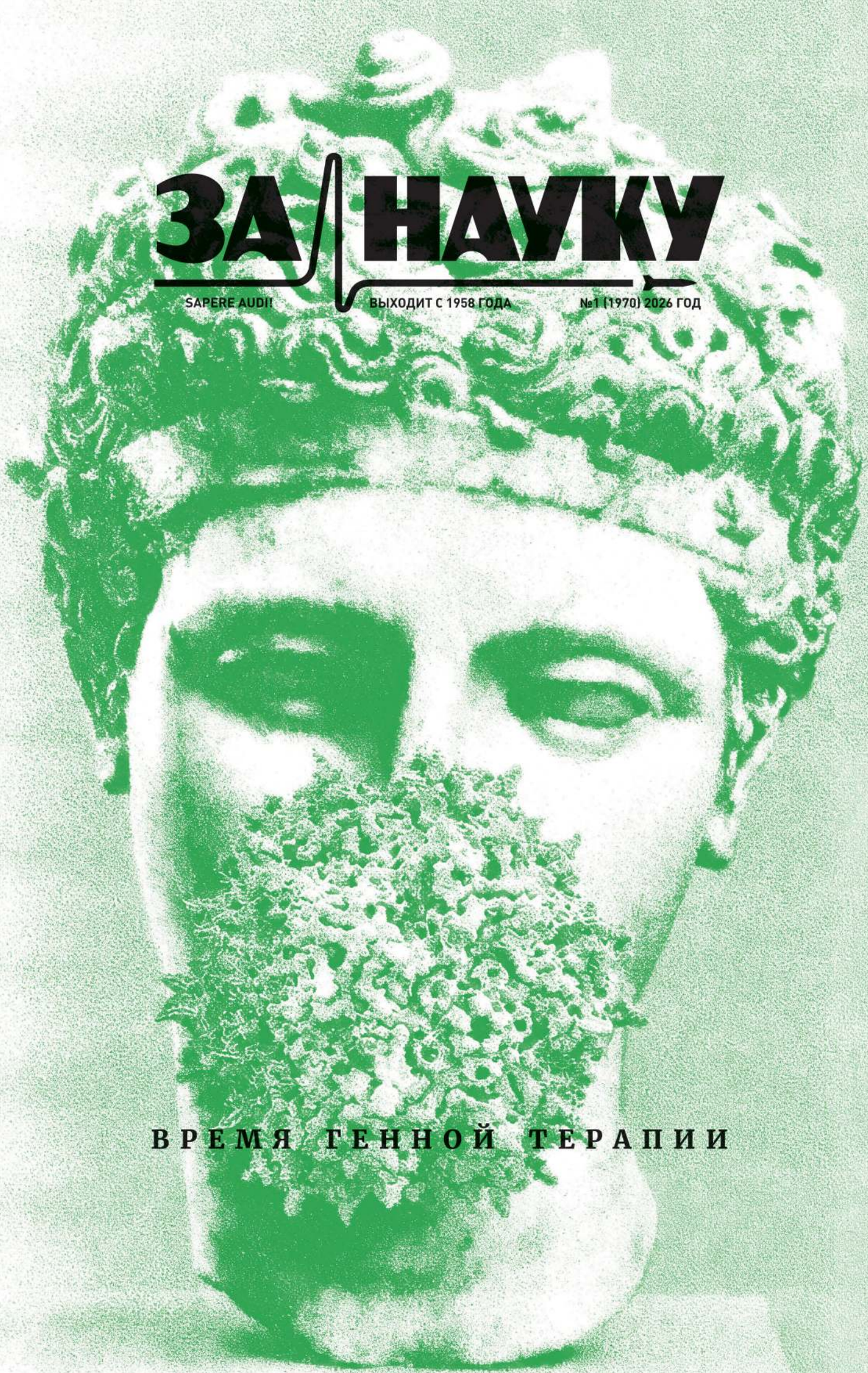
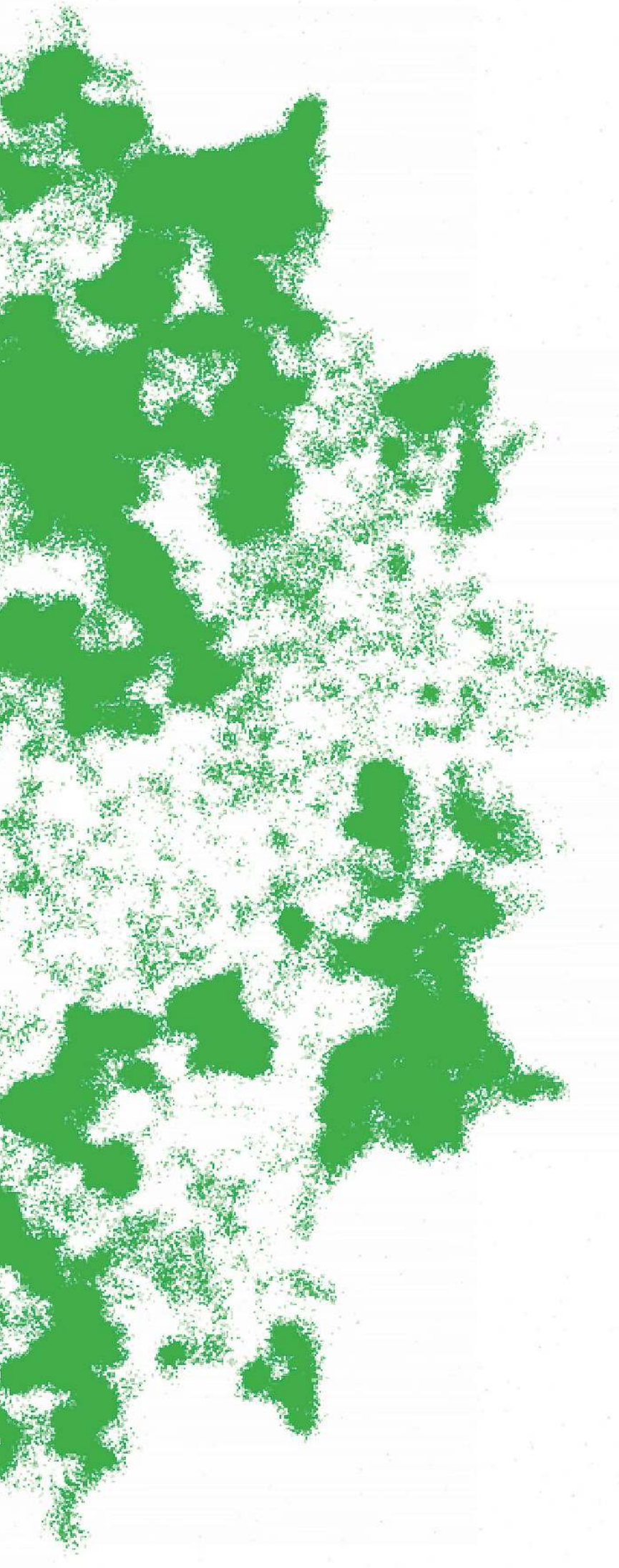


