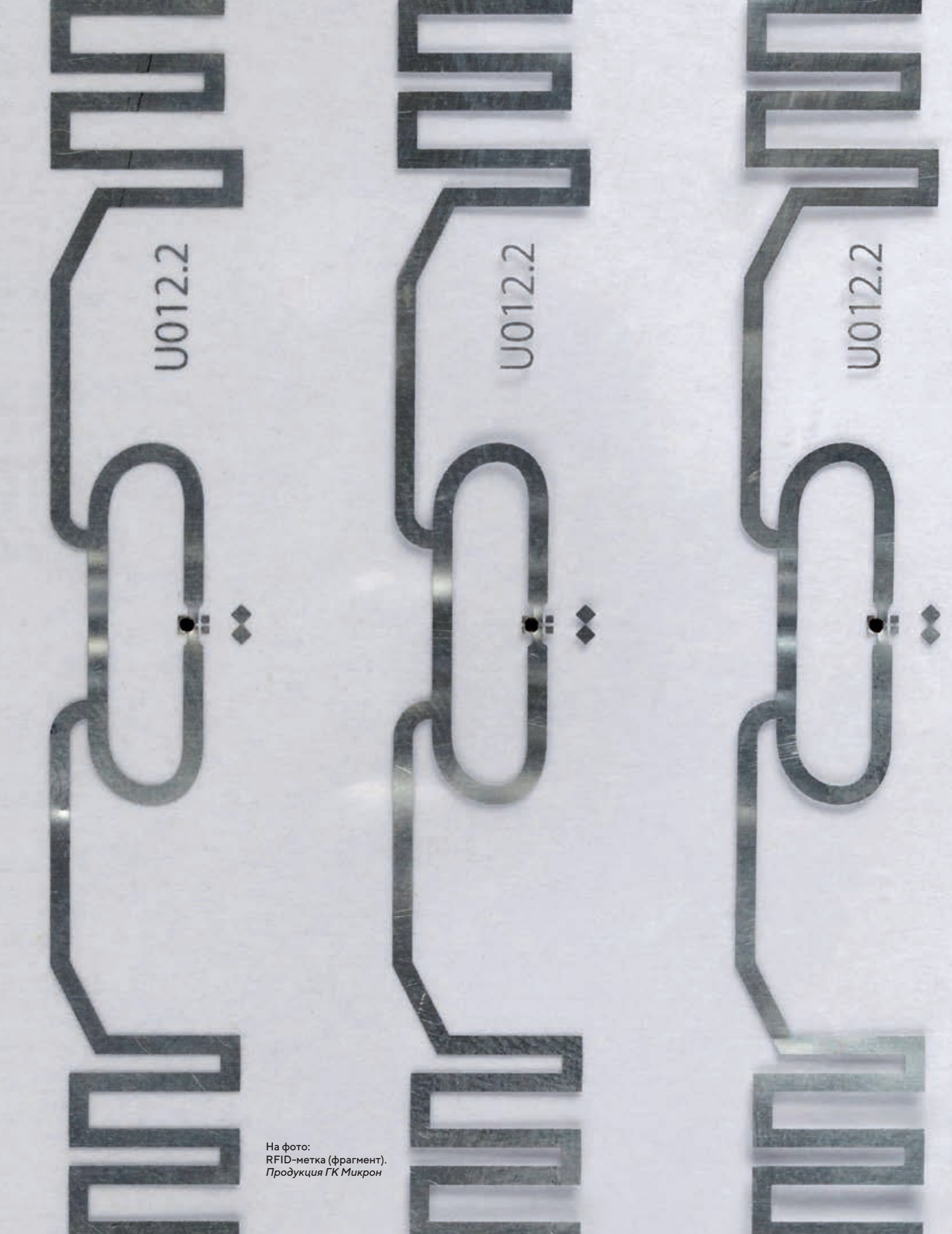
стр. 62

СТРУКТУРА СЛОЖНОСТИ

УЧЕНЫЕ В ПОИСКАХ НОВЫХ СМЫСЛОВ И ФОРМУЛ



АКЦИОНЕРНАЯ ФИНАНСОВАЯ КОРПОРАЦИЯ
СИСТЕМА



На фото:
RFID-метка (фрагмент).
Продукция ГК Микрон

ФОТО: JOURNAL LEADERS TODAY

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Представляем вам третий выпуск научно-популярного журнала Sistema Science. Он посвящен глобальным вызовам современности, с которыми мы сталкиваемся ежедневно. Преодолеть их можно, только используя достижения науки и технологий как основы будущего развития цивилизации. В этом выпуске мы рассказываем о том, как эволюционируют глобальные вызовы и как меняется поиск ответов на них. Эту эволюцию мы рассмотрим в том числе на примере работ ученых Сибирского отделения Российской академии наук.

Важнейшие темы номера — здоровье людей и наукоемкие технологии. Иммуитет «из пробирки», «антидот» к генетическим аномалиям, ингибирование проникновения в клетку вирусов гепатита В и D — все это технологии сегодняшнего дня, с помощью которых медицина одерживает верх над сильнейшими вирусами и их новейшими штаммами.

Также из этого номера вы узнаете, как физики-теоретики подбирают ключ к происхождению жизни, стараясь описать этот процесс с помощью формального математического и физического аппарата, через призму поиска минимума полной энергии в аналогии с процессами в стеклоподобных материалах.

Другая интересная задача, стоящая перед человечеством, — создание искусственного интеллекта (ИИ). Важная его составляющая — техническое зрение, которое позволяет расширить горизонты информационного поля ИИ. Техническому зрению доступно больше, чем человеческому глазу, использование разработок в этой области позволяет ИИ быстрее принимать решения.

Эволюция информационных и коммуникационных технологий связана с созданием новых материалов для электроники и нанопотоники, работающих на новых физических принципах. Здесь перспективные кандидаты — органические полупроводники, от них ждут многого: легкого нанесения на любые поверхности, биосовместимости, компактности «умных» анализаторов и сенсоров. Свойства таких полупроводников подбираются с помощью молекулярного смарт-дизайна. Как — рассказываем в журнале.

Забота о планете и о том, чем будут дышать наши потомки, требует перехода к «зеленой» энергетике. Это путь создания экологически чистой энергии из возобновляемых источников на основе водородных технологий и солнечных преобразователей до неизбежности климатических изменений и необходимости трансформации деятельности человека. Надеемся, что новый выпуск журнала будет вам интересен!

Приятного чтения!

Александр Латышев,
приглашенный
главный редактор,
директор Института
физики полупроводников
им. А.В. Ржанова,
академик РАН



В НОМЕРЕ

4

8

12

16

24

32

34

42

50

52

56

62

66

72

76

82

86

90

94

98

102

106

110

114

СОБЫТИЕ
ДЕНЬ
ИННОВАЦИЙ – 2021

От глобального потепления
к водородному будущему

НА ОСТРИЕ ЭПОХИ
ИММУНИТЕТ
ИЗ МАТРИЦЫ

Как работают мРНК-вакцины

ПЕРСПЕКТИВА
5G: ПОКА
СОХРАНЯЕТСЯ
НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ

О развитии сотовой связи 5G
в России

ТЕНДЕНЦИЯ
ЧТО МЫ ЗНАЕМ
О ГРАФЕНЕ

Лучший лубрикант, идеальный
фильтр для воды
и в 5 раз прочнее стали

ПЛАНЕТА
МАРСОХОД
PERSEVERANCE

Неземные пейзажи

КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС
CRISPR
В МЕДИЦИНЕ

Новая боеголовка
на старой ракете

ПРЯМАЯ РЕЧЬ
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
РЕДАКТИРОВАНИЕ
ЧЕЛОВЕКА

Допустимо ли вмешательство
в наследственность людей?

БИОГРАФИЯ
НЬЮТОН XX ВЕКА
ИЛЬЯ ПРИГОЖИН

Хаос как новый порядок

КЕЙС
ПЕРВЫЙ
РОССИЙСКИЙ
«ЕДИНОРОГ»

в области фармацевтики

ХРОНОЛОГИЯ
УКРОЩЕНИЕ
ЭНЕРГИИ

Взгляд сквозь
тысячелетия

#ЗАГОРИЗОНТ
ТЕОРИЯ
СЛОЖНОСТИ
КАК КЛЮЧ
К ПРОИСХОЖДЕНИЮ
ЖИЗНИ

Ученые в поисках новых
смыслов и формул

ПРОСТРАНСТВО
ВОЗМОЖНОГО
ЛЕТО
ИСКУССТВЕННОГО
ИНТЕЛЛЕКТА

О синтезе идей и развитии
материй

ИННОВАЦИИ В КАДРЕ
ФОТОГРАФИЯ
ПОДРУЧНЫМИ
СРЕДСТВАМИ

VOX SCIENTIAE
КРИЗИС
РЕПЛИКАЦИИ

Почему современная
наука стала чаще забывать
про достоверность

АКАДЕМИЯ НАУК
ДИЗАЙН
ОРГАНИЧЕСКИХ
ПОЛУПРОВОДНИКОВ

Тонкий инструмент
для больших достижений

АКАДЕМИЯ НАУК
ОТ ФОРМУЛЫ
ЭЙНШТЕЙНА
ДО ПРИБОРА
В КОСМОСЕ

Зачем нам
техническое зрение

АКАДЕМИЯ НАУК
МЕНЬШЕ
ФАКЕЛЬНЫХ
ГАЗОВ – БОЛЬШЕ
КРИПТОВАЛЮТЫ

Российские ученые
предлагают новый способ
утилизации ценных
углеводородов

SISTEMA
SCIENCE



ЖУРНАЛ АКЦИОНЕРНОЙ
ФИНАНСОВОЙ КОРПОРАЦИИ
«СИСТЕМА»

Учредитель и издатель:
Автономная некоммерческая
организация дополнительного
профессионального образования
Центр обучения и развития
«Система»
125009, г. Москва,
ул. Моховая, д. 13, стр. 1

Приглашенный
главный редактор:
Александр Латышев

Редакторы:
Наталья Бабина
Тимур Кешелава
Егор Казаков

Литературный редактор:
Илья Кроль

Научный редактор:
Михаил Нечаев

Дизайнер:
Елена Брындина

Корректор:
Анна Ерошко

Над выпуском работали:
Алексей Паевский
Светлана Ястребова
Андрей Труфанов
Элизабет Люкшинова
Александр Багреев
Максим Казанцев
Игорь Коскин
Надежда Дмитриева
Павел Снытников
Кирилл Игамбердиев
Зухра Каббара

Обратная связь:
science@sistema.ru

Тираж: 150 экз.

Распространяется бесплатно.
Отпечатано в соответствии
с предоставленными
материалами в ООО «Буки Веди».
Номер сверстан со шрифтами
TT Norms по лицензии компании
«ПараТайп».

ПЕРВЫЙ ЭЛЕКТРОТАНКЕР ПОЯВИТСЯ В 2022 ГОДУ



В Японии построят первое в мире грузовое судно для транспортировки жидкого топлива, работающее на аккумуляторах. 60-метровый корабль должен приступить к работе в Токийском заливе уже в 2022 году.

Силовые установки морских и речных судов традиционно используют нефтепродукты в качестве топлива. Однако в последние годы многие страны начали вводить строгие ограничения на вредные выбросы от судов. В результате во флоте многих компаний появились суда на электротяге — в основном небольшие пассажирские.

Первый полностью электрический танкер строится по заказу японской компании Asahi Tanker, суммарная емкость его аккумуляторов составит 3,5 МВт·ч. Его задачей будет транспортировка топлива в акватории Токийского залива для заправки грузовых судов традиционной конструкции. Полного заряда батарей будет хватать на многие часы непрерывной работы.

Дальнейшее снижение цены на литий-ионные аккумуляторы и усиление регулирования выбросов приведут к значительному увеличению количества электрических кораблей, полагают эксперты. Производители оборудования считают работающие в прибрежной зоне среднеразмерные суда, такие как будущий танкер, наиболее подходящими для перевода на электрическую тягу.

ФОТО: E&L ABING

СОЗДАН ЧИП ПО 2-НАНОМЕТРОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ



Американская компания IBM объявила об успешном производстве тестовой партии транзисторов следующего поколения. Они отличаются еще большей миниатюрностью и увеличенной производительностью.

Транзистор — это основной элемент современных компьютеров. В значительной степени прогресс электронных устройств связан с уменьшением размеров этих компонентов, что позволяет размещать большее их количество на подложке той же площади, а также наращивать быстродействие.

Согласно IBM, новые чипы на 45 % более производительные при том же уровне энергопотребления, что и изготовленные по 7-нм техпроцессу. В режиме работы с одинаковой производительностью энергопотребление нового поколения оказывается меньше на четверть.

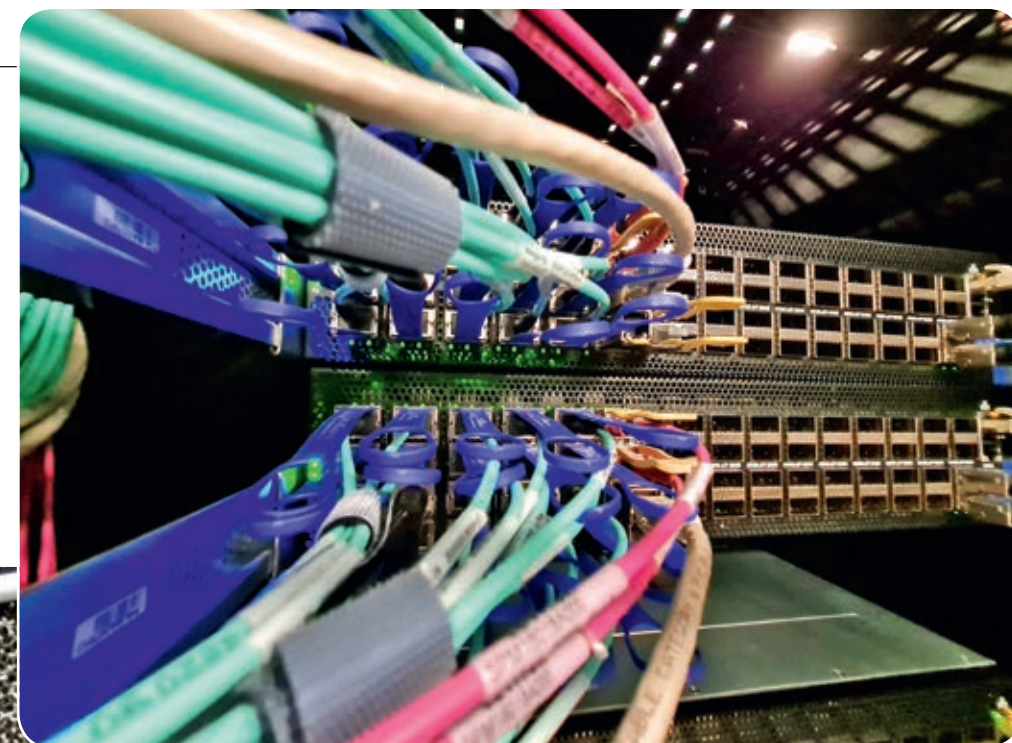
Первые поколения транзисторов обладали плоским строением, а каждое следующее обозначалось по их физическому размеру. Современные технологии позволяют использовать более эффектив-

ные трехмерные структуры, но принцип наименования при этом остался прежним. В результате указываемые сегодня числа связаны не с реальными габаритами, а с размером гипотетического плоского транзистора с аналогичными характеристиками. В действительности размер устройств нового поколения составляет несколько десятков нанометров, что тем не менее меньше предшественников.

Производитель считает, что новое поколение устройств пригодится в первую очередь в областях машинного обучения, беспилотников и создания микросхем для персональных устройств. Однако текущие тестовые образцы не пойдут в серию: IBM хочет добиться улучшения одновременно производительности и энергоэффективности. По планам массовое производство начнется в 2024 году.

ФОТО: IBM

КОМПЬЮТЕР ОСНАЩЕН
19 840 ПРОЦЕССОРНЫМИ
ЯДРАМИ И ОБЛАДАЕТ
ПАМЯТЬЮ 320 ГБ.
В ГЛОБАЛЬНОМ РЕЙТИНГЕ
СУПЕРКОМПЬЮТЕРОВ
TOP500 ОН ЗАНИМАЕТ
240-Ю СТРОЧКУ.



ИНФРАСТРУКТУРУ МТС УСИЛИТ ТРЕТИЙ ПО МОЩНОСТИ СУПЕРКОМПЬЮТЕР В РОССИИ

Телекоммуникационная компания МТС объявила о запуске собственного суперкомпьютера GROM производительностью 2,26 петафлопс, что делает его третьим по этому параметру в стране. Вычислительная система будет использоваться для развития цифровой экосистемы, а также задач искусственного интеллекта, таких как синтез речи, видеоаналитика и автономная навигация.

GROM построен на базе программно-аппаратной платформы NVIDIA DGX SuperPOD, объединяющей графические процессоры NVIDIA A100 в единую вычислительную систему. Компьютер оснащен 19 840 процессорными ядрами и обладает памятью 320 Гб. В глобальном рейтинге суперкомпьютеров TOP500 он занимает 240-ю строчку, из российских уступая только «Кристофари» (Сбер,

61-е место) и «Ломоносов-2» (МГУ, 199-е место).

Основной задачей GROM будет обучение нейросетей — его архитектура обеспечивает значительное ускорение этого процесса, что позволит за то же время проверить больше гипотез и выбрать оптимальное решение для конечного продукта.

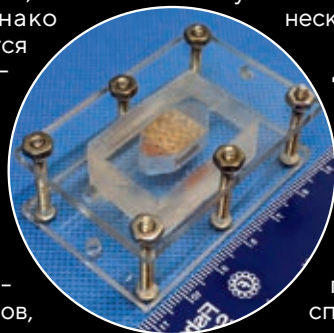
В дальнейшем мощности MTS GROM будут доступны российским компаниям через сервис #CloudMTS. Это позволит крупному бизнесукратно сократить время на разработку и внедрение проектов на основе искусственного интеллекта и больших данных, а стартапам — в сотни раз снизить затраты на высокопроизводительные вычисления для анализа речи, обработки видео и распознавания лиц.

Еще одним потенциальным потребителем могут стать научные коллективы, использующие искусственный интеллект в своих исследованиях.

НА 3D-ПРИНТЕРЕ НАПЕЧАТАЛИ ОБРАЗЦЫ ПЕЧЕНИ РЕКОРДНОГО РАЗМЕРА

Американское аэрокосмическое ведомство NASA подвело итоги конкурса Vascular Tissue Challenge, который призван ускорить развитие тканевой инженерии — создания человеческих органов и тканей. Первые два места заняли коллективы из США, которые вырастили в лаборатории образцы печени размером около сантиметра.

Биологи достаточно давно научились размножать в лаборатории клетки различных организмов, в том числе человека. Однако в результате получается не обладающая структурой культура клеток, не способная выполнять функциональную роль. В то же время многие органы и ткани очень сложно устроены, а также пронизаны многочисленными сосудами нескольких типов, которые нужны для питания клеток и удаления продуктов метаболизма. Пока ученые не умеют полноценно воспроизводить такие сложные структуры.



Однако победившие в конкурсе NASA группы ученых из Института регенеративной медицины Уэйк-Форест достигли на этом пути значительного прогресса. Они использовали каркасы из гелеподобного вещества, создающие сеть пересекающихся каналов и позволяющие клеткам получать кислород и другие необходимые для жизнедеятельности вещества.

Оба полученных образца были около сантиметра по размеру и полноценно функционировали в течение месяца. Ранее удавалось получать участки печени размером лишь несколько миллиметров.

В планах NASA исследовать методы создания подобных органов в условиях микрогравитации на Международной космической станции и изучить воздействие радиации на их работу. Это, в свою очередь, позволит разработать способы снижения вреда для живых клеток при работе человека в открытом космосе или при длительном путешествии вне защищающего от заряженных частиц магнитного поля Земли.

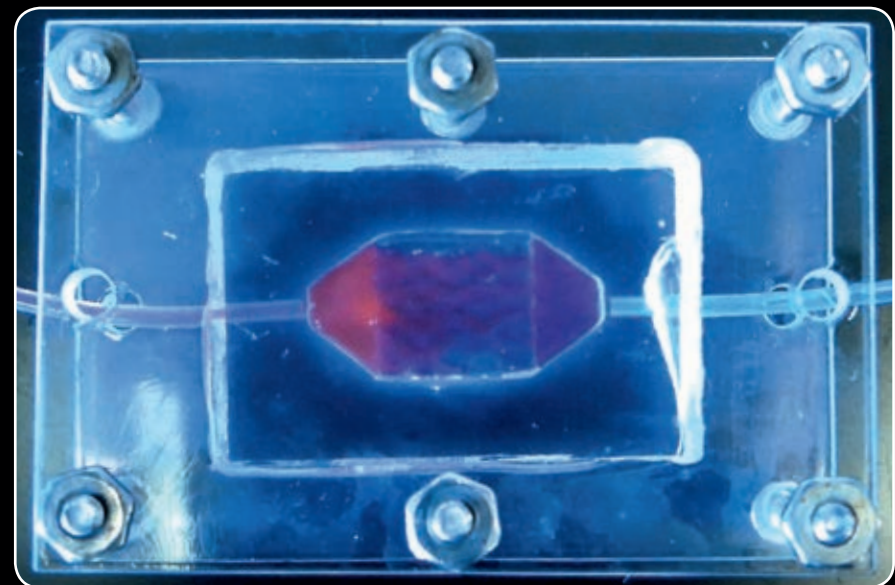


PHOTO: SVEVIND ENERGY GMBH

В КАЗАХСТАНЕ ПЛАНИРУЮТ ПОСТРОИТЬ ГИГАНТСКИЙ ЗАВОД ПО ПОЛУЧЕНИЮ «ЗЕЛЕНОГО» ВОДОРОДА

Несколько стран и коммерческих объединений объявили о планах строительства установок по выработке водорода экологически чистыми способами рекордного масштаба. Самые крупные подобные объекты должны появиться в Омане, Австралии и Казахстане.

Водородной энергетикой называется совокупность технологий по получению водорода, его транспортировке и использованию для генерации электричества или тепла. Многие эксперты считают, что в перспективе нескольких десятилетий этот сегмент энергетики может занять существенную долю мирового энергопотребления. Однако на данный момент отрасль развита недостаточно: из-за относительно невысоких объемов производства цена на водород достаточно велика.

Многие эксперты считают, что в перспективе нескольких десятилетий этот сегмент энергетики может занять существенную долю мирового энергопотребления.

Исправить ситуацию призваны новые заводы по получению водорода. При этом для минимизации вреда экологии все они предполагают использование энергии ветра и солнца для электролиза воды, в результате которого получаются только водород и кислород. Вырабатываемый таким способом водород называют «зеленым», он ценится выше всего.

В частности, проект оманской нефтяной компании QO рассчитан на получение около 2 миллионов тонн водорода в год за счет 25 ГВт энергии возобновляемых источников, Western Green Energy Hub в Австралии — до 3,5 миллиона тонн в год при 50 ГВт энергии, а совместный проект Svevind и казахского госфонда Kazakh Invest — на 3 миллиона тонн в год и 45 ГВт энергии.

Все эти инициативы пока находятся на стадии планирования, введение в строй ожидается не раньше 2028 года. Однако реализация даже одного такого проекта может существенно повлиять на индустрию, так как самое крупное работающее сегодня предприятие по получению водорода — Air Liquide в Канаде — потребляет всего 20 МВт при пиковых нагрузках, то есть как минимум в тысячу раз меньше, чем анонсированные в этом году.

СЕРОВОДОРОДУ ОТКАЗАЛИ В МЕДИЦИНСКИХ ПЕРСПЕКТИВАХ

Группа исследователей при участии сотрудников компании «Система-БиоТех» провела систематический анализ данных по биологической активности сероводорода H₂S. Несмотря на доказанную ранее возможность увеличения жизни нематод *C. elegans*, в более сложных случаях однозначно положительных эффектов обнаружено не было. Результаты опубликованы в журнале *Ageing Research Reviews*.

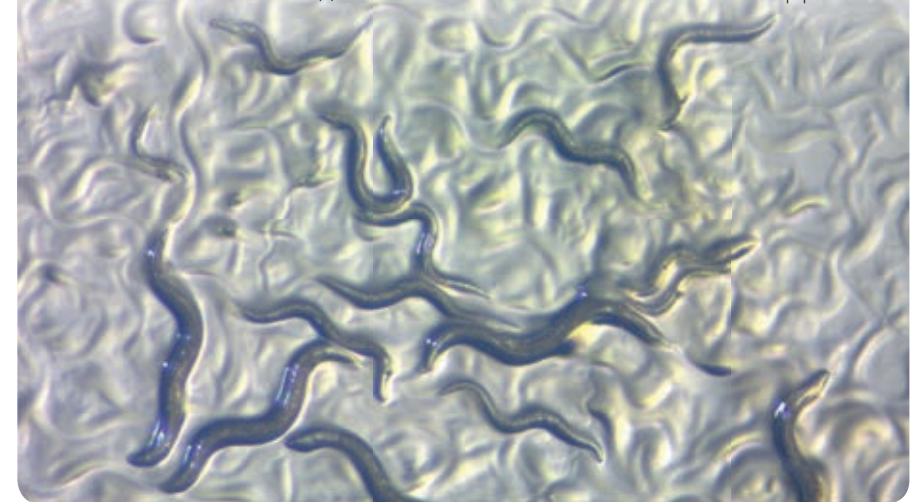
Исследователи отмечают, что в области биомедицинского применения сероводорода остается больше вопросов, чем ответов.

Сероводород долгое время считался токсичным газом, чуждым живым организмам. Однако в последние годы накопились убедительные свидетельства, что это соединение не только синтезируется внутри клеток, но и участвует в физиологических процессах некоторых организмов, а также потенциально может использоваться в качестве терапевтического средства в случае ряда патологий и для продления жизни.

К потенциально интересным для медицины эффектам сероводорода относят продление жизни нематод *C. elegans* — одного из наиболее распространенных модельных организмов в биологии. Однако для других животных, в том числе мышей, которые эволюционно гораздо ближе к человеку, подобного заключения сделать нельзя. В частности, это связано с участием большого количества генов, множественностью взаимодействующих с ним веществ и перекрывающихся диапазонов полезной и токсичной доз.

Авторы исследования приходят к выводу, что сероводород не стоит рассматривать в качестве перспективного геропротектора, то есть защищающего от старения вещества. Эффективность у нематод может быть связана с их собственными особенностями, такими как короткая жизнь в естественных условиях, небольшой размер тела, возможность перехода в особое состояние спящей личинки и другие.

Также исследователи отмечают, что в области биомедицинского применения сероводорода остается больше вопросов, чем ответов. Например, нет детальных исследований его действия на организм в зависимости от концентрации, степени проникновения в различные органы и ткани, действия на циркадные ритмы. Их отсутствие не позволяет не только поставить точку в вопросе существования оптимальных концентраций, но даже дать полноценного объяснения отдельным обнаруженным положительным эффектам.



«ИХ ИДЕИ АКТУАЛЬНЫ И СПУСТЯ ПОЛВЕКА»

КАК МЕНЯЮТ
СОВРЕМЕННЫЙ МИР
РАБОТЫ ЛАУРЕАТОВ
ПРЕМИИ ТЬЮРИНГА

СЕГОДНЯ компьютерные программы используются в различных областях, начиная с сельского хозяйства и заканчивая космическими исследованиями. Практически все без исключения они написаны людьми на специальных языках программирования, оперирующими не значениями в блоках памяти компьютеров, а намного более понятными человеку объектами. В значительной степени это стало возможным благодаря совместным работам Альфреда Вайно Ахо и Джеффри Дэвида Ульмана: они помогли построить полноценную теорию перевода между различными представлениями компьютерного кода, а также написали несколько учебников, ставших классическими.



† Альфред Вайно Ахо (Alfred Vaino Aho)



† Джеффри Дэвид Ульман (Jeffrey David Ullman)

31 марта 2021 года было объявлено, что канадский информатик-теоретик Альфред Ахо и исследователь в области информационных технологий из Нью-Йорка Джеффри Ульман стали лауреатами премии Тьюринга за 2020 год. Они получили награду за «фундаментальные алгоритмы и теорию, лежащие в основе применения языков программирования, а также за обобщение полученных ими и другими исследователями результатов в оказавших большое влияние книгах, обучивших поколения информатиков».

Премия Тьюринга считается самой авторитетной в своей сфере, ее называют аналогом Нобелевской для компьютерных наук. Престижность награды подкрепляется и ее финансовым обеспечением в виде миллиона долларов США. Впрочем, вряд ли кто-то будет спорить с тем, что главное для истинного ученого — признание его трудов и долгая жизнь научного наследия. Ахо и Ульману удалось этого достичь, так как и спустя десятилетия их работы по-прежнему помогают тысячам программистов воплощать свои идеи в жизнь.

ЯЗЫКИ ВЫСОКИЕ И НИЗКИЕ

Языки программирования принято делить на низко- и высокоуровневые. Для первых характерно использование команд, близких к машинному коду, то есть непосредственно исполняемых процессором. Они отличаются быстротой выполнения, но используемые ими инструкции имеют дело с самими ячейками памяти, сложны для понимания, из-за чего, как правило, их не используют для написания объемных программ.

Высокоуровневые языки разработаны для облегчения работы программистов: в них используются многочисленные абстракции относительно работы вычислительных систем на микроуровне, с их помощью гораздо легче реализовать сложный алгоритм.

Появление высокоуровневых языков привело к необходимости создания компиляторов — специальных программ, переводящих написанный человеком текст на языке программирования в машинный код.

«В этой области есть целая теория построения подобных программ, так как процесс компиляции состоит из нескольких слоев или этапов: лексический разбор,



ИМЕННОЙ ПРИЗ

Премия Тьюринга была учреждена в 1966 году Ассоциацией вычислительной техники — старейшей и наиболее крупной международной организацией в области компьютерных наук. Она названа в честь британского математика, логика и криптографа Алана Тьюринга. Награда вручается за выдающийся научно-технический вклад в области вычислительной техники.

Тьюринг известен как один из родоначальников информатики, современной теории вычисления и искусственного интеллекта. Он формализовал понятие алгоритма, предложив машину Тьюринга — абстрактную модель вычислителя, способного имитировать работу любого последовательного компьютерного алгоритма.

Но судьба ученого закончилась трагично: он умер в 1954 году в возрасте 41 года, отравившись цианидом. Это случилось спустя два года после обвинений в гомосексуализме, который в те годы в Великобритании был уголовно наказуем.

Появление высокоуровневых языков привело к необходимости создания компиляторов — специальных программ, переводящих написанный человеком текст на языке программирования в машинный код.

синтаксический разбор, генерация кода, оптимизация, иногда также параллелизация, позволяющая реализовать необходимый расчет быстрее с одновременным использованием нескольких процессоров, — поясняет Иван Панченко, кандидат физико-математических наук и заместитель генерального директора разработчика систем управления базами данных PostgreSQL Professional. — За всем этим стоит математическая теория, к которой Ахо и Ульман имеют непосредственное отношение. Это и есть их самые известные работы».

НАУЧНЫЙ ДУЭТ

Творческий коллектив Ахо и Ульмана сложился в 1967 году в Лабораториях Белла — крупном исследовательском центре в области телекоммуникаций и электронных устройств. Они продолжали плодотворно сотрудничать в течение нескольких десятилетий.

В 1974 году вышла первая версия их книги «Разработка и анализ компьютерных алгоритмов» (The Design and Analysis of Computer Algorithms), ставшая учебником для нескольких поколений программистов. В ней рассматриваются теоретические и прикладные вопросы построения эффективных алгоритмов, с которыми сталкиваются все программисты, таких как сортировка массивов, умножения чисел и матриц, поиск оптимальных путей на графе.

В книге содержались и совершенно новые, оригинальные мысли, такие как концепция машины с произвольным доступом к памяти — теоретическая модель вычислительной системы, которая используется для оценки требуемых ресурсов (времени и памяти) для выполнения алгоритма.

За прошедшие годы многие разработанные Ахо и Ульманом подходы стали частью стандартных курсов обучения информатике.

В 1977 году был опубликован их учебник по теории построения компиляторов, прозванный «Книгой Дракона» из-за запоминающейся обложки. Последнее на данный момент издание вышло в 2007 году и называется «Компиляторы. Принципы, технологии, инструменты» (Compilers: Principles, Techniques, and Tools). Книга сыграла определяющую роль в развитии целой области компьютерных наук, так как вводила ставшие общепринятыми этапы работы компиляторов, а изложенные в ней фундаментальные идеи применены во многих коммерческих программах, которыми пользуются миллионы людей.

С тех пор специалисты разработали множество новых языков программирования, на которые, вне всякого сомнения, повлияли работы Ахо и Ульмана. Так, предложенные ими принципы компиляции принимаются во внимание при создании языка, так как перевод программы в машинный код всегда стараются оптимизировать.

«Как минимум язык должен быть непротиворечив с точки зрения логики и эффективен в плане предполагаемых задач. Конечно, задачи меняются: в частности, сегодня очень большое внимание уделяется асинхронности и параллельности, чего в то время не было, — отмечает Панченко. — Также есть попытки совмещать языки высокого и низкого уровня — это одна из причин появления большого количества разных языков в последние десятилетия. Тем не менее у них у всех много общего, в том числе базовые теоретические основы, которые заложили в том числе как раз Ахо и Ульман».



Иван Панченко, кандидат физико-математических наук и заместитель генерального директора разработчика систем управления базами данных PostgreSQL Professional

Ахо и Ульман также активно развивали теорию формальных языков, придумали эффективные алгоритмы для лексического и синтаксического анализа кода, разработали методы анализа потоков данных, а также внесли вклад в развитие реляционных баз данных.

Исследования коллектива ученых с самого начала были непосредственно связаны с практикой. В частности, теория компиляторов была насущной проблемой, так как в то время уже появились первые высокоуровневые языки.

«Тогда существовал язык ALGOL — прообраз всех структурированных языков, таких как Pascal, C, Java, Rust и Go, — добавляет Панченко. — Хотя существуют принципиально иначе устроенные языки, такие как Prolog или LISP, идеи Ахо и Ульмана о компиляторах были актуальны и полвека назад и сейчас».

Ахо был сотрудником Лабораторий Белла свыше 30 лет, став в итоге вице-президентом Исследовательского центра вычислительных наук, где, среди прочего, создали первые версии операционной системы UNIX, а также широко распространенных языков программирования C и C++.

Ульман в 1969 году стал работать в университетах, где в основном развивал теорию баз данных. Многие его студенты впоследствии стали ведущими исследователями в этой области. Например, в Стэнфорде он был научным руководителем Сергея Бриана — одного из основателей Google.

ПРОГРЕСС ИЛИ ЧЕЛОВЕЧНОСТЬ

Однако с премией Тьюринга в этом году возникла одна неожиданная проблема. Иногда награды вручают людям, не глядя на их моральный облик, а бывает и обратное: из-за взглядов премий не дают, хотя человек своими достижениями этого вполне заслуживает.

Первое как раз справедливо в случае Ульмана, который оказался известен не только своими научными достижениями, но и нетерпимостью к представителям других наций. На протяжении многих лет он на своей странице на сайте Стэнфордского университета описывал свою нелюбовь к иранцам и оправдывал жестокость по отношению к коренному населению Америки. Также он деятельно препятствовал поступлению выходцев из Ирана в вуз.

«Когда были объявлены лауреаты, то около сотни известных исследователей в данной области, в том числе один лауреат самой премии Тьюринга, подписали письмо, в котором возражали против нового решения комитета, —



Достоинства языков программирования высокого уровня

- Алфавит языка значительно шире машинного, что делает его гораздо более выразительным и существенно повышает наглядность и понятность текста.
- Набор операций, допустимых для использования, не зависит от набора машинных операций, а выбирается из соображений удобства формулирования алгоритмов решения задач определенного класса.
- Конструкции операторов задаются в удобном для человека виде.
- Поддерживается широкий набор типов данных.

говорит Панченко. — Как известно, сам Тьюринг пострадал от нетолерантности общества из-за нескольких своих необычайностей. По мнению подписавших письмо, названную в честь Тьюринга премию не подобает присуждать человеку, который известен полными ненавистями высказываниями».

В ответ на письмо комитет премии заявил, что до объявления лауреатов не был в курсе спорных взглядов Ульмана. Председатель комитета Ольга Соркин-Хорнунг выразила солидарность с осуждающими его точку зрения. Позже было опубликовано сообщение, что работа над новыми пра-

вилами отбора, учитывающими не только требования к техническим достижениям, но и этические нормы, уже началась.

«Мы знаем ученых по их книгам и открытиям, а что это за люди, как они живут и как к своим открытиям приходят, узнаем часто только случайно, — подытоживает Панченко. — Эта ситуация — лишний повод задуматься: есть научно-технический прогресс, но у него есть и моральная сторона. Оправдан ли он, если ради него страдают люди? Это интересный жизненный вопрос, но наша цивилизация обычно выбирает прогресс, а не моральность и человечность».

ДЕНЬ ИННОВАЦИЙ – 2021

ОТ ГЛОБАЛЬНОГО ПОТЕПЛЕНИЯ К ВОДОРОДНОМУ БУДУЩЕМУ

В ЭТОМ ГОДУ

АФК «Система» организовала День инноваций на тему водородной энергетики и источников питания. Участники мероприятия обсудили климатические угрозы для российской и глобальной экономики, тренд на возобновляемую энергетику и водород как возможный ответ на эти вызовы.

Актуально

Климатические изменения не только представляют угрозу для инфраструктуры и проживающих сегодня на северных территориях людей, но могут также непредсказуемым образом повлиять на возможность ведения любой хозяйственной деятельности. Поэтому, несмотря на мнение о преимуществах, которые глобальное потепление может принести России, в реальности ситуация намного сложнее.

Среди специалистов давно установился консенсус о реальности глобального изменения климата и необходимости изменения деятельности человека в масштабе всей планеты для смягчения негативных последствий этого процесса. На политическом уровне проблема формально признается уже не одно десятилетие, но от слов к действиям политики перешли относительно недавно. Ключевые международные документы в этой области, такие как Киотский протокол 1997 года и Парижские соглашения 2015 года, ставят цель не допустить роста средней глобальной температуры выше 2 °С.

Одним из наиболее значимых для России событий в этой области может стать введение углеродного налога в Европейском союзе. Согласно данной инициативе, все ввозимые на территорию ЕС товары будут облагаться дополнительными пошлинами, если их производство сопряжено с выбросами углекислого газа CO₂ — основного виновника вклада в потепление, связанного с деятельностью человека.

ПОТЕПЛЕНИЕ И СЖАТИЕ

Но даже без таких политических шагов российским компаниям необходимо готовиться к изменениям, считает один из ведущих спикеров Дня инноваций, генеральный директор Центра экологических инвестиций Михаил Юлкин.

«Если мы сейчас ничего не изменим, то начиная примерно с середины текущего столетия во многих регионах мира жить станет физически невозможно, — отметил Юлкин. — Соотношение температуры и влажности не будет соответствовать физиологическим потребностям человека. Темпов развития экономики не хватит на покрытие ущерба от стихийных бедствий. Произойдет ее сжатие».

По его словам, климат в России теплеет в 2,5 раза быстрее общемировых показателей, а в арктических регионах — в 4–6 раз быстрее, чем по планете в среднем. В связи с этим таяние вечной мерзлоты представляет собой ключевой климатический риск для страны, так как она занимает свыше половины площади государства.

СТРЕМЛЕНИЕ К НУЛЕВЫМ ВЫБРОСАМ

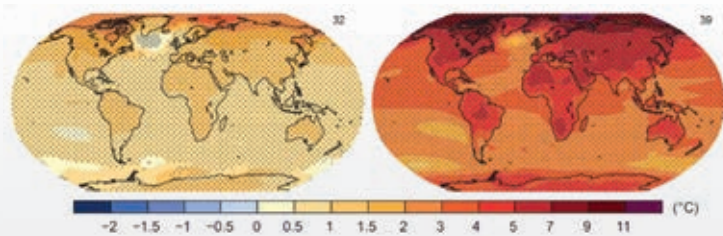
На данный момент более 120 стран объявили о планах в течение нескольких десятилетий выйти в ноль по общему балансу углекислого газа. Достигнуть таких показателей удастся только при радикальных реформах в мировой энергетике. В частности, придется практически полностью исключить использование углеводородов в качестве энергоносителей, так как при их сгорании выделяется много CO₂.

При отказе от ископаемого топлива, такого как газ и нефть, также возникает проблема промежуточного носителя энергии, так как возобновляемые источники (например, ветрогенераторы и солнечные панели) обладают неустойчивой нерегулярностью работы, из-за которой необходимо накапливать энергию.

Ключевой областью применения и инициатором инноваций в этой сфере в ближайшие годы будут электромобили. В них в качестве носителя энергии используются аккумуляторы, их же можно использовать вместе с возобновляемыми источниками. Сегодня на транспорт приходится почти половина рынка аккумуляторов. Обсуждению перспектив их развития был посвящен доклад кандидата технических наук Сергея Яковлева.

ФАКТОР РОСТА

Он выделил три направления, которые могут дать новый толчок развитию перезаряжаемых батарей, и так переживающих резкий рост, особенно ускорившийся во время пандемии: применение композитного графитового анода с кремнием и нанотрубками, использование твердотельных ячеек, а также выход



↑ При сохранении сложившихся тенденций средняя температура поверхности Земли повысится к концу XXI века в среднем еще на 2...4 °С относительно текущего уровня. На схеме: ожидаемое изменение средней температуры в 2081–2100 гг. по сравнению с 1986–2005 гг.



↑ Крупнейшие по потенциалу страны-поставщики энергоресурсов по схеме PtX. Россия имеет потенциал использования ВИЭ для производства «зеленого» водорода, тем самым также способствуя развитию ветроэнергетики.

на рынок натрий-ионных аккумуляторов. Эти технологии обладают потенциалом как минимум заместить самые распространенные сегодня типы литий-ионных аккумуляторов.

«За 2020 год фактически на треть (34 %) увеличился рынок литий-ионных аккумуляторов, колоссальные 260 гигаватт-час в виде ячеек и батарей были проданы и установлены, — сказал Яковлев. — Электромобили бьют рекорды: всего за год было реализовано 3,1 миллиона штук, рост на 39 %, что приближает их к 5 % от общих продаж автомобилей. При этом в предыдущем, 2019 году эта цифра была в два раза меньше — 2,5 %».

ВСЕ ЦВЕТ ВОДОРОДА

Принципиально иное решение проблемы промежуточного носителя предлагает водородная энергетика. В рамках этого направления предлагается тратить вырабатываемую источниками энергии на производство водорода, транспортировать его конечному потребителю и либо использовать для получения электричества в топливной ячейке, либо сжигать для выделения тепла.

«Сегодня доля водорода в общем балансе энергетики чрезвычайно мала, однако по прогнозам к 2050 году на него будет приходиться 10–20 % мирового потребления», — рассказал управляющий партнер компании Arthur D. Little Александр Ованесов. Таким образом, через 30 лет водород будет играть роль одной из основ энергетики, подобно газу или углю сегодня.

Однако на данном этапе внедрение водородных технологий находится в ситуации порочного круга: для развития промышленности производства нужен спрос, который может появиться только при наличии производства. Вторым важнейшим обстоятельством является «цвет» водорода, то есть технология его производства, определяющая сопутствующие вредные выборы. Сегодня доля «зеленого» водорода, лишённого сопряженного CO₂, весьма низка, но именно он максимально соответствует повестке устойчивого развития.

«96 % производимого сегодня водорода получается либо паровой конверсией метана («серый» водород), либо за счет газификации угля («черный» водород). Поскольку эти методы оставляют значительный углеродный след, то это не технологии будущего,

— констатировал Ованесов. — «Синий» водород похож по способу получения на «серый», но с применением улавливания выбросов, что, разумеется, удорожает удельную стоимость конечного продукта в полтора раза. «Зеленый» водород — это электролиз воды, то есть ее расщепление за счет энергии возобновляемых источников. Если это так, то получается ноль выбросов, и поэтому мы говорим об этом как о технологии будущего».

ОТ ТЕХНОЛОГИЙ К ПСИХОЛОГИИ

Надвигающиеся изменения осознают во многих странах мира. В Европе, в частности, уже приняты дорожные карты развития водородной энергетики как на уровне отдельных стран, так и на уровне ЕС в целом. Россия в этом плане отстает: пока у нас нет не только одобренного стратегического видения развития данного направления, но даже ясного политического курса на декарбонизацию всей экономики, без которого новые источники и носители энергии вряд ли войдут в отечественную практику.

Тем не менее в российском правительстве понимают неизбежность перемен, но пока не решились, по какому из трех сцена-

риев на них реагировать: продавать углеводороды, как раньше, постепенно развивать производство водорода и заменять им ископаемое топливо в рамках имеющейся инфраструктуры или развивать весь комплекс технологий, связанных с выработкой, транспортировкой и потреблением водорода.

Один из спикеров Дня инноваций, сотрудник Института проблем химической физики РАН Юрий Добровольский уверен, что наиболее верной для России будет стратегия полноценного развития всех технологических аспектов данной отрасли. Также он напомнил, что водород — это не только удобный носитель энергии, но и важнейший реагент во многих отраслях химической промышленности.

«Экспорт водорода, особенно «зеленого», — рискованное мероприятие. Самым узким местом использования этого топлива является не получение, а хранение и транспортировка. Понятно, что если его производить на месте потребления, то оно будет в разы дешевле, — подчеркнул Добровольский. — Если у нас не будет внутреннего рынка, то можно строить планы только до 2050 года, а затем закрывать тему России как производителя и потребителя водорода и заниматься своими региональными делами».

Между тем, с точки зрения Добровольского, одно из крупнейших препятствий на пути широкого применения водорода лежит совсем не в технологической плоскости, а в психологической. Широко распространенное мнение об опасности водорода вредит внедрению, хотя на самом деле эти страхи сильно преувеличены. В частности, в Японии и отдельных странах Европы есть уже двадцатилетний опыт использования водорода в транспорте и других областях, причем за это время не случилось ни одной серьезной аварии с человеческими жертвами. Более того, проведенные испытания показывают, что водород оказывается даже безопаснее газа, керосина или аккумуляторов в качестве энергоносителя в коммунальном хозяйстве, а также при перевозке пассажиров и грузов.

РЫНОЧНЫЙ ВОПРОС

Мало кто из экспертов сомневается, что водородные технологии станут частью энергетического баланса человечества на горизонте нескольких десятиков лет, специалисты расходятся только в оценках масштабов распространения данных технологий. Как отмечают энергетики, в ближайшей перспективе все будет определяться появлением крупного рынка



Электрический самолет Pipistrel Velis, питающийся от литий-ионных аккумуляторов. На его основе разрабатывается самолет на водородных топливных ячейках Pipistrel E-STOL.

Кстати

Доля водорода

в общем балансе мировой энергетики к 2050 году может достигнуть 10–20 % мирового потребления.

сбыта. Им может стать автомобильный транспорт, в том числе автономный, но в этой области конкуренция с классическими аккумуляторами будет крайне высокой, отмечают специалисты.

Более благоприятной для внедрения водородных технологий может оказаться отрасль без устоявшихся решений и игроков, развивающаяся и растущая в наше время, такая как беспилотная авиация. О возможности использования водорода в этой сфере на Дне инноваций рассуждал генеральный конструктор АО «Кронштадт» Николай Долженков.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТРУМЕНТ

По словам Долженкова, сегодня различные виды авиации ответственны за 2–3 % мировых выбросов углекислого газа. Однако при сохранении текущих темпов роста отрасли их доля к 2050 году может вырасти до 20 %, поэтому производители техники по всему миру ищут возможности перехода на альтернативные виды энергоносителей. Водород в этом контексте может использоваться и как замена существующего топлива в реактивных двигателях, повышая температуру перед турбиной и улучшая эффективность установки, и как рабочее тело в новых установках на топливных элементах.

Тем не менее на этом пути еще множество преград, считает Долженков. Основная проблема заключается в том, что конструкция существующих двигателей без существенной доработки не подходит для сжигания водорода, а необходимый объем топливных баков приходится значительно увеличивать. Из-за этого любое водородное летательное средство тяжелее тонны в любом случае придется создавать с нуля. Подобные проекты есть как у всех крупных производителей, так и у множества небольших, но до опытных образцов добрались пока единицы.

ВОДОРОДНАЯ ДОЛИНА

Амбиции занять лидирующую роль в разработке всего водородного технологического цикла есть у Томского политехнического университета. Врио ректора вуза Андрей Яковлев рассказал участникам мероприятия об организованном по инициативе ТПУ консорциуме шести ведущих образовательных и научных организаций России, получившем название «Технологическая водородная долина».

«Консорциум состоит из трех частей: наблюдательный совет, координационный совет и совет индустриальных партнеров, — пояснил Яковлев. — Первый включает представителей региональных и федеральных властей, они отвечают за повестку на уровне страны. Координационный совет — это научная организация, состоящая из исследовательских институтов и университетов. Третий орган нужен для выстраивания пока не сформированной экономики, запуска пилотных проектов».

Цель объединения — создание открытой платформы, на которой любые заинтересованные участники, в том числе коммерческие компании, смогут находить партнеров для совместного формирования нового рынка. Среди вошедших в консорциум представителей бизнеса, участвующих в продвижении водородных технологий, уже есть такие крупные компании, как «Росатом», «Газпром», РЖД и «Северсталь».

АФК «Система» видит значительные перспективы в развитии водородной тематики в России, однако на текущем раннем этапе формирования отрасли открытых вопросов гораздо больше, чем ясных и понятных решений. Пока что она требует значительных инвестиций с неясным сроком возврата. Активное участие в выстраивании ориентированной на бизнес структуры в этой области может стать новой глобальной задачей для АФК как корпорации, консолидирующей ключевых инновационных игроков страны.

Проект «зеленого» топлива в будущем городе NEOM в Саудовской Аравии ↓



ИММУНИТЕТ ИЗ МАТРИЦЫ

КАК РАБОТАЮТ МРНК-ВАКЦИНЫ

УСИЛИТЬ иммунную защиту организма можно, если заранее показать ему возбудителей различных болезней — или хотя бы самые характерные их признаки. На этом основано действие вакцин. А что если пойти дальше и научить клетки самим производить «модели врагов», а потом использовать эти модели как мишени?

Тогда мы получим мРНК-вакцины. Идея об их создании впервые прозвучала тридцать лет назад, но всерьез о них заговорили только сейчас.

Живой мир — гигантская матрешка, внутри которой на каждом уровне сидят мириады других. Мелкие организмы очень часто селятся внутри более крупных, отбирая у них часть питательных веществ и отравляя клетки хозяев продуктами жизнедеятельности. Вирусы, например, настолько специализировались на этом, что вынуждены полностью полагаться на другие организмы. И даже в пределах одного тела могут обнаружиться клетки, способные навредить, — клетки злокачественных опухолей.

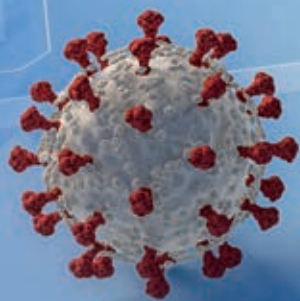
За долгую историю жизни на Земле хозяева паразитов выработали средства

защиты — иммунитет. У человека иммунитет бывает врожденным и приобретенным (адаптивным). Первый срабатывает на заранее заданный набор патогенов, чаще всего бактерий. Второму надо сначала показать, кого атаковать. Зато, пройдя обучение, его компоненты, лимфоциты, будут бить точнее врожденного. Поэтому во время болезни приобретенный иммунитет запускается не сразу — при условии, что раньше организм с такой инфекцией не сталкивался.

Но адаптивный иммунитет можно заранее подготовить ко встрече с тем или иным возбудителем болезни, продемонстрировав лимфоцитам «опознавательные знаки» патогена (их еще называют антигенами) — самые типичные его молекулы или их фрагменты. Демонстрацией занимаются дендритные клетки: они помещают на свою поверхность антигены и контактируют с лимфоцитами. Те образуют антитела — молекулы, точно распознающие антиген и сигнализирующие другим лимфоцитам, что пора начать атаку на его источник. Именно на этом основан принцип действия вакцин: они облегчают борьбу с реальными патогенами и часто помогают подавить инфекцию в зародыше.

Что такое мРНК

Чтобы считать информацию с гена (участка ДНК) и на ее основе создать белок, нужно вещество-посредник — матричная РНК (мРНК), или, как еще ее называют, информационная РНК (иРНК), а по-английски — messenger RNA (mRNA). Данные, записанные на мРНК, понимает рибосома — внутриклеточная машина для создания белков. Брать информацию напрямую с ДНК она не может.



ПРЕИМУЩЕСТВА МРНК-ВАКЦИН

В мРНК-вакцинах нет самого возбудителя заболевания, есть только его матричная РНК. Поэтому по-настоящему заболеть из-за введения мРНК-вакцины невозможно.

Теоретически можно подобрать и синтезировать мРНК для любых белков, способных вызывать болезни. И речь не обязательно об инфекциях: раковые клетки тоже несут на поверхности характерные только для них белки. Подобную тонкую настройку традиционных вакцин сложнее провести.

По сравнению с убитыми и ослабленными патогенами у мРНК-вакцин есть еще одно преимущество: их быстрее и безопаснее производить. Оно же работает, если сравнивать мРНК с белками. Белки, если они требуются в больших количествах, приходится синтезировать на рибосомах в клетках бактерий, дрожжей и других

организмов — «рабочих лошадей» биотехнологии. Потом нужные вещества приходится очищать от остатков создавших их клеток. Для создания мРНК ни рибосомы, ни тем более целые клетки не нужны, достаточно ее «кирпичиков», нуклеотидов, и ферментов, способных соединять эти нуклеотиды по шаблону.

Шаблоном выступает ДНК — молекула из двух цепей, составленных из нуклеотидов четырех видов, как слова из букв. Из участка ДНК можно получить информацию о составе мРНК, применив «правило чтения» нуклеотидов. Оно указывает, какая «буква» должна стоять в мРНК на месте каждого нуклеотида одной из цепей ДНК. В матричной РНК всего одна цепь нуклеотидов, а значит, она легче ДНК такой же длины — и за счет меньших массы и объема эффективнее доставляется в клетки.

Родные мРНК клетка может нейтрализовать за ненадобностью, используя еще один вид рибонуклеиновых кислот — интерферирующие. Они действуют избирательно: каждой мРНК мешает работать своя интерферирующая РНК. Матричные РНК в составе вакцин тоже теоретически можно выключить, когда это будет необходимо, специально подобранными интерферирующими РНК.

Еще одно отличие матричной РНК от ДНК — место действия. Первая выполняет свои функции в цитоплазме, а вторая — в ядре, структуре, отделенной от цитоплазмы дополнительной оболочкой. Соответственно, мРНК в составе вакцины не нужно доставлять в ядро: хватит и того, что она попадет в клетку. А чем меньше барьеров приходится проходить веществу, тем больше действующих его молекул останется доступным. Кроме того, компоненты мРНК-вакцин, в отличие от ДНК-вакцин, не могут встроиться в геном, а значит, не спровоцируют онкогенные мутации.

ДВА ОТВЕТА ИММУНИТЕТА НА МРНК

Вакцины с мРНК активируют и приобретенный, и врожденный иммунитет. Дендритная клетка может производить на базе информации о матричной РНК нужные белки и показывать их лимфоцитам. Это проявление иммунитета адаптивного. В то же время чужеродная мРНК выступает в роли красной тряпки для Toll-подобных рецепторов дендритных клеток, в которых находится.

Эти рецепторы — компоненты системы врожденного иммунитета, и их связывание с матричной РНК из вакцины активирует выработку интерферонов I типа. Эти белки, с одной стороны, мешают трансляции мРНК. Из-за этого дендритная клетка производит меньше белков-антигенов для показа лимфоцитам, и приобретенный иммунитет стимулируется не так сильно, как мог бы. С другой стороны, активация интерферонов усиливает ответ цитотоксических Т-лимфоцитов, убивающих раковые или инфицированные вирусами клетки, и направляет дендритные клетки в места скопления таких лимфоцитов.

ПОДВОДНЫЕ КАМНИ

То, что введение чужих матричных РНК в организм провоцирует выработку интерферонов, стало известно уже в 1963 году — спустя всего пару лет после открытия мРНК. Что мРНК достигает при этом клеток, входит в них и проявляет активность, показали в 1990 году. Тогда же предложили использовать мРНК в качестве вакцин. В 1993–1995-м выяснилось, что матричные РНК, кроме интерферонов, стимулируют и другие формы иммунитета. Почему же тогда мРНК-вакцины не начали производить еще в девяностые?

Причина в том, что использовать «голую» вирусную или бактериальную матричную РНК неэффективно. Матричные РНК в составе вакцины чужды организму, в который

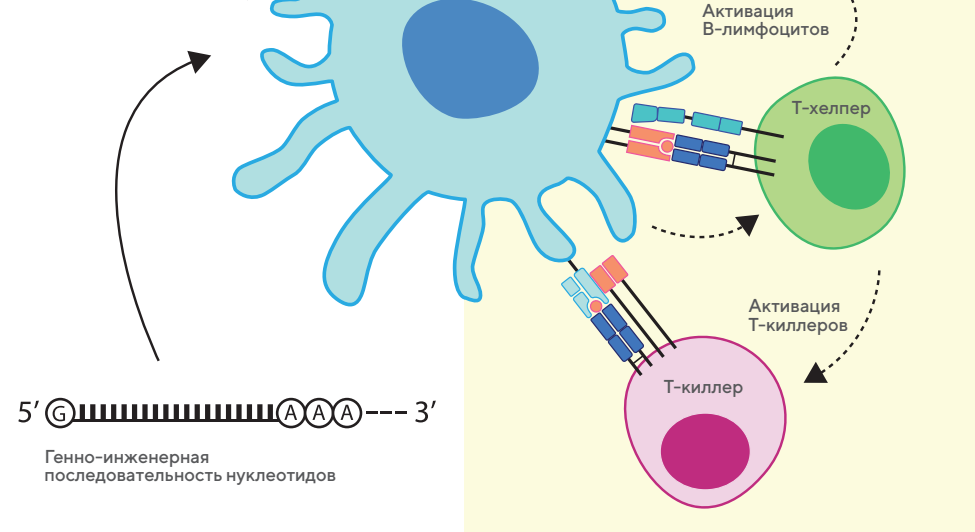
Поиск мишени

Очень часто патогены — вирусы, бактерии, раковые клетки — несут на поверхности молекулы белков, характерные только для них. Такие белки-антигены можно использовать как вакцины. Чтобы создать вакцину на основе белкового антигена, нужно сначала определить его состав. Затем требуется отыскать ген, кодирующий этот белок. После необходимо запустить работу гена в самом возбудителе либо безвредных бактериях, дрожжах и прочих организмах, используемых в биотехнологии. Следующий шаг — выделить белок из клеток, которые его произвели, и очистить от всех возможных примесей. Создать белок напрямую, без помощи рибосом, очень сложно, но можно пойти более коротким путем — научить организм вакцинируемого самому производить белок-антиген. Для этого требуется матричная РНК, кодирующая соответствующую белковую цепочку. Рибосомы в клетках того, кого мы собираемся вакцинировать, используют эту мРНК как источник информации и на ее основе создадут белки, характерные для патогена. На них организм сам натравит иммунную систему.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ мРНК-ВАКЦИН

Синтезированная мРНК захватывается дендритной клеткой, которая производит на ее основе антигены — участки отдельных молекул патогена. Они позволяют различным иммунным клеткам научиться распознавать патоген до его попадания в организм.

Матричная РНК состоит из основной (кодирующей белок) части, кэпа из 7-N-метилгуанозина (G) на 5'-конце, полиаденилового хвоста (он состоит из аденозинмонофосфатов, A)



Кстати

мРНК-вакцины

обычно хранят при низких температурах, от -20 до -80 °C. Некоторые липиды в составе оболочки тоже нуждаются в холоде.

мы собираемся их вводить. Это провоцирует иммунитет (чего отчасти мы и добиваемся), но ценой жизни самой мРНК. Пока вакцина не попала в нужные клетки, ее будут атаковать элементы иммунной системы в крови и в тканях. Следовательно, необходимы системы доставки, которые с минимальными потерями пронесут мРНК в точку назначения. Самая распространенная — липидные наночастицы.

Кроме того, можно, не влияя на способность кодировать целевые белки, видоизменить молекулы мРНК так, чтобы клеткам иммунной системы было сложнее их узнать. Еще вакцинную мРНК имеет смысл приблизить по составу к родным матричным РНК организма,

чтобы клеткам, в которые она попадет, было легче ее использовать. Подобные модификации изучали и тестировали с девяностых годов, и к 2005-му появились разработки, эффективные на практике.

Впрочем, даже модифицированная и защищенная липидной оболочкой матричная РНК живет недолго. Как и любая оригинальная мРНК в клетке, она необходима, чтобы дать информацию для синтеза белка, но производить его все время не нужно.

Сколько длится вызываемый мРНК-вакцинами иммунный ответ, пока не вполне понятно, но это потому, что первые мРНК-вакцины вышли в массовое производство только в прошлом году. По той же причине нет стопроцентно точного ответа на вопрос, как мРНК вызывают иммунный ответ, и известны не все нюансы его проявлений.

Еще один недостаток связан скорее с экономикой, чем с биологией. Если сравнивать мРНК- и ДНК-вакцины, первые несколько дороже производить. Проблема отчасти в новизне метода: пока лишь немногие компании способны самостоятельно вести все стадии производства мРНК-вакцин.

МОДИФИКАЦИИ мРНК ДЛЯ ВАКЦИН

Матричная РНК в клетках человека — это не просто голая последовательность нуклеотидов. Эта молекула несет множество модификаций, которые придают ей определенную форму и тем самым повышают эффективность взаимодействия мРНК с рибосомой, а следовательно, трансляции. Некоторые еще стабилизируют структуру молекулы, защищают ее от действия ферментов, разрушающих нуклеиновые кислоты.

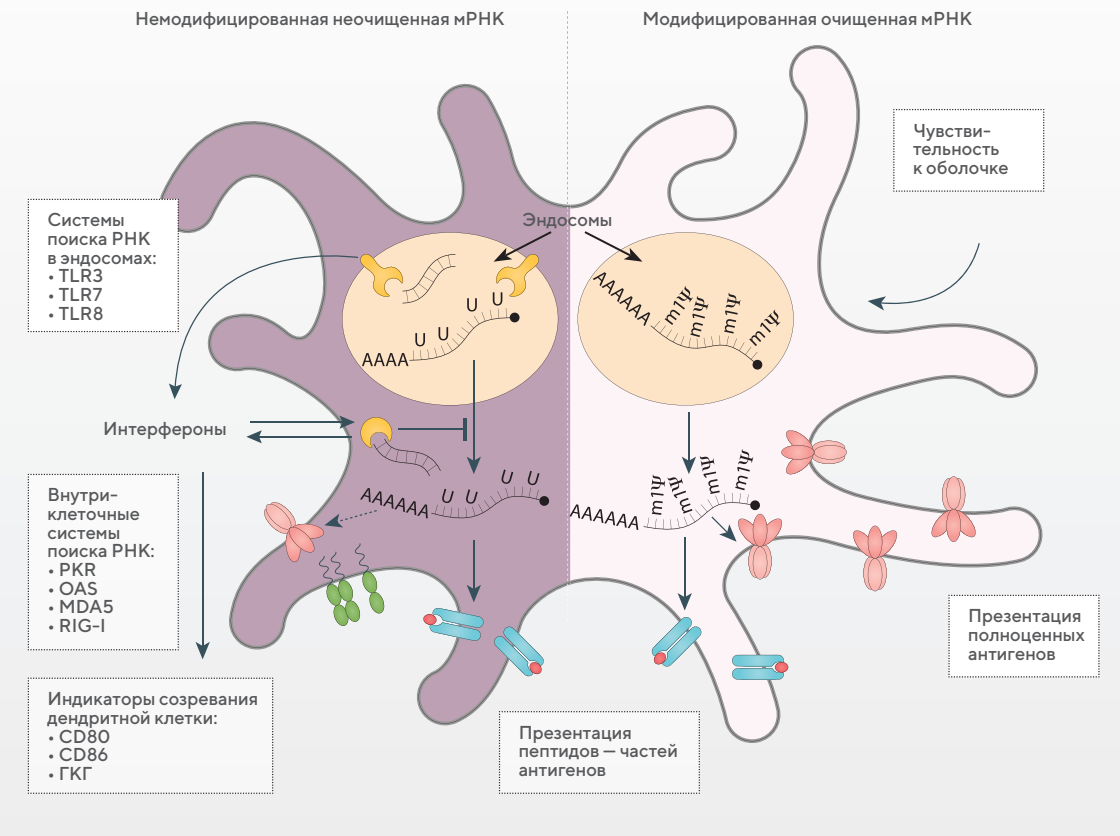
Типичные природные модификации мРНК эукариот — «шапочка» (кэп) из метилированных рибоз и гуанозинтрифосфатов на переднем конце мРНК (помогает связаться с рибосомой), полиадениловый хвост из нескольких десятков аденинов на противоположном конце (мешает действию разбирающих РНК ферментов)

Двойной эффект

Интерфероны помогают цитотоксическим Т-лимфоцитам внимательно посмотреть на антиген и среагировать соответственно ситуации. Однако в то же время они лишают их того, на что нужно смотреть, мешая производству антигена — трансляции соответствующей мРНК. Пока не удастся однозначно заявить, какой из этих двух эффектов больше влияет на эффективность мРНК-вакцины. Исследования на различных животных моделях рака и вирусных заболеваний дают разные результаты: в каких-то случаях эффективность мРНК-вакцин без активации интерферонов падает, в каких-то, наоборот, растет. Важно и время, в течение которого количество интерферонов остается повышенным. В случае вирусных заболеваний их постоянная повышенная готовность снижает, а не увеличивает эффективность ответа Т-лимфоцитов и противовирусных В-лимфоцитов.

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ мРНК-ВАКЦИН

Множество естественных внутриклеточных механизмов нацелено на обнаружение и разрушение чужеродных молекул РНК, так как они часто являются геномами вирусов. Слева показан вариант использования вакцины из ничем не защищенной молекулы. Справа — с защитой посредством видоизмененных нуклеотидов и оболочки из липидов. Задача препарата — стимулировать образование антигенов (красные) и избежать действия систем защиты от РНК (желтые).



и видоизмененные нуклеотиды между ними, в «теле» молекулы. У матричных РНК бактерий многих из этих модификаций нет.

В 2005 году Каталин Кариго, пионер исследований мРНК-вакцин, обнаружила, что Toll-подобные рецепторы в дендритных клетках млекопитающих практически не реагируют на введение мРНК других млекопитающих, но активируются, если в дендритные клетки попадают матричные

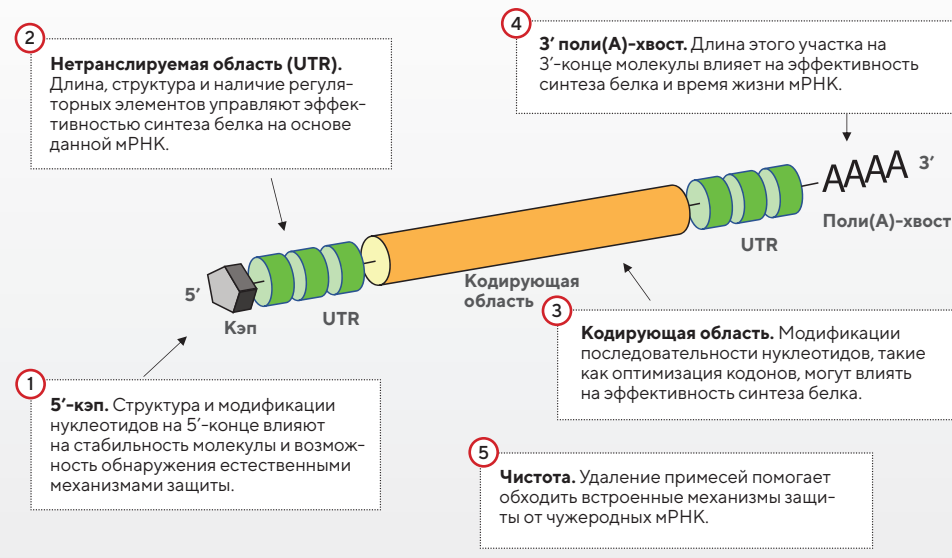
РНК бактерий или из поврежденных клеток млекопитающих, а также мРНК, синтезированные в пробирке. Кариго и коллеги выявили, какие модификации отличают мРНК здоровых клеток млекопитающих от остальных, и стали сходным образом менять строение матричных РНК в прототипах вакцин, чтобы повысить время их жизни внутри клеток и привлекательность таких мРНК для рибосом. Также Кариго, а затем и другие исследовательские коллективы определили, в какие нуклеотиды и целые участки мРНК нужно вносить изменения, чтобы повысить устойчивость молекулы мРНК.



↑ Хронология основных открытий и технологических разработок в области мРНК-лекарств. В оранжевых прямоугольниках показаны фундаментальные биологические открытия, касающиеся мРНК, а в белых — технологические нововведения, направленные на использование данных молекул в качестве лекарств.



ВОЗМОЖНЫЕ МОДИФИКАЦИИ МРНК ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАЧЕСТВЕ ВАКЦИНЫ



Основные модификации нуклеотидов мРНК-вакцин — это метилирование (добавление -CH₃ группы) азотистых оснований в их составе, замена одних нуклеотидов на другие, но так, чтобы мРНК продолжала кодировать тот же белок (синонимичная замена), изменение точки крепления азотистого основания урацила к рибозе (получается псевдоуридин). Их появление — естественный процесс: в мРНК здоровых клеток млекопитающих находят многочисленные модифицированные азотистые основания. Таким образом, модифицируя созданную в пробирке мРНК для вакцин, мы приближаем ее по составу к тем молекулам, которые можно встретить в реальных клетках.

Также молекуле матричной РНК можно поменять состав кэпа (это повышает вероятность связывания с рибосомой и ферментами, участвующими в трансляции) и полиаденилового хвоста (это делает молекулу менее заметной мишенью для разлагающих РНК ферментов) или даже внести в нее дополнительные участки для тех же целей. Все это увеличивает срок работы мРНК-вакцины и позволяет более эффективно использовать внутриклеточную машинерию для создания белка.

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО

Первое, что необходимо сделать при разработке любой вакцины, — определиться с мишенью для иммунной системы, антигеном. Вакцины на основе мРНК не исключение, хотя в них нет антигенов как таковых, а есть только шаблоны для их построения. Большинство антигенов — белки, а значит, их можно закодировать вакцинной мРНК. Кстати, не обязательно кодировать белок целиком: матричная РНК может содержать информацию только о самом узнаваемом фрагменте антигена, и этого уже будет достаточно.

Матричную РНК нельзя собрать из составляющих-нуклеотидов с нуля, нужен ДНК-шаблон. Подобрать его можно, если известна последовательность нуклеотидов мРНК. Подходящий фрагмент ДНК ищут в библиотеке клонов (кДНК) — наборе образцов генетического материала конкретного вида, разложенных по ДНК бактериальных клеток, удобных для разведения.

После клон нужно вставить в плазмиду — небольшую кольцевую молекулу ДНК, характерную для бактерий. Бактерии с плазмидами, содержащими искомый шаблон для построения мРНК для вакцины, размножаются, а вместе с ними множится и число копий шаблона. Когда количество бактерий с плазмидами достигает определенной величины, из них выделяют плазмиды. Оттуда вырезают фрагмент-шаблон для будущей мРНК, очищают его от остатков родной бактериальной ДНК и повторно многократно копируют с помощью полимеразной цепной реакции — комбинации работы ферментов ДНК-полимераз и изменений температуры. Некоторые компании предлагают готовые двуцепочечные ДНК-шаблоны.

Получив нужное количество копий ДНК-шаблона для мРНК, запускают считывание информации с него — транскрипцию. Процесс идет не в клетках, а в реакционных смесях *in vitro* — дословно «в пробирке». Собрать из нуклеотидов цепочку мРНК на основании информации с ДНК помогают ферменты РНК-полимеразы. Чаще всего используют РНК-полимеразу из фага (вируса, поражающего бактерии) T7, чуть реже — РНК-полимеразы фагов T3 и Sp6.

Если ДНК-шаблон несет информацию о строении кэпа мРНК, кэп появляется уже на этой стадии. В противном случае приходится добавлять его после. Это увеличивает число шагов производства мРНК, нужных реагентов и стадий очистки. То же касается и полиаденилового хвоста.

В ходе транскрипции *in vitro* получается не только желаемая мРНК. В реакционной смеси остаются не сцепленные друг с другом нуклеотиды, а также РНК-полимеразы и ДНК-шаблоны. В некотором проценте случаев вместо целых молекул образуются фрагменты мРНК. Нужно вещество выделяют из этой смеси осаждением и хроматографией — разделением молекул в пространстве по массе, заряду и прочим характеристикам. Чтобы убрать одиночные нуклеотиды, можно воспользоваться фосфатазами.

Следующая задача — модифицировать нуклеотиды мРНК так, чтобы молекула продолжала кодировать антиген, но при этом лучше скрывалась от иммунной системы будущего хозяина и эффективнее работала в его клетках — то есть чаще использовалась рибосомами. Модификации обдумывают заранее, еще на этапе выбора ДНК-шаблона.

Когда необходимые изменения будут внесены, наступает время упаковать мРНК в защитные капсулы — наночастицы из молекул липидов. В принципе, можно этого не делать, но тогда с высокой вероятностью снизится длительность действия вакцины.



Сейчас самый дорогой и сложный этап в производстве мРНК-вакцин — создание и очистка модифицированных нуклеозидов, таких как псевдоуридин. Отчасти высокая стоимость нуклеозидов для мРНК-вакцин вызвана тем, что при производстве традиционных вакцин они не нужны, применяют их главным образом в науке.

По сходной причине затормозить производство мРНК-вакцины может нехватка соответствующих плазмид. Эти кольцевые ДНК обычно используют в исследованиях, а в индустрии они редко применяются. Поэтому мощностей для массового производства плазмид может не хватить, если о них не позаботиться заранее.

Из-за нестабильности мРНК и некоторых липидов готовые вакцины приходится хранить при низкой температуре вплоть до их применения. Это налагает ограничения на их транспортировку.

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ

Место и способ введения мРНК-вакцины зависит от того, покрывают ли мРНК в ее составе липидной оболочкой или используют «голые» молекулы.

Липидные наночастицы защищают мРНК от ферментов, разрушающих нуклеиновые кислоты, и помогают перенести мРНК через мембрану внутрь клетки. Эти частицы обычно состоят из молекул липидов нескольких, чаще всего четырех типов. Их типичный диаметр — несколько десятков нанометров. Они способны сливаться с мембранами клеток, и чаще всего клетки подбирают их из окружающего пространства, погружая в мембранные пузырьки — эндосомы. Эндосомы погружаются в клетки и в какой-то момент высвобождают наночастицы вместе с мРНК. Меняя состав липидов в наночастицах, можно управлять тем, насколько легко они будут высвобождаться из эндосом.

Липидные наночастицы обычно вводят в кровеносные или лимфатические сосуды. По этим сосудам, как по магистральям, вакцина может распространиться по всему организму, что удобно в случае системных заболеваний. Чтобы доставить больше мРНК к клеткам конкретного типа, можно встроить в оболочку наночастиц антитела к молекулам, которые встречаются только в клетке-мишени.

Но, даже защищенные липидной оболочкой, мРНК все еще могут подвергаться атаке со стороны компонентов врожденного иммунитета — фагоцитов. Кроме того, размер наночастиц сильно влияет на скорость их перемещения по сосудам и последующее накопление в органах. В некоторых местах крупные наночастицы могут просто застрять.

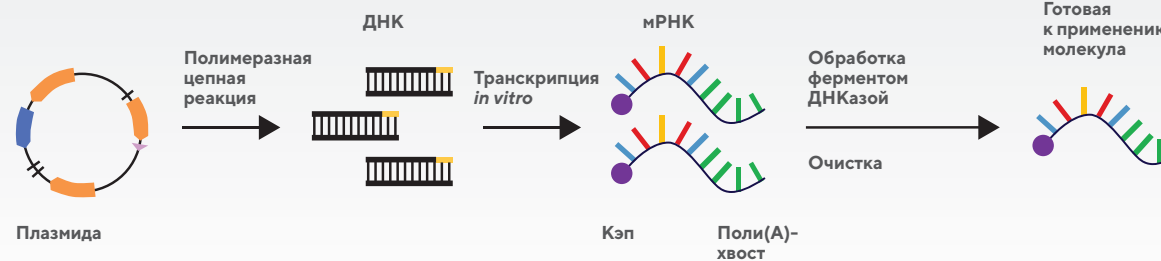
При использовании «голой» мРНК в качестве вакцины отпадает необходимость создавать липидные наночастицы и проходить проверки их безопасности и долгие процедуры их регистрации. Однако матричные РНК без защитных оболочек быстрее разрушаются иммунными клетками. Поэтому «голые» мРНК-вакцины вводят непосредственно в те части организма, где требуется их действие: в опухоли или под кожу в нужном месте. Еще вариант — инъекция в лимфатические узлы. Там скапливаются дендритные клетки, способные быстро поглотить матричную РНК из межклеточного пространства.

БУДУЩЕЕ

Судя по количеству публикаций в последние годы, мРНК-вакцины уже вот-вот должны были прорваться на рынок. Пандемия ускорила этот процесс, но не пропустила его с нуля.

Инфекции. Уже существуют прототипы мРНК-вакцин для профилактики едва ли не всех основных инфекций. Ведутся клинические испытания разработок против гриппа, респираторной синцитиальной инфекции (в том числе у детей), лихорадки Зика, бешенства, цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ.

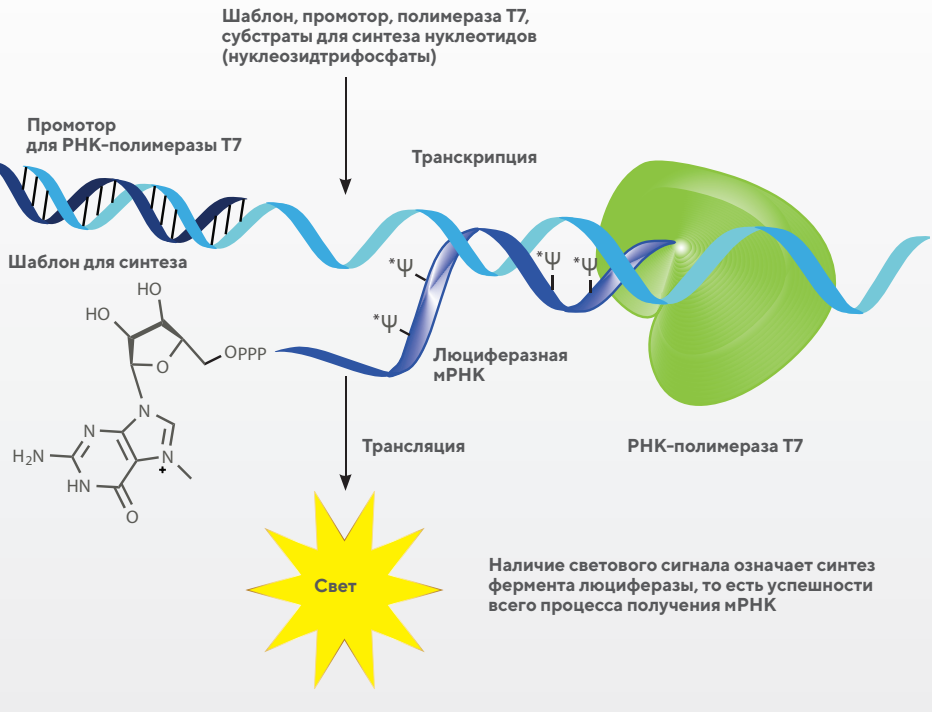
ПРОЦЕСС СИНТЕЗА МРНК ДЛЯ ВАКЦИН



Первопроходцы

В 2020 году из-за пандемии нового коронавируса первую мРНК-вакцину одобрили для широкого применения: других надежных средств остановить пандемию не существует. Первопроходцем стала совместная разработка немецкой биотехнологической компании BioNTech и американского фармацевтического гиганта Pfizer. Препарат под названием тозонамеран (торговая марка — Comirnaty) содержит матричную РНК, кодирующую спайковый белок с поверхности вируса COVID-19. Во время реальной инфекции человеческие лимфоциты в первую очередь формируют антитела именно к нему. Похожую вакцину предложили Национальный институт по изучению аллергических и инфекционных заболеваний США (NIAID), Управление перспективных биомедицинских исследований и разработок Министерства здравоохранения и социальных служб США (BARDA) и компания Moderna, тоже из США. мРНК в ее составе кодирует тот же белок, но липидные наночастицы имеют другой состав. Видимо, поэтому температура хранения вакцины от Moderna может быть выше: до -20 по Цельсию против -60...-80 у Pfizer, но официального объяснения различий компании не дают.

СИНТЕЗ мРНК ПРИ ПОМОЩИ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ T7

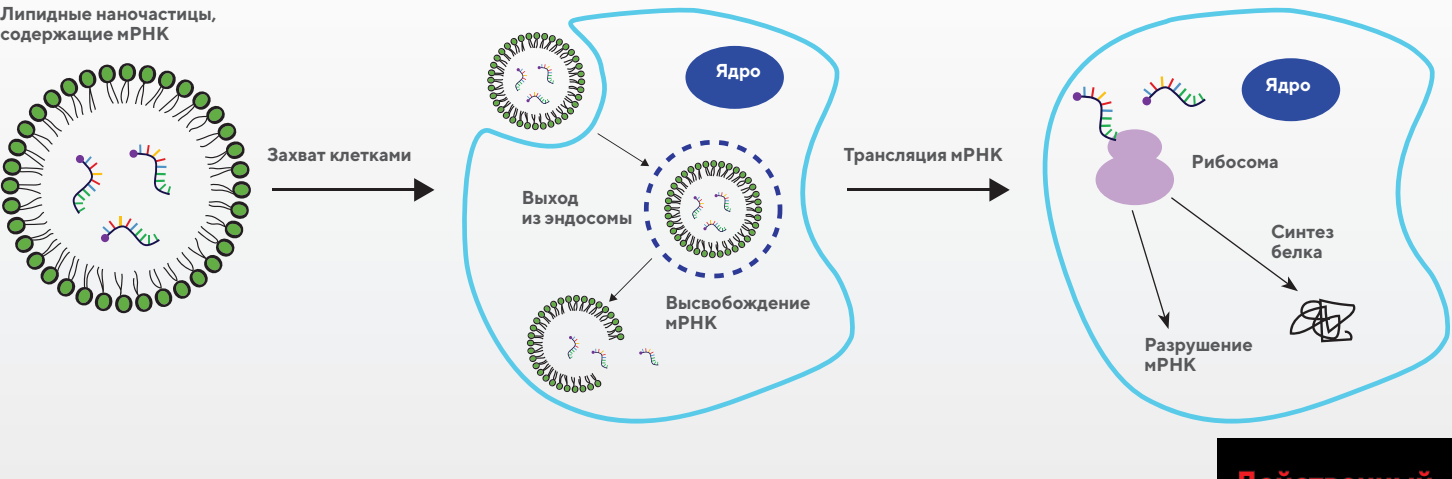


Аллергии. Еще одно возможное применение мРНК-вакцин — профилактика аллергий. При аллергиях один из типов Т-лимфоцитов, Т-хелперы 2, по каким-то причинам начинают считать антигенами-аллергенами вещества в составе безобидных для организма объектов: пыльцы, шерсти, разнообразной еды.

Как ни странно, организм получается приучить к присутствию аллергенов, некоторое время периодически вводя все большие их количества. Антигены стимулируют Т-лимфоциты другого типа (Т-хелперы 1), а те отрегулируют активность Т-хелперов 2. Это снизит содержание антител против конкретных аллергенов и избавит человека от насморка, затрудненного дыхания и других проявлений аллергии. Такой метод получил название АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

Опять же, вместо готовых антигенов можно вводить соответствующие мРНК, а они послужат инструкциями для создания «аллергических молекул» уже в клетках тела. Пока мРНК-вакцин против аллергий не существует, однако ДНК-вакцины уже активно исследуют в клинике.

ДОСТАВКА мРНК-ПРЕПАРАТА ДЛЯ СИНТЕЗА БЕЛКА ВНУТРИ КЛЕТОК



Рак. Перспективно использовать матричные РНК для создания персонализированных вакцин, подобранных под нужды конкретного пациента. Никакие другие платформы, кроме мРНК, не позволяют сделать этого.

Персонализация особенно нужна в случае рака: злокачественные опухоли весьма изменчивы. Изначально мРНК планировали использовать именно для борьбы с раком: выбирать те молекулы, которые кодируют специфичные для опухолевых клеток белки. Естественно, что до появления опухолей в организме невозможно сказать, какими они будут и какой набор веществ будут выделять. Поэтому речь идет скорее о лечении рака с помощью мРНК, а не о его профилактике. Как и в случае вакцин, молекулы терапевтических мРНК обычно упаковываются в липидные наночастицы, и в целом технология создания этих двух типов препаратов одна и та же.

Матричные РНК при борьбе с раком предлагают использовать после операций по удалению опухолей или вместе с иммунологическими препаратами (обычно их названия заканчиваются на «-аб», сокращение от английского antibody — антитело).

Сейчас на разных стадиях клинических исследований находятся мРНК-препараты от меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, почечно-клеточной карциномы, глиобластомы, острого миелоидного лейкоза, тройного негативного рака молочной железы и ряда других. Не все испытания завершились успешно: несколько мРНК-препаратов не оказали заметного влияния на выживаемость и ход лечения. Однако это не означает, что все остальные разработки не принесут пользы.

Наследственные заболевания. Препараты на основе мРНК также исследуют в качестве средства против генетических заболеваний. Если из-за «поломки» определенного гена клетке для нормальной работы не хватает конкретного белка, можно помочь ей создать нужное число его копий, прислав соответствующую мРНК.

В каком-то смысле производить терапевтические мРНК для редких наследственных болезней даже удобнее, чем мРНК-вакцины против широко распространенных инфекций. Поскольку численность пациентов в первом случае невелика, для производства плазмид и олигонуклеотидов, необходимых для синтеза мРНК, не требуется больших мощностей.

Особенно интенсивно разрабатывают мРНК-терапию поломок генов, кодирующих ферменты печени, главного переработчика и нейтрализатора чужеродных и ядовитых молекул в организме. Нередко единственный способ лечения в подобных случаях — пересадка печени, а все остальные методы (в основном это изменение диеты) лишь смягчают некоторые симптомы.

Уже ведутся клинические испытания матричных РНК для терапии дефицита орнитинтранскарбамилазы, вызывающего, кроме задержки развития, умственной отсталости, рвоты и раздражительности, отек мозга. На стадии доклинических испытаний — на животных — мРНК-препараты против синдрома Криглера — Найяра (кроме печени, поражает нервную систему), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (повышает риск развития кровотечений), болезни накопления гликогена типа Ia (клеткам постоянно не хватает глюкозы, а в печени возникают опухоли) и многих других заболеваний, связанных с печенью.

Это, конечно, не полный список потенциальных применений матричных РНК в лечении и профилактике заболеваний. Едва ли не на все нарушения работы отдельных клеток и целых органов, связанные с белками, в теории можно воздействовать с помощью мРНК. Тонкостей и подводных камней у подобных воздействий достаточно. Но верно и то, что мы еще знаем далеко не обо всех возможностях матричных РНК. Безусловно, потребуются время и средства, чтобы раскрыть все эти возможности, и нет гарантии, что каждую удастся применить на благо здравоохранения. Но попытаться, несомненно, стоит.

Побочные эффекты

Пока в массовое производство вышли только мРНК-вакцины от COVID-19, они служат основным источником информации о вероятных побочных эффектах. Пока эти эффекты такие же, как и для большинства других вакцин. Чаще всего это боль в месте введения, ломота в мышцах и суставах, головная боль, повышенная температура, усталость, краснота и припухание места введения. Они вполне могут быть вызваны иммунным ответом на чужие мРНК.

ЧИСТАЯ мРНК

- Внутрь опухоли**
 - Захват проникающими в опухоль дендритными клетками
 - Доставка мРНК, кодирующих молекулы иммуномодуляторов
- В лимфатические узлы**
 - Захват расположенными в лимфатических узлах дендритными клетками и макрофагами
 - Ультразвуковой контроль места укола
- Под кожу**
 - Попадание в кожные соматические и дендритные клетки
 - Местное воспаление и активация иммунных клеток

мРНК ВНУТРИ НАНОЧАСТИЦ

- Внутривенно**
 - Взаимодействие с компонентами крови
 - Параметры наночастиц влияют на время жизни и распространение по органам
 - Специфичность к органу или типу клеток
 - Системная иммунная активация
 - Риск осложнений из-за реакции на инфузию
- В лимфатические сосуды**
 - Пассивное перемещение препарата по лимфатической системе
 - Скорость распространения зависит от размера частиц и возможности движения во внеклеточной среде

↑ Способы введения препаратов на основе мРНК

Действенный инструмент

Матричные РНК — гибкий и многофункциональный биомедицинский инструмент. С его помощью можно создать персонализированные вакцины от рака, замедлить дефектные белки у пациентов с наследственными заболеваниями (и в целом внедрить в клетку практически любой белок), погасить распространение вирусных и бактериальных инфекций. Подобранные для каждого конкретного случая ферменты и модификации нуклеотидов позволяют сделать мРНК максимально подходящей для заданной цели, а производство этих молекул можно нарастить в достаточно короткие сроки. мРНК-технологии активно развиваются, и это делает матричные РНК перспективными на рынке персонализированной терапии и не только.



5G: ПОКА СОХРАНЯЕТСЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ



Генеральный директор АО «СТЗ» Сергей Денисов
о развитии сотовой связи 5G в России

В ПРОШЛОМ ВЕКЕ, на заре масштабного внедрения цифровых систем, сотовая связь воспринималась как портативный аналог традиционной стационарной телефонии. Однако вскоре стало ясно, что вербальная коммуникация лишь одна из множества функций, которая станет доступна человечеству в рамках развития новой технологии. В наши дни — предвестники эпохи интернета вещей и становления 5G — огромное значение молодой отрасли, кажется, уже никто не подвергает сомнению.

— Основные элементы оборудования для сетей 4G — антенны и радиомодули — в России по-настоящему не производятся. Операторы сотовой связи применяют импортное приемопередающее оборудование европейских или китайских производителей. Появляются примеры локализованных решений, но уровень локализации не позволяет назвать это оборудование российским. В части радиомодулей на рынке присутствуют три компании-вендора: Ericsson, Nokia и Huawei.

Оборудование энергообеспечения базовых станций сотовой связи производят некоторые российские компании. Сегодня АО «Саранский телевизионный завод» (АО «СТЗ») — один из крупнейших игроков на этом рынке, мы производим и поставляем клиентам это оборудование.

— Ericsson, Nokia и Huawei продают полностью готовый продукт, все звенья телекоммуникационной сети, и они не взаимозаменяемы? То есть нельзя купить одну часть у одной, а другую — у другой компании?

— Проблема не только в том, что оборудование разных вендоров зачастую несовместимо, а в том, что разные операторы сотовой связи по-разному строят свою техническую политику на рынке. Некоторые компании, например, делают ставку на аутсорсинг технических решений. В этом смысле решение всех вопросов, связанных с применением того или иного оборудования, они контрактуют как комплексную услугу одного вендора. С одной стороны, это дает некоторую экономию с точки зрения внутренних затрат, с другой стороны, это зависимость, приводящая к более длительной реакции на запросы рынка. В этом смысле лидер сотовой связи России, компания МТС, обладающая высоким уровнем компетенций и технической экспертизы, имеет возможность более динамично реагировать на запросы рынка, технические специалисты быстро формулируют необходимые изменения, которые должны быть реализованы в оборудовании. Соответственно мы, производители, стараемся быстро удовлетворить запрос. Таким

образом, компания получает техническое решение нового облика в гораздо более сжатые сроки и выигрывает по рынку.

— МТС в составе отраслевого консорциума предложила в рамках 5G перейти на открытый протокол оборудования OpenRAN, призванный гарантировать совместимость продукции разных поставщиков. Поддерживаете ли Вы такие инициативы?

— Это один из вариантов построения инфраструктуры. Я не готов безапелляционно ответить, но мы надеемся, что это действительно будет стимулом большей независимости операторов связи по отношению к производителям элементов их инфраструктуры, и я считаю, что плюсов в этом варианте достаточно много.

— Как происходит становление производства оборудования для технологии 5G?

— Пока это только начальные шаги, причем не только для АО «СТЗ», но и в целом для российских компаний. Собственного оборудования, обеспечивающего законченное техническое решение, в России пока нет. Есть несколько компаний, которые делают определенные шаги в этой области. Например, компания «Радио Гигабит» в кооперации со Сколково разрабатывает радиомодули для преобразования высокочастотного сигнала. Однако основного элемента для приема и передачи этого высокочастотного сигнала — излучателя, который будет работать на частотах 5G, — пока нет.

— Как сложилась такая ситуация?

— Это связано с тем, что долгое время не было ясности, на каких частотах будет работать 5G в России. Следовательно, была неопределенность, какое должно быть оборудование и какие у него должны быть характеристики.

Изначально обсуждалось несколько приемлемых частотных диапазонов. Часть этих диапазонов уже зарезервирована для работы государственных структур. Летом 2020 года компания МТС первой в России получила одобрение использования частот для сетей связи стандарта 5G в диапазоне 24,25–24,65 ГГц.

Применение частотного диапазона 24–25 ГГц и выше однозначно потребует установки существенно большего количества базовых станций с более частым территориальным расположением, что означает построение совершенно новой сети, никак не связанной с имеющимися сегодня.

Журнал Sistema Science решил разобраться, что представляют собой современные системы мобильной связи, каковы перспективы и сложности развития этого рынка в России. С такими вопросами мы обратились к Сергею Денисову, генеральному директору входящего в ГК «Элемент» Саранского телевизионного завода — одного из ведущих в стране производителей телекоммуникационной техники.

— Сергей Александрович, какое оборудование необходимо сегодня для создания сети сотовой связи?

— Прежде всего базовые станции, которые размещаются на территории в определенном порядке. Основными функциональными элементами базовых станций являются приемопередающие антенны и радиомодули. В обобщенном виде антенны обеспечивают необходимую степень покрытия и мощность, а радиомодули осуществляют аналого-цифровое и цифро-аналоговое преобразование передаваемого сигнала. В состав базовых станций входят системы энергообеспечения работы самой станции и в современных моделях системы обработки и хранения данных. Технологии 4G и 5G отличаются в использовании другой частоты электромагнитных волн, другой длины самих волн.

— Производится ли сегодня в России какое-нибудь оборудование для 4G? Насколько велика зависимость от импорта?

— **Что конкретно производится в АО «СТЗ» из имеющего отношение к сетям 4G?**

— Мы развиваем три больших отдельных направления в продуктовом портфеле телекоммуникационного оборудования. Первое — это приемопередающее оборудование, антенны базовых станций сотовой связи.

Второе — это климатические телекоммуникационные шкафы базовых станций сотовой связи со всей необходимой инфраструктурой и энергообеспечением. На рынке существует большая потребность в климатических шкафах для модернизации и строительства сетей сотовой связи во всех возможных климатических зонах и режимах эксплуатации. Наше оборудование соответствует всем техническим требованиям и успешно прошло все необходимые испытания.

Третье большое направление — это серверное оборудование для хранения и обработки данных. Мы хотим обеспечить полный цикл производства серверов у себя на заводе. Сегодня мы производим корпуса серверов наиболее востребованных форм-факторов, конвейерную сборку серверов, их тестирование и испытания. В ближайшее время мы должны завершить подготовку производства для поверхностного и штыревого монтажа серверных плат, готовимся к реализации проекта создания производственных мощностей по изготовлению крупногабаритных серверных печатных плат 5-7-го класса точности.

В результате все основные технологические переделы, необходимые для изготовления серверного оборудования, будут организованы на нашем предприятии: производство печатных плат, поверхностно-объемный монтаж электронных модулей, изготовление корпуса сервера, финальная сборка, тестирование, загрузка программного обеспечения, всевозможные испытания перед отправкой потребителю. С учетом применения отечественного процессора можно будет говорить о максимально возможном уровне локализации производства серверного оборудования. Именно такая цель ставится государством для российских производителей.

Не только телефон, утюг или холодильник будет передавать данные, а каждый станок, каждая коробка сырья или упаковка товара, каждое транспортное средство. Все, что связано с управлением технологическими процессами компаний, с государственным управлением — «умный» дом, «умный» город, «умная» страна, — становится объектом управления.

Операторы сотовой связи сейчас разрабатывают или устанавливают пилотные зоны по стандарту 5G-ready, то есть системные и транспортные модули, радиоблоки, а также кабели, связывающие компоненты станции в сети 5G-ready, готовы работать не только в стандарте 4G, но и в стандарте 5G на частотах, близких к стандарту 4G. Соответственно, если оператор захочет включить сеть 5G вместо 4G и государство даст соответствующее разрешение, то для запуска сети потребуется лишь обновление программного обеспечения и удаленная реконфигурация параметров. Дооснащение или замена устанавливаемого сейчас оборудования не потребуются.

— **Как обстоят дела с частотами в других странах? Там есть консенсус по поводу единого стандарта?**

— Единого диапазона частот нет. США уже эксплуатируют диапазоны 3,5-3,7 ГГц, выделены диапазоны 27-28 ГГц, 37-40 ГГц, 71-76 ГГц, 81-86 ГГц и 92-95 ГГц. Южная Корея эксплуатирует диапазоны 3,4-3,7 ГГц и 26,5-29,5 ГГц, Китай использует 3,4-3,6 ГГц, 26 ГГц и 40 ГГц, Япония согласовала диапазоны частот 3,6-4,2 ГГц и 4,4-4,9 ГГц.

— **Площадь покрытия у станций 5G такая же, как у 4G? Не надо дополнительные вышки ставить?**

— Существуют разные варианты, связанные с особенностями физики электромагнитных волн. Увеличение частоты и, соответственно, уменьшение длины волны связано с усложнением преодоления волной препятствий. Если электромагнитная волна на частоте стандарта GSM легко преодолевает большое количество стен, то на частотах более 6 ГГц преодоление зданий и сооружений происходит с заметным падением мощности. Самый ощутимый эффект от перехода на стандарт 5G получается на открытом пространстве — в таком случае скорость передачи данных возрастает многократно.

— **Как АО «СТЗ» готовится к переходу на технологию 5G?**

— Пока сохраняется неопределенность относительно частот для 5G, мы провели

разработку, изготовление опытной партии и проверку в независимых лабораториях собственного оборудования для работы в четырех основных частотных диапазонах. Низкочастотные антенны работают в диапазоне 690-960 МГц, среднечастотные антенны — в диапазонах 1700 МГц и 2100 МГц, высокочастотные антенны — в диапазоне 2600 МГц.

На разработанном нами приемопередающем оборудовании используется собственная конструкция излучателей, российские материалы и производство излучателей, самих антенн и радиопрозрачных укрытий. Уровень локализации производства наших антенн составляет 90-95 %.

— **Можно их назвать импортонезависимыми?**

— Сейчас только один элемент наших антенн является импортным — шаговый двигатель. За последнее время в России было несколько громких примеров, когда в отношении отечественных производителей останавливались поставки материалов и комплектующих из-за рубежа, поэтому мы целенаправленно ведем работу по увеличению уровня локализации своей продукции.

Постановление Правительства № 719 «О подтверждении производства промышленной продукции на территории Российской Федерации» определяет механизм получения статуса продукции российского происхождения с высокой долей отечественных материалов и работ. Мы рассчитываем, что в области высокотехнологичной продукции в ближайшее время появится большое количество нового отечественного оборудования, которое будет не только альтернативой импорту на российском рынке, но и станет достойным конкурентоспособным продуктом на внешних рынках.

— **Когда может быть налажено производство оборудования для 5G?**

— Есть два сценария появления такого оборудования. Первый — это собственная разработка составных частей оборудования для сетей 5G, второй — локализация импортных технических решений. Мы дви-

жемся по обоим направлениям. До тех пор пока у нас не появится собственного оборудования, мы будем реализовывать проекты сотрудничества с иностранными партнерами. Я думаю, что первые результаты мы получим в начале 2022 года.

— **Локализация подразумевает, что Вам будут передаваться технологии?**

— Мы уже говорили о политике государства в области импортозамещения и о том, что государство нацеливает российские компании на высокую долю отечественных работ в конечном продукте. То самое Постановление № 719 как раз устанавливает определенные критерии признания оборудования российским.

До недавнего времени была распространена практика получения российскими компаниями из-за рубежа оборудования практически в готовом виде. Необходимо было только лишь открыть упаковку, что-то с чем-то соединить отверточной сборкой и наклеить свой товарный знак. Подобная практика не соответствует требованиям принятой в России нормативной базы в области импортозамещения, и признать такое оборудование российским невозможно.

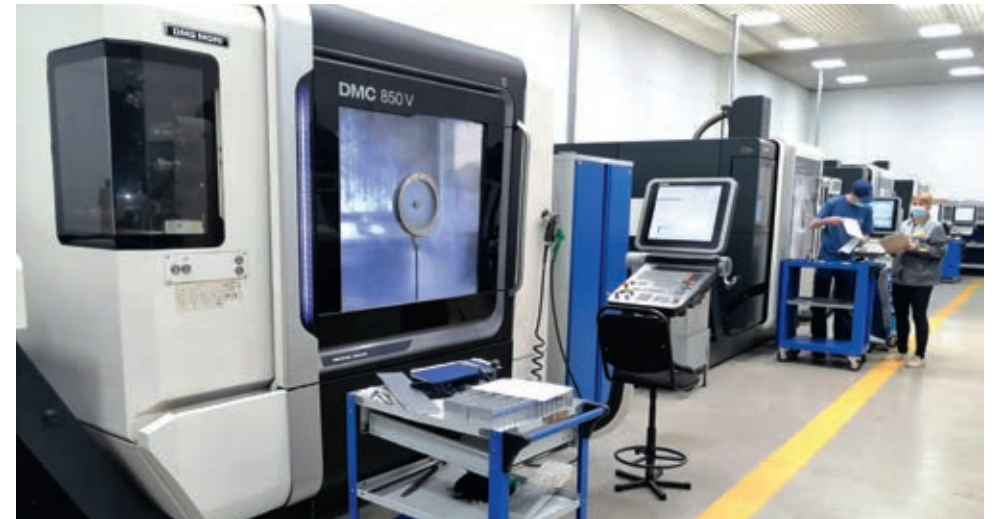
Мы строим свою работу на глубокой локализации и сразу обсуждаем это с иностранными партнерами. Берем вместе спецификацию на оборудование и ведомость комплектующих изделий, проектируем на них имеющиеся производственные и технологические возможности, говорим, что какие-то позиции мы можем сделать сами уже сейчас, какие-то позиции будем готовы сделать через определенное время. Кто-то из партнеров соглашается сразу, кому-то требуется время для принятия соответствующего решения.

— **Какие, на Ваш взгляд, будут ключевые первые области развития в 5G?**

— На первое место я бы поставил корпоративный сегмент. Высокоскоростная передача данных необходима для реализации проектов цифровизации различных процессов, перехода на «умное» производство и внедрения искусственного интеллекта. 5G открывает такие перспективы для экономики, о которых еще несколько лет назад даже не думали.

На втором месте по мультиплицирующему эффекту стоит сегмент государственного управления — это возможность подключения неограниченного количества источников и получателей информации, что позволяет принимать необходимые решения на всех уровнях государственного управления фактически онлайн.

Переход на 5G позволяет даже некратно, а на порядки увеличить количество подключенных к сети источников и потребителей информации. Известна аксиома,



↑ Автоматизированный вертикальный фрезерный станок DMG MORI DMC 850 V в цеху Саранского телевизионного завода. Применяется для изготовления металлических деталей, таких как компоненты климатических шкафов.

что если хочешь управлять каким-либо объектом, то нужно научиться измерять его состояние во времени и пространстве. Соответственно, как только появится возможность получить информацию от объекта и перевести ее в оцифрованное состояние, возникнет возможность управлять этим объектом.

Также следует упомянуть потребность в технологиях 5G в области автономного транспорта, медицинской диагностики, развлекательной и образовательной сред, а также логистики.

— **Ожидаете ли Вы, что Ваша продукция будет конкурентоспособна на мировом рынке?**

— У этого вопроса два аспекта. Во-первых, есть предубеждение, что в России не может быть эффективного производства. Это на самом деле миф. В нашей стране много примеров, когда зарубежные компании создают высокотехнологичное производство, а созданное на нем оборудование под зарубежным брендом экспортируют в другие страны. Мы обсуждаем возможность организации такого производства у себя на площадке.

Второй аспект касается конкурентоспособности не производственных процессов, а самого продукта с точки зрения его конструктива. Я считаю, что русская конструкторская школа способна на многое. Она способна создавать технически сложные продукты, и этому тоже есть масса примеров.

Поэтому у меня есть четкая уверенность, что мы сможем не только разработать необходимый рынку продукт, но и эффективно его произвести. Планы выхода на внешние рынки у нас, безусловно, есть. Уже сейчас мы готовимся представить свою продукцию в ближнем зарубежье.

— **Есть ли в России полноценная программа развития 5G, принятая на государственном уровне?**

— Государство на уровне высших должностных лиц, федеральные органы исполнительной власти, Министерство промышленности и торговли РФ, Министерство цифрового развития РФ уделяют большое внимание всему комплексу вопросов развития 5G. Это касается принятия решения по частотным диапазонам сети, разработке необходимого оборудования для построения сети, созданию условий для организации производства отечественного оборудования. Реализуемые сегодня национальные проекты, одним из которых является «Цифровая экономика», основаны на использовании технологии высокоскоростной передачи данных.

— **Вы сотрудничаете с другими отечественными производителями?**

— Да, конечно. Серверы хранения данных, которые мы производим, — это результат широкой кооперации разных компаний. Мы уверены, что отечественное оборудование будет увеличиваться и в доле на рынке, и в абсолютном объеме. В этом смысле 5G — крайне важное для нас направление, потому что здесь будет очень большая потребность в новом серверном оборудовании.

В качестве примера: можно сравнить сегодняшнюю ситуацию с историей компании Huawei, которую никто не знал 15-20 лет назад. Но целенаправленная политика поддержки китайских производителей со стороны государства, в первую очередь в части создания спроса на их продукцию, привела к бурному развитию компании, которая сегодня является одним из лидеров на мировом рынке телекоммуникационного оборудования. □

ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ГРАФЕНЕ

ЛУЧШИЙ
ЛУБРИКАНТ,
ИДЕАЛЬНЫЙ
ФИЛЬТР ДЛЯ ВОДЫ
И В 5 РАЗ ПРОЧНЕЕ
СТАЛИ



▶ Станислав
ЕВЛАШИН,
сотрудник
Сколковского
института науки
и технологий



ИССЛЕДОВАНИЕМ ГРАФЕНА

Станислав Евлашин занимается не первый год. С его участием был обнаружен ряд уникальных свойств углеродных материалов, таких как рекордные значения оптического поглощения в видимом и ближнем ИК-диапазоне, особые электрохимические характеристики, высокие пределы детектирования биологических веществ.

Станислав Евлашин более 10 лет работал в МГУ им. М.В. Ломоносова, а с 2017 года является ведущим научным сотрудником Сколковского института науки и технологий. В этой статье ученый поделился своим опытом изучения графена и рассказал, как его применение может изменить нашу жизнь к лучшему.

ПЕРВЫЕ ШАГИ

Двумерная модификация углерода толщиной в один атом, получившая название «графен», была открыта в 2004 году двумя учеными с российскими корнями — Андреем Геймом и Константином Новоселовым, работавшими в Манчестере. В научных публикациях упоминается, что похожие двумерные материалы на основе углерода получали до этого, однако никто не задумывался об их уникальных характеристиках. Так, в статье Science, опубликованной командой Джонатана Колемана, говорится, что похожие слоистые материалы были получены еще в 1824 году. Один из активно используемых сегодня методов был впервые продемонстрирован Уильямом Хаммерсом в 1958-м. С его помощью получают раствор оксида графена, который отличается наличием присоединенных групп из кислорода и водорода.

Однако в статье Гейма и Новоселова от 2004 года была не только продемонстрирована возможность получения слоистых материалов малой толщины, но и введено само понятие двумерного материала. Также в результате своих исследований ученым удалось показать стабильность (отсутствие тенденции к переходу в трехмерную структуру) и продемонстрировать уникальные электрические характеристики графена.

ОДНО ВЕЩЕСТВО — ДЕСЯТКИ ПРОДУКТОВ

Активный этап изучения свойств графена и других двумерных материалов после его открытия в 2004 году насчитывает 17 лет. Многие свойства графена были изучены уже к 2010 году. Несмотря на это, новые свойства материала продолжают находить до сих пор. Например, в последние несколько лет учеными было обнаружено, что при смещении двух листов графена на определенный угол формируется осо-

бая кристаллическая решетка (муаровый узор), в которой наблюдается сверхпроводимость. Также поворот и растяжение графена позволяют получать запрещенную зону — диапазон энергий электронов в кристалле, которые они иметь не могут. Бездефектный графен обладает запрещенной зоной нулевой величины, из-за чего ведет себя не как полупроводник. Изменение этого свойства позволяет реализовывать элементы микроэлектроники на его основе.

Помимо этого, были подтверждены фундаментальные эффекты, которые до этого использовались для теоретического описания. Так, экспериментально было показано, что при движении электронов наблюдается их вязкое течение, как и у жидкости, что позволяет применять хорошо изученные законы гидродинамики для анализа свойств графена. Появление вязкости приводит к изменению электрических характеристик, что в дальнейшем может лечь в основу реализации новых электронных устройств.

Учеными были продемонстрированы также газовые сенсоры, регистрирующие единичные молекулы газа. При адсорбции молекул газа на поверхности графена происходит изменение вольт-амперных характеристик. За счет толщины поверхности даже попадание единичных молекул приводит к значительному изменению электронного состояния системы.

В одной из первых работ нобелевские лауреаты показали хорошую чувствительность такого сенсора к газам: NO_2 , H_2O , CO и NH_3 . На базе композитных материалов

на основе графена были продемонстрированы газовые сенсоры, которые способны детектировать ацетон, толуол, этанол, SO_2 , H_2S и др.

СВЕРХМАЛОЕ ТЕПЛО

На сегодняшний день наилучшим поглощающим материалом является массив углеродных нанотрубок. Их поглощение в широком диапазоне длин волн существенно превышает 99 %, но толщина такого покрытия составляет микроны. В то же время атомарно тонкий слой графена поглощает 2,3 % падающего на него излучения в видимом диапазоне длин волн.

С учетом этих свойств были реализованы высокочувствительные датчики-болометры, способные регистрировать сверхмалые тепловые изменения в системе. По уровню шумов и скорости работы они в несколько раз превосходят аналогичные коммерческие приборы на основе кремния.

Существует и ряд других работ, которые демонстрируют применение графена и комбинации графен/полупроводники для получения рекордных значений чувствительности и коэффициентов термического сопротивления. Перспективным направлением является создание светочувствительных однофотонных детекторов для квантовой передачи информации. Уже существуют примеры создания детекторов с использованием графена. Помимо этого, был продемонстрирован датчик Холла, который показал чувствительность к магнитному полю в 10 раз выше, чем стандартный датчик Холла на основе кремния, а также рекордное значение чувствительности.

В 5 РАЗ ПРОЧНЕЕ СТАЛИ

Графен также обладает хорошей механической прочностью. Предел прочности графена на разрыв составляет 130 ГПа, значение модуля Юнга приближается к 1 ТПа, что в 5 раз превышает показатель для стали. С использованием графена продемонстрированы композиты, в основе которых используется углеволокно. В 2020 году



Мировым лидером в области изучения свойств графена является Европа. В Европе существует большая европейская программа Graphene Flagship с общим бюджетом 1 млрд евро. Результатом реализации данного проекта стало появление более 90 продуктов. В Манчестере есть специализированный институт графена, в котором целенаправленно занимаются исследованиями в данной области. Как раз на базе Манчестерского института Гейм и Новоселов проводили исследования графена, за которые получили Нобелевскую премию в 2010 году. При этом существуют и другие сильные группы исследователей в США и Азии.

ОКОЛО **\$250** — СТОИМОСТЬ ОБРАЗЦА РАЗМЕРОМ 10 НА 10 СМ, ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ДОСТАТОЧНО ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ДЛЯ МАССОВОГО СЕГМЕНТА, НО ПРИЕМЛЕМЫМ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ УНИКАЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ.

была опубликована работа, описывающая улучшение качества и прочностные характеристики полимера за счет добавления оксида графена во время получения волокна. Прочность и легкость данных композитов могут найти применение в аэрокосмической отрасли. Также графен позволяет решить задачу получения полимеров с улучшенной теплопроводностью для применения в электронике.

Многослойный графен является хорошим лубрикантом и может использоваться в качестве сухой смазки. Считается, что такой материал обладает нулевым коэффициентом трения. Такие характеристики достигаются за счет слабой связи между различными слоями в графите, в то время как вдоль одного слоя характеристики являются непревзойденными. Ученые из Кембриджа продемонстрировали возможность использования графена при производстве жестких дисков, что позволило кратно уменьшить степень износа и механического воздействия на магнитные головки диска.

ВЫХОД В МАССЫ

Существует значительный потенциал использования графена в массовом сегменте: развивается производство различных добавок в цемент, краски, композитные материалы, чернила. Добавление оксида графена в цемент приводит к улучшению механических свойств раствора и уменьшению проницаемости влаги, что, в свою очередь, повышает качество цемента. Оксид графена добавляется в лаки и краски в целях уменьшения коррозии покрытия. Также при добавлении графена краска становится проводящей и при подключении небольшого источника тока слой может нагреваться, что может найти применение в качестве метода борьбы с обледенением крыш и стоков.

Кристаллическая решетка двумерных материалов позволяет применять данный материал в качестве мембран для электрохимических источников тока. В работе нобелевских лауреатов было показано, что тонкие мембраны могут работать в качестве протонных мембран.

СОВЕРШЕННЫЙ ФИЛЬТР

Материал на основе оксида графена может использоваться и в качестве фильтра для глубокой очистки воды. Было показано, что мембраны на основе оксида графена могут обладать селективностью свойств и обладать регулируемой проницаемостью для воды и одновалентных ионов.

С учетом развития возобновляемых источников энергии и актуальности вопросов хранения энергии большой потенциал применения графена связан с различными энергетическими источниками — батареей и суперконденсаторами. Существующие технологии производства литий-ионных батарей, разработка которых также была удостоена Нобелевской премии, часто основаны на создании электродов в «химическом стакане».

Для получения катодов и анодов используется литий и графен или графит в связке со связующим. Материал наносится на поверхность подложки, после чего в связке с электролитом собирается литий-ионная батарея. Однако со временем электроды, за счет того что происходит интеркаляция и деинтеркаляция лития, начинают набухать, что приводит в итоге к росту дендритов (кристаллических образований). Такие дендриты со временем замыкают цепь и выводят источник из работы. В Li-S источниках тока графен может выступать как экран, который предотвращает выход серы с электрода в электролит. За счет ин-

капсулирования серы с помощью графена материал катода расширяется (при интеркаляции лития) и сужается (при деинтеркаляции), но не происходит его разрушения.

Крупные технологические компании ведут активные разработки в области применения графена. Например, Xiaomi объявила, что в модели телефона Mi 10 установлены литий-ионные батареи с использованием графена, что повышает электропроводимость аккумуляторов. Использование графена позволяет сохранить производительность аккумулятора на уровне 90 % после 800 циклов разрядки и зарядки. Производители телефонов активно испытывают графен и для технологии touch-screen. Samsung, например, зарегистрировал уже более 40 патентов в этой области.

ГРАФЕН КАК ЛЕКАРСТВО?

Отдельным вопросом является использование графена в медицине. Было продемонстрировано, что использование материалов с графеном приводит к лучшей адгезии клеток, что, в свою очередь, приводит к активному делению и росту. Ряд ученых продемонстрировали возможность использования полимер-графеновых каркасов для клеток (скафолдов) для сращения нервных тканей. Также на основе графена изготавливают датчики для определения раковых клеток. Однако полученные результаты исследований не являются однозначными, и данная область требует дальнейшего изучения.

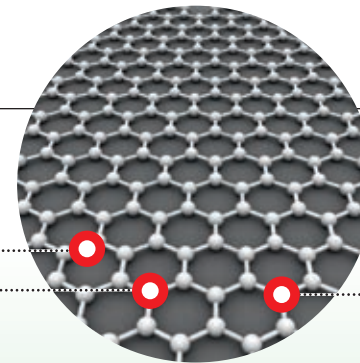
Потенциально, графен может заменить другие вещества в ряде существующих технологий, но с определенными оговорками. Например, в области микроэлектроники массовое замещение кремния однослойным графеном в ближайшей перспективе маловероятно в силу отсутствия у графена запрещенной зоны. Создание электроники на основе графена возможно, но это требует модификации поверхности графена с целью создания запрещенной зоны. Дополнительным ограничением является технологический режим получения графена, а именно использование высоких температур.



Существует ряд других методов получения графена, включая более экзотические. В статье в журнале Nature описывается метод синтеза графена из любого насыщенного углеродного вещества за счет пропуска импульса тока. Например, в Австралии учеными был получен графен из пчелиного меда. Активно развивается подход получения графена из вторсырья полимеров и другого органического сырья. При этом важно отметить, что к каждому веществу необходимо подбирать свой технологический процесс и в конечном счете данные методы могут быть экономически неоправданны.

ПОЛУЧЕНИЕ ГРАФЕНА

Существует несколько основных методов получения графена. Их условно можно разбить на следующие классы:



1 ПЛАЗМОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
В данном методе углеродосодержащий газ (метан, ацетилен, иногда используют смеси с инертными газами и водородом) под воздействием высокой температуры распадается на радикалы, которые попадают на подложку, сделанную из меди или никеля. В результате диффузии по поверхности и выстраивания атомов в углеродную решетку формируется слой графена. Метод плазмохимического синтеза позволяет получить наиболее качественный продукт, который используется при производстве чувствительных сенсоров и датчиков. Уже были продемонстрированы технологии, которые позволяют получать листы графена длиной сотни метров. В 2012 году была опубликована работа, описывающая получение слоя графена длиной 100 метров и шириной 23 см. Однако при таком методе получения в материале присутствуют дефекты, которые несколько ограничивают его применение.

- **Стоимость: Высокая.**
Цена пластины 10x10 см \$250
- **Масштабируемость: Ограниченная.**
Ограничения по размерам поверхности листа
- **Чистота / качество: Максимальное.**
Практически «идеальный» слой

2 МЕХАНИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
В данном методе слои графита за счет механического сдвига разделяются на монослои, что приводит к получению единичных листов. Для механического отделения можно использовать различные приборы. Например, группа Джонатана Колемана из Дублина продемонстрировала возможность использования обычного кухонного миксера для получения суспензии, состоящей из слоев графена. Графен, полученный механическим отделением, подходит для массового производства, например создания композитных материалов и различных добавок.

- **Стоимость: Низкая.**
- **Масштабируемость: Неограниченная.**
- **Чистота / качество: Минимальное.**
Неоднородная структура графеновых листов, многослойность

3 ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД
Он позволяет получать оксид графена за счет интеркаляции ионов кислоты между слоями графита с последующим окислением. Дальнейшее воздействие (термическое, световое, химическое) на раствор или пленку из оксида графена приводит к восстановлению оксида графена. При таком восстановлении с поверхности оксида графена уходят карбоксильные и карбонильные группы. Такой материал принято называть восстановленным оксидом графена. Массовость применения химического метода достигается за счет низкой себестоимости. Такой метод производства позволяет получать тонны продукта за короткий промежуток времени. При этом используются достаточно дешевые химические реактивы, которые не вносят большой вклад в стоимость конечного продукта. Необходимо отметить, что стоимость углерода, из которого получают графен, составляет около \$1 за килограмм.

- **Стоимость: Низкая.**
Цена углерода \$1 за кг + химические реактивы
- **Масштабируемость: Неограниченная.**
- **Чистота / качество: Среднее.**
Продукт является оксидом

БУДУЩЕЕ ГРАФЕНА

На сегодняшний день достаточно тяжело выделить тот или иной двумерный материал и технологию его производства, которая найдет широкое применение в массовом сегменте. Безусловно, уникальные характеристики серии двумерных материалов приведут к большому количеству устройств на их основе. Но, к сожалению, с момента открытия материала до разработки технологии проходит достаточно большое количество времени.

Для производства электронных устройств на базе графена будет использоваться плазмохимический синтез, который позволяет получать атомарно тонкие материалы с высоким кристаллическим совершенством. В конечном итоге существующая кремниевая технология будет совмещена с технологией синтеза высококачественного графена, что, как было показано выше, приведет к получению устройств с более высокими характеристиками.

В настоящий момент большинство устройств было продемонстрировано

в лабораторных условиях. Для производства различных композитных материалов (например, красок, чернил, бетона) в будущем будет использоваться химический метод синтеза, который позволяет получать большее количество оксида графена и различных его производных, свойства которых можно модифицировать за счет присоединения дополнительных групп атомов.

АНАЛОГИЧНЫЕ ДВУМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

В последние годы количество публикаций в научных журналах и зарегистрированных патентов вышло на плато после взрывного роста в 2010 году, когда была вручена Нобелевская премия за изучение свойств графена. Стабилизация интереса к этой области отчасти связана с переключением многих ученых на другие двумерные материалы. Например, халькогениды, максены, силицины, фосфорены. Эти материалы показывают не менее удивительные свойства.

Например, дисульфид молибдена демонстрирует интересные оптические характеристики: в зависимости от количества слоев у него меняется ширина запрещенной зоны. Такой материал можно использовать в электрохимических источниках тока. Также с использованием дисульфида молибдена был сделан транзистор с уникальными характеристиками.

С использованием дисульфида вольфрама сделали однофотонный эмиттер — источник отдельных квантов света. Подобные устройства используются в физических экспериментах и в больших количествах потребуются при развитии квантовых систем связи. Максены — двумерные карбиды и нитриды переходных металлов — являются материалом для использования в электрохимических источниках тока. Что интересно, такой тип материалов был также открыт выходцем из СССР. Таким образом, каждый из двумерных материалов демонстрирует уникальные «трехмерные» свойства, что позволяет реализовывать на их основе приборы с непревзойденными характеристиками. □

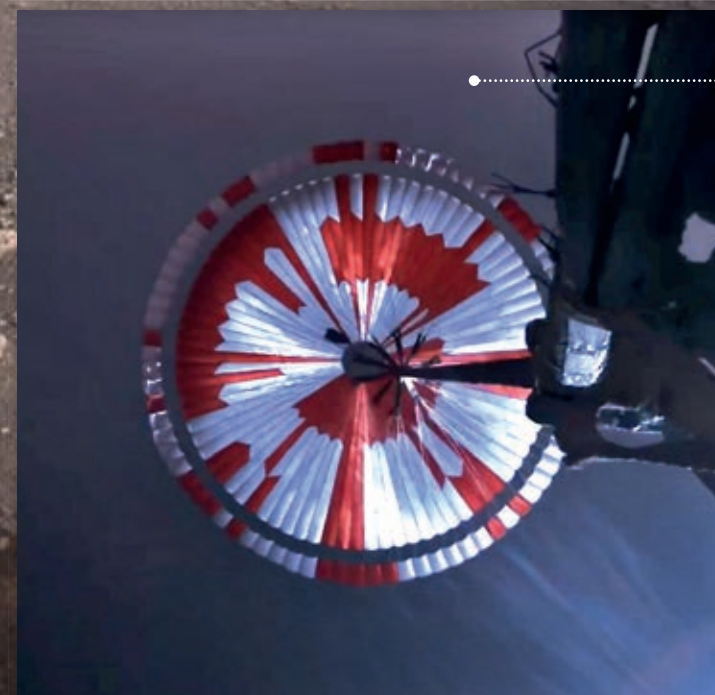
МАРСОХОД PERSEVERANCE

ПОЛГОДА НА КРАСНОЙ ПЛАНЕТЕ

19 ФЕВРАЛЯ 2021 ГОДА созданный NASA зонд Perseverance совершил посадку на поверхность Марса. Он похож на своего предшественника Curiosity, который исследует планету уже восемь лет, но оснащен дополнительной научной аппаратурой. В частности, у Perseverance есть георадар, способный исследовать грунт в поисках пустот и льда на небольшой глубине. Однако главным новшеством является автономный вертолет Ingenuity — первый летательный аппарат в истории межпланетных исследований. Этот небольшой дрон оснащен камерой, системой навигации и небольшой батареей для проведения коротких разведывательных полетов.

В то время как главные задачи Curiosity относились к геологическому изучению Марса и поискам следов воды на его поверхности, миссия Perseverance ближе к области астробиологии. Так, новый зонд запрограммирован на мониторинг признаков примитивной жизни, предположительно существовавшей на Красной планете ранее. Другая важная цель — отработка технологии выделения кислорода из марсианской атмосферы, что в будущем обязательно пригодится людям. Также новый аппарат должен взять пробы грунта для первой попытки доставить образцы вещества с поверхности Марса на Землю. Эту часть миссии по плану должен завершить другой аппарат через 11 лет.

ФОТО: NASA



Необычная раскраска парашюта Perseverance оказалась не работой дизайнера, а закодированным посланием. Энтузиасты смогли в течение недели его расшифровать: там говорится Dare mighty things («Осмелитесь на великие дела»), а также указываются географические координаты Лаборатории реактивного движения NASA — 34°11'58" с. ш. 118°10'31" з. д.



CRISPR В МЕДИЦИНЕ

НОВАЯ БОЕГОЛОВКА НА СТАРОЙ РАКЕТЕ



**Молекулярный
биолог
Денис Ребриков**
*о генных поломках
и здоровом будущем*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ —

это страшно, неизлечимо и неотвратимо. Так думали наши предки, так и сегодня думают многие из нас. К счастью, есть люди на Земле, которые разбираются в генетике намного лучше нас и могут пояснить, как сильно мы заблуждаемся. Один из них — российский ученый Денис Ребриков, доктор биологических наук, профессор РАН — поделился с журналом Sistema Science своими мыслями о достижениях и вызовах современной генетической науки.

О ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Каждый из нас несет две полные копии генетической программы: одну от папы, другую от мамы. Это позволяет организму корректно функционировать, даже если одна из копий где-то содержит ошибку.

Однако на самом деле обе копии всегда «бракованные», поскольку каждый из нас несет от 1 до 10 критических поломок в своей ДНК. Вопрос в том, совпадут ли эти поломки в обеих копиях генетической программы будущего организма?

Здесь уместна аналогия с компьютерами. Наша операционная система, то есть

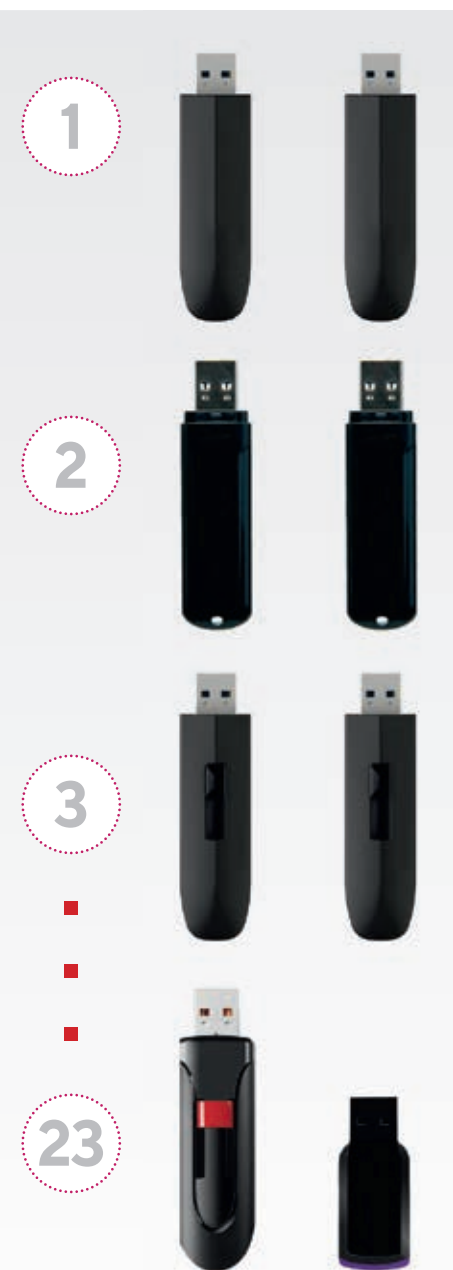
вся совокупность генетической информации, состоит из двух копий по 25 000 файлов — генов. Каждый из родителей предоставляет свой вариант из 25 000 файлов на 23 пронумерованных флешках — хромосомах. В итоге получается, что у каждого человека по две флешки каждого типа (и в сумме 46 флешек).

Два основных класса генетических заболеваний — это хромосомные и моногенные нарушения. Первые возникают, когда в эмбрион случайно попало неправильное число флешек: любое несоответствие правилу о 23 парах каждого типа называют хромосомным нарушением. Они приво-

дят к синдрому Дауна (три хромосомы № 21), Эдвардса (три хромосомы № 18), Патау (три хромосомы № 13). Остальные комбинации у новорожденных не встречаются, поскольку такие эмбрионы даже не доживают до рождения.

Отдельно стоит рассматривать половые хромосомы, идущие под номером 23. Их специфика состоит в том, что они бывают двух типов — X и Y: женский пол определяется набором XX, а мужской — XY. Их также может быть менее или более двух, что тоже приводит к ряду хромосомных патологий, таких как синдром Клайнфельтера. Любопытно, что, в отличие от остальных

от **1** до **10**
КРИТИЧЕСКИХ ПОЛОМОК
НЕСЕТ КАЖДЫЙ ИЗ НАС
В СВОЕЙ ДНК.



¹ Генетическая информация человека распределена на 23 парах хромосом, которые можно сравнить с другими носителями информации — флешками.



↑ Мы можем гарантировать, что ребенку не передадутся по наследству мутации от родителей — для этого надо в рамках ЭКО отобрать здоровые эмбрионы.



хромосом, существуют жизнеспособные комбинации из четырех (и даже более) половых флешек.

Другой класс программных нарушений — это моногенные заболевания, возникающие при повреждении одного и того же файла на обеих флешках одного номера. Например, при считывании информации с хромосомы 7 оказалось, что один из тысячи записанных на нее файлов — битый. Если его вариант, доставшийся от второго родителя, также не читается, то возникает моногенное (однофайловое) заболевание. При этом если на второй флешке того же номера битым оказался другой файл, то ничего страшного не происходит, программа работает, поскольку есть хотя бы один работающий полный комплект файлов.

Для примерно 80 % файлов поломка обеих копий приводит к тяжелым проблемам в реализации программы развития организма. Оставшиеся оборачиваются либо не очень тяжелыми глюками, либо и вовсе не заметны для пользователя, поскольку их функции дублированы другими программными решениями. Эти 80 % от общего количества в 25 000 генов — 20 000 — в свою очередь, можно разделить на две примерно равные части.

Поломка любого из примерно 10 000 файлов настолько критична для программы, что ребенок даже не доживает до рождения, погибает еще в утробе. Такое может происходить как на ранних стадиях, буквально первое деление оплодотворенной яйцеклетки — и программа остановилась, так и на любом сроке беременности — тогда это выглядит как выкидыш. Другими словами, программа реализации развития

дошла до очередного файла, а он оказался нечитаем. Тогда дальнейшее развитие невозможно, и процесс терминируется.

Поломка любого из других 10 000 файлов позволяет программе выполняться до момента рождения и начать сбивать уже у родившегося ребенка. Их тяжесть тоже может быть критична, то есть ребенок однозначно гибнет в каком-то возрасте. На данный момент генетики идентифицировали примерно 7000 таких файлов, они внесены в базу данных генетических заболеваний. Некоторые еще неизвестны, и 10 000 — это приблизительная оценка.

ВЕРоятности ВОЗникновения аномалий

Хромосомные аномалии занимают одно из ведущих мест в структуре наследственной патологии человека с частотой примерно один ребенок на 200 новорожденных. Однако, как мы указали выше, большая часть эмбрионов с нарушением числа хромосом не доживает до рождения, и в биологическом материале 60 % ранних спонтанных абортосов фиксируют именно неправильное число флешек.

Каждая из моногенных поломок довольно редка: самые частые возникают с шансом один случай на несколько тысяч родив-

25 %
ВЕРоятность
РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО
РЕБЕНКА ПРИ
СОВПАДЕНИИ МУТАЦИЙ
У РОДИТЕЛЕЙ.

шихся детей, самые редкие — один на десять или даже сто миллионов, то есть разброс по частоте — в четыре-пять порядков. Тем не менее поскольку самих заболеваний 7000, то сложение всех частот дает вероятность рождения ребенка с моногенным наследственным заболеванием примерно в 1%.

Как правило, люди не осознают, насколько это высокая вероятность. Давайте сравним ее с какой-нибудь бытовой ситуацией. Допустим, человек выезжает на машине утром на работу и думает: «Какова вероятность, что я сегодня попаду в аварию? За год я врезался один раз, на работу я езжу примерно 200 дней в году — получается, за 200 выездов я попал в аварию лишь раз». В этом примере грубая оценка вероятности попасть в аварию именно сегодня равна 0,5 % — «не так уж много», подумает наш водитель.

При этом мало кто понимает, что риск рождения тяжелобольного ребенка сопоставим с вероятностью попасть в аварию. Однако от ДТП люди боятся, так как хотя бы по возможности избежать проблем с ремонтом авто, и при этом не задумываются, что при рождении ребенка у них может быть не просто «разбитая железка», а их разбитая жизнь из-за рождения тяжелобольного ребенка. Это демонстрация иррационального поведения необразованной популяции. Если бы россияне осознавали генетические риски, существенная часть населения по крайней мере озаботилась бы пониманием вероятности возникновения таких осложнений.

СТРАХОВАНИЕ ОТ ОШИБОК ПРОГРАММЫ

Под страховкой я имею в виду современные подходы к снижению риска рождения больного ребенка. То есть вы не просто покупаете страховку от события, вы можете почти гарантированно его избежать. Это как если бы у вас заранее была точная информация, что вы не попадете в аварию в этом году. В примере с ДТП такое пока невозможно, а в современной генетике вполне возможно исследовать все флешки и определить вероятность «программной аварии».

Сегодня люди не знают, какова вероятность рождения у них больного ребенка, потому что просто не интересуются этим. А ответ на этот вопрос стоит 60 000 рублей — это цена полноэкзомного секвенирования для обоих родителей, то есть определения нуклеотидных последовательностей во всех белок-кодирующих генах. Сегодня для пары можно посмотреть два экзема, биоинформатически их проанализировать и почти наверняка сказать, есть ли вероятность наследственных моногенных заболеваний. В последнем случае надо идти на ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) и отбирать в лаборатории здоровый эмбрион для последующей имплантации, потому что у такой пары неоправданно высокий риск в 25 % — с таким шансом ребенок получит поломанные копии гена от обоих родителей.

К сожалению, есть и одно осложняющее анализ обстоятельство. Дело в том, что не все наблюдаемые у детей с моногенными заболеваниями мутации — наследственные. Есть сравнительно небольшая доля, примерно 10 % случаев, когда изменение произошло *de novo*, то есть не передано родителями ребенку, а случилось на этапе раннего эмбрионального развития или еще на этапе гаметогенеза (формирования половых клеток) у родителей. Это тоже фактор риска, и чем старше родители, тем выше вероятность проблем. Так происходит, потому что мы генерируем гаметы из наших же клеток, с которыми мы уже прожили много лет, в них могли накопиться нежелательные изменения. Такие поломки на родителях не сказываются, потому что их тела уже сформировались и им все равно, что там происходит в тканях яичников или семенников.

ЭТАПЫ ПРОВЕРКИ

Мы можем гарантировать, что ребенку не передадутся по наследству мутации от родителей — для этого надо в рамках ЭКО отобрать здоровые эмбрионы. Мутации *de novo* составляют меньшинство, но тем не менее они есть, и поэтому мой тезис про гарантию — это небольшое лукавство. С ними сложнее: они тоже предсказуемы, но на шаг позже, так как можно

посмотреть генетику на нескольких этапах развития плода.

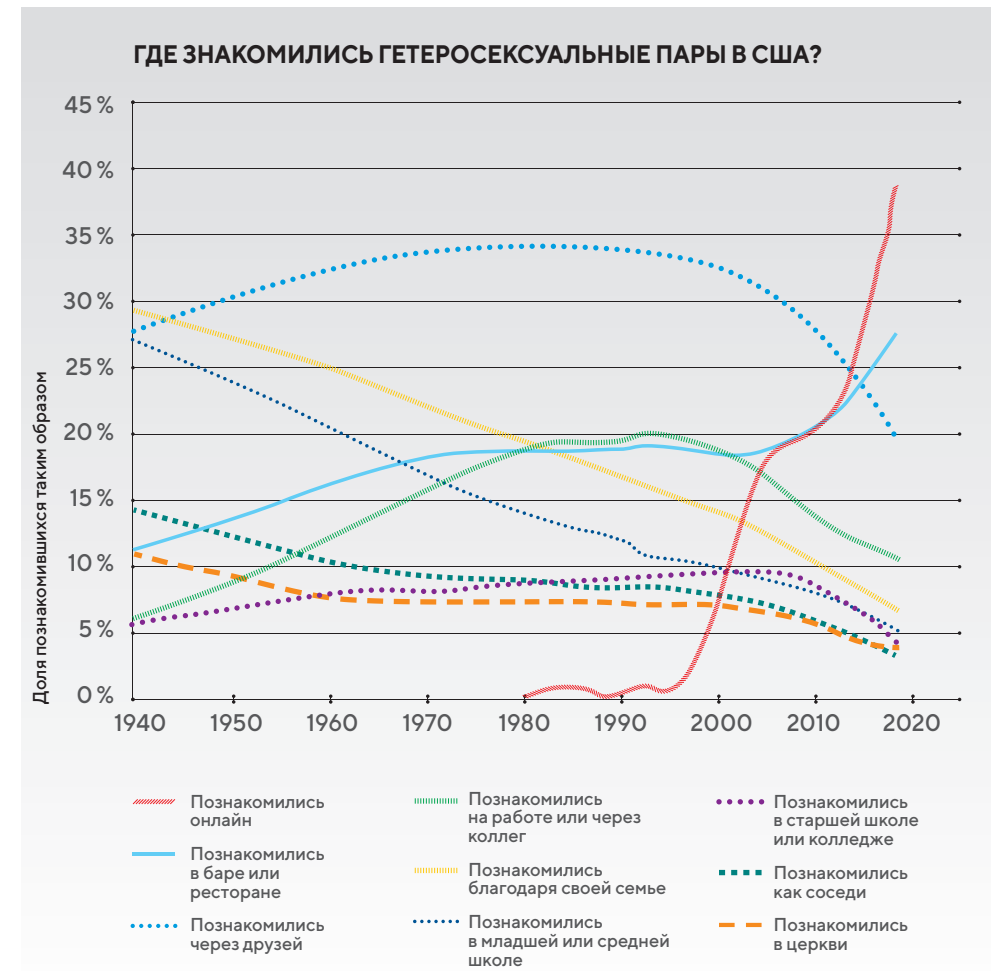
Первый и самый правильный этап, за который сейчас выступают все прогрессивные генетики (но общество к нему не готово), — это преконцепционный. Он состоит в том, что пара людей начинает отношения, заранее зная, что у них не совпадают поломки в геноме.

Как это могло бы быть? Давайте пофантазируем, что мы живем в таком будущем, где люди не особо ходят в бары и на концерты,

поскольку находятся в состоянии непрерывной пандемии. В результате знакомиться, кроме как онлайн, затруднительно.

Предположим также, что у всех людей определен экзом (все гены) и эта информация — часть профиля пользователя в приложении для знакомств. Тогда такая программа заранее знает, кого не следует выдавать на запрос данного конкретного пользователя. То есть человек ищет по каким-то параметрам (внешность, возраст, увлечения и прочее), но в выдачу не по-

▶ **ЕСЛИ МЫ НА СТАДИИ ДО ЗАЧАТИЯ УЗНАЛИ, ЧТО У ПАРЫ, К СОЖАЛЕНИЮ, ЕСТЬ РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА, ТО МЫ НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕМ ТАКОЙ ПАРЕ ПОЙТИ НА ЭКО, ГДЕ ГЕНЕТИКИ ВЫБЕРУТ ЗДОРОВЫЙ ЭМБРИОН ПРИ ПОМОЩИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НЕСКОЛЬКИХ ЕГО КЛЕТОК.**



до **90 %**
ХРОМОСОМНЫХ
ПАТОЛОГИЙ В РОССИИ,
КАК И В БОЛЬШИНСТВЕ
РАЗВИТЫХ СТРАН,
ВЫЯВЛЯЕТСЯ НА РАННИХ
ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ
ПЛОДА.



↑ Наиболее распространенный на сегодня вариант — это скрининг первого триместра, примерно 12-я неделя беременности, когда женщину планово направляют на УЗИ.

падут потенциальные партнеры с риском рождения больного ребенка.

Я бы назвал это «евгеникой 2.0», когда не фашисты отбирают «плохих» людей и убивают, а компьютер отбирает хорошие пары и знакомит. Это называется пре-концепционным этапом, ведь у нас еще даже концепция пары не сформировалась, а «Большой Брат» уже заранее знает, что совпадающих мутаций нет. Помимо пре-концепционного планирования, есть еще 3 этапа, в рамках которых можно применить генетические технологии для снижения риска рождения больного ребенка: предимплантационный — проверка генетической программы в рамках ЭКО до переноса эмбриона в матку, но после зачатия; пренатальный — внутриутробная проверка на 12-й неделе; постнатальный — после рождения. Последний вариант, конечно, самый плохой, поскольку в данном случае можно лишь констатировать факт нарушения программы.

Однако пока еще мы не в прекрасной пандемийной России будущего, где компьютер все за нас просчитал, а в пандемийной России настоящего, где бывают и совпадения родителей по мутациям. Если мы на стадии до зачатия узнали, что у пары, к сожалению, есть риск рождения больного ребенка, то мы настоятельно рекомендуем такой паре пойти на ЭКО, где генетики выберут здоровый эмбрион при помощи генетического анализа нескольких его клеток. Если же родители не определили свои экзомы заранее и уже зачали ребенка, то мы можем проверить генетическую программу на любом этапе беременности.

Наиболее распространенный на сегодня вариант — это скрининг первого триместра,

примерно 12-я неделя беременности, когда женщину планово направляют на УЗИ. Как ни странно, УЗИ часто позволяет выявить признаки наиболее распространенных хромосомных патологий, таких как синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и других. При этих синдромах даже на столь раннем сроке у эмбриона есть определенные физиологические отклонения по параметрам развития, так что специалист часто замечает их и может направить женщину на дополнительное генетическое исследование.

К сожалению, большинство моногенных заболеваний на УЗИ не видны. Но по желанию родителей можно определить генетику плода на ранней стадии развития. Такая проверка в чем-то даже лучше пре-концепционной, поскольку по родителям невозможно предсказать мутации *de novo*, а по плоду на 10–12-й неделе развития уже можно.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В случае хромосомных заболеваний постнатального лечения (осуществляемого после рождения) на сегодня не существует. Эти состояния никак не корректируются этиотропно, то есть их причину невозможно устранить, но степень их тяжести варьирует в довольно широком диапазоне. Отчасти это связано с тем, что флешка флешке рознь, и записанная на них информация дает различный вклад в совокупность характеристик организма (фенотип). В частности, больные синдромом Дауна бывают социально не интегрированы (тяжелая инвалидность), а бывают вполне вписавшимися в общество.

Эта разница является следствием разной генетики на уровне хромосомы и работы

с пациентом в реабилитационном плане, но не с точки зрения вылечить, а в плане возможности «раскачать программу», выжать из нее максимум возможного. Как и в случае здоровых людей, генетика определяет не все, полученную наследственность необходимо дополнить правильным «выращиванием». Про людей так говорить не принято, но этот грубый термин подходит больше, чем «воспитание», так как последнее не учитывает массу параметров окружающей среды.

Сегодня нет даже концепта терапии неправильного хромосомного состава, ведь надо выключить лишнюю хромосому во всех клетках уже родившегося ребенка. Если мы выносим за скобки случаи, когда врач определил проблему, обозначил ее для родителей, но они приняли решение родить ребенка, допустим, с синдромом Дауна, то в России, как и в большинстве развитых стран, подавляющее большинство таких ситуаций (до 90 % случаев) выявляется на ранних этапах развития плода. Соответственно, можно надеяться, что в ближайшем будущем просто не будет рождаться детей с хромосомными аномалиями (за исключением случаев, когда родители настояли на рождении).

Иная ситуация с моногенными заболеваниями. Большинство из них относятся к рецессивным, то есть они возникают в случае повреждения обеих копий гена (файлов на обеих флешках). Для их лечения сегодня применяется доставка рабочего файла в некоторые клетки человека. В терминах компьютерной аналогии мы используем новую крошечную флешку и с ее помощью копируем в клетки организма нормальный, не битый файл, что восстанавливает работу

операционной системы. Сегодня на рынок выпущено лишь несколько десятков подобных медикаментов, еще около сотни находятся в процессе клинических испытаний.

Наиболее известный пример такого препарата — это средство против спинальной мышечной атрофии «Золгенсма». В данном случае микроскопическая флешка — это вирус, несущий в себе нормальный ген человека. Вирус вводят в организм ребенка, далее он впрыскивает ген внутрь некоторых клеток, и ген начинает работать. Принцип действия такой же, как у векторных вакцин, таких как «Спутник V». В этом смысле «Спутник V» — это генотерапевтический препарат, только в его случае доставляется не ген человека, а ген коронавируса. Он также начинает работать в клетках, давая белок вируса, на который вырабатывается иммунный ответ, и у нас появляется иммунитет от патогена.

Есть реже встречающиеся недуги, когда достаточно одной битой копии файла для возникновения проблемы — они называются доминантными заболеваниями, их около 10 % от всех моногенных. В этом случае гораздо тяжелее лечить, потому что в рецессивном случае мы добавляем нормальный файл и должно наступить облегчение, а в доминантном у нас уже есть нормальный файл, но его активность подавляет поломанный. В таком случае необходимо действовать на поломанный, как-то его окончательно долотать, выключить. Таких препаратов еще меньше, я даже не готов привести пример, но теорети-

чески системы редактирования генома CRISPR/Cas позволяют провести такое выключение.

Помимо доставки генов, существуют фармпрепараты, которые при некоторых генетических заболеваниях неплохо работают. Это самый большой класс существующих сегодня терапий генетических заболеваний. Если есть понимание, где именно возникает биохимический провал вследствие данной поломки, то его можно закрыть не геном, а кодируемым им веществом — молекулой, белком.

Это симптоматическое лечение, но оно неплохо работает для многих не самых редких заболеваний, таких как муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия и целый ряд других. Как правило, это метаболические нарушения работы клеток печени: их гены должны включиться, но они по какой-то причине неактивны, и, соответственно, метаболическая функция кодируемых ими белков не реализуется. Если мы компенсируем ее снаружи, то человек может на такой терапии полноценно жить всю жизнь.

В частности, фенилкетонурия, то есть неспособность переваривать с пищей аминокислоту фенилаланин, встречается примерно один раз на пять тысяч новорожденных. Сегодня мы можем поддерживать неплохо качество жизни таких людей, в то время как раньше они становились умственно отсталыми из-за болезни.

РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА ПРИ ПОМОЩИ ТЕХНОЛОГИИ CRISPR/CAS

Отдельно стоит упомянуть зарождающееся направление — системы редактирования генома CRISPR/Cas, то есть починку неработающего гена или, наоборот, поломку, если он доминантный и его надо выключить. Продолжая компьютерную аналогию, доставка гена — это появление файла, которым теперь может пользоваться программа, а CRISPR/Cas — это антивирус, специальная утилита, которая ищет испорченный файл и чинит его.

Относиться к CRISPR/Cas как к панацее не следует, это нишевый продукт. Он имеет определенные преимущества перед век-

▶ **ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА CRISPR/CAS**
КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ТАКАЯ ЖЕ,
КАК У ДРУГИХ МЕТОДОВ, — СЛОЖНОСТЬ ДОСТАВКИ
ВЕЩЕСТВА В КЛЕТКИ ПАЦИЕНТА.



↑ Можно прогнозировать, что ближайшие 5–7 лет вывод на рынок классических генотерапевтических препаратов на основе аденоассоциированных вирусов будет значительно обгонять препараты на основе CRISPR/Cas.

торной доставкой генов, но и массу недостатков. Поэтому нельзя сказать, что мы получили настолько хороший инструмент, что сейчас решим вообще все проблемы. Можно прогнозировать, что ближайшие 5–7 лет вывод на рынок классических генотерапевтических препаратов на основе аденоассоциированных вирусов будет значительно обгонять препараты на основе CRISPR/Cas. Так что это не какой-то суперпрорыв в медицине, он увеличит количество появляющихся препаратов генной терапии, но не кардинально.

При этом есть понимание, что CRISPR/Cas — действительно гениальная вещь именно в области науки, в лабораторной биологии. И абсолютно заслуженно Нобелевскую премию в прошлом году дали Дженнифер Даудне и Эммануэль Шарпантье.

Основная проблема CRISPR/Cas как терапевтического средства такая же, как у других методов, — сложность доставки вещества в клетки пациента. Затруднения возникают не в работе с молекулой ДНК, ее мы уже умеем модифицировать, как нам хочется, проблема в том, что человеческое тело состоит из сотен триллионов клеток, а нам нужно произвести изменение в каком-то проценте клеток определенного типа, а в идеале — только в них.

В случае с векторными системами доставка работающего гена в те клетки, где он не нужен, как правило, не наносит вреда. С помощью той же «Золгенсма» мы вводим ген, который должен работать в нейронах, куда попало в организме, например в печень. В печени он не нужен, но там к нему «операционная система» и не обращается никогда, так что организм даже не заметит этого добавления. К сожалению, у нас нет точной и эффективной доставки генов или белков в органы и ткани, есть только приблизительная, а чаще всего используется просто «ковровая бомбардировка». Обычно таргетность доставки обе-

▶ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ МОЖНО СРАВНИТЬ С РАКЕТАМИ: У НАС ЕСТЬ БОЕГОЛОВКИ, А ЕСТЬ САМА РАКЕТА, КОТОРАЯ ДОСТАВЛЯЕТ БОЕГОЛОВКУ.

спечивается введением поближе к нужному органу. Появление CRISPR/Cas эту ситуацию никак не меняет в лучшую сторону.

МЕТОДЫ ДОСТАВКИ

У нас есть несколько вирусных векторов для доставки генов. Наиболее применяемые: на основе лентивирусов, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов, каждый из них содержит еще много подтипов. Есть и другие виды доставки, например липофекция — доставка с помощью липидных шариков. В изготовлении они намного проще, но печень очень эффективно их разрушает, поэтому с их помощью хорошо доставлять только в печень.

Есть еще доставка посредством вынутых из организма клеток в лаборатории — этот вариант хорошо подходит, например, для клеток крови. Для этого мы отбираем нужный тип клеток, в лаборатории что-то в них меняем (вводим нужный ген или чиним при помощи CRISPR/Cas) и потом возвращаем клетки назад. При этом в лаборатории нам доступно еще 2 способа доставки веществ в клетку: электрический и химический. Но этот подход по понятным причинам плохо работает для солидных тканей — мозга, мышц, печени и так далее.

По большому счету системы доставки можно сравнить с ракетами: у нас есть боеголовки, а есть сама ракета, которая доставляет боеголовку. Их разрабатывают параллельно: отдельно систему доставки, отдельно сами типы боеголовок — ядерную, распадающуюся на много зарядов, однозарядную и так далее. Изобретение

CRISPR/Cas аналогично появлению еще одного вида боеголовки, но ракеты у нас остались прежними.

Главный недостаток CRISPR/Cas как боеголовки — большой размер, поэтому она пока плохо упаковывается, с генами в этом плане лучше. Но даже если мы справимся с доставкой, нужно еще доказать отсутствие нецелевой активности фермента, что нигде, кроме нужного нам файла, ничего не изменяется. Дело в том, что система CRISPR/Cas, как и компьютерный антивирус, может залезть и в другие файлы и что-то поменять там, а нам этого не надо. До клинического применения мы обязаны убедиться, что система действует только на поломанный файл. Это достаточно большая проблема всех систем CRISPR/Cas. В моей практике работы с эмбрионами основное требование к редактору — это как раз отсутствие нецелевой активности, поскольку при ее наличии мы можем вовсе доломать «операционную систему».

Над улучшением методов доставки работает весь мир уже десятки лет, но здесь не видно какого-то прорывного решения. Если такое появится, то оно резко расширит возможности как CRISPR/Cas, так и классической генотерапии.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИСПРАВЛЕНИЕ ГЛУХОТЫ

Наследственная тугоухость — это одна из самых распространенных генетических патологий с частотой примерно один ребенок на тысячу, причем в России примерно 99,9 % из них появляются у слышащих родителей, которые просто не знали о наличии у них битого файла. Важно понимать, что для подавляющего числа всех случаев носительства битого файла, в том числе и для носительства глухоты, никакого генного редактирования не требуется: нужно всего лишь в рамках стандартной процедуры ЭКО выбрать здоровый эмбрион. Однако бывают ситуации, когда оба родителя — гомозиготные носители поломанного гена, то есть они сами глухие и при этом тип глухоты у них совпал. В таком случае у них 100 % эмбрионов будут с обеими битыми копиями генов, выбирать тут не из чего.

Семейных пар людей с совпадающими гомозиготными мутациями в одном и том же гене крайне мало. Но люди с глухотой тянутся друг к другу и образуют семьи аномально чаще, чем по статистике можно было бы предположить — это их уникальная

ОКОЛО **5** ЛЕТ
ОСТАЛОСЬ ДО ПОЯВЛЕНИЯ
В ЛАБОРАТОРИИ «БЕССМЕРТНОЙ»
МЫШИ — НЕСТАРЕЮЩЕЙ,
НО В ИТОГЕ ПОГИБАЮЩЕЙ
ОТ ОПУХОЛЕЙ.



↑ Геномное редактирование — еще один инструмент эволюции живых систем. Мы будем постоянно сдвигать границу между лечением и улучшением, разрешая редактировать все больше генов.

черта. В результате возникает отклонение частоты образования таких пар, из-за которой в масштабе России, по нашей оценке, получается порядка сотни таких семей. Для любых других патологий такого не происходит по разным причинам: либо они очень тяжелые, либо они очень редкие и их носители не тянутся друг к другу избирательно.

Пока нам не выдали разрешение на исправление мутации глухоты у эмбриона глухих родителей, но ход на нашей стороне. Нужна семейная пара, которую мы бы тщательно обследовали, получили от них гаметы, провели исправление мутации у их эмбрионов, затем blastocисты заморозили и всю генетику очень подробно проверили. Затем можно попробовать подать документы на разрешение персонально под эту конкретно пару. Причем до стадии заморозки мы вольны проводить редактирование клеток — такие манипуляции не запрещены при соблюдении ряда требований (этический комитет, информированное согласие и прочее). Пока что те пары, с которыми мы работаем, не решились на размножение. Когда это произойдет и мы сделаем полностью весь подготовительный цикл, будут лежать замороженные эмбрионы — тогда мы, конечно, продолжим диалог с регулятором на новом уровне.

БУДУЩЕЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ДИЗАЙНА

Мы находимся в самом начале процесса одобрения генетического редактирования людей, потому что пока нет разрешений на применение даже в тяже-

лых случаях, таких как глухота. Допустим, в плане технологий все готово, но надо еще законодательную базу менять, получить одобрение от общества и других социальных институтов, таких, например, как церковь, — целый спектр шагов, которые мы, как государство, системно делать практически не умеем. Затем, когда и если мы пройдем этап легализации исправления тяжелых наследственных заболеваний, переход к иным формам редактирования тоже займет годы, опять же именно в юридическом плане и перестроении общественного взгляда на эти вопросы.

По сути геномное редактирование — лишь еще один инструмент эволюции живых систем. Мы будем постоянно сдвигать границу между лечением и улучшением, разрешая редактировать все больше генов. Надеюсь, мы довольно быстро разберемся, что нужно подправить, чтобы отменить программу старения. Не я один считаю, что осталось около 5 лет до появления в лаборатории «бессмертной» мыши — нестареющей, но в итоге погибающей от опухолей. Тут не обойтись без дальнейших изменений — организм надо улучшать так, чтобы не появлялись «асоциальные» типы клеток, то есть опухоли. Для этого, с одной стороны, должны быть очень эффективные системы генов, обеспечивающих репликацию, репарацию и другие аспекты поддержания клеточных процессов, реализацию генетической информации, а с другой стороны — иммунная система, которая выявляет опухолевые клетки и уничтожает их.

Онкологические заболевания возникают не потому, что у нас образуются опухолевые клетки (это происходит постоянно), а потому, что наша иммунная система перестает справляться с их уничтожением. Но она у всех разная: у кого-то получше — они доживают до старости и умирают не от рака, а от проблем с сердцем, например, у кого-то похуже. Когда мы упраздним старение (сделав генетическую модификацию), то мы все начнем доживать до рака, какая бы идеальная генетика у нас ни была, так что придется ее снова улучшать в направлении противоопухолевой защиты. В случае человека это будут сотни или даже тысячи генов.

Надеюсь также, что в не очень отдаленном будущем человечество осознает, что лучшим способом размножения является клонирование, а не скрещивание. Клон гораздо ближе и «роднее» родителю, чем гибрид двух людей.

Отмена программы старения, конечно, создаст социальную проблему, связанную с тем, что у людей пропадет важный стимулирующий фактор — время. Если человек будет жить не столет, а неограниченно долго, то многие вообще перестанут вставать с дивана. Тогда же возникнет вопрос о разрешении на размножение — вся планета рано или поздно столкнется с теми же проблемами, с которыми Китай работал последние годы в связи с ограничением рождаемости. В таком случае логичнее себя клонировать. При этом надо понимать, что фактического бессмертия при отмене программы старения не будет — все равно люди будут умирать, в основном от рака. □



ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ ЧЕЛОВЕКА

ДОПУСТИМО ЛИ ВМЕШАТЕЛЬСТВО В НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ЛЮДЕЙ?

В БИОЭТИКЕ тема ре-

дактирования генома человека стала одной из центральных в 2015 году, после эксперимента китайских ученых на эмбрионах с бета-талассемией. Сегодня, спустя семь лет, она кажется еще более актуальной. Но, несмотря на большой потенциал технологий геномного редактирования, их развитие содержит в себе множество опасностей для человека и общества.



Елена ВВЕДЕНСКАЯ, доцент кафедры биоэтики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О том, как сегодня общество смотрит на эту проблему, специально для нашего журнала рассказывает доцент кафедры биоэтики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Елена Введенская. 2015 году китайцам с помощью использования эффективной технологии геномного редактирования CRISPR/Cas9 удалось внести изменения в 4 из 86 оплодотворенных яйцеклеток. В результате возникли не только надежды на предотвращение многих генетических заболеваний, но также и серьезные опасения по поводу этических рисков. В том же 2015 году после данного эксперимента и его обсуждения были подготовлены два документа — Заявление о технологиях редактирования генома Комитета по биоэтике Совета Европы и Заявление Международного саммита о редактировании генов человека. Согласно представлениям европейских биоэтиков, редактирование эмбриональных или

половых клеток человека противоречит Конвенции о правах человека и биомедицине (Овьедо, 1997 г.).

БЕЗОТВЕТСТВЕННО И НЕПРИЕМЛЕМО

Основным положением Конвенции является то, что «интересы и благо отдельного человека преобладают над интересами общества или науки». Глава VI озаглавлена «Геном человека». «Вмешательство в геном человека, направленное на его модификацию, может быть осуществлено лишь в профилактических, диагностических или терапевтических целях и только при условии, что оно не направлено на изменение генома наследников данного человека», — говорится в ней.

В декабре 2015 года в Вашингтоне состоялся Международный саммит по вопросам редактирования генов человека, организованный совместно Национальными академиями наук и медицины США, Британским королевским обществом и Академией наук КНР, по итогам которого было выпущено заявление.

В нем отмечалось, что клиническое применение наследуемого редактирования в данный момент является безответственным, поскольку еще не решены вопросы безопасности и эффективности, а также не достигнут широкий общественный консенсус относительно приемлемости данной процедуры.

ПЕРЕСТУПИТЬ ЧЕРТУ

Во многих странах мира с 1979 года действует «правило 14 дней», подразумевающее возможность проведения генетических экспериментов с эмбрионами только до 14-го дня их развития. Однако в ноябре 2018 года с помощью вышеупомянутой технологии геномного редактирования в Китае появились первые ГМО-дети: две девочки-близняшки, отец которых носитель ВИЧ. В данном случае генетический эксперимент над эмбрионами не завершился на 14-й день их формирования, и на свет появились младенцы с модифицированным геном CCR5. Автор этой инициативы, китайский биохимик Хэ Цзянькуй, стремился вызвать специфическую мутацию, которая предотвратит заражение ВИЧ у пары близнецов в дальнейшей жизни. Его эксперимент еще больше актуализировал полемику как среди специалистов, так и среди общественности. Цзянькуй использовал технологию CRISPR/Cas9, которая может приводить к нежелательным изменениям в геноме. Отсутствие многолетних наблюдений за последствиями применения данной технологии не позволяет с уверенностью сказать, что модификация генома не приведет в отсроченной перспективе к развитию геномных аномалий

▶ **ВО МНОГИХ СТРАНАХ МИРА С 1979 ГОДА** ДЕЙСТВУЕТ «ПРАВИЛО 14 ДНЕЙ», ПОДРАЗУМЕВАЮЩЕЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ С ЭМБРИОНАМИ ТОЛЬКО ДО 14-ГО ДНЯ ИХ РАЗВИТИЯ.

и не отразится непредсказуемым образом на здоровье потомства. К тому же мутация CCR5, которую вносил китайский ученый, не защищает от всех штаммов ВИЧ и редко встречается в китайской популяции, поэтому трудно предсказать риск внедрения мутации в генетический фонд Китая.

Возникает закономерный вопрос: почему именно этот ген выбрал исследователь для редактирования? Результаты экспериментов на мышах, опубликованные в 2016 году, показали, что мутации в гене CCR5 связаны не только с восприимчивостью к ВИЧ, но также улучшают когнитивные функции. В 2019 году аналогичные данные появились и для людей, которым данная мутация досталась по естественным причинам: оказалось, что она может способствовать восстановлению человека после инсульта и коррелировать с успехами в обучении. Какова была истинная цель Цзянькуя? Наделить младенцев иммунитетом к ВИЧ или создать «дизайнерских младенцев» с генетически улучшенными умом и памятью?

НА ГОСУДАРСТВЕННОМ УРОВНЕ

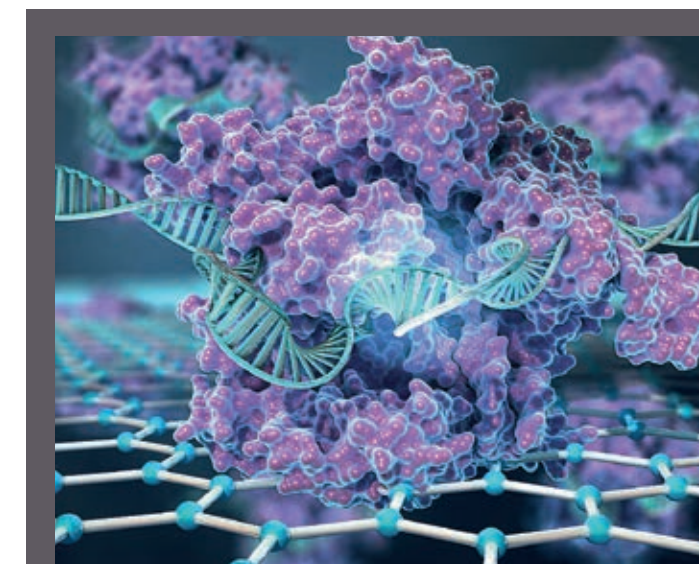
Законодательное регулирование или запрещение генетических экспериментов на эмбрионах в различных странах мира зависит от определенного типа морали, которая доминирует в обществе.

Так, в Европе эти эксперименты запрещены Конвенцией о правах человека и биомедицине. В США и Великобритании, для которых традиционная прагматическая мораль, генетические эксперименты на эмбрионах разрешены, но в строго определенных пределах. Страны, которые максимально ограничивают редактирование генома человеческих гамет и человеческих эмбрионов, включают Германию, Ирландию, Индию, Швейцарию. Китай в 2019 году ввел мораторий на эти эксперименты.

Рассматривая нормативное правовое регулирование в России, необходимо отметить, что, согласно ст. 3 ФЗ № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности», нормативную правовую базу генной инженерии, включающей в себя диагностику ге-

Факт № 1

Редактирование эмбриональных или половых клеток человека противоречит Конвенции о правах человека и биомедицине.



Проблема доверия

Соблюдение международных этических и правовых норм проведения экспериментов по редактированию генома человека призвано предотвратить серьезные репутационные риски для ученых и научного сообщества, а также обеспечить доверие и поддержку общества, которые могут существенно повлиять на принятие политических решений и последующее развитие технологических инноваций.

► ВЫЗЫВАЕТ ОПАСЕНИЕ РЕАЛЬНАЯ УГРОЗА МАНИПУЛИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ ГЕНАМИ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ДЕТЕЙ С НАИЛУЧШИМИ УМСТВЕННЫМИ И ФИЗИЧЕСКИМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ, ТАК НАЗЫВАЕМЫХ ДИЗАЙНЕРСКИХ МЛАДЕНЦЕВ ПО ЗАКАЗУ РОДИТЕЛЕЙ.

нома и генную терапию, составляют только федеральные законы и законы субъектов Российской Федерации. Таким образом, международное нормативное правовое регулирование в данной сфере на территории России практически не применяется.

МЕЖДУ АМЕРИКОЙ И ЕВРОПОЙ

По мере совершенствования технологии геномного редактирования эти вопросы будут решаться, однако процесс не может исключить этические измерения, поскольку ни одно биомедицинское исследование в настоящее время невозможно провести без одобрения этического комитета.

Типы функционирования этических комитетов условно делят на «американский» и «европейский». Основная деятельность ЭК в США связана с системой государственного контроля за проведением биомедицинских исследований с участием людей, в то время как для «европейской» модели общей чертой является совещательно-консультативный характер полномочий ЭК. Россия использует европейскую модель деятельности комитетов по этике.

ЭТИКА СДЕРЖИВАНИЯ

Второе проблемное поле связано с многообразными этическими вызовами применения технологий геномного редактирования на соматических и эмбриональных

клетках человека. Вмешательство в соматические клетки не вызывает серьезных этических возражений, ведь эти изменения не наследуются будущими поколениями. К тому же имеется технологическая готовность для проведения таких манипуляций и отсутствие принципиальных инструментальных ограничений, как при работе с эмбриональными клетками. Однако генная терапия пока в основном применяется в рамках экспериментального лечения. Это связано с тем, что за последние 20 лет некоторые пациенты, получавшие такую терапию, сталкивались с опасными побочными эффектами, которые приводили в ряде случаев к смерти.

Так, в 1999 году во время проведения клинических исследований по аденовирусной доставке гена орнитин-транскарбамилазы в результате нежелательной иммунной реакции в университете Пенсильвании погиб один из испытуемых. Известно и о случаях развития лейкемии у реципиентов, которым в ходе клинических исследований терапии X-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID-X1) трансплантировали стволовые кроветворные клетки, модифицированные с помощью интегрирующихся в геном ретровирусов. В феврале 2021 года американская биотехнологическая компания Bluebird bio остановила клинические испытания многообещающей

генной терапии серповидно-клеточной анемии после того, как у двух участников развился лейкоз.

Опасения, что побочным эффектом генной терапии может стать появление онкологического заболевания, известны давно. И, к сожалению, они вовсе не беспочвенны. В случаях если для доставки терапевтического гена в клетки пациента используются вирусы, то они теоретически могут встраивать свой геном в произвольное место в геноме зараженной клетки, вызывая мутации, приводящие к злокачественному перерождению клеток. Большие надежды ученые связывают с применением технологии CRISPR для генной терапии. В настоящее время идут исследования CRISPR-редактирования *in vitro*: например, для борьбы с ВИЧ, раком, гемофилией и др. В США в 2020 году начались первые клинические испытания CRISPR-редактирования *in vivo* для борьбы с одной из форм врожденной слепоты — амаврозом Лебера 10-го типа.

ЗОНА МАКСИМАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Наиболее напряженная для биоэтики область — это вмешательство в зародышевую линию человека. К основным биоэтическим аргументам против генотерапевтического вмешательства в зародышевую линию относится право человека на сохранение и передачу потомкам неизмененного генома.

Многие исследователи полагают, что передача трансгена по наследству может привести к засорению генофонда искусственными генными конструкциями или к внесению мутаций с непредсказуемыми последствиями вплоть до гибели человека как вида. К современным этическим аргументам относят и сложность проведения грани между нормой и патологией, между полезными и вредными признаками. При этом очевидно, что ответственность за изменение генетической природы человека превышает пределы ответственности врача по генной терапии.

Вызывает опасение и реальная угроза манипулирования человеческими генами с целью создания детей с наилучшими умственными и физическими возможностями, так называемых дизайнерских младенцев по заказу родителей, что приведет к изменению самой природы человека, его подлинной сущности. Существует также опасность, что вместо понятия «здоровье» может появиться понятие «генетическая норма», вместо понятия «болезнь» — «неполноценная жизнь», в которое будут включать не только признаки заболевания, а еще и признаки, не принимаемые индивидом или обществом. В понятие болезни может войти особая группа недостатков рождения — низкорослость, низкий коэффициент интеллекта, склонность к депрессиям, что

сейчас заболеваниями не считается. В этом отношении возникает много вопросов. Кто и на каком основании будет устанавливать эти нормы? Что будет с людьми, не соответствующими критериям нормы? Не будут ли они ущемлены в своих правах и свободах?

Можно ли вообще отождествлять понятия «норма» и «здоровье»? Норма отражает только состояние той или иной клетки, ткани, органа, в то время как понятие «здоровье» отражает состояние организма человека как личности в целом. Здоровье, по определению ВОЗ, — это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие заболеваний и физических дефектов. Отождествлять понятия «норма» и «здоровье» — значит отождествлять часть и целое, или элемент и систему. Норм много, они бывают физиологическими и морфологическими, психическими и соматическими, молекулярно-биологическими и системными и т. д. Здоровье же всегда у человека одно, оно целостно, системно, лично, уникально и индивидуально. Иными словами, здоровье — это объективное состояние и в то же время субъективное переживание, свидетельствующее о физическом, умственном и социальном благополучии людей. Также стоит отметить, что здоровье, умные и красивые в соответствии с генетическими нормами люди вовсе не обязательно будут лучше людей, им не соответствующих. «Более здоровые» не всегда значит «более счастливые» и «более добрые». «Более умные» вовсе не защищены от преступных склонностей ума. Как справедливо заметил психоаналитик Эрих Фромм, «наша совесть должна пробудиться от сознания того, что чем больше мы превращаемся в сверхлюдей, тем бесчеловечнее мы становимся».

С помощью современной технологии предимплантационной диагностики уже можно отбирать эмбрионы не только по медицинским показателям, но и по другим признакам: по полу, по цвету глаз. Кроме того, технология редактирования ДНК в перспективе позволит придавать эмбрионам любые новые свойства. К чему это приведет? Селекция эмбрионов по полу нарушит существующее в популяции соотношение полов.

Следует также различать терапию и модификацию природы человека. Демаркация между лечением и улучшением была впервые озвучена в докладе Президентского Совета США по биоэтике «За границами терапии: биотехнологии и стремление к счастью», где, в частности, утверждалось,



Этическая дилемма

Создание «дизайнерских младенцев» приведет к формированию новых форм генетического и, как следствие, социального неравенства. Человечество будет поделено на людей улучшенных, обладающих повышенными возможностями, и обычных, «второсортных», сознающих свою неполноценность (по сравнению с улучшенными субъектами) и униженное положение. Соответственно, в обществе будут практиковаться дискриминация и стигматизация людей по генетическим характеристикам.

что «двойное использование» биотехнологий для лечения и целей, которые выходят за границы терапии, порождает новые и сложные проблемы.

ПРОБЛЕМА БУДУЩЕГО ИЛИ ВОПРОС СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ?

Научно-технологический прогресс в медицине, дающий человеку надежду на предотвращение и излечение различных недугов, порождает в то же время неуверенность и страх в результате непредсказуемых последствий радикальных вмешательств в организм человека. Технологии модификации зародышевой линии также могут представлять угрозу для человеческого достоинства и гуманного отношения к индивидам. 26 мая 2021 года международная организация, представляющая ученых, занимающихся стволовыми клетками, пересмотрела установленный десятилетиями 14-дневный лимит времени, в течение которого разрешалось выращивать человеческие эмбрионы в лаборатории, предоставив тем самым больше возможностей исследователям, изучающим развитие человека и патогенез. В новых рекомендациях лимит вообще не оговорен, что в дальнейшем может привести к проведению генетических экспериментов над эмбрионами, уже имеющими мозг и нервную систему.

В этой связи следует отметить, что при обсуждении и введении основных эти-

ческих и правовых документов, регламентирующих редактирование генома клеток эмбриона человека, необходимо различать использование технологии редактирования генома в исследовательских целях, в целях клинического применения для коррекции вызывающих заболевание геномных нарушений и с целью неправомерного внесения избыточных модификаций. В России на данный момент внесение наследуемых модификаций в геном человека, как и редактирование генома соматических клеток, не регламентированы и прямого запрета на модификацию генома эмбриона и половых клеток человека в законодательстве нет.

Создание «дизайнерских младенцев» пока является умозрительной проблемой будущего. Однако в этом отношении справедливы слова ведущего российского биоэтика Бориса Юдина, обратившего внимание на эту проблему с точки зрения идей гуманизма: «Даже учитывая все многочисленные несовершенства рода человеческого, мы тем не менее должны с чрезвычайной осторожностью относиться к проектам его биотехнологической (как, впрочем, и всякой иной) переделки. Представляется, что в той мере, в какой мы считаем, что природа человека есть ценность, что она требует защиты, мы остаемся на позициях гуманизма. Если же мы считаем, что высшей ценностью являются сами по себе долголетие, либо здоровье, либо физические, психические или интеллектуальные свойства, во имя которых можно переделывать человека, создавая постчеловека, то мы оказываемся ближе не к сверхгуманизму, а к антигуманизму».

56–60-й день



Без закона

В настоящее время использование геномных исследований в российской медицине законодательно не урегулировано. В частности, отсутствуют квалификационные требования к специалистам, которые должны заниматься указанной деятельностью, юридически не закреплён статус предимплантационных зародышей и т. д.

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ «ЕДИНОРОГ»

В ОБЛАСТИ ФАРМАЦЕВТИКИ

ПРИЗНАНИЕ

на международном уровне созданного в России лекарства сегодня воспринимается как исключение из правил. Однако отечественная компания «Гепатера» показала удачный пример для всей области.

Единственное в мире лекарство от гепатита D основано на веществе булевартид. Ключевой и наиболее рискованный этап клинических исследований этого соединения провела компания «Гепатера». Собранные в России данные практически обеспечили успех разработки, которую на последнем этапе подхватили коллеги из немецкой компании MYR, владеющей правами на препарат. Впоследствии ее купил американский биофармацевтический гигант Gilead Sciences. Сумма сделки превысила миллиард евро, что делает отечественный стартап, являющийся важнейшим участником процесса, первым в России «единорогом» в области разработки лекарств.

Гепатит — это заболевание печени, которое может приводить к хроническому воспалению, опухоли и смерти в тяжелых случаях. Существует несколько причин возникновения этого недуга, но чаще всего за это ответственны вирусы. На данный момент ученые выделяют пять основных разновидностей вирусного гепатита и соответственно пять возбудителей — вирусы гепатита A, B, C, D и E. Об истории открытия вируса гепатита C, принесшего ученым Нобелевскую премию в 2020 году, мы писали в прошлом выпуске журнала.

От гепатита C нет прививок, а лекарства очень дороги и недоступны жителям бедных стран, где эта болезнь наиболее распространена. Схожая ситуация и с относительно редким гепатитом D. Им можно заразиться, только если печень уже поражена гепатитом B, поэтому прививка от более распространенного вида недуга работает на оба заболевания. Однако коинфекция гепатитами D и B считается самой тяжелой формой, так как быстро прогрессирует и чаще приводит к летальному исходу: смертность составляет до 20 %. При этом действенного лечения до недавнего времени не существовало, а носителем вируса является примерно каждый десятый инфицированный гепатитом B.

Различными видами гепатита страдает более полу-миллиарда человек, но эффективные средства борьбы есть далеко не во всех случаях.

ИЗ ЕВРОПЫ – В РОССИЮ

Потенциально помогающее против гепатита D вещество булевиртид изначально предложил коллектив ученых из Германии и Франции под руководством Стефана Урбана из Гейдельбергского университета почти 20 лет назад. Его действие основано на блокировании рецептора NTCP на поверхности клеток печени, через который вирусы гепатитов В и D попадают внутрь них.

Однако авторы разработки не смогли найти финансирования на проведение клинических испытаний, которые призваны проверить эффективность и безопасность препарата на настоящих пациентах, а не в лабораторных условиях. Этот этап разработки лекарства является самым ответственным, так как требует значитель-

▶ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ ГЕПАТИТ D С ПОМОЩЬЮ «МИРКЛУДЕКСА» ЛЕЧАТ ТОЛЬКО В РОССИИ И ГЕРМАНИИ, ТО ЕСТЬ СЕГОДНЯ НАШИ СОГРАЖДАНЕ ПОЛУЧАЮТ БОЛЕЕ КАЧЕСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ЧЕМ, НАПРИМЕР, ПАЦИЕНТЫ В США.

ных финансовых вложений и следования строгой методологии при существовании высокого риска не найти подтверждений желаемому эффекту. Фактически только начиная с ранних клинических исследований принято говорить об инновации в области фармацевтики.

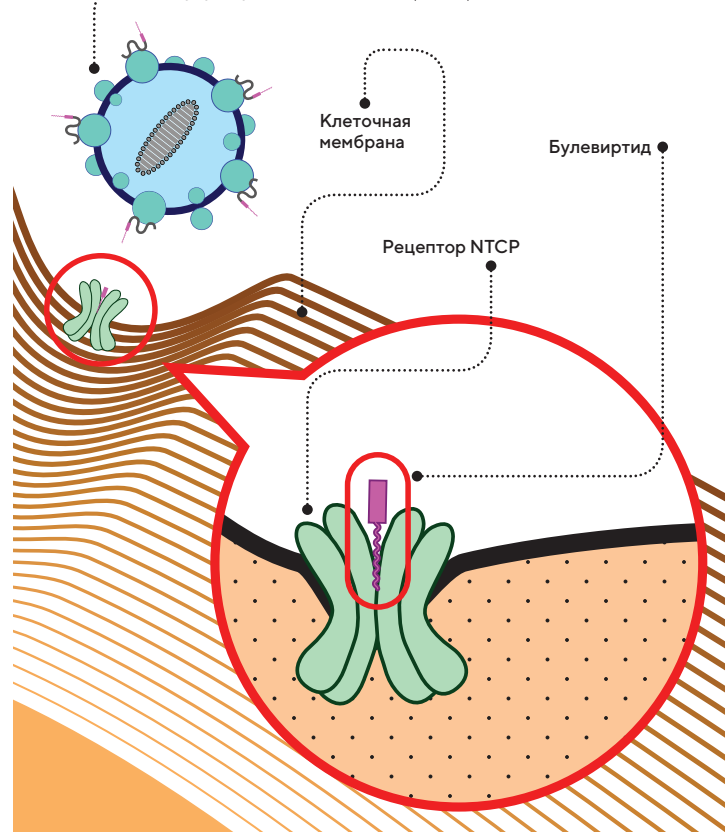
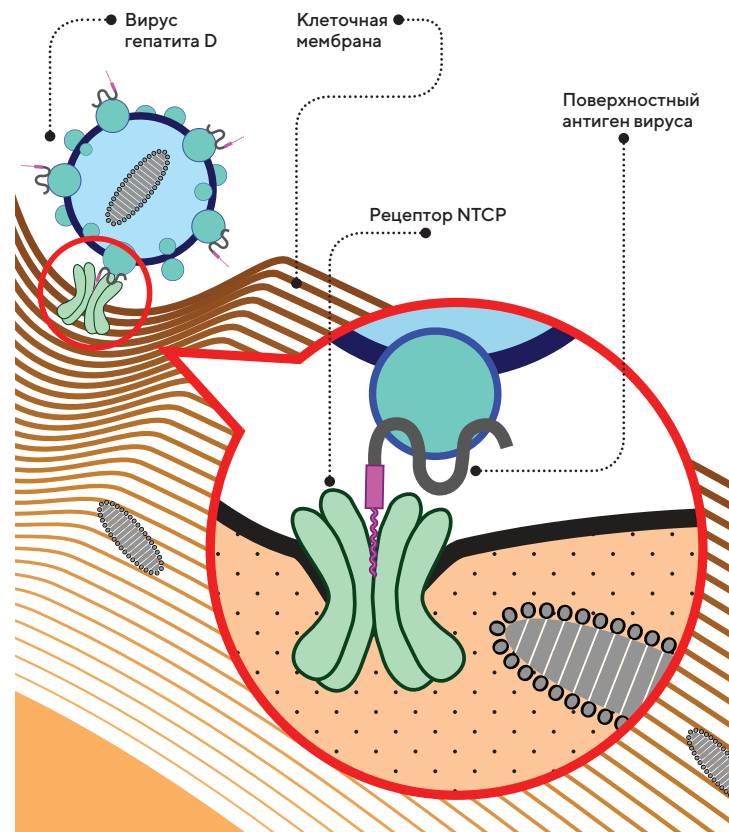
В результате в 2010 году исследователи продали права на вещество двум венчурным фондам: российскому «Максвелл Биотех» и немецкому High-Tech Gründerfonds. Правообладателем была выбрана зарегистрированная в Германии компания MYR, ее директором стал Дмитрий Попов

РЕЦЕПТОР NTCP (НАТРИЙ-ТАУРОХОЛАТ КОТРАНСПОРТНЫЙ ПОЛИПЕПТИД) ↓

- Белок-транспортер солей желчных кислот на мембране клеток печени
- Рецептор проникновения вирусов гепатита В и D в клетку через взаимодействие поверхностным антигеном вируса
- Блокада NTCP – ключевое направление в разработке новых стратегий лечения гепатита D

ИНГИБИТОР NTCP БУЛЕВИРТИД ↓

- Первый и единственный представитель класса ингибиторов проникновения вирусов гепатита В и D в клетку
- Синтетический пептид, состоящий из 47 аминокислот поверхностного антигена вируса
- Высокая специфичность связи с NTCP, действие только в печени
- Снижает число инфицированных клеток печени
- Уменьшает содержание РНК вируса в печени и крови
- Препятствует развитию воспаления и фиброза
- Непрямой механизм действия на вирус приводит к отсутствию риска резистентности



из «Максвелл Биотех», но все ключевые исследования были поручены российской компании «Гепатера». Уже отечественные ученые разработали дизайн клинических испытаний, провели их по высоким международным стандартам, доказали эффективность лекарства и смогли получить первые разрешения от государственных регуляторов рынка медицинских препаратов.

Некоторые заключительные исследования фазы 3 были организованы самой MYR в Германии без прямого участия «Гепатеры». Для их финансирования был проведен очередной раунд венчурных инвестиций, которые были получены только благодаря уже собранному российскими специалистами обнадеживающим данным по эффективности в рамках фазы 2.

Всего в рамках четырех завершённых и двух продолжающихся исследований булевиртида принимало участие свыше 500 пациентов. В частности, в рамках клинических испытаний фазы 2 его эффективность в комбинации с противовирусным средством «Тенофовир» составила 60 %: у 54 из 90 участников количество вирусной РНК в анализе крови снижалось как минимум в сто раз, в то время как отдельно «Тенофовир» позволил добиться подобных результатов только у одного из 28 пациентов. Также примерно у половины больных, принимавших оба препарата, отмечалась нормализация концентрации фермента аланинаминотрансферазы, которая является индикатором воспаления печени, а «Тенофовир» по этому показателю был эффективен только в 7 % случаев.

«Ценность исследований заключалась во внимательном наблюдении за пациентами, больными одновременно гепатитом D и В, — поясняет Антон Гопка, декан факультета технологического менеджмента и инноваций Университета ИТМО и гене-

ральный партнер управляющей компании АТЕМ Capital. — На лечении достаточно редкого (орфанного) заболевания гепатит D сложно заработать, но так как пациенты больны одновременно гепатитами D и В, то по мере проведения работы набирается и информация по действию препарата против гепатита В. Таким образом, удастся быстрее продвинуться, так как для орфанных заболеваний требуются лишь относительно небольшие клинические исследования».

ИЗ РОССИИ – В ЕВРОПУ И США

В результате «Гепатера» получила достаточные для одобрения лекарства данные: в России препарат зарегистрирован под торговой маркой «Мирклудекс», а в некоторых странах ЕС — как Hepcludex. Средство одобрено для терапии гепатита D, но также есть данные по безопасности и эффективности против гепатита В. С точки зрения бизнеса заработать на препарате против достаточно редкого гепатита D исключительно трудно, но, с другой стороны, подобная проверка в случае гепатита В требовала бы совершенно иных временных затрат и инвестиций.

«На данный момент гепатит D с помощью «Мирклудекса» лечат только в России и Германии, то есть сегодня наши сограждане получают более качественную терапию, чем, например, пациенты в США, — говорит профессор Сколковского института науки и технологий Дмитрий Кулиш. — При этом Gilead купил глобальную лицензию, которая не охватывает Россию. У нас препарат по-прежнему будет распространяться компанией «Гепатера», и, следовательно, рабочие места, налоги, а самое главное, экспертиза работы в инновационной фармацевтике остаются в отечественной компании».

ЭКСКЛЮЗИВНОЕ ПРАВО

От американского регулятора FDA разработчики получили сразу несколько статусов, таких как Fast track и Orphan drug designation, которые выдаются потенциальным лекарствам против редких или неизлечимых болезней. Эти льготы также позволяют получить лицензионную защиту — авторам разработки предоставляется эксклюзивное право на реализацию продукта независимо от патентов на десять лет в Европе и на семь лет в США. Регистрация за океаном планируется к концу 2021 года, когда будут подведены промежуточные итоги исследования фазы 3.

«На мой взгляд, в первую очередь это успешный кейс именно использования государственных мер поддержки в формате РВК (соинвестора «Максвелл Биотех»), который мне кажется самым правильным, — говорит Гопка. — К сожалению, такого вида финансирования, когда государство создает фонд фондов, раздающий средства частным управляющим компаниям под управление в рамках определенной стратегии, становится все меньше. Однако сложно себе представить, чтобы государственный фонд мог взять на себя риски, связанные с таким сложным проектом».

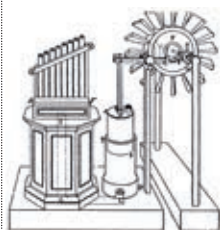
В декабре 2020 года Gilead приобрела компанию MYR со всеми правами на препарат за 1,15 миллиарда евро наличными. Сделка также предполагает дополнительную выплату до 300 миллионов евро после получения одобрения в США. Эта сумма стала рекордной для стартапа в области фармацевтики родом из России. Такая высокая стоимость объясняется именно собранными данными в случае гепатита В, рынок лекарств против которого намного больше.

«На протяжении долгого времени российским фармацевтическим разработчикам объясняли, что отечественные клинические данные неинтересны зарубежным компаниям, в них никто не поверит. Это было очень депрессивно и разочаровывающе: мы учимся делать качественные препараты, а нам отвечают, что это бессмысленно, — резюмирует Кулиш. — Теперь же выясняется, что европейский медицинский регулятор ЕМА можно убедить, а Gilead покупает за огромные деньги препарат, основа досье которого — полученные в России данные. Это без преувеличения революционное событие для отечественной фармацевтики и главный итог успеха MYR и «Гепатеры»».

УКРОЩЕНИЕ ЭНЕРГИИ

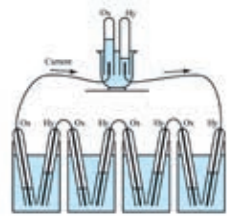
ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

Как минимум с этого времени, пять тысячелетий назад, человечество научилось использовать **энергию ветра** для передвижения. Уже в столь древние времена египетские парусные суда плавали по бассейну Средиземного моря.

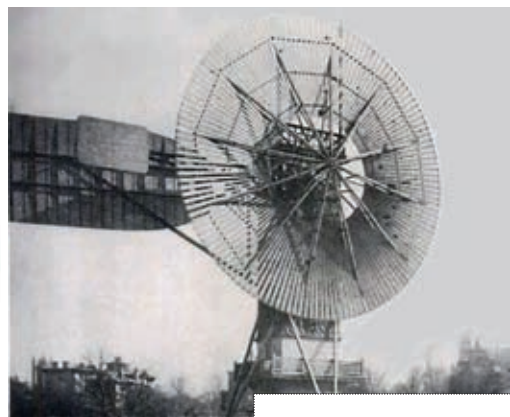


Герон Александрийский создает первую машину, использующую силу ветра, описание которой полностью сохранилось до наших дней. Она получила название **«ветряной орган»**. Этот музыкальный инструмент издавал звуки, используя энергию вращающегося ветряка.

Появляются привычные нам **вертикальные ветряные мельницы**. Это происходит в Северо-Западной Европе. Некоторые из подобных устройств дожили и до наших дней. Самая первая датированная ветряная мельница появилась в 1185 году в британском Йоркшире.



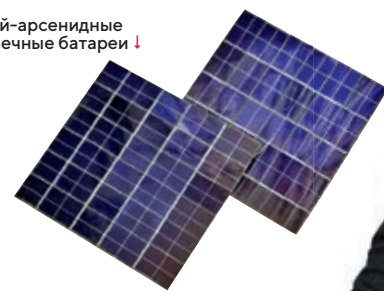
Уэльский юрист и физик сэр Уильям Роберт Гроув разрабатывает устройство для получения электричества из водорода — первый в истории **водородный топливный элемент (ВТЭ)**, в котором происходит процесс, обратный электролизу воды. Сейчас ВТЭ — один из главных элементов водородной энергетики.



Французский физик и инженер Гастон Планте создает **первый аккумулятор**, вторичный химический источник тока. Отныне электричество можно напрямую запасать и хранить.

Сразу на двух континентах появились первые **ветрогенераторы**. Шотландский ученый Джеймс Бллит построил генератор в шотландском Мэрикирке, а американец Чарльз Бруш выстроил огромный 18-метровый ветрогенератор в Кливленде. Последний отличался не только своими размерами, но и тем, что управлялся автоматически.

Галлий-арсенидные солнечные батареи ↓



Монтажник Bell Labs устанавливает солнечную батарею на столбе компании ↓



Первая **мегаваттная ветроэлектростанция** вступила в действие в Висконсине, США.

Появились первые **солнечные батареи** с эффективностью в 10 %, их производила компания Hoffman Electronics. В следующем году КПД дойдет до 14 %.

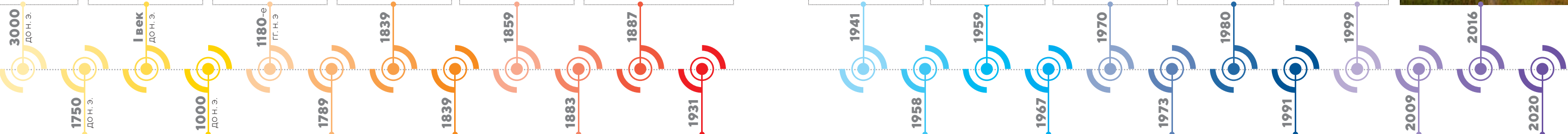
Создание первых высокоэффективных **галлий-арсенидных солнечных батарей** на гетероструктурах. За ключевую роль в создании таких приборов советский ученый Жорес Алферов будет удостоен Нобелевской премии по физике в 2000 году.

Впервые в истории поднялся в воздух **пилотируемый самолет**, полностью движимый энергией, поступающей от **солнечных батарей**. За штурвалом аппарата Gossamer Penguin находился 13-летний Маршалл Маккриди, сын изобретателя самолета Пола Маккриди.



Общая **мощность** всех работающих на Земле солнечных электростанций достигла **1 ГВт**. С 1991 года эта величина растет экспоненциально: в 2019 году суммарная мощность достигла 630 ГВт, а по итогам 2021-го по прогнозам должна приблизиться к 1 ТВт.

Стоимость **«возобновляемого» мегаватта** (как в ветроэнергетике, так и в солнечной) опустилась ниже цены угольных ТЭС и АЭС.

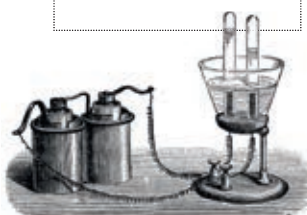


Из кодекса Хаммурапи следует, что в это время в Вавилоне уже существовали **ветряные мельницы**. Скорее всего, они сильно отличались от знакомых нам по идиллическим пейзажам голландских художников сооружений, поскольку древние свидетельства (восточная Персия, IX век) указывают на то, что их паруса вращались вокруг вертикальной оси.



Ветряки используются для подъема морской воды для добычи соли. На рубеже тысячелетий такие устройства обнаруживают как в Китае, так и в Европе, в Сицилии.

Купец Адриаан Паец ван Трооствийк и его друг Йохан Рудольф Дейман использовали лейденскую банку (простейший конденсатор, других источников тока в то время просто не было) и золотые электроды для **первого в истории электролиза воды**. В современных возобновляемых источниках энергии электролиз воды и получение водорода — один из главных способов накопления и хранения энергии для транспорта.



Александр-Эдмонд Беккерель, отец первооткрывателя радиации Анри Беккереля, впервые наблюдал **фотоэлектрический эффект** — возникновение электрического тока в веществе под действием света. Этот эффект лег в основу создания солнечных батарей. В 1905 году взаимодействие света и вещества объяснил Альберт Эйнштейн, за что в 1921 году он был удостоен Нобелевской премии по физике.

Американский изобретатель Чарльз Фриттс создал первый работающий **селеновый фотоэлемент**. Годом позже на одной из крыш Нью-Йорка была установлена первая вырабатывающая электричество солнечная панель.



Первая в мире **ветровая электростанция** современного типа на 3,5 кВт была построена в Курске Анатолием Уфимцевым и Владимиром Ветчинкиным. Ветряк был снабжен поворотными лопастями и обладал переменным углом атаки. В том же году в Балаклаве введена в строй на тот момент крупнейшая в мире ветряная электростанция на 100 кВт.

Менее чем через год после начала космической эры на орбиту отправился первый **спутник с солнечными батареями** — им стал американский аппарат Vanguard-1, чьи панели площадью 100 см² выдавали 0,1 Вт мощности.



1 Монтаж солнечных батарей космического аппарата «БелиКолombo»

Первый полет пилотируемого космического **корабля с солнечными батареями** («Союз-1»). С тех пор на время гонки СССР и США в космосе произойдет разделение: советские космические корабли будут использовать солнечные батареи, а американские — водородные топливные элементы.

Стэнли Виттингхэм демонстрирует первый рабочий **литий-ионный аккумулятор**. Дальнейшее усовершенствование, сделанные Джоном Гуденафом и Акирой Ёсино, позволили совершить рывок в области хранения энергии, который привел к распространению гаджетов и электромобилей, а также позволил хранить излишки энергии, получаемые во время пика выработки ВИЭ. В 2019 году Виттингхэм, Гуденаф и Ёсино получили Нобелевскую премию по химии.

В Дании заработала первая **ветроэлектростанция**, расположенная не на суше, а **на воде**: ее установили прямо в открытом море. С 1998 по 2019 год общая установленная мощность таких ветроэлектростанций выросла с 32 до 29 136 МВт.



В Китае начался ввод в строй **ветропарка Ганьсу**, самого мощного ветропарка в мире, который к середине 2021 года должен достигнуть установленной мощности в 20 ГВт.

Завершено формирование **крупнейшего в мире** (на данный момент) **парка солнечной энергетики в Бхадла**, в индийском штате Раджастан. 57 квадратных километров солнечных панелей дают общую установленную мощность в 2245 МВт. К слову сказать, второй в мире солнечный энергопарк Павагада, заверченный в 2019 году, занимающий площадь 53 квадратных километра и вырабатывающий 2050 МВт мощности, также расположен в Индии.

НЬЮТОН XX ВЕКА ИЛЬЯ ПРИГОЖИН

ИМЕНА УЧЕНЫХ,

труды которых изменили наше представление о мироздании, навсегда вписаны в историю. Достаточно назвать Ньютона, Эйнштейна, и мы представляем себе их вселенные — самобытные, яркие, полные новых открытий.

В год, объявленный в России Годом науки и технологий, как нельзя кстати вспомнить одного из людей такого масштаба с русскими корнями. Лауреат Нобелевской премии 1977 года Илья Пригожин создал целую эпоху в истории современной науки. Его идеи о самоорганизации в сложных системах, взаимоотношении хаоса и порядка сегодня применяются не только в физике и химии, но и далеко за пределами этих дисциплин.

К концу XIX века многим ученым казалось, что естествознание подходит к концу. Известно, что в 1874 году профессор Мюнхенского университета Филипп Жолли пытался отговорить от занятий физикой молодого Макса Планка, в будущем — одного из создателей квантовой механики. Жолли утверждал, что теоретический подход в этой науке уже почти достиг той степени совершенства, который установился в геометрии за несколько веков до этого. Однако Планк не послушал учителя и впоследствии стал деятельным участником наиболее революционных изменений в физике в XX веке.

Подобное произошло и с исследованиями Ильи Пригожина — бельгийского физика и химика российского происхождения. Своими работами он показал, что даже в ситуации полной определенности исход может быть непредсказуем. Для физиков это было неожиданным, ведь еще со времен Ньютона считалось, что мы живем в детерминированном мире, где знание о состоянии системы в один момент времени позволяет однозначно описать как ее прошлое, так и будущее.



Илья Пригожин родился 12 января 1917 года в Москве в семье химика-технолога Рувима Пригожина и пианистки Юлии Вихман. Однако в 1921 году семье приходится уехать из страны в связи с ухудшающейся общественно-политической ситуацией. После восьми-летних скитаний по загранице они обосновываются в Бельгии.

Все раннее образование будущего нобелевского лауреата было связано с гуманитарными дисциплинами, такими как история, археология и философия. Но уже в детском возрасте была заметна его тяга к сложным вопросам, на которые наука не могла ответить веками. Например, музыку, с которой в детстве планировал связать свою жизнь, он называл «структурированным временем».

ХАОС КАК НОВЫЙ ПОРЯДОК

ВРЕМЯ В МУЗЫКЕ И НАУКЕ

После школы родители советовали поступить ему на юридический факультет, но Илья решил, что для занятия такой деятельностью нужно не только учить законы, но и глубоко разбираться в людях. Молодой человек стал погружаться в психологию, но быстро понял, что его гуманитарных знаний не хватает, поэтому он принял решение вслед за отцом и старшим братом обучаться химии, поступив в Свободный университет Брюсселя.

«Во всех предметах, которые мне нравились, время играло особую роль, шла ли речь о постепенном возникновении цивилизаций, этических проблемах, связанных со свободой человека, и временной организацией звуков в музыке, — напишет он позже об этом периоде жизни в книге «Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы». — Я часто спрашивал своих учителей о смысле времени, но их ответы были весьма противоречивы. Для философов смысл времени был одной из труднейших проблем, тесно связанных с этикой и самой природой человеческого бытия. Физики находили мой вопрос несколько наивным, поскольку, по их мнению, ответ на него был дан еще Ньютоном и впоследствии уточнен Эйнштейном. Такие ответы вызвали у меня одновременно и изумление, и разочарование».

К 20 годам Илья Пригожин уже сформулировал свою цель как ученого в заметках в студенческом журнале: «способствовать унификации естественных наук и философии через решение загадки времени». Построить единую систему из всех форм человеческого знания не удалось до сих пор, но работы Пригожина, безусловно, позволили создать новые связи между никак не пересекавшимися до этого областями.

В Свободном университете Илью Романовича привлекла термодинамика — наука о тепловых процессах и превращениях различных форм энергии друг в друга. Его диссертация была посвящена нестационарным процессам и необратимым изменениям в термодинамических системах. В 1947 году в альма-матер его избрали профессором физической химии, а в 1962 году — директором Сольвеевского международного института физики и химии в Брюсселе.

КЛАССИЧЕСКАЯ ИЛЛЮЗИЯ

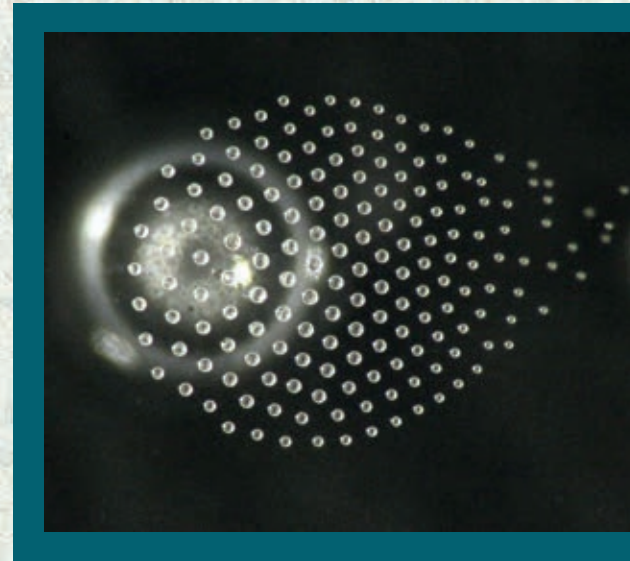
В рамках классической физики мир описывается в виде взаимодействующих частиц, движущихся по правилам механики, а человеку представлена роль внешнего наблюдателя за этими процессами. При этом выводимые из законов Ньютона уравнения оказываются обратимыми и полностью детерминированными: изменение хода времени на противоположный никак не сказывается на их применимости, а зная скорости и координаты элементов системы в один момент, можно вычислить их и в любой другой.

Конечно, в реальности невозможно абсолютно точно измерить все физические параметры, остается лишь приближаться к такой идеальной ситуации. Но все ли явления окружающего мира получатся описать таким подходом? Квантовая механика ставит фундаментальные ограничения на точность определения свойств частиц в микромире, но даже и без налагаемых ею ограничений очевидно, что многие явления на самом деле необратимы.

Несмотря на это, механистический подход доминировал в физике вплоть до начала XX века. Как известно, Джеймс Максвелл выводил свои уравнения электродинамики, связывающие токи и электромагнитные явления, посредством механической модели из воображаемых шестеренок.

Однонаправленность физических феноменов с точки зрения теории впервые появилась при рассмотрении тепловых процессов. Этому поспособствовала формулировка второго начала термодинамики, утверждавшего о стремлении любых процессов в изолированных системах к термодинамическому равновесию, то есть состоянию с максимально равномерным распределением температуры, давления, концентраций и других параметров. Для этого вводилась новая величина — энтропия, которая остается неизменной при обратимых процессах, но всегда увеличивается в случае необратимых. Иногда это образно описывают как нарастание хаоса.

Однако многие ученые долгое время не осознавали всего потенциала этого



В случае слабого неравновесия Пригожин предложил и доказал теорему о минимуме производства энтропии, впоследствии названную его именем. Она гласит, что в случае невозможности достичь равновесного состояния в открытой системе она перейдет в режим наименьшего возможного прироста энтропии. Это резко расширило круг явлений, которые можно четко охарактеризовать методами термодинамики. Впоследствии оказалось, что это одна из причин возможности сосуществования хаоса и порядка.

различия. Считалось, что любые явления должны рано или поздно приходить к равновесию, поэтому неравновесные процессы не заслуживают пристального изучения.

Сам Илья Романович вспоминал, как после войны получил стипендию для поездки в Париж и посетил там лекцию «О термодинамике и жизни». «После нее лектор спросил: «Почему вы интересуетесь термодинамикой, ведь это классическая наука, которая уже завершена?» — писал ученый. — Тогда я встал и сказал: «Она завершена для равновесия, но не для неравновесности»».

ПОРЯДОК ИЗ ХАОСА

Пригожин понял, что для сдвига в восприятии неравновесных процессов нужны новые идеи. Он разбил термодинамику на три области: равновесие, слабое неравновесие (слабые силы, линейные зависимости) и сильное неравновесие (нелинейные зависимости). Большинство его предшественников работало только в первой, но он решил посвятить себя двум другим.

Также Пригожину пришлось изменить взгляд и на второе начало термодинамики. Он предложил оставить попытки вывести или доказать его и стал рассматривать



↑ Илья Пригожин в Москве в 1992 году на встрече с Михаилом Горбачевым, незадолго до этого сложившим полномочия президента СССР.

его как базовый постулат теории. К тому же он обобщил этот принцип: в его формулировке можно рассматривать любые системы, не только изолированные, но, помимо возможного прироста энтропии внутри системы, необходимо учитывать и ее передачу через границы.

Но главные достижения Пригожина связаны с изучением систем, находящихся все дальше от положения равновесия. Вместе с коллегами он теоретически описал и обнаружил экспериментально принципиально новые явления, возникающие в таком случае. В частности, было показано, что вдали от равновесия могут встречаться точки бифуркации, в которых система теряет устойчивость, а ее дальнейшая эволюция становится непредсказуемой. Единственная возможность ее охарактеризовать — перечислить возможные дальнейшие состояния и вычислить их вероятности.

Применительно к физико-химическим системам, которые были в фокусе внимания Ильи Романовича, это означает возможность возникновения волн концентрации, колебательных химических реакций и пространственных структур, чего никогда не наблюдается вблизи равновесия. Такие системы получили название диссипативных, для них характерны устойчивые, упорядоченные, неравновесные состояния, которые наблюдаются только при потоках энергии, массы или энтропии сквозь границы.

«Когда мы прилагаем внешние силы к диссипативной системе, не сохраняющей энергию и энтропию, она может из хаотичной превращаться в организованную», — поясняет член-корреспондент РАН, сотрудник Института прикладной физики Владимир Кочаровский. — Например, если мы заставляем людей в кинозале сесть в шахматном порядке согласно

билетам в эпоху пандемии или на привале, разведя слишком сильный костер, побуждаем всех уйти из центра лужайки и разместиться по ее периметру. Заслуга Пригожина в том, что он обосновал необходимость при описании системы всегда учитывать степень ее диссипативности, то есть необратимого взаимодействия ее элементов друг с другом при наличии внешних сил, а также закладывать возможные переходы между различными состояниями многоэлементной системы».

В 1977 году Илья Пригожин получил Нобелевскую премию по химии «за работы по термодинамике необратимых процессов и химических колебательных систем, особенно за теорию диссипативных структур». Именно такие диссипативные структуры могут, обмениваясь энергией с внешней средой, совершать новый качественный скачок к усложнению.

ФИЛОСОФИЯ БЕСПОРЯДКА И СЛУЧАЙНОСТИ

«До Пригожина предполагалось, что хаос — это такое состояние системы, в свойствах которого нет сколько-нибудь глубоких закономерностей, в нем не может быть никакого порядка», — говорит Кочаровский. — Например, если при увеличении скорости потока жидкости или газа в нем возникала турбулентность, то движение составляющих его частиц будет неупорядоченным, непредсказуемым. Однако Илья Романович подчеркивал, что в таких «потоках» и в других хаотических системах могут возникать крупномасштабные структуры и регулярные состояния, совместимые с хаотическим движением частиц на мелких масштабах».

Пригожин, в частности, считал, что, хотя наука уже более двух тысячелетий занимается изучением причин, а не случая, на своем собственном опыте он убедился в приоритете случайного — в заведомой непредсказуемости развития сложных систем, будь то течение химического процесса, биологическая эволюция или даже социальные явления.

Попадание в точку бифуркации заставляет систему сделать выбор, по какому пути пойти дальше. На этот выбор можно влиять путем внешних воздействий, но при естественном течении процессов он случаен, зачастую зависит от малейших колебаний параметров. Получается, что для описания такой системы недостаточно полной информации о ее состоянии в один момент времени, важна еще и вся ее история, все пройденные бифуркации.

Илья Романович впервые объяснил, что необратимость и случайность закономерны. В книге «Порядок из хаоса» он писал: «Обратимость и жесткий детерминизм в окружающем нас мире применимы только в простых предельных случаях. Необратимость и случайность отныне рассматриваются не как исключение, а как общее правило».

«Обратимость и жесткий детерминизм в окружающем нас мире применимы только в простых предельных случаях. Необратимость и случайность отныне рассматриваются не как исключение, а как общее правило».

ПЕРЕОТКРЫВАТЕЛЬ ВРЕМЕНИ

Наблюдая двойственный характер необратимых процессов, приводящих и к хаосу, и к порядку, Пригожин всегда обращал внимание на еще один важный момент: сложная система постоянно движется только вперед в соответствии с необратимой стрелой времени.

Любая реальная динамически сложная система в той или иной степени диссипативна, в ней всегда имеется неустойчивость по отношению к сколь угодно малым флуктуациям. Некоторые из них случайным образом нарастают сверх уровня среднестатистических шумов и могут за конечное время до неузнаваемости изменить состояние системы. В результате при каждом новом запуске динамики системы, как и при обращении ее динамики во времени, невозможно повторение состояний и, в частности, возврат в исходное. Эта ситуация стала именоваться динамическим хаосом.

«Почему так происходит, что время всегда течет в одну сторону? Это людей и раньше занимало: ученые искали объяснение и в законах микромира элементарных частиц, и в эволюции Вселенной в целом», — рассуждает Кочаровский. — Пригожин был одним из первых, кто переоткрыл стрелу времени на мезоскопическом уровне динамических многочастичных систем, развитие которых неизбежно будет необратимым, даже если бы законы микромира были строго обратимыми, а Вселенная как глобальный пространственно-временной объект была стационарной».

Стрела времени необратима для любых неравновесных термодинамических систем, в которых имеются диссипативные силы и возможен обмен энергией и энтропией с окружающей средой или между частями системы. Как следствие, вероятностными являются закономерности поведения не только элементарных частиц и систем микромира, но и большинства привычных для нас среднеразмерных систем, несравнимо больших элементарных частиц, но и крошечных по сравнению со Вселенной.

Оказалось, что даже колебания достаточно простой системы из нескольких связанных ангармонических маятников не только не могут быть строго периодическими, но в общем случае являются необрати-



Согласно теории Пригожина, многие процессы (а большинство явлений в природе неравновесны по своей природе) состоят из череды случайностей, а хаос и порядок сосуществуют и даже нуждаются друг в друге. Если в одном месте очень упорно поддерживать строгий порядок, то в другом неизбежно возникнет беспорядок.

мыми и описываются вероятностными законами. Именно поэтому Пригожин использовал связанные маятники в качестве прототипной динамической системы.

СЧИТАТЬСЯ СО СВОБОДОЙ ОБЪЕКТА

Всю жизнь Илья Пригожин занимался неравновесной термодинамикой открытых систем, разработкой теории необратимых процессов и самоорганизации, основал собственную научную школу, стал одним из родоначальников новой междисциплинарной науки — синергетики. Он расширил понятие природы, включив в него и человека с его свободой выбора и творчеством. С этой позиции он переосмыслил то, как человек должен себя вести по отношению к своему большому целому — самосознанию человечества.

«В пределах классического мировосприятия», — говорил Пригожин, — человек рассматривал природу как механизм и надеялся подчинить себе ее без остатка. Сам же ученый утверждал ее самовольность и самовластность. «Новый диалог» с ней, считал он, должен исключать принуждение и насилие. То есть управлять природой — и отдельными ее частями — в рамках таких представлений очень даже

можно: зная механизмы самоорганизации, намеренно ввести в среду нужную флуктуацию и направить развитие. Правда, лишь в соответствии с возможностями самой среды. Известная свобода выбора у человека есть, но ей придется считаться с собственной «свободой» объекта.

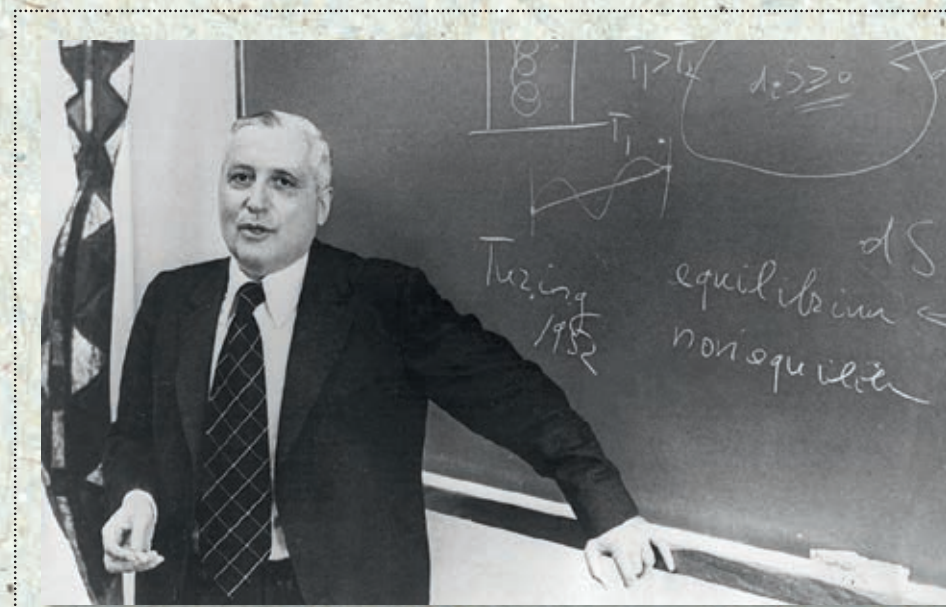
«Вся природа, по существу, постоянное порождение новых форм, принципов, состояний. Она сама — открытая динамическая система, которая выбирает свой дальнейший путь в точках бифуркации», — писал Пригожин.

Позже его концепции породили новое осмысление явлений не только в физико-химических системах, но и в социальных и биологических, ведь неравновесность встречается везде.

Илья Романович Пригожин за свою жизнь стал обладателем свыше 40 научных наград и премий, был почетным членом многих академий, в том числе иностранным членом АН СССР, почетным доктором университетов в 19 странах. Он ушел из жизни 28 мая 2003 года в одной из брюссельских больниц на 87-м году. Именем Пригожина астрономы назвали открытый в 1994 году астероид, его имя также носит специальная научная премия.

Пригожин всю жизнь ставил перед собой трудные вопросы и работал там, куда большинство ученых не решается заходить и по сей день. Его подход к науке лучше всего характеризует его же ответ ученику на вопрос о продолжении карьеры: «Исследование в основном потоке безопасно, но вам не следует надеяться достичь там сколько-нибудь значительных результатов. А вот вне его вы можете получить что-то действительно стоящее. С другой стороны, у вас мало времени для креативных размышлений, но высок риск проиграть и оказаться в изоляции. Исследование похоже на ставку на бегах в надежде сорвать куш, но есть и большой риск потерять все».

ЕГО МОДЕЛИ ЗАРАБОТАЛИ В ЭКОНОМИКЕ И ГЕОГРАФИИ, БИОПСИХОЛОГИИ И ЛИНГВИСТИКЕ, ЭКОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ, ДЕМОГРАФИИ И МЕТЕОРОЛОГИИ. ВЕЗДЕ, ГДЕ МОЖНО ОБНАРУЖИТЬ РАЗВИВАЮЩИЕСЯ СИСТЕМЫ СО СЛОЖНОЙ ДИНАМИКОЙ И БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ ВОЗМОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ.



↑ Илья Пригожин в 1977 году ведет занятия для студентов в Свободном университете Брюсселя. В этом же году ему присудят Нобелевскую премию.



Учрежденная в 2004 году Уэссекским технологическим институтом и Сиенским университетом медаль Пригожина. Вручается раз в два года за работы в области системной экологии, сделанные под влиянием идей Пригожина.

ТЕОРИЯ СЛОЖНОСТИ КАК КЛЮЧ К ПРОИСХОЖДЕНИЮ ЖИЗНИ



**Физик-теоретик
Михаил
Кацнельсон**

*о поисках теории
сложности,
«стекольности»
и обучении систем
в чипе*

У КАЖДОГО ЧЕЛОВЕКА

есть интуитивное понимание сложности: однообразное кажется простым, а наделенное замысловатой структурой или демонстрирующее нетривиальное поведение — сложным. В науке про сложность принято говорить в ситуациях, когда возникают затруднения при попытке предсказать свойства системы многих элементов при их анализе по отдельности.

Многообразие сложностей встречается повсеместно как в живой, так и в неживой природе. Примерами могут быть образование симметричных форм снежинок или согласованное поведение стаи птиц или косяка рыб. Во всех таких ситуациях кажется, что сложность возникла из взаимодействия компонентов, но, несмотря на десятки лет усилий специалистов, подробной теории, объясняющей этот феномен вне привязки к конкретным ситуациям, не предложено.

Родоначальником современных попыток построения науки о сложности по праву считается бельгийский физик и химик российского происхождения, нобелевский лауреат Илья Пригожин. Он обосновал необходимость изучения этой темы, продемонстрировал возникновение сложного поведения в неожиданно простых системах и предложил первые варианты их математического описания.

Близится ли формирование науки о сложности к завершению? Что она может сказать о наиболее сложных из известных человеку системах — биологических и социальных? Как понимание сложности связано с происхождением жизни? Какие задачи позволит решать в будущем? Обо всем этом мы поговорили с доктором физико-математических наук, профессором нидерландского Университета Радбауда Михаилом Кацнельсоном.

— Михаил Иосифович, начнем с базового вопроса: что такое сложность?

— У этого понятия есть очень много уровней. С одной стороны, это совершенно практический вопрос для тех, кто занимается компьютерными науками и даже в большей степени компьютерными технологиями. Есть много определений, связанных именно с вычислительной сложностью, в том числе данное советским математиком Андреем Колмогоровым. Если максимально упростить, оно сводится к тому, что сложность объекта — это минимальная длина инструкции, по которой весь объект можно восстановить. То есть если вся содержащаяся информация воспроизводится посредством нескольких операций, то этот объект простой. Разумеется, это практически важно, потому что, например, полностью определяет возможность компрессии файлов. Если в документе много повторяющегося, то его можно ужать до минимальной инструкции и потом при необходимости развернуть, что экономит место в памяти.

Но я занимаюсь не этим, меня интересует сложность в естественных науках. В таком контексте ей очень трудно дать формальное определение. Мой друг и со-

автор, знаменитый биолог Евгений Куинин по этому поводу любит вспоминать известное высказывание члена Верховного суда США Поттера Стюарта о порнографии: «Возможно, я никогда не сумею дать этому внятное определение, однако я узнаю, когда вижу».

Интуитивно понятно, что живые организмы на любом уровне устройства сложные по сравнению, например, с кристаллами. Первая из целей, которые мы преследуем, — это попытаться выйти за рамки «порнографического» подхода и дать формальное определение сложности не только биологических, но и вообще объектов, изучаемых естественными науками. Вторая цель, или, скорее, надежда, связана с тем, что если мы перейдем на прочный формальный базис, то, может быть, мы сможем не только количественно характеризовать сложность, но и объяснить происхождение сложности. Это наша мечта.

— У Вас есть собственное определение сложности?

— Недавно мы опубликовали работу, в которой попытались дать определение структурной сложности. Оно основано на нефрактальности, на несамоподобии. Грубо говоря, оно означает, что чем больше отличается описание системы на разных масштабах, тем она сложнее.

В качестве примера можно рассмотреть растворение капли краски в воде. В таком случае максимальная сложность достигается относительно быстро, когда окрашенная область принимает причудливую форму, причем ее отдельные части не напоминают всю целиком. По мере растворения картина становится все более однородной, а сложность снижается. Мы проде-



Современная наука исходит из того, что в биологии не может быть ничего, что противоречит физическим законам. По крайней мере, мы не верим в то, что есть фундаментальные физические взаимодействия, но при переходе к живым организмам добавляется еще что-то новое, какое-нибудь биополе, принципиально несводимое к электромагнетизму. Я даже не говорю, правильно это или нет, но современная наука такого не допускает.

монстрировали, что в ряде относительно простых физических систем это рабочее определение. Насколько его можно широко распространить, покажет время.

— Как Вы формулируете задачу максимум для этого направления исследований?

— Задача максимум — это понять если не происхождение жизни, то хотя бы какого типа физика и математика нужна в биологии.

Однако биологические феномены очень сильно отличаются от того, с чем мы привыкли иметь дело в физике и даже в химии, там возникают совершенно новые законы. Это колоссальная проблема: как, стартуя с относительно простых и понятных нам физических принципов, понять, откуда берутся биологические закономерности. Мы все верим, что они не могут противоречить физическим, но они заведомо к ним не сводятся и во многих отношениях от них сильно отличаются. Решение позволило бы в некотором смысле объединить все естествознание.

Впрочем, не надо недооценивать математику, которая используется сейчас в биологии, там вполне значимые вещи делаются.



† Растворение капли краски в воде

Математический аспект

Я и мои коллеги пытаемся полностью переключиться на другой математический аппарат, который основан на современной статистической физике и примыкающих к ней разделах. Тут ключевые слова совершенно другие: ренормализационный поток, самоорганизующаяся критичность, спиновое стекло, фрустрации. Нам кажется, что можно уйти существенно дальше, используя этот подход, но пока мы, конечно, тоже еще очень далеки от более-менее полного осознания проблемы.

Периодические химические реакции Белоусова — Жаботинского и ячейки Бенара — типичные примеры возникновения сложности, рассматриваемые синергетикой!

Известный математик Станислав Смирнов, который также работает с биологами, однажды довольно ехидно сказал (мне): «Что такое математика в биологии? Четыре лягушки сидело, две лягушки ускакало, сколько лягушек осталось?» Понятно, что он шутил, но есть общее ощущение, что степень серьезности и важности биологических проблем все еще неизмеримо превосходит тот математический аппарат, который сейчас используется. Пока что не получается полноценно проанализировать явления живой природы так, как мы привыкли делать в теоретической физике. Нам нужно развить новую математику, которая позволила бы поставить биологию на фундаментальную основу, либо, возможно, мы поймем, что это невозможно в принципе. Это также будет важное и интересное заключение.

— Можно ли сказать, что Вы уже построили такой формализм, в котором можно однозначно определять сложность?

— Нет, конечно. Тут есть одна тонкость: у многих людей, интересующихся науками, а также многих специалистов, не погруженных непосредственно в эту тему, есть иллюзия, что то ли это сделано, то ли почти сделано. Многие слышали о замечательном химике и физике Илье Пригожине, который написал огромное количество очень интересных книг о проблеме сложности. Есть целая наука синергетика, есть так называемая теория катастроф, которая тоже имеет дело с математическими механизмами формирования сложных структур.

Это была очень популярная тема начиная с 60-х годов XX века, и там довольно много чего сделано, но, по моему мнению, в рамках тех подходов не удалось продвинуться достаточно далеко, потому что с нынешней точки зрения применялся

неподходящий математический аппарат. Тогда использовали язык, заимствованный из теории динамических систем: аттракторы, бифуркации.

Пока речь идет о сравнительно простых объектах, таких как автоволновые или автоколебательные процессы, ячейки Бенара или периодические химические реакции Белоусова — Жаботинского, все замечательно. Однако от ячеек Бенара до происхождения жизни еще работать и работать, и кажется, что этот путь далеко увести не может.

— Если рассмотреть классическое деление на науки — физика, химия, биология, психология, социология, — между каждой из них есть принципиальный скачок сложности. Можно ли сказать, что он в каждом случае похожий?

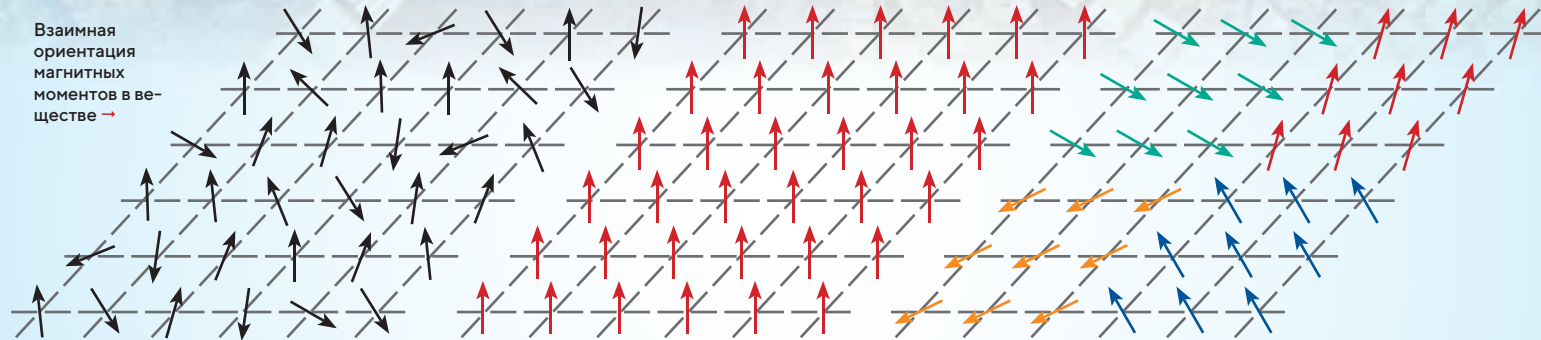
— Однозначно то, что нечто общее наблюдается во многих случаях. Например, идея самовоспроизведения играет в биологии важнейшую роль, но она, по-видимому, также важна и в социальных системах. Во всяком случае она совершенно точно необходима в культуре, например, потому что каждый пишущий стихи человек все равно невольно или иногда преднамеренно будет ссылаться на Пушкина, на Мандельштама, на кого угодно. Понятно, что передача информации из поколения в поколение — это решающий фактор и в биологии, и в культуре, но в физике, например, этого нету.

Недавно мы с биологами Евгением Куниным и Юрием Вольфом опубликовали статью, где сделали очень общее заявление, что фундаментальный механизм формирования сложности в любых системах от физики до социологии — это фрустрации, конфликты, конкурирующие взаимодействия. Насколько далеко эту идею можно развить, чтобы она была не на уровне лозунгов, а реальной теорией, пока сказать сложно. Однако когда заявление делается на таком уровне общности и не подкрепляется серьезной математикой, то любой человек с минимальным образованием скажет, что это уже как минимум у Гегеля было — «единство и борьба противоположностей», — а на самом деле эту мысль можно до древних греков и до ранних буддистских философов проследить. Это действительно так, но разница в том, что нам, возможно, удастся не ограничиться такими декларациями, а еще и какой-то математикой их снабдить.

— Можно фрустрациям дать формальное определение?

— Исходно этот термин заимствован из психологии, но в физическом контексте он означает предъявление к системе противоречащих требований, так что она не знает, как себя вести. Простейший при-

СТЕКЛО АМОРФНОЕ ТВЕРДОЕ ТЕЛО, В КОТОРОМ АТОМЫ РАСПОЛОЖЕНЫ В СЛУЧАЙНОМ ПОРЯДКЕ



1 «Стекло» состояние со случайно направленными моментами

2 Сонаправленность моментов при учете только обменного взаимодействия

3 Возникновение доменов из-за конкурирующих взаимодействий

мер — это ферромагнитные материалы, такие как обычный постоянный магнит. Любая физическая система, грубо говоря, стремится к минимуму полной энергии (точнее — термодинамического потенциала, но в эти тонкости мы погружаться сейчас не будем). В случае магнетизма основную роль играет обменное взаимодействие, имеющее квантово-механическую природу. Оно устроено так, что магнитные моменты соседних атомов, например железа или кобальта, стремятся смотреть в одну сторону. Если мы руководствуемся только этим, то тогда при достаточно низких температурах, когда система действительно находится в минимуме энергии, все магнитные моменты будут сонаправлены, а система в целом будет намагничена.

Но, кроме обменных, есть еще магнитные диполь-дипольные взаимодействия. Если кусок железа намагничен и все магнитные моменты атомов смотрят в одну сторону, то он, как целое, обладает большим магнитным моментом и создает в окружающем пространстве магнитное поле, которое само обладает энергией. Это не выгодно с точки зрения минимальности энергии. Другими словами, диполь-дипольные взаимодействия пытаются придать всему куску нулевой магнитный момент, а обменное взаимодействие требует, чтобы он имел максимальный момент.

Когда система подвергается таким противоречивым требованиям, то она фрустрирована, и в результате возникает доменная структура. Это значит, что кусок железа разбивается на области, в каждой из которых магнитные моменты будут более или менее параллельны, но в разных участках их направления будут отличаться, так что в целом намагниченность обратится в нуль. Тут и возникает сложность в форме этих магнитных доменов, как устроены стенки между ними и так далее. Это прототипный

пример порождения дополнительного уровня сложности посредством конкурирующих взаимодействий.

— Что идея фрустраций, «борьбы противоположностей» по Гегелю, добавляет нового относительно самых простых физических процессов?

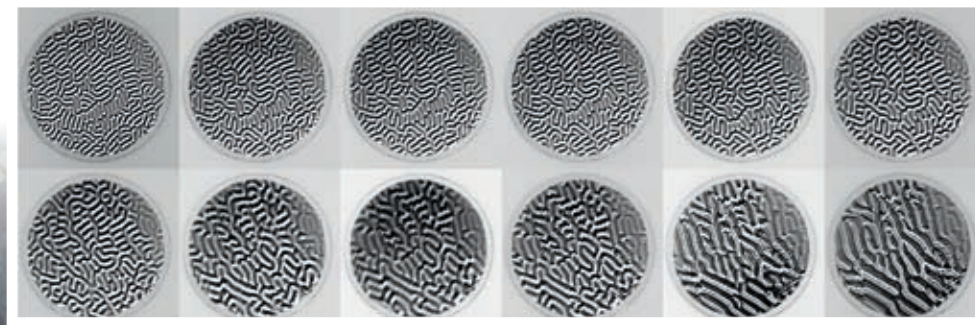
— В статистической физике, да и, наверное, в физике вообще очень важный прорыв произошел в 70–80-х годах, когда было пересмотрено наше представление о стеклах. До этого мы делили процессы на равновесные и неравновесные. Стекля по современным представлениям, которые сложились за последние 50 лет, — это что-то третье. Они не совсем равновесные, но и не совсем неравновесные — они характеризуются некоторой динамикой, в том числе и очень медленной.

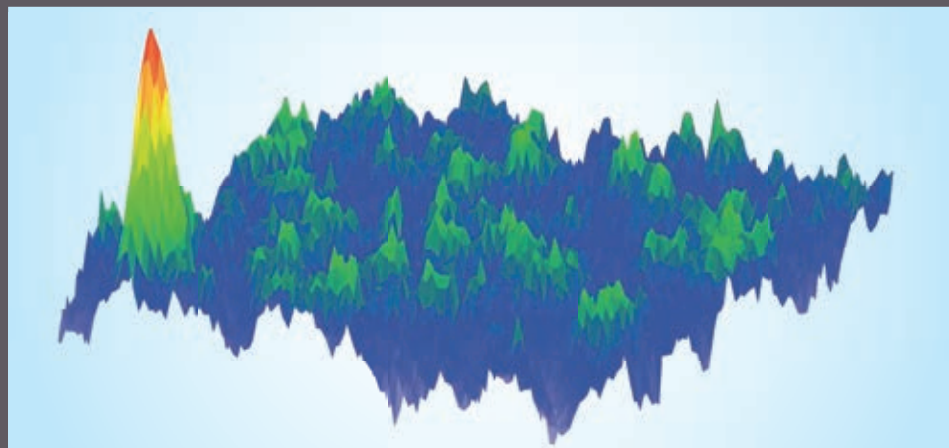
Давайте вспомним, что такое равновесное состояние. Например, мы измеряем электрическое сопротивление металла, получили какое-то значение удельного сопротивления. После этого последовательно поднимаем и опускаем температуру (или другие параметры), то есть возвращаемся к исходным условиям. Если мы снова измерим сопротивление, то получим то же

число. Конечно, для этого надо нагревать и охлаждать аккуратно, достаточно медленно и так далее, но в принципе это возможно. В неравновесных системах ничего не воспроизводится, при подобных манипуляциях в них все время происходит что-то новое.

Стекла представляют собой нечто промежуточное, для них характерна медленная динамика. У них есть важное свойство, которое по-английски называется aging — старение: если их подвергать подобным циклическим воздействиям, то мы никогда не попадем в точности в ту же точку, свойства все время будут куда-то ползти. Это объясняется через основное понятие статистической физики и термодинамики — «энергетический ландшафт», то есть зависимость важной характеристики системы, например свободной энергии, от большого числа всех значимых параметров. Стекля характеризуются сильно «гофрированным» ландшафтом: в нем очень много минимумов, каждый из которых соответствует какому-то метастабильному состоянию, и очень широкими распределениями барьеров между ними. В результате при возврате к исходным внешним условиям мы не попадаем в прежнее состояние, а ползем по этому рельефу.

Образование сложной структуры магнитных доменов при охлаждении тонкой пленки магнитного вещества





Определяющий жизнь ландшафт

Несмотря на отсутствие памяти, стекло, конечно, гораздо интереснее строго периодических процессов, таких как реакция Белоусова — Жаботинского — хрестоматийного примера возникновения сложности, который рассматривали синергетики во второй половине XX века. В стеклах есть какая-никакая «жизнь»: благодаря старению свойства все время куда-то ползут, что-то новое появляется — это более сложное поведение. Другое дело, что и оно не устраивает, потому что нужно не просто блуждание по ландшафту, а наличие долговременной памяти.

В статистической физике есть довольно четкое понимание, что «стекольность» возникает из-за конкурирующих взаимодействий, фрустрации — это ключевое понятие физики стекол. И, конечно, по сравнению с обычными равновесными системами стекла более сложные системы.

Поэтому идея о том, что фрустрации необходимы для сложности, в рамках самой физики означает, что они необходимы для «стекольности», а стекла сложнее, чем кристаллы или равновесная жидкость. Конечно, утверждение, что это можно далеко экстраполировать и что, например, в биологических и, возможно, даже в социальных системах также любую сложность можно свести к какому-то аналогу «стекольности», а его, в свою очередь, к каким-то конкурирующим взаимодействиям, — это, мягко говоря, очень смелое обобщение. В какой степени его можно будет развить, обосновать и как-то конкретизировать, покажет время.

— Есть ли в биологии аналогичная величина, определяющая поведение всей системы?

— Не в биологии вообще, но конкретно в популяционной генетике такая величина, по-видимому, есть — это приспособленность. Она зависит от разных характеристик организма и, подобно энергетическому ландшафту у стекол, формирует безумно сложный рельеф, у которого полно всяких минимумов и максимумов. Эволюция происходит, грубо говоря, путем продвижения по нему: увеличение приспособленности соответствует скачку с одного локального максимума на более высокий.

Аналогия между статистической физикой и популяционной генетикой или, чуть более широко, эволюционной биологией прямая, потому что и там, и там

мы изучаем поведение системы в очень сложном ландшафте, как она решает задачу оптимизации соответствующей величины. В одном случае это ландшафт термодинамического потенциала, например свободной энергии, в другом — это ландшафт приспособленности. В этом смысле параллели напрашиваются, но, насколько далеко и систематически их можно продлить, еще не ясно. Это буквально то, чем мы сейчас занимаемся.

— На первый взгляд, стекло представляется не самым очевидным аналогом живых систем. В чем их главное различие?

— Конечно, стекло — это очень плохой образ биологических систем, так как оно слишком тупое, у него нет настоящей памяти, не говоря уже о долговременной, то есть его поведение практически не зависит от прошлых состояний. Если мы реально хотим объяснить, почему на Земле кошки ловят мышей, то надо на сколько-то миллиардов лет назад вглубь уходить. Биологические системы, так же как и социальные, обладают исключительно долговременной памятью.

Но у нас первоочередная задача не в том, чтобы, отталкиваясь от идеи стекла и фрустрации, напрямую применять их в биологии. По-моему, первый шаг должен заключаться в дальнейшем развитии внутри самой физики теории стекол, описании процессов, охватывающих более сложные режимы, которые чуть более похожи на живые системы. Еще многое надо сделать, прежде чем мы конструктивно сможем это использовать в биологии.

— Но ведь на миллиарды лет назад необходимо возвращаться, только чтобы понять, почему именно кошки ловят

именно мышей. Кажется, это не самый важный вопрос. Более интересно, почему вообще кто-то кого-то ловит, почему есть охотники и жертвы?

— Согласен, но у уже упомянутого Гегеля есть высказывание «истина конкретна». В конце концов цель любой науки — это понимание, а цель биологии — это понимание конкретно того мира живых организмов, который нас окружает, к которому мы сами принадлежим. Поэтому хотелось бы понять и отдельные факты, и общие механизмы эволюции.

В частности, один из очень важных сюжетов, который мы постоянно обсуждаем с коллегами-биологами, — это гонка хозяин — паразит. Примерно то же самое, что кошка с мышкой, но на более фундаментальном уровне. По-видимому, паразиты играют колоссальную роль в эволюции.

Можно в этой связи пытаться изучать глобальные закономерности, но в конце концов их будет недостаточно, и мы должны их применять если не к системе кошка — мышка, то хотя бы к взаимодействию вирусов с бактериями. В любом случае биологическая конкретика рано или поздно станет необходимой.

— Простейшие физические системы однородны во времени, поэтому не обладают памятью. Вы считаете, что фрустрация — это самое подходящее явление, которое порождает память в физических системах?

— Я бы сказал так: фрустрации необходимы для того, чтобы физическая система в принципе могла обладать памятью. Дальше уже надо обсуждать, какие именно фрустрации, так как не любые подходят. В частности, я считаю выделенным тип фрустраций, минирующих на разных масштабах. В контексте магнетизма это было сильное, но ко-

роткодействующее обменное взаимодействие, а также слабые диполь-дипольные силы, заметные даже на макроскопических расстояниях. Фрустрации — это ключевое понятие, с них все равно надо начинать, но их недостаточно, возможно.

— Что, помимо фрустраций определенного типа, необходимо для возникновения сложности в системе?

— Пока никто не знает. Вполне возможно, что не так много. В одной из недавних работ с коллегами мы показали, что более сложное поведение, чем стекольное, с намеком на настоящую память возникает уже в не-вероятно простой системе, где просто есть конкурирующие взаимодействия. Дальше мы пока не продвинулись, но детали же всегда важны.

Например, наверняка есть существенная разница между низкоразмерными системами и системами с большой размерностью. В биологии и связанных с ней задачах мы всегда имеем дело с невероятной размерностью пространства переменных, так как состояние задается геномом, состоящим из миллиардов пар оснований. Вполне возможно, что там многое будет происходить совсем не так, как в физических системах, где объекты живут в двух- или трехмерном пространстве.

— Есть ли какие-то другие научные группы, развивающие подобный взгляд на сложность? Когда можно ожидать важных результатов?

— Множество специалистов занимаются теорией сложности, но, пока не выработан общепринятый общий язык, не может быть даже согласия, одним и тем же занимаются разные коллективы или нет. Например, если бы кто-то предложил всеобъемлющее определение сложности для естественных наук, то таких вопросов не возникало бы. Есть известная обзорная статья физика Сета Ллойда, где перечисляется больше 40 определений сложности. На самом деле их может быть еще больше. Наверняка с каждым из них кто-то пытается работать. В плане настоящей теории сложности мы пока на такой начальной стадии, что единое сообщество еще не сложилось. На данный момент даже не понятно, какие темы относятся к этому направлению, а какие — нет.

Пока не произошел прорыв, пока кому-то не удалось сделать нечто настолько важное, что это признает все научное сообщество, неправильно даже сравнивать разные подходы. Каждый на что-то надеется, но до прорыва еще очень далеко.

Я думаю, что в течение нескольких лет станет ясно, ведет ли конкретно наш подход куда-то или это тупик. По крайней мере,

для себя я отвожу на это 2–3 года, максимум 5 лет. Если мы удостоверимся, что это плодотворно, то, за какой срок нам удастся убедить в этом и научное сообщество, совсем непредсказуемо. Бывают случаи, когда такое очень быстро происходит.

— Допустим, Вы построили общую теорию сложности. Помимо объяснения известных примеров сложного поведения, что еще с ее помощью можно будет сделать?

— Я убежден, что теория сложности очень сильно переплетается с искусственным интеллектом, так что если мы поймем сложность, то мы сможем намного повысить эффективность нейросетей и других подобных инструментов. Это приложение мне кажется самым перспективным.

Сейчас все не только в плохом, но и в хорошем смысле сошли с ума по поводу машинного обучения, нейросетей и связанных

вещей. Во-первых, совершенно очевидно, что это системы, в которых возникновение сложности является одним из ключевых свойств. Во-вторых, все существующие нейросети в качестве элементной базы используют цифровой компьютер.

Однако есть мечта сделать такую систему, которая могла бы сама обучаться без участия компьютера, просто за счет физических процессов — это называется обучение в чипе, on-chip learning. В таком устройстве должны самостоятельно возникать блоки памяти, образовываться связи между элементами. Я думаю, что этой цели мы не достигнем, пока лучше не поймем, что такое память с точки зрения физики, что такое многослойность, откуда берется иерархия масштабов и тому подобное. Если же мы достигнем этой цели on-chip learning, то это будет без преувеличения революция в повседневной жизни миллиардов людей. □

► В КОНЦЕ КОНЦОВ ЦЕЛЬ ЛЮБОЙ НАУКИ — ЭТО ПОНИМАНИЕ, А ЦЕЛЬ БИОЛОГИИ — ЭТО ПОНИМАНИЕ КОНКРЕТНО ТОГО МИРА ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ, КОТОРЫЙ НАС ОКРУЖАЕТ, К КОТОРОМУ МЫ САМИ ПРИНАДЛЕЖИМ.

Определенная по авторской методике сложность различных структур из живой природы:

1. Кора березы ($c = 0.353$) 2. Срез ствола березы ($c = 0.152$) 3. Хвоя голубой ели ($c = 0.316$) 4. Цветы василька ($c = 0.260$) 5. Листья земляники ананасной ($c = 0.167$) 6. Хвоя кедра ($c = 0.204$) ↓

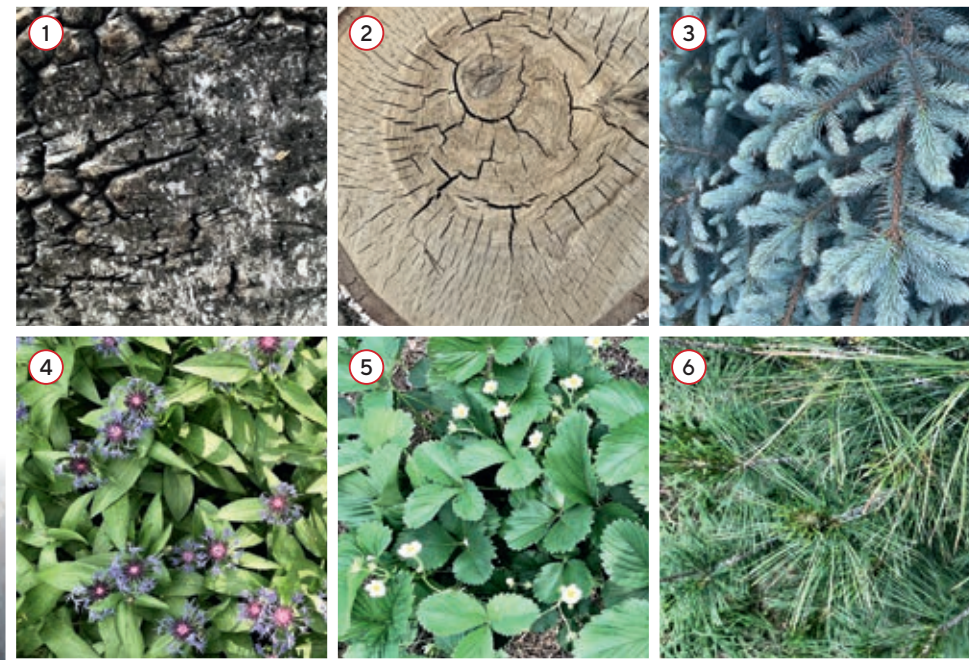


ФОТО И РАСЧЕТЫ ИЛИЯ ЯКОВЛЕВА И ВЛАДИМИРА МУЗУРЕНКО

ЛЕТО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

ТРУДНО НАЙТИ

сферу человеческой деятельности, которой

не пророчили бы прорыв после внедрения в нее искусственного интеллекта (ИИ).

Но правильно ли мы понимаем, что представляет собой сегодня машинное сознание?

Стоит ли серьезно относиться к предсказаниям о неминуемом тупике данной технологии?

Какую роль в судьбе человечества оно сыграет в будущем?



Сергей Марков,
руководитель
Управления
экспериментальных
систем машинного
обучения Сбера —
о челобайтах и проблеме
черного ящика

ОБЩЕСТВЕННОЕ РАССТРОЙСТВО

Благодаря развитию интернета и социальных сетей многие процессы сегодня рассматриваются и обсуждаются в первую очередь с медийной точки зрения: само общество представляется в роли своеобразной коллективной личности, страдающей от биполярного расстройства, — оно то энергично хватается за какую-то идею на волне безудержного восторга, то отбрасывает ее, утратив к ней всякий интерес. Затем очередной виток цикла из маниакальной и депрессивной стадии повторяется, и так снова и снова.

Консалтинговые компании рисуют глобальномысленные кривые вроде «цикла хайпа» от Gartner, и некоторые люди, похоже, всерьез поверили в то, что развитие любой технологии (или даже целого направления в науке и технологиях) неизбежно подчиняется нехитрым закономерностям вне зависимости от содержательной стороны дела. Такие простые для понимания, но имеющие слабое отношение к действительности схемы позволяют слабо разбирающимся в какой-то области людям предсказывать наступление очередной «зимы» или «весны», то есть периода застоя или активного развития данного направления.

Вице-президент инвестиционного фонда Icon Ventures Майкл Маллани проводил ретроспективный анализ кривой зрелости технологий Gartner с 2000 по 2016 год. Оказалось, что технологии не подчиняются подобной закономерности: какие-то просто умирают, другие продолжают тихо развиваться, несмотря на громкие неудачи. Это вовсе не значит, что подобные прогнозы невозможны в принципе, но они требуют содержательного анализа и даже в таких условиях не являются надежными на все 100 %.

ЖДАТЬ ЛИ НОВУЮ ЗИМУ ИИ?

Искусственный интеллект некорректно называть одной технологией, на самом деле это огромная отрасль информатики, в рамках которой разрабатываются и используются сотни и тысячи технологий. Поэтому выражения «зима ИИ» и «весна ИИ» примерно эквивалентны выражениям «зима ядерной физики» или «весна органической химии». Конечно, и в этих областях случаются периоды прорывов и относительного застоя, но исследования от этого не прекращаются и прогресс не замирает, хотя он и происходит в атмосфере пониженного внимания медиа. Именно в периоды, часто относимые к «зимам ИИ», шахматные и шашечные программы научились обыгрывать чемпионов мира, и именно в одну из «зим ИИ» возникла мобильная робототехника. Возможно, обыватели бы-

Даже если говорить об отдельных технологиях, то интерес к ним вовсе не обязан осуществлять строго периодические взлеты и падения. Много ли «зим» и «весен» было в истории двигателя внутреннего сгорания или, скажем, обыкновенной булавки? Конечно, век одних технологий долог, других — короток, иногда устаревшая, казалось бы, технология эффектно возвращается на сцену.

стро насыщаются чудесами, дарованными наукой, и начинают требовать большего, обесценивая уже достигнутое.

Порой это сопровождается медийным шумом, а порой — нет. Вообще медийные образы технологий и отраслей науки часто слабо соотносятся с реалиями. Бешеная мода на радиоактивность в начале XX века привела к появлению радиоактивного мыла, шоколада, кремов, зубной пасты и порошка с радием, напитков с торием и так далее. Но вся эта волна не только бесполезной, но в ряде случаев смертельно вредной ерунды, распространение которой сопровождалось чудовищным потоком рекламы, не помешала появлению ядерного оружия, атомной энергетики и других технологий, до неузнаваемости изменивших облик современного мира.

EXPLAINABLE AI, ИЛИ ЛОГИКА РАБОТЫ НЕИРОСЕТЕЙ

Все вычисления, которые выполняет нейронная сеть, можно представить в виде последовательности арифметических операций. В этом смысле работа нейронной сети вполне понятна. Взяв достаточное количество бумаги и карандашей и обладая достаточным количеством свободного времени, любой человек, знакомый со школьной арифметикой, вполне может вычислить ответ нейронной сети на тот или иной входной стимул.

Однако это не тот тип понимания, который имеют в виду, называя сегодняшние нейронные сети черным ящиком и противопоставляя таким решениям системы «объяснимого» ИИ (Explainable AI). Речь идет скорее о возможности представить обученную сеть в виде компактного набора правил, который мог бы быть усвоен человеком и применен им на практике. Таким образом, под «объяснимостью» модели обычно понимают возможность уместить ее «в человеческую голову», в некоторый ограниченный информационный объем, который специалист по ИИ Сесар Идальго остроумно назвал «челобайтом» (personbyte).

Требования объяснимости часто выдвигаются экспертами в ситуациях, когда они не согласны с решением компьютерных моделей. Если бы такое же «неправильное» решение принял другой человек, то несогласный с ним попросил бы аргументировать предлагаемый выбор и либо опровергнул приведенные доводы, обосновав неправильность предлагаемого решения, либо перенял новое знание. По аналогии люди хотят объяснений от систем компьютерного зрения и даже от программ оценки кредитоспособности.

Хотя передача знаний от моделей машинного обучения людям может в отдельных случаях приносить пользу, в действительности проверка качества решений на большом числе прецедентов оказывается полезнее, чем попытка перевести работу модели на понятный экспертам язык. Эффективность модели можно проверить в миллионах ситуаций, поэтому, чтобы установить, насколько она хороша, ее «рассуждения» не нужны.

В машинном обучении существует отдельная область, которая занимается передачей знаний от больших (по числу параметров) моделей к меньшим, она называется «дистилляцией знаний». Частным случаем дистилляции является «сжатие моделей» — активно развивающееся в последние годы направление, в рамках которого исследуется возможность выполнения современных глубоких сетей на маломощных устройствах без значительного снижения точности.

Здесь выработано множество интересных методов, например различных видов малоранговой аппроксимации, квантизации весов и так далее. В рамках этой парадигмы при обучении модели можно использовать специальные виды регуляризации параметров, например «регуляризацию в целях увеличения интерпретируемости», чтобы позволить искусственной нейронной сети уместиться на таком носителе, как мозг человека.

ТИГР ИЛИ БОЛЬШАЯ КОШКА?

Аналогия со сжатием подталкивает к еще одному интересному соображению. В сжатии данных часто используются алгоритмы, ищущие аналогии в потоках данных, например повторяющиеся фрагменты. Модель, понятная человеку, могла бы опираться на понятия и концепции, уже понятые и усвоенные человеком. Тут речь идет о переиспользовании признаков, выученных биологической сетью, в интерпретируемой искусственной нейронной сети. Например, если некий человек не знает, кто такой тигр, но знает понятия «животное», «кошка», «желтый», «черный», «полоска», то, если мы скажем ему, что тигр — это животное, напоминающее крупную желтую кошку с черными полосками, мы дадим ему интерпретируемую модель для определения тигра.

Наша модель получилась чрезвычайно компактной за счет того, что мы выполнили сжатие путем замены алгоритмов определения признаков на отсылки к уже существующим в голове человека понятиям. Можно назвать этот процесс выравниванием множества понятий между человеком и моделью. Однако у этого подхода есть очевидный недостаток: мы не знаем заранее, какие именно признаки содержатся в уме конкретного человека, и не можем быть уверены в том, что, например, под «желтым» или «полоской» он понимает то же самое, что и наша модель.

В процессе передачи знаний от одних людей другим часто возникает аналогичная проблема. Помочь здесь может составление своеобразного каталога общепринятых понятий и их значений, что, в свою очередь, подводит нас к еще одной интересной аналогии: задача создания интерпретируемой модели в действительности очень похожа на задачу машинного перевода. Поэтому методы из этой области используют для создания своих моделей некоторые исследователи «объяснимого ИИ».

Уже создано множество инструментов, предназначенных для интерпретации работы нейросетевых моделей. Это и системы по визуализации активаций в сверточных нейронных сетях, позволяющие своими глазами увидеть признаки, на которые реагирует нейронная сеть, и системы для визуализации полей внимания (в том числе в задачах по обработке естественного языка). Однако в этом направлении еще предстоит сделать многое, чтобы работа нейросетей стала понятнее.

В повседневной жизни человек буквально окружен объектами, принципы поведе-

ния которых он не понимает в полной мере. Но вообще люди обычно не в полной мере осознают, что означает неинтерпретируемость модели с практической точки зрения. В ряде случаев работа «неинтерпретируемых» нейросетевых моделей является куда более предсказуемой и контролируемой, чем поведение людей. В конце концов, эти модели обычно боятся сесть в автомобиль, управляемый «неинтерпретируемым» автопилотом, но не боятся при этом сесть в такси, за рулем которого находится человек, которого они видят первый раз в жизни. С практической точки зрения моделям обычно нужны масштабные и правильно выстроенные испытания, а вовсе не интерпретируемость, а проблема черного ящика на деле вряд ли может считаться вызовом, серьезно угрожающим развитию ИИ.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ВНЕ ЗАКОНА

Сегодня мы эксплуатируем огромное количество сложных технических систем, и в отношении ответственности в случае возникновения техногенных аварий выработаны богатая нормативная база и правоприменительная практика. Если в вашей машине отказали тормоза, то кто будет нести ответственность за последствия аварии? Закон дает

на этот вопрос вполне понятные ответы и предлагает конкретную процедуру.

Я уверен, что законодатели и технические эксперты в результате совместного труда смогут предложить приемлемые решения для определения ответственности и в случае еще более сложных технических систем, к числу которых относятся сегодняшние и завтрашние решения на основе ИИ.

В случае чего в нашем арсенале есть наиболее простое решение, такое как визуирование людьми решений, предлагаемых машиной. Такой подход позволит снизить трудозатраты, но оставить последнее слово за людьми. Как поступать в случае тех или иных систем, должны решать специалисты в предметной области и профессиональные правоведы.

Так или иначе возможность свести к минимуму субъективный фактор, на которую можно надеяться с распространением ИИ, как мне кажется, большое благо для судебной системы. Замена людей на алгоритмы может позволить приблизиться к реальному, а не декларируемому равенству людей перед законом.

ИИ КАК НОВОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСТВО

В мае 2016 года на конференции EmTech Digital в MIT Эндрю Ын — доцент Стэнфордского университета и один из основателей платформы онлайн-обучения Coursera — произнес слова, ставшие сегодня крылатыми: «ИИ — это новое электричество». Использование человеком электричества поначалу воспринималось как второсте-

пенная технология, неспособная быстро и существенно изменить нашу жизнь. Сейчас мы знаем, что в действительности электричество поменяло все. Ын приводит два простых примера неожиданных эффектов, произведенных электричеством: заморозка продуктов изменила всю систему поставок продовольствия, а электродвигатели осуществили революцию практически во всех областях промышленности. Ын считает, что технологии ИИ окажут столь же масштабные воздействия на многие сферы человеческой деятельности.

Сегодня мы наблюдаем небывалый расцвет технологий машинного обучения, основанных на коннекционистских методах. Новая весна ИИ, которую, быть может, уже пора с полной ответственностью переименовать в лето, затронула множество областей общественной жизни. Я думаю, что в этой области еще длительное время будет наблюдаться экстенсивный рост, поскольку сейчас основным фактором, сдерживающим развитие применения технологий ИИ, является нехватка специалистов в этой области.

АЛЬТЕРНАТИВА НЕЙРОСЕТЯМ

Распространено мнение, что современный ИИ полностью основывается на коннекционистском подходе, но в действительности это заблуждение. На самом деле же трансформеры, на которых основаны такие системы, как GPT-2 и GPT-3, — это нейросимвольные модели. Ведь, прежде чем в дело вступает нейросетевая часть модели, работают токенизатор и механизмы встраивания. AlphaGo (AlphaZero, MuZero) — это тоже нейросимвольные системы, так как сочетают Монте-Карло поиск по дереву с нейронными сетями, которые управляют этим поиском. Системы распознавания и синтеза речи включают в себя в качестве компонентов символьные модели, да и представление данных в них основано вовсе не на нейросетевых моделях, а на различных классических технологиях обработки сигналов, таких как широко известное быстрое преобразование Фурье.

Мне кажется, противопоставление нейросетевых и символьных методов во многом надуманное, оно проистекает из поверхностных интерпретаций полемики 1960—1970-х годов. Сегодня специалисты в области ИИ практикуют прагматический подход, безо всякого стеснения сочетая методы из арсеналов различных отраслей ИИ. Разумеется, в одном случае с задачами лучше справляются нейронные сети, в другом — символьные методы. К задачам, с которыми лучше справляются символьные модели, относятся как минимум анализ поисковых деревьев и графов, некоторые виды обработки последовательностей (например, обычная сортировка) и задачи, требующие использования явной памяти.

Мне кажется, сокрушаться о том, что мы с вами зависим от общественного производства, не нужно. Именно общественное производство и технологии сделали нас людьми, а проповедь отказа от технологий и бегства в природу лично мне представляется позерством. Мир слишком сложен, чтобы каждый отдельный человек смог знать и уметь все на свете, но на то мы и общественные существа.

ПОДДЕЛКА ИНТЕЛЛЕКТА

Современной философии известно огромное количество определений интеллекта, и никакого единства в этом вопросе нет и не предвидится. Имея в качестве образца единственный бесспорный пример — человеческий интеллект, — можно построить определение весьма произвольным образом, подобно тому как через одну точку можно провести бесконечное множество прямых.

В зависимости от выбранного определения интеллекта можно получить совершенно разные результаты. В соответствии с одними определениями, интеллектом смогут обладать люди, и никто более, или даже не все люди. Согласно другим, в число «интеллектуальных агентов» попадут и животные, в том числе самые примитивные, и различные вычислительные модели.

Споры на тему «настоящести» или «ненастоящести» искусственного интеллекта сколь бесконечны, столь и бесплодны. Они никак не влияют ни на исследования в области ИИ, ни на индустрию, где прогресс в области решения интеллектуальных задач определяется на основе вполне определенных метрик и процедур. И в этом смысле, как мне кажется, точку во всех философских спорах поставил еще Алан Тьюринг, который показал, что у нас нет никакого другого способа убедиться в наличии машинного интеллекта, кроме как показать, что машина способна успешно решать то же множество интеллектуальных задач, что и человек.

Еще Дидро остроумно заметил: «Если найдется попугай, способный ответить на любой вопрос, я не раздумывая признаю его разумным». Простота и гениальность теста Тьюринга заключается в том, что, используя естественный язык, можно сформулировать как условие любой эффективно вычислимой задачи, так и ее решение.

Если машина сможет успешно решать все задачи, подвластные человеческому уму, мы просто обязаны будем признать за ней наличие интеллекта, иначе на каком основании мы признаем наличие интеллекта у других людей? В целом, как мне

кажется, современная наука нашла вполне удовлетворительные ответы на все эти популярные в среде непрофессионалов вопросы еще в 1920—1950-е годы в результате усилий Гильберта и Геделя, Черча, Клини, Россера и Тьюринга.

Разумеется, пока что модели машинного обучения далеки от того, чтобы достичь уровня общего искусственного интеллекта, но GPT-3, T5, DALL-E и PANGU продвинулись в этом направлении дальше других моделей, и заметное развитие здесь, по-моему, очевидно.

ПРОГРЕСС В РАБСТВО

Является ли человек, взявший в руки молоток, рабом этого молотка? Выживание и благополучие человечества на протяжении сотен тысяч лет зависит от различных орудий труда, расширяющих наши с вами возможности по манипуляции окружающим миром. Многие люди, использующие металлические молотки, вряд ли смогли бы их сделать — ведь для этого нужны хотя бы базовые металлургические навыки. В целом все то же самое применимо и к любым технологиям ИИ.

Вместо того чтобы бороться с технологиями, нужно бороться за то, чтобы эти технологии использовались на благо обществу. Технологии таят в себе огромные возможности для уменьшения числа человеческих страданий, для борьбы с болезнями, голодом, несправедливостью. Да, многие технологии можно использовать и во вред, но ведь это зависит прежде всего от нас, людей.

Если под нейронными сетями понимать в широком смысле всю совокупность существующих и потенциально возможных коннекционистских моделей, то они точно не более ограничены, чем человеческий мозг, ведь он также является нейронной сетью. Рассматривая его как машину, мы могли бы сказать, что он представляет собой одну из разновидностей импульсных нейросетей. Но мы хорошо знаем, что при решении некоторых задач даже такая огромная и мощная биохимическая машина требует своеобразного протеза в виде карандаша и бумаги. □

Простое решение

Замена

людей на алгоритмы может позволить приблизиться к реальному, а не декларируемому равенству людей перед законом.

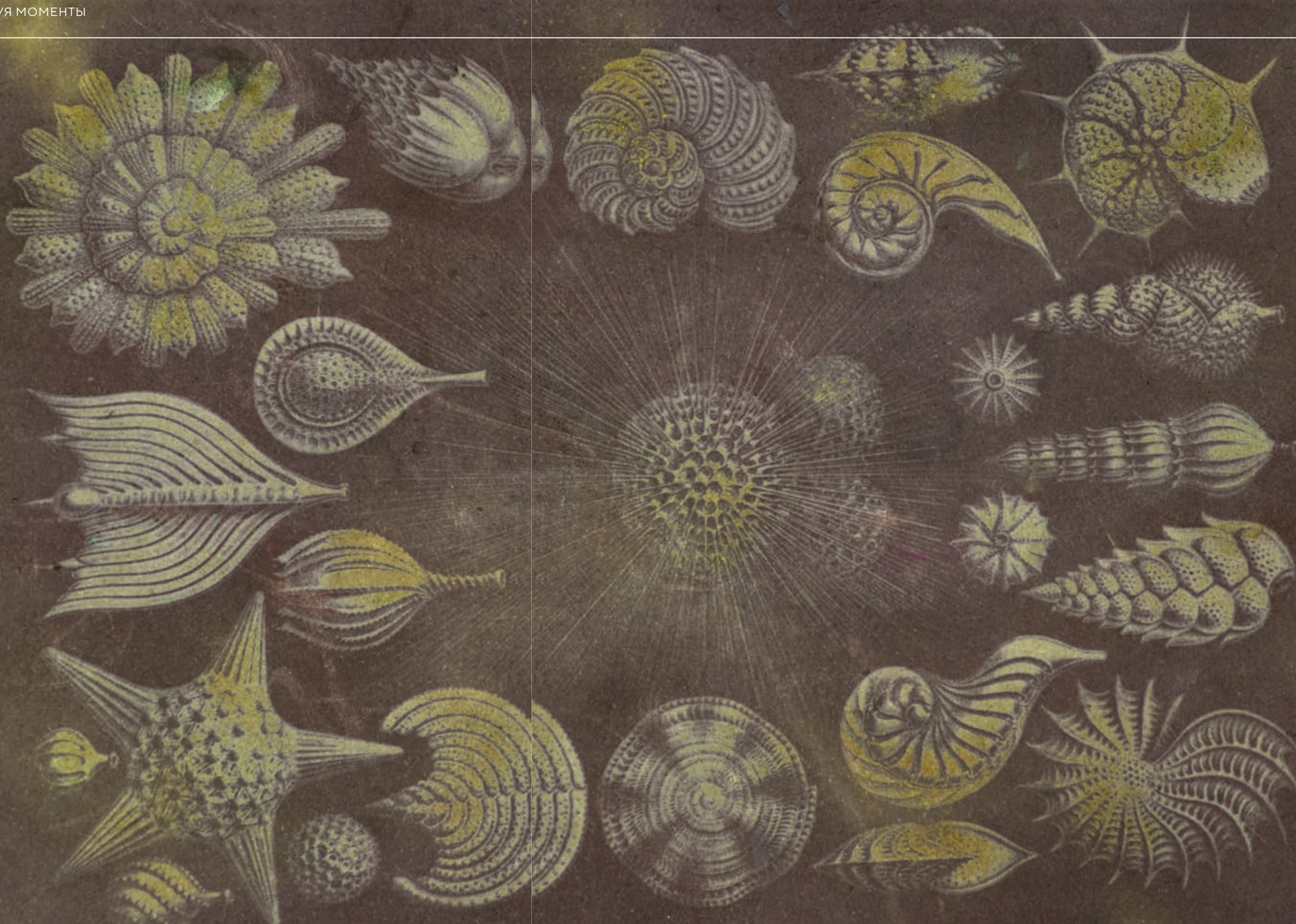


ФОТОГРАФИЯ ПОДРУЧНЫМИ СРЕДСТВАМИ

За два века развития фотографии было предложено немало различных наборов светочувствительных химических реакций, подходящих для фиксации изображений. Однако практически все они опираются на ядовитые, дорогие или малодоступные вещества. Сотрудник компании MEL Science Сергей Слюсарев предложил новый способ, который подойдет практически любому человеку. Он основан на восстановлении ионов меди Cu(II) аскорбиновой кислотой: при наличии освещения получается металлическая медь, а в темноте — ее оксид Cu_2O .

В результате проявить фотографию из негатива можно с использованием всего четырех общедоступных ингредиентов: аскорбиновой кислоты $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ в качестве светочувствительного восстановителя, медного купороса CuSO_4 как источника ионов меди, пищевой соды NaHCO_3 , необходимой для управления уровнем кислотности раствора, и воды.

Статья о новом методе вышла в журнале *Journal of Chemical Education*, а пример полученного этим способом изображения вы можете видеть перед собой. Это репродукция страницы из книги Эрнста Геккеля «Красота форм в природе», посвященная фораминиферам — одноклеточным морским животным.



КРИЗИС РЕПЛИКАЦИИ

ПОЧЕМУ СОВРЕМЕННАЯ НАУКА СТАЛА ЧАЩЕ ЗАБЫВАТЬ ПРО ДОСТОВЕРНОСТЬ

С МОМЕНТА первого обнаружения COVID-19 стал горячей темой для научных исследований. По данным журнала Nature, более 200 тысяч научных статей и препринтов по данной теме были опубликованы в 2020 году. Многие из них критиковались научным сообществом за слабую доказательную базу, недостаточный уровень проработки и впоследствии были удалены. В результате пандемия обострила наблюдаемый в науке кризис воспроизводимости, описанный в 2005 году в статье профессора медицины Джона Иоаннидиса.



Термин «кризис репликации» ввел в обращение Джон Иоаннидис в своей статье 2005 года. Он означает, что большинство результатов актуальных исследований не могут быть воспроизведены в ходе повторного эксперимента, т. е. с высокой вероятностью их первоначальный результат является ложным.

Научно-техническая революция 50-х годов XX века и появление компьютера дали сильнейший толчок развитию прикладных научных направлений. Жизнь человека качественно изменилась. Параллельно с наукой шло активное развитие СМИ и распространение интернета, результатом стала информационная революция, оказавшая, в частности, значительное влияние на научное сообщество. Если в 2000 году в мире насчитывалось менее 10 тыс. научных журналов и около 800–900 тыс. научных публикаций, то к 2018 году цифры выросли до 30 тыс. журналов и более 2,5 млн публикаций в год. Рост значимости технологий также привел к тесному переплетению экономики и науки, инновации стали залогом успеха в бизнесе. В результате исследования и новые разработки превратились в важный источник дохода для научных институтов.

НЕПРОСТОЙ КОМПРОМИСС

По мнению немецкого социолога XX века Никласа Лумана, усиление связей между наукой, экономикой и СМИ привело к тому, что наука как система перестала отвечать на главный присущий ей вопрос — «правда или ложь» — в части проводимых исследований. Его приоритет стали оспаривать экономика («прибыльно/убыточно») и СМИ («популярно/непопулярно»). В результате цель научных исследований стала компромиссом между научной новизной, заработком и ростом популярности ученого.

Одним из первых вопросов качества научных исследований в XXI веке поднял профессор медицины и политики в области здравоохранения Стэнфордского университета Джон Иоаннидис. В своей статье 2005 года «Почему большинство опубликованных результатов исследований ложны» Иоаннидис на основе собственного опыта неудачных репликаций экспериментов других ученых выступил с мнением и математическим обоснованием, что многие, если не большинство, научные исследования в области медицины ложны, а методы их доказательства не соответствуют высоким научным стандартам. Впоследствии подобные анализы проводились и для других наук.

Масштабное исследование журнала Nature (*Nature, «Is there a reproducibility crisis?», 26 May 2016*), в рамках которого был проведен опрос более 1500 ученых, подтвердило гипотезу Иоаннидиса: более 70 % респондентов хотя бы раз сталкивались с невозможностью воспроизвести результаты эксперимента другого ученого. В целом

90 % опрошенных согласились с утверждением, что в современной науке наблюдается кризис воспроизводимости.

ПУБЛИКУЙСЯ ИЛИ ПОГИБНЕШЬ

По мнению респондентов, в более чем в 90 % случаев невозможно повторить результаты экспериментов, т. к. в погоне за славой новых открытий ученые публикуют только части исследований, подтверждающих их гипотезы, или в свет выходят недостаточно проработанные исследования из-за давления на ученых по принципу «публикуйся или погибнешь» (*publish or perish*), который подразумевает, что успешный исследователь должен регулярно публиковаться. Остальные

Факт

С увеличением

сложности проводимых исследований растет и сложность идентификации сделанных в ходе эксперимента ошибок.

с плохим качеством выборки, нечетким описанием хода исследования, неоднозначными формулировками и так далее.

Стоит отметить, что с увеличением сложности проводимых исследований растет и сложность идентификации сделанных в ходе эксперимента ошибок. Благодаря развитию технологий анализа больших данных и искусственному интеллекту, в XXI веке наблюдается взрывной рост использования компьютерных программ для моделирования и проведения экспериментов, особенно в естественных науках. При этом для большинства ученых программы являются черным ящиком, т. к. разработчики ограничивают доступ к исходному коду либо зачастую у исследователей не хватает навыков программирования, чтобы разобраться в нем и скорректировать.

Так, в 2019 году группа шведских ученых обнаружила, что после очередного обновления одна из наиболее популярных программ для моделирования белков, липидов и нуклеиновых кислот — Gromacs — стала выдавать результаты, отличные от полученных в ходе аналогичных экспериментов, проведенных ранее. Причиной стала ошибка в коде программы, из-за которой научная

Уловки шарлатанов

На фоне роста популярности здорового питания, сопровождаемого публикациями научных статей о полезности тех или иных продуктов, Джонатан Шенфельд и Джон Иоаннидис провели интересное исследование: случайным образом они выбрали 50 ингредиентов, включающих сахар, молоко, разные виды мяса и прочее, из «Поваренной книги Бостонской школы поваров» и проверили наличие научных публикаций, связывающих отобранные ингредиенты с развитием онкологических заболеваний. В результате они обнаружили научные статьи, доказывающие связь 40 ингредиентов из 50 отобранных с развитием раковых заболеваний, при этом в 80 % случаев исследования имели столь слабую статистическую доказательную базу, что, по мнению Шенфельда и Иоаннидиса, не могли считаться достоверными. В результате авторы сделали вывод о возможной несостоятельности большинства нутрициологических исследований и необходимости унификации подходов к проведению экспериментов в этой области науки.

значимость более 150 опубликованных работ оказалась под вопросом.

СИМПТОМ ФУДЖИ

Нередки в науке и случаи преднамеренного мошенничества, подгона результатов и фальсификации данных, имеющие под собой корыстные цели. Лидером по количеству сфабрикованных результатов исследований считается японский анестезиолог Ёши-така Фуджи, на счету которого 183 опровергнутые научные работы, по части из них эксперименты не проводились вовсе. Другим ярким примером ученого-фальсификатора является голландский психолог Дидрик Александр Штапель, основатель Института исследований в области бихевиоральной экономики, 30 из 130 работ которого были признаны сфальсифицированными. Этот список можно продолжать и далее, точное количество неблагоприятных ученых, к сожалению, никому неизвестно.

Важно отметить, что кризис репликации в науке оказывает серьезное влияние на бизнес, для которого растут издержки поиска перспективных и достоверных научных разработок, а также возрастают риски инвестиций в технологии, которые никогда не получат практического применения.

Можно с уверенностью заявить, что наблюдаемый в науке кризис репликации не только подрывает доверие к новым открытиям, но и может иметь более серьезные последствия в медицине, психологии и других науках, которые непосредственно взаимодействуют с человеком, высокотехнологичных бизнес-направлениях.

Для борьбы с проблемой научное сообщество предлагает повышать стандарты подготов-

ки и описания исследований, уделять больше внимания качеству исследований молодых ученых и их менторингу, снижать важность цитируемости и частоты публикаций в оценке работы ученых, однако преодолеть сложившуюся ситуацию пока не удалось.

Чтобы лучше понять причины кризиса и его остроту, мы обратились к российским ученым из разных областей науки, которые поделились с нами своим мнением по данному вопросу.



► **Дмитрий Алексеевич ЛЕОНТЬЕВ,** профессор, доктор психологических наук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Международная лаборатория позитивной психологии личности и мотивации:

Кризис репликации является частью общей тенденции повышения качества данных и достоверности уровня выводов, которая, в частности, вызвана опережающими темпами развития методов математической обработки данных, позволяющими отделять «научное» от «ненаучного». На практике четко воспроизводимые данные являются идеалом, который не всегда достижим.

В психологии последнее время появляется достаточно много статей, посвященных невозможности воспроизвести классические эксперименты 60–70-х годов, которые проводились при менее строгих стандартах сбора и обработки экспериментальных данных. Некоторые из них носят панический характер, делая предположение о ложности почти 70 % научных экспериментов в психологии.

При этом важно понимать, что с момента зарождения психологии как науки постоянно ведутся дискуссии о том, должна ли она строиться по образцу и подобию других наук или же должна иметь собственную специфику. Один из величайших психологов XX века Курт Левин писал о том, что неправильно считать, что психология исследует только статистические закономерности, психические закономерности тоже подчиняются законам, однако число переменных и факторов, влияющих на них, настолько велико, что все их невозможно учесть. Из-за этого возникает иллюзия невозможности данных, хотя на самом деле два эксперимента различаются важными переменными, которые не были учтены.

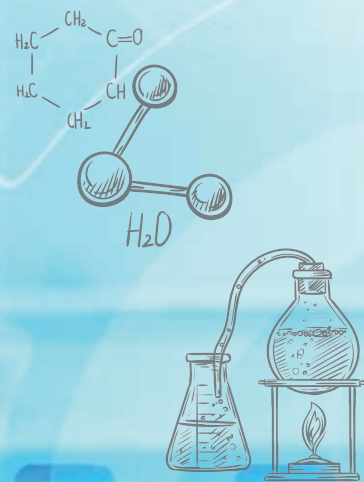
Также стоит учитывать, что психологические данные не всегда устойчивы во времени. Один и тот же человек может вести себя по-разному в рамках одного эксперимента в разное время, т. к. его состояние изменчиво. Человек живет в огромном количестве параллельно существующих для него контекстов, и исследователь не может учесть их все в ходе эксперимента, что отличает кризис репликации в психологии от общего его понимания.

Для повышения точности экспериментов обычно используются коллективные исследования, когда один и тот же эксперимент с предварительно зарегистрированной схемой проведения и сформулированными гипотезами проводится сразу несколькими группами ученых, что позволяет усреднить данные и снизить предвзятость.

Важной особенностью экспериментов в психологии являются их этические аспекты. Например, сейчас уже невозможна репликация нашумевшего Стэнфордского тюремного эксперимента именно в связи с тем, что его морально-этическая сторона неприемлема в современном обществе.

Тюрьма как декорация

Стэнфордский тюремный эксперимент был проведен в 1971 году американским психологом Филиппом Зимбардо. Для целей эксперимента в подвале Стэнфордского университета была организована условная тюрьма для 24 испытуемых, которые случайным образом были разделены поровну на охранников и заключенных. Эксперимент был прекращен на 6-й день из-за слишком жестокого поведения охранников. В результате автор эксперимента сделал вывод, что внешнее окружение и оправдывающая поведение людей идеология оказывают на человека большее влияние, чем внутренние особенности его личности. Исследование и его результаты неоднократно подвергались критике не только по этическим соображениям, но и из-за ограниченности выборки (в эксперименте участвовали только белые мужчины в возрасте от 20 до 25 лет), методов поиска участников и прочее. Также, по мнению ряда психологов, эксперимент был постановочным, на что могут указывать некоторые записи, сохранившиеся в Стэнфордском университете.



Владимир Константинович ИВАНОВ,

доктор химических наук, член-корреспондент Российской академии наук, Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН:

Чем дольше мы занимаемся наукой, тем более сложные системы мы изучаем. Такие системы могут вести себя непредсказуемо, что снижает вероятность успешной воспроизводимости экспериментов. Хорошим примером может служить теория детерминированного хаоса, когда незначительно малое изменение одного параметра приводит к сколь угодно большим изменениям в системе в целом.

Другой объективной причиной кризиса воспроизводимости является отсутствие идеальных схем и дизайнов экспериментов. Стандартным приемом у экспериментаторов остается метод проверки отклика системы на изменение одного из параметров, когда остальные зафиксированы. Но это не всегда удается сделать, так как не всегда понятно, какие параметры являются управляющими и способны оказывать влияние на систему. Например, во время экспериментов обычно не фиксируют атмосферное давление,

которое может влиять на концентрацию растворенного в воде кислорода и, как результат, сказываться на результатах химического эксперимента.

В основе кризиса воспроизводимости лежат и субъективные причины, такие как неполное документирование хода эксперимента и его условий. В химии скорость реакции может, например, зависеть от того, из какого материала изготовлена химическая посуда, при этом зачастую на такие детали не обращают внимания, что может мешать точному воспроизведению эксперимента. Другие возможные причины снижения вероятности воспроизводимости в химии — чистота реактора и качество реактивов, которые могут различаться в разных лабораториях.

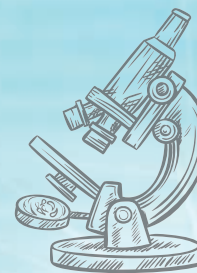
Самым же негативным сценарием является сознательная фальсификация данных. Чаще всего в основе фальсификации лежит необходимость чрезвычайно активно публиковаться для достижения карьерного роста. Лидерами по фальсификации можно назвать Китай, Индию и некоторые другие азиатские страны, а по тематике это обычно биология и медицина.

Для борьбы с фальсификациями лучшие мировые научные журналы запрашивают у авторов статей «сырые» данные, полученные непосредственно с приборов, т. к. их подделка стоит очень дорого либо вообще невозможна, что снижает экономическую целесообразность публикации фальсифицированных статей.

В целом главенствующее стремление к росту числа публикаций и их цитируемости ведет к проявлению в науке принципа «монетаристского минимализма», описанного Пелевиным, когда во главу угла ставится факт публикации в популярных журналах, а не ее содержание и научная ценность.



ФОТО: ИВАН БАДИКОВ



Последняя капля

Крупнейшим фиаско XXI века не только в науке, но и в бизнесе можно назвать компанию Theranos, основанную Элизабет Холмс, которой на момент основания компании не было и 20 лет. Компания обещала создать компактное устройство, способное проводить сложные исследования всего по капле крови. Компания привлекла более \$700 млн инвестиций и на пике оценивалась в \$9 млрд. Однако в 2016 году прокуратура США завела против Theranos дело в связи с вводом инвесторов и властей в заблуждение из-за отсутствия реальных научных достижений и мошенничеством с результатами испытаний нового устройства.



Иван Леонидович ЕРМОЛОВ,

профессор РАН, доктор технических наук, Институт проблем механики им. А. Ю. Ишлinskого РАН, Научный совет по робототехнике и механике Российской академии наук:

Фундаментальная причина кризиса воспроизводимости является в первую очередь нравственной: финансовые показатели стали доминирующими для вузов и науки, они мотивируют увеличение количества публикаций, при этом их качество закономерно снижается. На самом же деле финансы должны являться для науки средством, а не целью. В бизнесе это явление также проявляется в том, что если раньше на 10 инженеров приходился 1 маркетолог, то сейчас ситуация поменялась с точностью до наоборот: главным стал вопрос «как продать», а не «что». И, конечно, эта ситуация не обошла науку стороной.

Другие причины являются прикладными и связаны с отсутствием унифицированного экспериментального оборудования, что особенно проявляется в таких отраслях, как ядерная энергетика, где оборудование является очень дорогим, или в тех отраслях, где оно быстро устаревает, как, например, в робототехнике. Также к негативным факторам можно отнести недостаточное количество проведенных экспериментов для подтверждения гипотез (что может быть вызвано финансовыми или временными ограничениями) и невозможность учета/воспроизводства всех условий проведения эксперимента.

В России особенно остро стоит вопрос обновления экспериментального оборудования, так как большая его часть является устаревшей и не позволяет проводить современные сложные эксперименты. Иногда известные научные журналы не принимают статьи российских ученых, потому что заведомо знают, что не смогут повторить результаты эксперимента, ведь он был проведен на устаревшем по мировым стандартам оборудовании. Хотя последние годы ситуация стала улучшаться: происходит определенное обновление приборной базы в рамках национального проекта «Наука».

Для снижения остроты проблемы важна работа с молодыми учеными, необходимо учить студентов правильно проводить эксперименты, чему в России уделяется недостаточно времени. Отдельного внимания требует получение навыка работы с оборудованием, что особенно важно для студентов технических вузов, т. к. излишняя цифровизация может негативно влиять на качество экспериментов, в частности ввиду отсутствия полного доступа к исходному коду ПО и оборудования.

ДИЗАЙН ОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛУПРОВОДНИКОВ

ТОНКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ БОЛЬШИХ ДОСТИЖЕНИЙ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

трудно себе представить без сложных микросхем, мощных процессоров и контрастных дисплеев. Работа ни одной микросхемы, в свою очередь, невозможна без полупроводников, качество которых зависит от множества факторов. Их анализ требует больших затрат — как денежных, так и временных. В таком случае на помощь приходят специалисты по молекулярному смарт-дизайну.

ПОЛУПРОВОДНИКОВОЕ НАСТОЯЩЕЕ

Необычные и удивительные свойства встречаются там, где сталкиваются две противоположности. Расположенные на тонкой грани между проводящими и непроводящими материалами (диэлектриками), полупроводники не перестают поражать ученых разнообразием своих свойств и полезных применений. Например, именно благодаря возможности «переключать» полупроводник из диэлектрического состояния в проводящее стали возможными такие важнейшие элементы электронных устройств, как транзисторы, меняющие силу тока в зависимости от режима работы, и диоды, проводящие ток только в одном направлении. На сегодняшний день транзисторы и диоды можно встретить практически в любой электрической цепи: от простейших генераторов сигнала и электронных ключей до интегральных микросхем, содержащих миллиарды структурных компонентов.

Долгие десятилетия наиболее распространенными полупроводниками оставались неорганические соединения, разнообразные сплавы и композитные материалы на основе кремния, германия, галлия, индия и других элементов. Высокая стабильность и подвижность зарядов, тонко настраиваемые свойства — все это позволило им захватить мир электронных устройств. А вот совершить новый прорыв в науке и технологии парадоксальным образом помогли их недостатки: высокая стоимость производства и требования к чистоте, механическая хрупкость и низкая распространенность некоторых элементов в природе заставили ученых искать альтернативу. И она была обнаружена в органической химии.

НОВЫЙ ПУТЬ

Органическая электроника, которая до недавнего времени оставалась уделом красивых концептов и несбыточных мечтаний, сегодня нашла свой путь к практически каждому аспекту нашей жизни. Причина тому — целый спектр уникальных свойств, чаще всего недостижимых для неоргани-

ческих полупроводников: механическая гибкость, биоразлагаемость и биосовместимость, возможность переработки и нанесения на пластиковую подложку прямо из раствора, например методом печати, минуя дорогостоящие стадии очистки и обработки. Смартфон в кармане джинсов, «умные» часы на запястье, сенсоры здоровья — все эти устройства стали возможными благодаря удивительному разнообразию полупроводниковых органических молекул.

Но вместе с разнообразием свойств и форм всегда приходят и сложности. Подобно тому как иголку трудно найти в стоге сена, новые и перспективные органические полупроводники сложно получить на практике, оперируя множеством структурных формул. Порой самое незначительное изменение в структуре молекулы может привести к радикально иным свойствам материала, что делает прямой перебор крайне трудоемкой и рискованной задачей.

Вот тут на помощь ученым и приходит молекулярный смарт-дизайн — набор комплексных знаний и принципов, которые позволяют отсеять заведомо тупиковые пути поиска перспективных органических полупроводников и сосредоточиться на наиболее многообещающих.

ИГРА В КОНСТРУКТОР

Химический синтез перспективных материалов для органической электроники во многом напоминает сложный конструктор. Модификация ранее известных структурных блоков, создание принципиально новых, а затем последовательная сборка материала из разрозненных деталей — все это примеры разнообразных инструментов в арсенале химика. Как и любой конструктор, составные детали органиче-

ских полупроводников должны сочетаться между собой по особым правилам, иначе желаемого результата не достичь. К таковым можно отнести: подбор наиболее сочетающихся ароматических структурных блоков, подходящих заместителей для приемлемой растворимости или придания определенных электронных и химических свойств. Именно это и лежит в основе молекулярного смарт-дизайна.

К примеру, мы знаем, что серо-содержащие молекулы, состоящие из нескольких последовательно соединенных ароматических циклов, являются отличными органическими полупроводниками с хорошим и сбалансированным транспортом зарядов, однако они печально известны своей низкой растворимостью, что усложняет работу с ними. Но стоит только модифицировать один из структурных блоков и заменить атом серы на атом кислорода, как свойства таких соединений разительно меняются: их растворимость повышается в разы, эффективность излучения света растет, что открывает новые возможные применения таких материалов, а полупроводниковые свойства при этом остаются на прежнем, высоком уровне.

Изменение свойств материала при введении новых структурных блоков зависит от их химических свойств и даже формы. Так, некоторые из них либо слишком малы, либо недостаточно сильны, чтобы повлиять на свойства отдельной взятой молекулы. Но именно это ученым и нужно, ведь кристаллическая структура материала в целом реагирует на подобные изменения гораздо более чувствительно. Варьируя положение и форму новых блоков, исследователи получают возможность тонко настраивать взаимное расположение молекул в кристалле, достигая наилучших свойств.

Порой самое незначительное изменение в структуре молекулы может привести к радикально иным свойствам материала.



— Алан Хигер, Алан Макдиармид и Хидеки Ширакава — лауреаты Нобелевской премии по химии 2000 года

ОДНИМ ИЗ ПРОРЫВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДАННОЙ ОБЛАСТИ СТАЛО ВНЕСЕНИЕ ЭЛЕКТРОН-АКЦЕПТОРНЫХ ДОПАНТОВ В ПОЛИАЦЕТИЛЕН, ЧТО ПОЗВОЛИЛО НАДЕЛИТЬ ЭТОТ ПОЛИМЕР ПРОВОДЯЩИМИ СВОЙСТВАМИ — ВПЕРВЫЕ В ИСТОРИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

Для настройки свойств отдельно взятой молекулы исследователи могут добавлять в ее структуру различные электрон-акцепторные (оттягивающие электронную плотность) или электрон-донорные (отдающие электронную плотность) группы. Такие модификации позволяют тонко настраивать энергетическую структуру

молекулы. Например, введение атомов фтора позволяет снизить энергию электронов, участвующих в процессах химического и электрохимического разложения и переноса заряда внутри кристалла. Тем самым достигаются большая стабильность материала и его лучшие полупроводниковые свойства.

Целенаправленные химические модификации органических молекул и получение новых материалов на их основе — это мощные инструменты в арсенале молекулярного смарт-дизайна. Но при всех их преимуществах они не лишены недостатков. Химический синтез — долгий и трудоемкий процесс, требующий тонкого и осторожного подхода. Один неправильный шаг, непредвиденный эффект — и конечный результат может оказаться совсем не тем, который хотелось бы получить. Но, к счастью, молекулярный смарт-дизайн не ограничивается одним лишь химическими модификациями.

ВОПРОС КОНЦЕНТРАЦИИ

Примеси в органических соединениях могут быть как проклятием, так и благословением. Слишком большая концентрация — и материал лишается всех своих положительных свойств, нередко превращаясь в аморфную смесь. Однако крайне малое содержание примеси в материале может привести к прямо противоположному результату: его кристаллическая структура остается неизменной, а сам он приобретает лучшие свойства. Процесс целенаправленного внесения малого количества примеси (допанта) в материал называется допированием. Являясь одним из способов молекулярного смарт-дизайна, такой подход позволяет ученым модифицировать уже

существующие материалы, минуя длительный и дорогостоящий этап органического синтеза.

Идея допирования неорганических полупроводников не нова и на протяжении долгого времени является универсальным инструментом, без которого ни один полупроводник, как правило, не используется. Допирование же органических материалов зародилось в 70-х годах. Так, одним из прорывных исследований в данной области стало внесение электрон-акцепторных допантов в полиацетилен, что позволило наделить этот полимер проводящими свойствами — впервые в истории органических соединений. За это открытие американцы Алан Хигер и Алан Макдиармид, а также японец Хидеки Ширакава были удостоены Нобелевской премии по химии в 2000 году. Другой, но не менее важной вехой в развитии допирования стало открытие PEDOT:PSS — смеси двух полимеров, также обладающей проводящими свойствами. В наши дни PEDOT:PSS — настоящая «рабочая лошадка» органической электроники и один из наиболее популярных проводящих полимеров, уже применяющийся в термоэлектронных элементах, антистатических покрытиях и прозрачных проводящих пленках для органических дисплеев (торговые марки Clevious и Orgacon).

Впрочем, современное развитие допирования не останавливается на органических полимерах. Так, в лаборатории органической электроники НИОХ СО РАН под руководством Максима Сергеевича Казанцева и в рамках проекта, поддержанного Российским научным фондом, проводятся исследования в области допирования монокристаллических органических материалов.

Для нужд органической электроники особенно важно, чтобы полупроводниковые и светоизлучающие свойства достигались одновременно. Материалы, что удовлетворяют этому критерию, могут быть использованы в устройствах нового поколения, где светоизлучающая матрица и управляющие микроконтроллеры соединены в рамках одного структурного элемента. Однако достижение этой цели сопряжено с фундаментальной проблемой. Для лучших полупроводниковых свойств необходима более плотная кристаллическая упаковка, но она же, в свою очередь, приводит к снижению эффективности излучения.

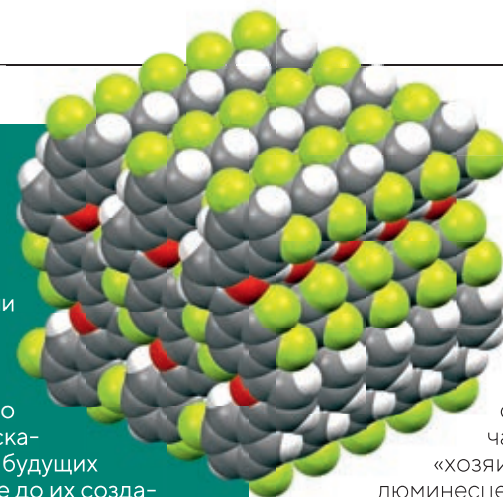
Тем не менее применение допирования открывает эффективный способ получить полупроводниковые и светоизлучающие свойства в одном материале. Так называемые молекулы «хозяина», содержащиеся в большой концентрации и задающие кристаллическую структуру материала, гарантируют эффективный транспорт зарядов. Молекулы допанта, или же «гостя», содержатся в материале в крайне низкой концентрации, а потому шанс на то, что

СИЛА И СЛАБОСТЬ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

На протяжении долгого времени голубой мечтой исследователей было научиться предсказывать свойства будущих материалов еще до их создания — только при помощи теоретических методов. Недооценить преимущества такого подхода сложно: вычислительной машине не требуются дорогостоящие химические соединения для работы, ей нужно лишь электричество.

Впрочем, как и следовало ожидать, в научном мире не все так просто. Многие свойства материалов являются сочетанием разных факторов, порой не всегда очевидных и доступных для понимания. Не для всех таких особенностей существуют адекватные теоретические подходы, позволяющие стабильно получать данные, сходящиеся с экспериментальными. Пример тому — попытки предсказать кристаллическую структуру органических материалов, пока еще весьма далекие от успешных. Теоретическая симуляция некоторых эффектов крайне сложна и требует большого времени — вплоть до недель, а может быть, и месяцев.

По этим причинам теоретические расчеты нашли для себя иную нишу в рамках молекулярного смарт-дизайна. Вместо тщетных попыток предсказать свойства новых материалов с нуля вычислительные методы позволяют исследователям заглянуть в структуру изучаемой молекулы гораздо глубже, чем это может сделать эксперимент. Структура энергетических уровней, перенос зарядов между молекулами, переход электронов в состояния с большей энергией при поглощении света — все эти процессы на практике наблюдаются нами лишь косвенно. Но теоретические методы позволяют исследователям четко понять и показать на примере строгих цифр и трендов, какие именно модификации молекулярной структуры приводят к изменениям тех или иных свойств материала.



два «гостя» окажутся рядом, ничтожно мал. По причине этого молекулы «гостя» оказываются лишены наиболее эффективных способов тушения люминесценции. Ученым остается лишь удостовериться, что «гость» излучает свет эффективнее «хозяина» — в таком случае люминесцентные свойства будут

задавать именно первый. Таким образом, при помощи допирования исследователи могут достичь полупроводниковых свойств, сочетающихся с практически 100 % эффективностью излучения — и все это в рамках одного материала.

ГРАНЬ БУДУЩЕГО

Проникновение в мир органических полупроводников дает человечеству целый ряд совершенно новых возможностей, способных преобразить нашу повседневную жизнь во многих ее аспектах. Так, гибкие и дешевые органические солнечные элементы, которые возможно нанести практически на любую поверхность (от оконного стекла и крыши до одежды), будут использоваться для создания децентрализованной сети электроснабжения, где каждый отдельный дом или даже прибор сам может снабжать себя электричеством. В свою очередь, аккумуляторы на основе органических молекул позволят решить проблему накопления, хранения и транспортировки полученной энергии, а их легкость и высокая температурная стойкость допускают их использование практически в любых условиях. Находящиеся в разработке биосенсоры и биоинтерфейсы на основе органических полупроводников позволяют ученым приблизиться к созданию искусственных органов чувств человека или проводить мониторинг состояния пациента в режиме реального времени, избегая длительных и дорогостоящих анализов. Наконец, разнообразные сенсоры (давления, света, жидких и газообразных загрязнителей) на основе органических молекул позволят заменить комплексные механические детектирующие устройства компактными электронными микросхемами и «умными» анализаторами.

Весь этот задел будущего формируется уже сегодня благодаря усилиям тысяч исследователей, десятков научных центров и лабораторий, работающих в области органической электроники. Но без подходов молекулярного смарт-дизайна достижения органической электроники были бы сегодня скромнее, так как именно он позволяет отсеять миллионы тупиковых путей и дать возможность двигать прогресс по наиболее перспективному направлению.



↑ Яркая люминесценция органических молекул в растворе — одно из желаемых свойств для получения эффективных светоизлучающих полупроводников

ОТ ФОРМУЛЫ ЭЙНШТЕЙНА ДО ПРИБОРА В КОСМОСЕ

ЗАЧЕМ НАМ ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗРЕНИЕ

ВСЕ ЗНАЮТ, что Альберт Эйнштейн — нобелевский лауреат. Многие уверены, что награду ученый получил за теорию относительности. Однако Нобелевская премия по физике за 1921 год была присуждена Эйнштейну за разработку теории фотоэффекта, причем в ноябре 1922-го. Почему произошло именно так — тема для отдельной статьи, но мы вернемся к фотоэффекту: способности вещества испускать электроны под действием излучения.

Благодаря этому явлению появились телевидение и первые фотоэлементы, люди стали управлять производственными процессами с помощью света. Человечество смогло преодолеть границы, определенные природой, и обрести техническое зрение в диапазонах, недоступных нашему глазу. Что же происходит в этой отрасли сегодня, что может искусственный глаз и как он работает?

Больше ста лет назад Эйнштейн вывел уравнение, показывающее, что свет испускается, распространяется и поглощается определенными порциями — квантами, позже названными фотонами. Понятие квантов излучения первым ввел Макс Планк в 1900 году, но он первоначально считал, что это просто удобный математический прием для непротиворечивого описания энергии излучения тела. Эйнштейн же показал, что излучение представляет собой поток квантов — отдельных световых частиц.

Кстати

Термин

«фотон» предложил химик Гилберт Льюис в 1926 году.

При слове «свет» обычно представляется привычный видимый диапазон, но фотоэффект работает для электромагнитного излучения в других спектральных диапазонах длин волн, например инфракрасного и ультрафиолетового излучений. Задача исследователей и инженеров — создать материалы, которые будут чувствовать излучение в каждом из этих спектральных диапазонов, тогда мы увидим гораздо больше, чем можем сейчас при солнечном или лунном освещении. Не только черную кошку в темной комнате, но даже отпечатки ее лапок.

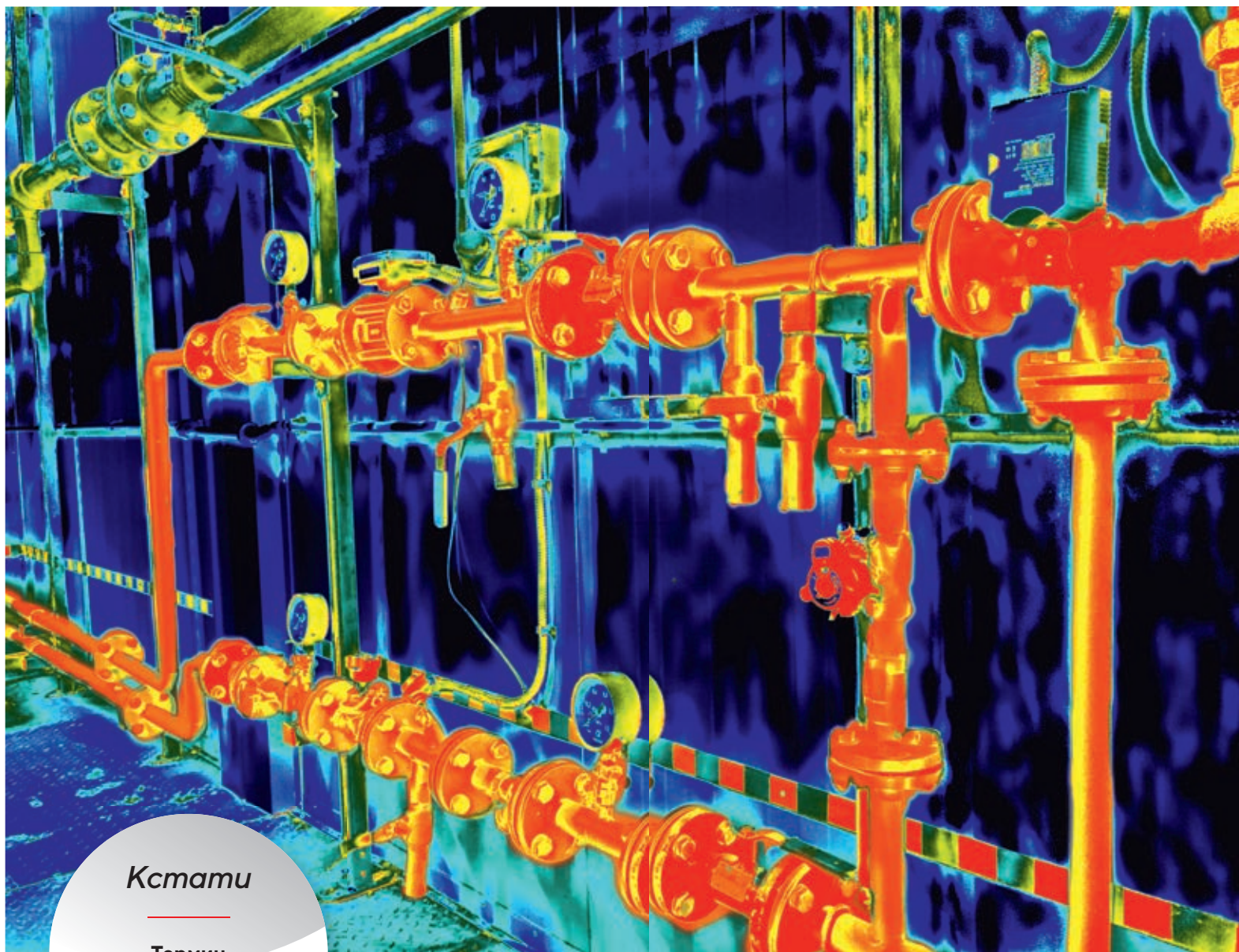
Хорошо известный прибор, в котором стоит приемник инфракрасного излу-

чения, — тепловизор. В связи с пандемией коронавируса о тепловизорах узнал практически каждый человек. Они позволяют быстро выявить в потоке людей человека с повышенной температурой с безопасного расстояния. Тепловизоры используют в аэропортах, на вокзалах и прочих местах массового скопления людей. Но это лишь одна из областей применения сложного прибора.

Задач, которые могут решаться благодаря инфракрасным фотоприемным устройствам, гораздо больше: с их помощью люди могут ориентироваться в полной темноте, проводить дистанционное зондирование поверхности Земли, медицинские исследования, обнаруживать утечки и неисправности на разнообразных коммуникациях, наблюдать рождение первых галактик.

Высокочувствительные фотоприемные устройства (ФПУ) на основе полупроводникового материала кадмий-ртуть-теллур нужны в тех областях применения технического зрения, где требуется уловить слабый сигнал.

ФОТО: А. ТАНОУШИН, Б. ВАЙНЕР, ИФП СО РАН



↑ Медицинский тепловизор «ТКВр-ИФП/СВИТ» производства ИФП СО РАН

На уровне частиц

Квант света определенной частоты способен выбить из металла электроны: поглощая фотон, электрон получает дополнительную энергию и преодолевает удерживающие его внутри вещества силы. Один фотон выбивает ровно один электрон — таким образом, свет можно преобразовать в электрический ток.

Есть и внутренний фотоэффект: под действием света в полупроводниках и диэлектриках появляются дополнительные носители заряда, и вещество начинает проводить ток. Цифровая камера в вашем смартфоне использует внутренний фотоэффект, как, впрочем, и солнечная батарея или фотодиод в лифте.



Следствие высокой чувствительности — быстроедействие, высокая кадровая частота — необходимы при работе беспилотных устройств, систем технического контроля на производстве, систем безопасности дорожного движения, в том числе на автомобилях. Подобные высокочувствительные ФПУ используются и в военной отрасли: для систем прицеливания, наведения, ночного видения; в авиации, на судах (туман, например, прозрачен для дальнего диапазона инфракрасного излучения) и в спецтехнике.

Инфракрасные матрицы максимальной чувствительности и разрешения нужны для одновременного мониторинга объектов большой площади и подробной детализации и идентификации изменений на них:

Интересный факт

Один из лучших материалов для инфракрасных детекторов, предельно чувствительный, работающий для разных длин волн во всех окнах прозрачности атмосферы, — тройное соединение кадмий-ртуть-теллур (HgCdTe). Это фоточувствительное соединение не встречается в природе и для применения синтезируется так, чтобы на его основе можно было создать фотодиоды — электронные компоненты, трансформирующие световой поток в электрический сигнал. «Однако произвести такой фоточувствительный материал нелегко. Необходимо точно соблюдать состав: баланс кадмия, ртути и теллура, а также толщину и последовательность разных слоев. Для этого используется перспективный метод молекулярно-лучевой эпитаксии, — объясняет заместитель директора по научной работе Института физики полупроводников им. Ржанова СО РАН Максим Якушев. — В сверхвысоком вакууме (гораздо более чистом, чем в космосе) на специальную подложку из кадмий-цинк-теллура, арсенида галлия, кремния или германия падают молекулярные потоки кадмия, ртути и теллура. В результате происходит образование кристаллического слоя соединения кадмий-ртуть-теллур нужной толщины и состава, которые контролируются на нанометровом уровне».

Одна из вакуумных камер установки молекулярно-лучевой эпитаксии в ИФП СО РАН

например, круглосуточной охраны крупного порта. Высокая чувствительность требуется и при проведении экологического мониторинга: так можно обнаружить разлив нефти под снегом. Сфер применения много в энергетике: от диагностики электронных микросхем до дистанционного поиска нарушений на коммуникациях (линиях электропередач, трубопроводах и т. п.) — везде, где критично даже минимальное тепловыделение.

Для проведения медико-биологических, криминалистических исследований часто используются фуры-спектрометры, оснащенные инфракрасным детектором высокой чувствительности. Такие устройства позволяют определить состав вещества и даже ориентацию молекул по инфракрасному спектру соединений. Масштабные астрономические наблюдения невозможны без суперчувствительных инфракрасных детекторов с большой разрешающей способностью — такие использовались на космическом телескопе «Спитцер», специализировавшемся на наблюдении за далекими и холодными объектами, скрытыми в видимом диапазоне из-за межзвездной пыли, но хорошо определяемыми в инфракрасном диапазоне.

Дистанционное зондирование поверхности Земли с помощью инфракрасных фотоприемников, установленных на спутниках, необходимо при проведении геологоразведки, для мониторинга состояния атмосферы, в том числе определения загрязняющих веществ, обнаружения лесных пожаров.

Преимущества тепловизора при проведении медицинских исследований — это в первую очередь возможность бесконтактного получения диагностических данных о малейших изменениях температуры кожи человека. Причем без каких-либо воздействий на организм. Анализируя такую поверхностную «термокарту» и ее изменения во времени, можно выделить аномалии — предполагаемые проблемные области — и обнаружить патологические процессы. Так, в новосибирском Институте физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН уже четверть века проводятся подобные биомедицинские научные исследования с использованием матричных медицинских тепловизоров «ТКВр-ИФП/СВИТ» собственного производства с инфракрасным детектором на основе арсенида индия.

КТО СДЕЛАЕТ ГЛАЗА ДЛЯ СПУТНИКА?

Пожалуй, максимальные требования предъявляются к приборам, которые «смотрят» далеко: на Земле, в воздухе, в космосе. Принцип работы фотоприемной матрицы, чувствительной в инфракрасной области спектра, такой же, как у матрицы в обычном фотоаппарате. Но инфракрасной матрице приходится улавливать фотоны с другой длиной волны, нежели фотоны видимого света, и для этого нужен специальный полупроводниковый материал сложного состава. К тому же инфракрасное излучение поглощается земной атмосферой, но есть так называемые окна прозрачности — инфракрасные волны определенной длины (1–3, 3–5, 8–12 микрон), которые могут пройти сквозь атмосферу. Поэтому фоточувствительный материал должен улавливать фотоны именно с такими длинами волн.

Но даже сложная эпитаксиальная технология решает проблему производства кадмий-ртуть-теллура лишь отчасти. Дело в том, что параметры кристаллической решетки подложки и синтезируемого на ней слоя должны быть похожи. Наиболее подходящие подложки для кадмий-ртуть-теллура состоят из теллурида цинка и ртути. Их практически невозможно сделать большого размера, к тому же они дорогостоящи. Кремниевые подложки были бы идеальны, так как они дешевы, могут быть любых размеров, плюс автоматически решается проблема совместимости выращенного материала с другими электронными компонентами. Большинство из них, включая схему считывания сигнала для построения изображения, в своей основе имеют именно кремний.

Однако параметры кристаллической решетки

ФОТО: В. ЯКОВЛЕВ, ИФП СО РАН



↑ Инженер-оптик Джефф Гам выравнивает приемную аппаратуру в фокальной плоскости детектора при помощи трехмерного микроскопа в Центре космических полетов Годдарда НАСА в США. Данный прибор станет частью Камеры ближнего инфракрасного диапазона (NIRCam) космического телескопа «Джеймс Уэбб».

кадмий-ртуть-теллура и подложек из кремния отличаются примерно на 19 %. Это гигантское расхождение: все равно как если бы дом в форме шестиугольника строили на квадратном фундаменте. При прямой эпитаксии — выращивании кадмий-ртуть-теллура непосредственно на кремнии — синтезируемая пленка получится дефектной и работать не будет. «Чтобы решить эту проблему, создается искусственная подложка, в которой параметры решеток будут близки. Это достигается последовательным синтезом слоев теллурида цинка и теллурида кадмия, — отмечает ведущий научный сотрудник лаборатории технологии эпитаксии из молекулярных пучков соединений A_2B_6 СО РАН Сергей Дворецкий. — Тем не менее при формировании такой подложки не удастся избежать введения большого количества дефектов (дислокаций) в слоях кадмий-ртуть-теллура, уменьшение которых до минимального уровня проводится с использованием разных приемов».

Мегапиксельные инфракрасные детекторы сегодня, помимо ИФП СО РАН, делают только американские компании, такие как Raytheon и Teledyne, работы по созданию подобных устройств также ведутся в Китае. Разработчик электронных компонентов для космических и беспроводных систем Teledyne Technologies изготавливает один из самых продвинутых приборов на данный момент — матрицы формата 2048 × 2048 пикселей и мозаичные детекторы размера 4000 × 4000 пикселей, состоящие из четырех матриц меньшего размера. Специалисты ИФП СО РАН создали аналогичные мозаичные детекторы формата 3000 × 3000 с возможностью увеличения

разрешения до 4000 × 4000, но подобные крупногабаритные изделия производятся штучно, серийный выпуск подобных компонентов нерентабелен.

ОТ МАТЕРИАЛА К ПРИБОРУ

После того как высокотехнологичный материал выращен, предстоит сделать фотоприемное устройство, которое и будет тем самым «техническим глазом», способным видеть в темноте и в тумане, заглянуть в далекий космос.

Сердце такого прибора — фотодиодная матрица, в ней каждый фотодиод (пиксель) отвечает за преобразование инфракрасного излучения в электрический сигнал. Соответственно, чем больше матрица и чем больше в ней фотодиодов, тем лучше качество изображения.

Технологический процесс изготовления матрицы фотодиодов содержит более 60 операций, в том числе фотолитографию, нанесение диэлектриков, напыление металлов и резку пластины на отдельные матрицы. Каждую из них сотрудники института выполняют с ювелирной точностью:

Между прочим

Высоко-чувствительные инфракрасные детекторы работают только при очень низких температурах.

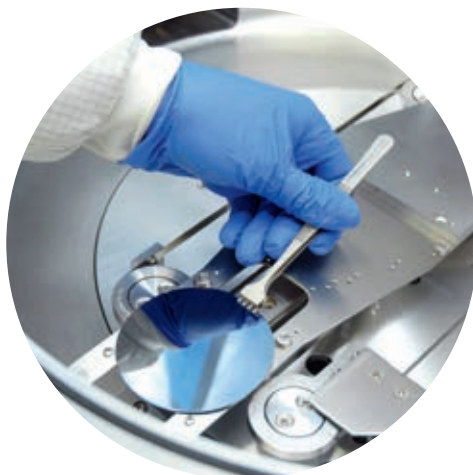
Синтез

В мире всего 20 технологических и исследовательских групп синтезируют тонкие пленки кадмий-ртуть-теллура, но лишь отдельные коллективы научились выращивать их на кремниевых подложках. В нашей стране этим занимается новосибирский Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН. Исследователи и технологи института разработали широкую линейку форматов матричных детекторов, чувствительных в инфракрасном диапазоне: от небольших — 4 × 288 пикселей до мегапиксельных (2000 × 2000 пикселей) для всех спектральных диапазонов окон прозрачности. Выращивание кристаллических пленок ведется на оборудовании собственного производства — установках молекулярно-лучевой эпитаксии. Синтез структур большой площади решает проблему масштабирования технологии, удешевляя стоимость конечной продукции.



↑ Оператор с шаблоном для фотолитографии

Загрузка пластины с наноструктурой состава кадмий-ртуть-теллур для нанесения диэлектриков ↓



технология создания матрицы адаптирована именно под кадмий-ртуть-теллур, выращенный на кремниевой подложке, и от соблюдения технологии зависит качество фотодиодов. Все процессы проходят в чистых помещениях с контролируемой температурой и влажностью.

Готовую матрицу соединяют с мультиплексором — кремниевой интегральной схемой для считывания, усиления и обработки сигналов, поступающих с матрицы. Звучит просто, но в случае матрицы размером 2000×2000 пикселей, которая используется для дистанционного зондирования Земли в инфракрасном диапазоне, нужно идеально точно совместить 4 миллиона контактов. Размер каждого контакта очень мал: не более 5 микрон в высоту, 8 микрон в диаметре при расстоянии между объектами в 15 микрон. Более того, матрица и мультиплексор должны быть абсолютно плоскими, иначе при сборке будет плохое соединение контактов или же они, наоборот, слишком сильно деформируются.

Следующий этап после сборки — контроль качества. Прошедшие проверку матрица и мультиплексор монтируются в вакуумные криостатируемые корпуса, также изготавливаемые в ИФП СО РАН, для охлаждения до криогенных температур около -200 °С.

После этого проводится интегральная сборка вакуумного криостатируемого корпуса с микрокриогенной системой охлаждения — и фотоприемное устройство готово.

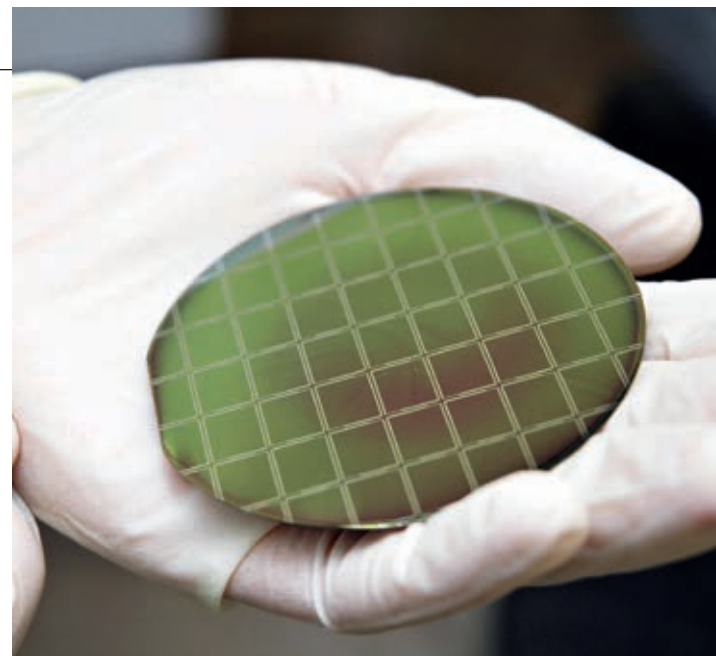
ОТ ТЕПЛОВИЗОРА ДО ДАЛЬНОГО КОСМОСА

Пока что такие тепловизионные системы не распространены столь широко, как обычные фотокамеры. Массовое применение фотovoltaических тепловизионных систем ограничивают их высокая стоимость, большие размеры, вес и энергопотребление, вызванные необходимостью охлаждения детекторов излучения до температуры жидкого азота.

Микро-контакты

«Гибридная сборка — один из этапов изготовления инфракрасных фотоприемных устройств. Цель процедуры — соединить миллионы диодов матрицы с кремниевой интегральной схемой, которая должна считать сигнал с каждого пикселя и построить изображение. К каждому фотодиоду при помощи индиевого микроконтакта присоединяется своя отдельная ячейка считывания сигнала. Соединение микроконтактов происходит при их небольшом нагреве и сдавливании — диффузионной сварке. Чтобы соединение прошло по всей матрице, нужно перед сдавливанием установить кристаллы строго параллельно и с боковым сдвигом не более одного микрона, — поясняет заведующий лабораторией физико-технологических основ создания приборов на основе соединений A_2B_6 ИФП СО РАН Георгий Сидоров. — Для детекторов большого формата задача соединения всех пар микроконтактов чрезвычайно сложна. Стандартных процедур изготовления охлаждаемых инфракрасных матриц не существует, любые процессы в этой области хранятся компаниями-производителями в секрете, при этом других способов создания фотоприемников такого класса на данный момент нет».

ФОТО: В. ЯКОВЛЕВ, ИФП СО РАН



↑ Пластина фоточувствительного материала с изготовленными на ней матрицами для инфракрасной области спектра перед резкой на отдельные чипы



Эффект Эйнштейна

На примере фотоэффекта можно увидеть, как фундаментальная наука трансформируется в прикладные разработки. Ведь в 1922 году, когда Нобелевский комитет все же решил присудить премию Альберту Эйнштейну, в формулировке значилось: «За заслуги в области теоретической физики и в особенности за открытие закона фотоэлектрического эффекта». Сегодня результаты этого открытия буквально смотрят на нас и видят больше, чем люди могли даже представить всего сто лет назад.

«Сегодня ведущие фирмы проводят разработки SWaP-технологий — уменьшение размеров (Size), веса (Weight) и энергопотребления (Power) — инфракрасных фотоприемных устройств за счет уменьшения размера пикселя и повышения рабочей температуры выше -200 °С. Зарубежным производителям уже удается вписать фотоприемное устройство формата 1280×960 элементов с расстоянием между соседними пикселями 6 микрон в объем 80 см³ (что меньше трех спичечных коробков), сократив вес до 295 грамм и энергопотребление до 3 ватт, — подытоживает Максим Якушев, заместитель директора ИФП СО РАН. — Специалисты ИФП СО РАН тоже ведут исследования в этом направлении. Мы получили фоточувствительные матрицы, работающие при температуре около -150 °С. Это хороший задел для миниатюризации наших фотоприемных модулей, что достигается за счет снижения темнового тока, который возникает в фотодиодах даже при отсутствии освещения и увеличивается при повышении температуры».

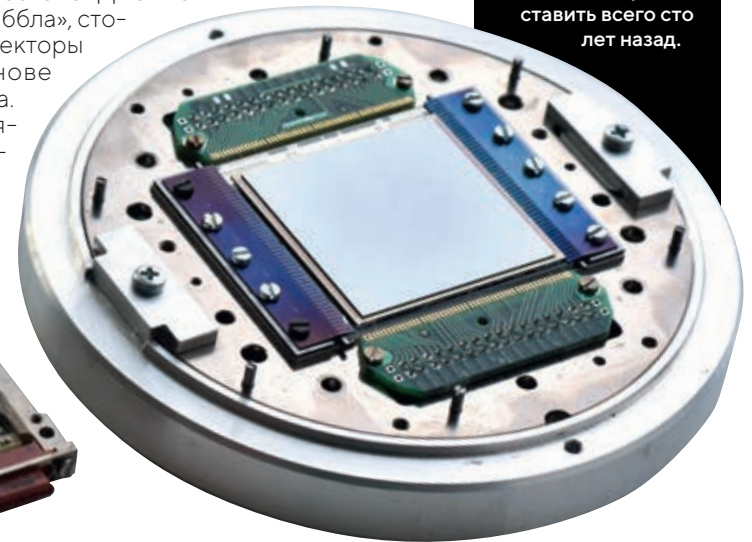
Производители фотоприемных устройств стремятся увеличить и скорость считывания — важную характеристику для быстро движущихся устройств, оснащенных системами технического зрения. Однако скорость считывания зависит в первую очередь

от совершенства мультиплексора. Планируется также увеличение радиационной стойкости для тех компонентов, которые используются в системах космического базирования, увеличение формата фотоприемников, уменьшение размеров пикселя, создание многоспектральных приборов. Последние позволяют повысить качество идентификации объектов по спектру излучения, отделять ложные цели от истинных.

Инфракрасные детекторы используются для разных целей: они могут распознавать объекты в полной темноте, обнаруживать нарушения целостности коммуникаций, помогать исследователям в поиске тепловых аномалий на поверхности Земли. Матрицы большого формата нужны для аэрокосмического наблюдения земной поверхности — мониторинга пожаров, быстрой оценки загрязнений атмосферы, проведения геологоразведочных мероприятий, а также для исследований глубокого космоса. На крупнейшем космическом телескопе «Джеймс Уэбб», преемнике «Хаббла», стоят инфракрасные детекторы с матрицами на основе кадмий-ртуть-теллура. Именно они позволяют заглянуть на миллиарды лет в прошлое и увидеть первые галактики нашей Вселенной. □



↑ Инфракрасные фотоприемники разных размеров, сделанные в ИФП СО РАН на основе полупроводникового материала кадмий-ртуть-теллур. Слева направо: фотоприемник формата 288×4 пикселя, 320×256, 640×512 и 2000×2000 элементов



МЕНЬШЕ ФАКЕЛЬНЫХ ГАЗОВ — БОЛЬШЕ КРИПТОВАЛЮТЫ

РОССИЙСКИЕ
УЧЕННЫЕ
ПРЕДЛАГАЮТ
НОВЫЙ СПОСОБ
УТИЛИЗАЦИИ
ЦЕННЫХ
УГЛЕВОДОРОДОВ

ПОПУТНЫЙ НЕФТЯНОЙ ГАЗ

(ПНГ) — давняя головная боль нефтяников. Вплоть до начала нового тысячелетия его почти полностью сжигали. Поэтому нефтяные месторождения можно было увидеть издали: над каждым полыхали огромные факелы. Способов утилизации факельных газов придумано множество, но все они несовершенны. Российские ученые предложили удобную и недорогую технологию производства электроэнергии из ПНГ. Sistema Science совместно с Институтом катализа СО РАН разбирался, в чем уникальность российского ноу-хау и при чем здесь майнинговые фермы.

Существует только один экономически оправданный вариант использования газа на месторождении — выработка электричества и тепла на электростанциях малой мощности.

ЗАЧЕМ УТИЛИЗИРОВАТЬ ПОПУТНЫЙ НЕФТЯНОЙ ГАЗ?

Так называемый факельный газ — ценнейшее углеводородное сырье, сжигать которое все равно что топить печь ассигнациями. Тем не менее факельному сжиганию до сих пор подвергаются и попутный нефтяной газ, и газы сепарации, получаемые на установках кондиционирования газа, и сланцевый газ, и нефтезаводские газы. Обычно это происходит, когда сбор, транспортировка до газоперерабатывающих заводов и последующая квалифицированная переработка с получением продуктов с высокой добавленной стоимостью является нерентабельной. Все дело в географии и количестве газа. Основная доля месторождений, где происходит сжигание ПНГ, имеет объем добычи не более 0,05 млрд м³/год. Чаще всего это удаленные мелкие, малые и средние месторождения, число которых, особенно в Западной и Восточной Сибири, только растет.

В результате нефтяники оказываются перед дилеммой: или к каждому новому месторождению подводить крайне дорогостоящие коммуникации, которые могут никогда не окупиться, или газ просто сжигать в факелах. Понятно, что второе дешевле. Всего в мире насчитывается 17 000 факельных установок. Только в 2018 году крупнейшие нефтяные компании совокупно сожгли 145 млрд м³ попутного газа, что соответствует выбросам 350 млн тонн углекислоты, не считая множества других вредных веществ, вроде окиси азота и сернистого ангидрида. Как минимум пятая часть этих выбросов приходится на Россию. Только в 2019 году в нашей стране было добыто около 94,1 млрд м³ ПНГ, из которых сожгли около 17–20 млрд м³. Эта ситуация не устраивает никого: ни самих нефтяников, ни российскую власть, ни мировое сообщество. Начиная с 2008 года Россия резко активизировала развитие технологий по переработке попутного газа. Уже к 2016 году крупные отечественные компании использовали до 90 % ПНГ. Но как быть с факельным газом, вопрос до сих пор не решен.

ЭЛЕКТРИФИКАЦИЯ НЕФТИ

Согласно исследованию «Использование российского попутного нефтяного газа», проведенному в 2007 году компанией PFC Energy, инициатором и организатором которого выступили Глобальное партнерство по сокращению объемов сжигания попутного нефтяного газа и Всемирный банк, при небольших объемах добычи ПНГ (менее 0,05 млрд м³/год) на мелких месторождениях, кроме варианта его обратной закачки в пласт, существует только один экономически оправданный вариант использования газа непосредственно на месторождении — выработка электричества и тепла на электростанциях малой мощности. Часть вырабатываемой электроэнергии в этом случае может использоваться для собственных нужд, а другая — для снабжения близлежащих населенных пунктов. Все прочие варианты не окупаются ни при каких условиях. Казалось бы, выход найден: на малых месторождениях надо строить электростанции малой мощности, и проблема будет решена. Однако не все так просто.

Выработка электроэнергии на промыслах чаще всего производится на газопоршневых электростанциях (ГПЭС). Они комплектуются двигателями внутреннего сгорания, предназначенными для работы на топливном газе с низшей теплотворной способностью — не более 34–36 МДж/м³ — и метановым индексом не менее 80. Таким показателям соответ-

ствуют углеводородные газы, содержащие не менее 80 об.% метана с низшей теплотой сгорания 35,8 МДж/м³. Однако для большинства видов ПНГ низшая теплота сгорания гораздо выше и в зависимости от состава составляет от 42 до 60 МДж/м³. Это сильно осложняет их использование в качестве топлива.

Кроме низкого метанового индекса, высокой теплоты сгорания и числа Воббе, прямое использование ПНГ осложнено еще и переменностью его расхода и состава. В результате ГПЭС и газотурбинные электростанции (ГТЭС) работают нестабильно, что становится причиной детонации, перегрева и сажеобразования. Естественно, это, в свою очередь, приводит к износу и разрушению деталей двигателя: заклиниванию или прогоранию поршней, разрушению седел и прогоранию кромок выпускных клапанов, деформации головки блока цилиндров, закоксовыванию поршневых колец, разрушению лопаток турбин. Результатом всего этого становится уменьшение срока службы оборудования, частые и дорогостоящие капремонты и увеличение выбросов загрязняющих веществ в атмосферу.

Чтобы минимизировать ущерб, приходится прибегать к дерейтингу — значительно снижать мощность энергоустановки (на 10–60 % от номинальных характеристик). Выходит, чем больше содержание «жирных» C₂+-углеводородов в ПНГ, тем проблематичнее становится его использование в качестве топлива в энергоустановках. А ведь именно такой газ в основном и подвергается факельному сжиганию.

И снова возникает известный вопрос: что делать?

СПАСИТЕЛЬНЫЙ МЕТАН

Для решения этих проблем сотрудники Института катализа СО РАН предложили использовать процесс низкотемпературной паровой конверсии углеводородов с получением метана или метано-водородных смесей. Такой подход позволяет осуществлять наиболее полное и эффективное использование факельного газа на маломощных и удаленных месторождениях.

Исследования сибирских ученых давно вышли из стадии лабораторных опытов. Были проведены демонстрационные испытания небольших пилотных установок в полевых условиях и опытно-промышленные испытания на Крапивинском месторождении, разрабатываемом ПАО «Газпромнефть-Восток». В качестве исходных ресурсов брались газовые смеси, содержащие от 20 до 73 об.% метана и C₂+-компоненты в концентрациях, изменяющихся в широких пределах от 0 до 25 об.%. Так, при 300 °C содержание основных продуктов в исходных

Биткоин — одна из самых известных и энергозатратных криптовалют, функционирующих по принципу proof-of-work. Последние несколько месяцев цена биткоина резко растет. Этот факт немедленно продемонстрировал эффективность замысла нефтяников. За месяц было использовано почти 50 тыс. м³ попутного газа и добыто 1,8 BTC.

смесей составляет: 80±5 об.% CH₄, 15±3 об.% CO₂ и 7±3 об.% H₂. Метановое число тех же смесей варьируется от 33 до 55, а число Воббе часто значительно превышает нормативное значение 54,5 МДж/м³. Все это делает эксплуатацию энергоустановок весьма проблематичной. Между тем, согласно расчетам и экспериментальным данным, после проведения низкотемпературной паровой конверсии этих смесей состав топливного газа становится унифицированным, то есть практически не зависит от количества исходных компонентов. В конвертированном газе метановое число возрастает до 105±5, число Воббе и низшая теплота сгорания приближаются к нижним пределам соответствующих показателей — 41,2 и 31,8 МДж/м³. Это позволяет эксплуатировать ГПЭС и ГТЭС в оптимальном режиме без потери мощности и усложнения обслуживания. Подобное техническое решение дает высокую экономическую эффективность, позволяет снизить капитальные затраты и эксплуатационные расходы, допускает значительную гибкость режимов и обеспечивает экологически чистую эксплуатацию месторождения.

Казалось бы, способ полной утилизации ПНГ найден. Однако, несмотря на очевидные преимущества предложенной технологии, газо- и нефтедобывающие компании внедрять ее не торопятся. Причина все та же: удаленность разрабатываемых месторождений, малая освоенность территорий и отсутствие поблизости конечного потребителя вырабатываемой электроэнергии и тепла. Переработка 300 м³ ПНГ в час (2,63 млн м³/год) методом низкотемпературной паровой конверсии позволяет получить топливный газ в количестве, достаточном для снабжения ГПЭС мощностью около 1 МВт. При этом собственные энергетические потребности месторождения обычно не превышают 150–200 кВт. Чтобы утилизировать всю

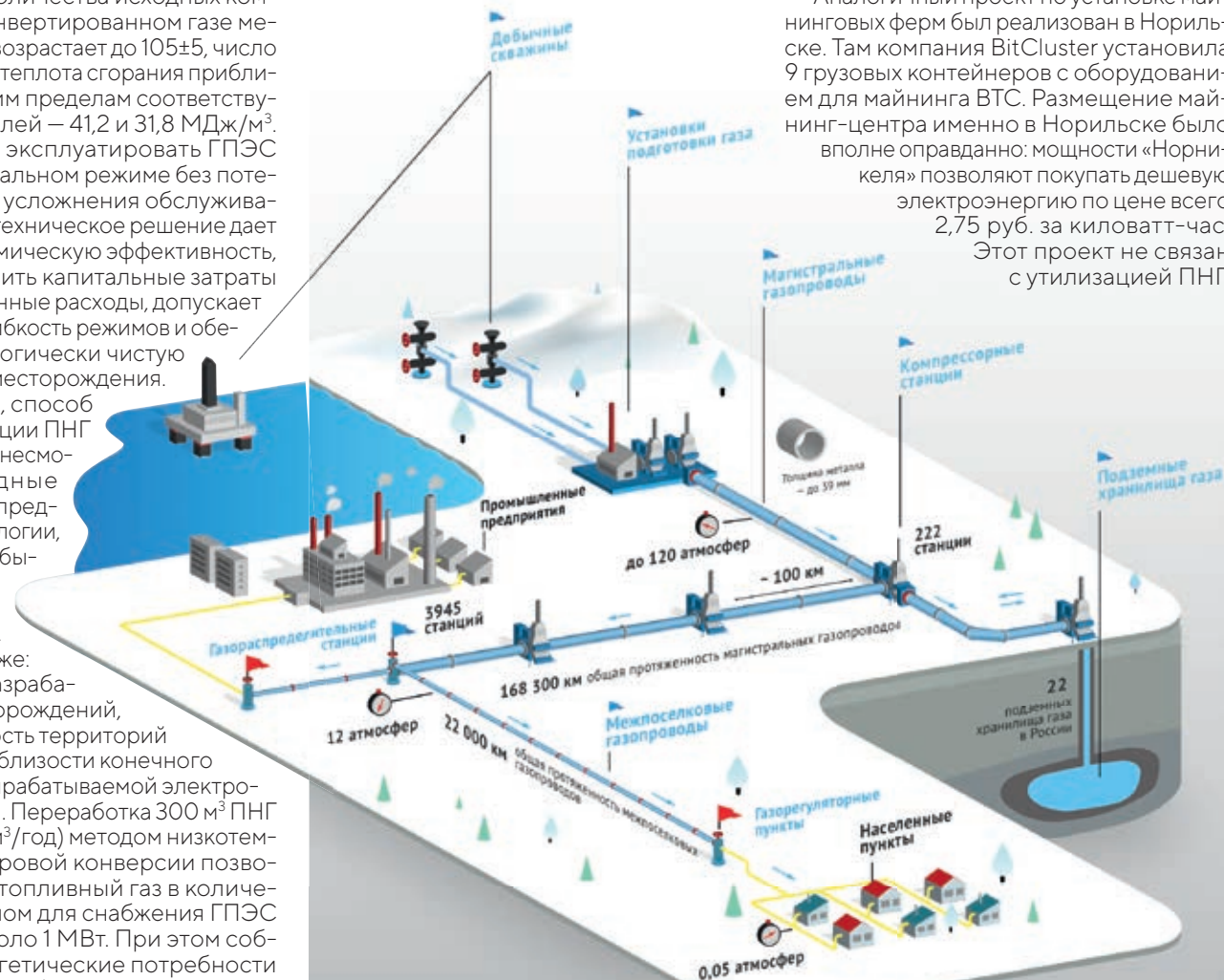
вырабатываемую электроэнергию, нужно проложить линию электропередачи длиной в десятки, а то и сотни километров. А это в разы увеличит затраты при освоении удаленных и новых месторождений, где и горят факелы.

Единственное возможное решение — прямая монетизация электроэнергии непосредственно на месторождении. Но куда же деть такой переизбыток электричества?

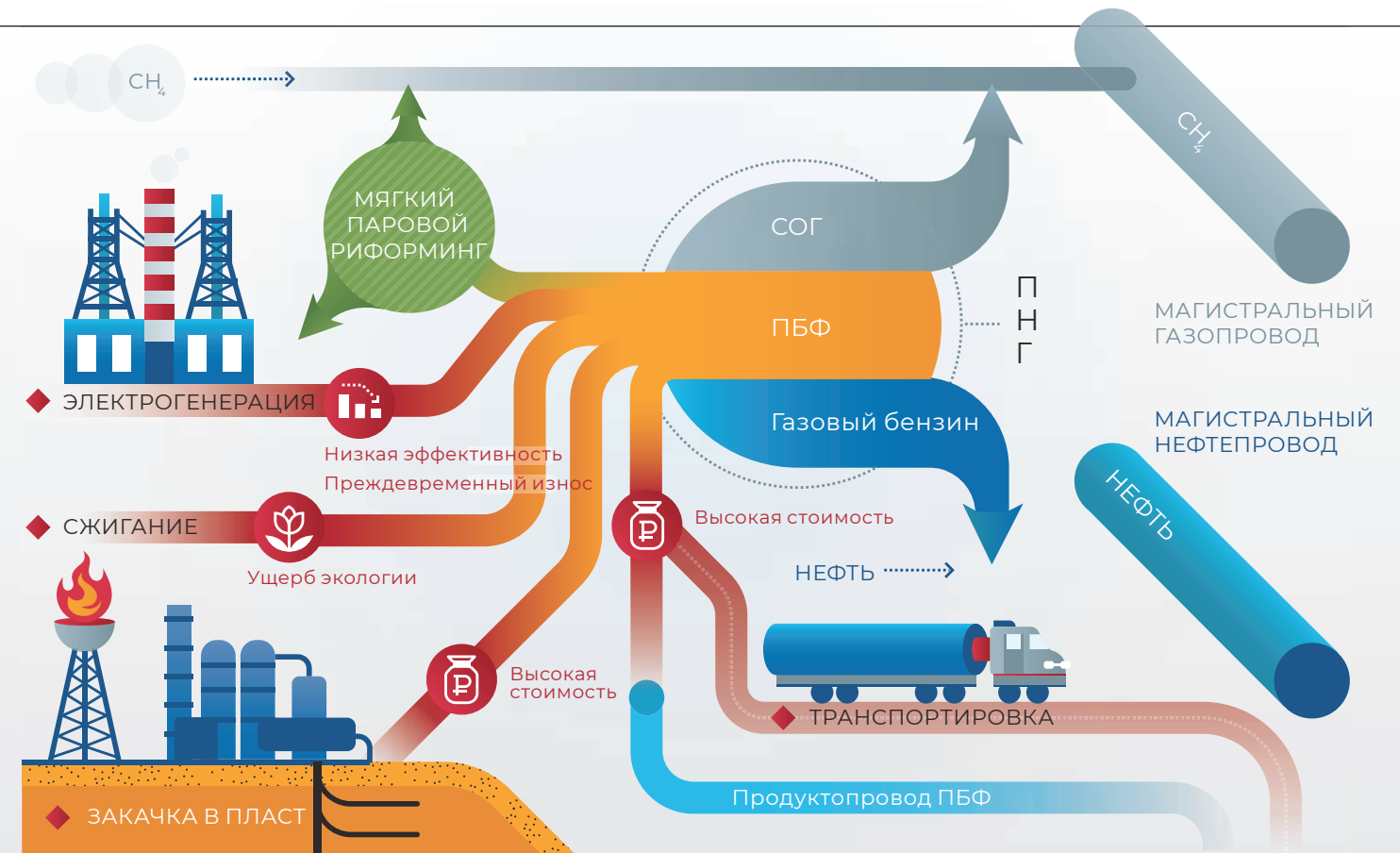
ОТ ПОПУТНОГО ГАЗА К КРИПТОВАЛЮТЕ

Конец 2020 — начало 2021 года в российской нефтяной индустрии ознаменовались несколькими знаковыми событиями, значение которых может выйти далеко за рамки локальной инициативы и обеспечить едва ли не новую эпоху в истории нефтедобычи. Все началось с того, что в конце прошлого года ПАО «Газпром нефть» запустило пилотный проект по полезному использованию попутного нефтяного газа на месторождении им. Александра Жагрина в Ханты-Мансийском автономном округе. Проект вписывается в общемировой тренд по совершенствованию способов утилизации ПНГ, но имеет и свои особенности. Попутный газ с месторождения Жагрина отправляется на небольшую местную электростанцию. Полученная электроэнергия по цене менее 3 руб. за киловатт-час продается компании Vekus, установившей на месторождении мобильную контейнерную майнинговую ферму по добыче криптовалюты — биткоина (BTC).

Аналогичный проект по установке майнинговых ферм был реализован в Норильске. Там компания BitCluster установила 9 грузовых контейнеров с оборудованием для майнинга BTC. Размещение майнинг-центра именно в Норильске было вполне оправданно: мощности «Норникеля» позволяют покупать дешевую электроэнергию по цене всего 2,75 руб. за киловатт-час. Этот проект не связан с утилизацией ПНГ.



↑ Как газ доходит до потребителей. Источник: журнал «Сибирская нефть».



↑ Переработка и использование ПНГ на месторождении. СОГ — сухой отбензиненный газ, ПБФ — пропан-бутановая фракция. Источник: журнал «Сибирская нефть».

Однако он демонстрирует стратегические преимущества расположения майнинговых ферм именно в северных регионах: арктический климат значительно упрощает охлаждение майнингового оборудования в течение всего года.

Уже сейчас для всех очевидно, что дальнейшая цифровизация банковской сферы потребует ввода в эксплуатацию все большего количества центров обработки данных. Для их функционирования будут нужны дополнительные энергогенерирующие мощности. Эта тенденция стала серьезным вызовом для энергосистемы. По данным на ноябрь 2018 года, общемировое потребление энергии Биткоином оценивалось в 46 ТВт·ч в год. По разным оценкам 2019 года, сеть Биткоина для обработки транзакций потребляла от 87,1 ТВт·ч. Примерно столько же электроэнергии ежегодно потребляют такие страны, как Чили, Казахстан или Бельгия.

ОТКУДА ДРОВИШКИ?

Возникает вопрос: за счет каких источников обеспечивается дополнительная выработка такого количества электроэнергии? Для снижения экологического ущерба считается необходимым, чтобы цифровая отрасль экономики использовала в основном возобновляемые источники

энергии (ВИЭ): солнце, ветер, воду. Например, большое количество майнеров расположились рядом с гидроэлектростанциями в Китае и гидротермальными электростанциями в Исландии, где электроэнергия относительно дешева. Однако выработка электроэнергии возобновляемыми источниками обычно имеет дневные или сезонные колебания, а между тем майнинговые фермы работают 365 дней в году в режиме 24/7. Полностью удовлетворить

все энергетические потребности бурно растущего криптовалютного рынка ВИЭ не могут.

Дело усугубляется тем, что точные сведения по расположению и количеству устройств, эксплуатируемых сетью Биткоин, отсутствуют. Есть все основания полагать, что принцип ВИЭ откровенно и повсеместно нарушается и большая доля электроэнергии, используемой для майнинга, вырабатывается на угольных

Сейчас во всем мире идет активное юридическое осмысление феномена криптовалютного рынка.

С 1 января 2021 года в России вступил в силу Закон «О цифровых финансовых активах и цифровых валютах», регулирующий права и обязанности владельцев криптовалют и работу блокчейн-платформ. Закон наконец-то перевел в правовое русло эту довольно юную отрасль цифровых технологий. Не удивительно, что уже в январе 2021 года Сбербанк России подал в ЦБ РФ заявку на регистрацию собственной привязанной к рублю криптовалюты Sbercoin. Техническая и юридическая возможность ее выпуска прорабатывалась уже давно.

электростанциях. Оценить величину этой доли довольно трудно. По некоторым данным, углеродный след мирового майнинга в 2018 году составил 22 млн тонн CO_2 . Другие исследования, впрочем, показывают значительно большие объемы. Существуют данные о том, что выбросы углекислого газа, вызванные производством BTC, могут составлять от 37 до 69 млн тонн в год.

Подобная ситуация недопустима. Технологии производства криптовалюты будут неизбежно двигаться в сторону большей экологизации. Один из путей уменьшения воздействия криптовалют на окружающую среду мы уже указали: это строительство новых электрогенерирующих мощностей на базе ВИЭ. Однако есть и другой вариант — выработка электричества за счет переработки производственных отходов. И тут мы снова возвращаемся к тому, с чего начали, а именно к утилизации факельных газов.

НЕФТЯНЫЕ БИТКОИНЫ

Если установить на малых и средних нефтяных месторождениях центры обработки данных (майнинговые фермы), мы сможем решить обе проблемы сразу: избавиться от вредоносных факелов и сделать производство криптовалюты экологически чистым. В этом случае никакой капиталоёмкой передачи электричества на дальние расстояния не потребуются. Вся генерируемая энергия

Один из путей уменьшения воздействия криптовалют на окружающую среду — это строительство новых электрогенерирующих мощностей на базе ВИЭ.

будет использована для наработки ценных информационных ресурсов. Ими могут стать майнинг криптовалюты или решение сложных задач в области математики, медицины, физики, химии, биологии. Напомним, что холодные арктические территории России наилучшим образом подходят для надлежащего охлаждения вычислительной аппаратуры.

Экономический эффект от подобной новации может оказаться колоссальным. Оценки потребления топлива ГПЭС и ГТЭС для выработки электроэнергии показывают: в случае переработки в электричество всего объема ПНГ, сжигаемого в России (около 20 млрд м^3), можно генерировать ~67 ТВт·ч электроэнергии в год. Совокупная мощность газопоршневых и газотурбинных электростанций при этом составляет 7,6 ГВт. Исходя из хешрейта плат, используемых для майнинга биткоина, их энергопотребления и текущих значений «вознаграждения» за участие в майнинге, ежегодно может «добываться» 270–729 тыс.

BTC. При курсе 30 тыс. USD/BTC это соответствует 8,1–21,9 млрд USD. В глобальном масштабе при переработке всего объема газа, сжигаемого в факелах, эта сумма возрастает почти на порядок.

Стандартный криптовалютный энергохимический комплекс должен состоять из майнинговой фермы, ГПЭС и блочно-модульной установки подготовки топливного газа методом низкотемпературной паровой конверсии. Удельные капитальные затраты на создание такого комплекса можно грубо оценить в 1–1,5 млн USD на 1 МВт мощности, вырабатываемой ГПЭС и потребляемой в процессе майнинга. Эти данные основаны на результатах технико-экономической оценки рыночного потенциала технологии низкотемпературной паровой конверсии углеводородных газов в электрогенерирующих установках, а также на актуальных ценах всего комплекса оборудования для создания центра обработки данных и майнинга биткоина. При этом исходное

топливо, то есть факельные газы, имеет нулевую, а часто и отрицательную стоимость (за счет штрафов, которые платит компания, сжигающая ПНГ). Если учесть, что годовая выручка майнинговой фермы может составлять примерно 35–90 BTC (1–2,7 млн USD), капитальные затраты на весь комплект оборудования криптовалютного комплекса могут окупаться менее чем за один год. Эксплуатационные

затраты здесь приняты равными нулю, так как любой нефтепромысел обычно имеет собственную энергоустановку. Затраты на ее функционирование уже учтены в себестоимости разработки месторождения и добычи нефти. Конечно, майнинг криптовалюты достаточно рискованный бизнес, а получаемые активы всегда будут высоко волатильны. В этой связи менее рискованными, но не менее привлекательными в долгосрочной перспективе могут стать инвестиционные проекты, направленные на создание на нефтепромыслах суперкомпьютерных центров, питаемых электричеством от переработки ПНГ. Сегодня подобные центры тоже весьма энергозатратны. Многие из этих центров, входящих в список топ-500, потребляют от 1 до 30 МВт. Однако в их потенциальной эффективности никто не сомневается. Эти вычислительные мощности могли бы быть задействованы, например, для обработки данных геологоразведки, получаемых при разработке месторождений. □

Подобный комплексный подход позволяет развивать и другие направления полезного использования ПНГ непосредственно на месторождении. По отдельности эти направления часто недостаточно экономически привлекательны, но как дополнительная опция могут оказывать синергический эффект и приносить существенную прибыль. Вот некоторые из них.

Энергохимический комплекс вместе с центром обработки данных является источником большого количества тепла, углекислого газа и паров воды. Эти продукты могут использоваться для круглогодичного обогрева тепличных вертикальных ферм. Как и все основное оборудование, они могут быть изготовлены в контейнерном варианте, функционировать в автономном режиме и снабжать свежими продуктами сотрудников нефтепромысла. Растения при этом будут частично улавливать углекислый газ.

Дополнительно на месторождении может быть организовано (химическими или физическими методами) улавливание углекислого газа с последующим его захоронением (например, обратной закачкой в пласт). Хорошо известно, что закачка углекислого газа позволяет увеличивать нефтеотдачу пласта, особенно эффект проявляется в случае трудноизвлекаемой нефти. Дополнительно это позволит производить квоты на выбросы CO_2 . Их можно реализовать при производстве водорода методом паровой конверсии метана в местах, где сбор, транспортировка и захоронение углекислого газа нерентабельны. Это позволит дистанционно переводить получаемый водород из «серого» (полученного из природного газа в процессе паровой конверсии без организации улавливания CO_2) в «голубой» (получаемый с обеспечением процесса утилизации углекислого газа).

На базе энергохимического комплекса можно организовать производство различных видов газомоторного топлива с последующим их использованием местным автотранспортом (после его адаптации для работы на газе). Это позволит снизить объем сезонного завоза дорогого дизельного топлива. Подобная утилизация газа может оказаться весьма востребованной благодаря появившимся на рынке компактным бытовым компрессорам, при помощи которых отбор газа и заправка автомобиля осуществляются из газопроводов низкого и среднего давления. Необходимые объемы газа могут непрерывно нарабатываться входящей в энергохимический комплекс блочно-модульной установкой подготовки топливного газа методом низкотемпературной паровой конверсии. В этом случае она может быть изначально спроектирована с учетом таких дополнительных потребностей на месторождении.



Роман Прокопьев,
генеральный директор ГК «НХП»:

Выработка из попутного нефтяного газа электроэнергии с последующим использованием ее для майнинга криптовалюты — схема современная, понятная и реализуемая. Электроэнергия газопоршневых электростанций, как известно, дорогая. Но на новых месторождениях и при добыче трудноизвлекаемой нефти объемы попутного нефтяного газа существенно возрастают. В недра лучше закачивать двуокись углерода, чем добытый газ. Это повысит экологичность и экономичность.

В условиях высокой волатильности курса криптовалют, при отсутствии в стоимости электроэнергии сетевой составляющей рассматриваемая технология может быть экономически эффективна.

Конечно, велики риски падения криптовалют. Однако эти риски необходимо сопоставлять с платой за превышение доли газа, сжигаемого в факелах или выбрасываемого в атмосферу. Коэффициент норматива платы за выбросы постоянно растет.

Если типовые транспортируемые интегральные блоки будут выпускаться и использоваться крупными сериями, то себестоимость выработки криптовалют таким способом уменьшится еще в большей степени, а углеродный и метановый след данной скважины исчезнет. За него, кстати, в недалеком будущем также придется платить.

На новых месторождениях и при добыче трудноизвлекаемой нефти объемы попутного нефтяного газа существенно возрастают. Следовательно, риски увеличения выбросов и штрафных санкций за них увеличиваются. Норматив платы за выбросы ПНГ тоже растет. Если использовать ПНГ в ГПЭС, а в пласты закачивать двуокись углерода, то исчезает углеродный и метановый след. За него тоже скоро придется платить. Если такую «зеленую» электроэнергию использовать для майнинга, то криптовалюта станет «зеленой». Кстати, такой проект может получить статус климатического и можно будет продать углеродные единицы на бирже. Это улучшит экономику проекта. «Зеленая» криптовалюта будет быстро расти на бирже и будет весьма устойчивой в сравнении с другими криптовалютами.



На фото: беспилотный летательный аппарат
«Орион» производства ГК «Кронштадт»



АКЦИОНЕРНАЯ ФИНАНСОВАЯ КОРПОРАЦИЯ

СИСТЕМА