ЗА НАУКУ

SAPERE AUDI! ВЫХОДИТ С 1958 ГОДА №1 (1970) 2026 ГОД

ВРЕМЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ



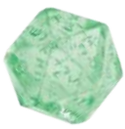
ОТ РЕДАКЦИИ

Всем привет, это очередной номер «За науки», первый в 2026 году — и он не такой, как предыдущий. Во-первых, наших страниц стало в полтора раза больше. Во-вторых, выглядеть они стали иначе. Это все неспроста, да.

Физтех — место специфическое, его выпускники (которые, кстати, нас издают) не дадут соврать. Часто говорят, что МФТИ — это что-то типа российского MIT, хотя если поднимать генеалогию, параллели надо скорее искать с Европой: британским Кембриджем (по Капице), датским Копенгагеном (по Ландау) или вовсе немецким Мюнхеном (по петербуржцу Иоффе, который учил и Капицу, и Ландау, и Семенова). Похожи они на Бостон или скорее не похожи, вопрос хороший — тут небезынтересно вспомнить, что в свое время ректор Массачусетского технологического был очень впечатлен системой обучения в Императорском Московском техническом училище (сегодня МГТУ имени Баумана), и якобы многое из нее позаимствовал. В общем, иллюстрировать эту самую специфичность можно, перечисляя другие университеты. А это значит, что таких специфических людей, как физтехи, в мире — больше. Просто далеко не у всех из них в дипломе написано «Московский физико-технический институт».

Здесь нужно признаться в конфликте интересов: аргумент этот, конечно, лукавый, потому как заканчивается выводом, что читателей у нас на самом деле может быть больше. В 2026 году мы будем проверять валидность этого вывода — теперь номера «За науки» можно найти не только в местах скопления московских физтехов, но и за их пределами, а содержание этих номеров не будет ограничиваться областями, на которых традиционно специализируется МФТИ. Короче, побыв органом наблюдения за Физтехом, мы решили стать органом наблюдения за миром — в том виде, в котором он предстает физтехам.

То, насколько это удачно у нас получается, судить вам, дорогие читатели: на последней странице номера есть ссылка на форму обратной связи. И чем больше ваших писем мы получим, тем сильнее изменимся к следующим выпускам — и уж наверняка не в худшую сторону.



Открыто

4
Новости науки

Тема номера

12
Взлеты и падения генной терапии

14
Когда легализация
Что мешает постковидной эпохе стать эрой генной терапии

20
На что способны генноредакторы

22
Как сделать генную терапию доступной для всех

28
Цели и средства
Что лечат одобренные генотерапевтические препараты

30
Каждому по последовательности
Три программы испытаний, за которыми мы следим

38
Письмо длиной в жизнь
Фоторепортаж из Центра живых систем МФТИ

44
Заразить, чтобы вылечить
Вирусные векторы для генотерапии

48
Критический взгляд на улучшение генома эмбрионов

52
Искусство кройки ДНК

56
CRISPR в селекции



ИИ

62
Способный ученик
Как языковые модели добрались до математических исследований



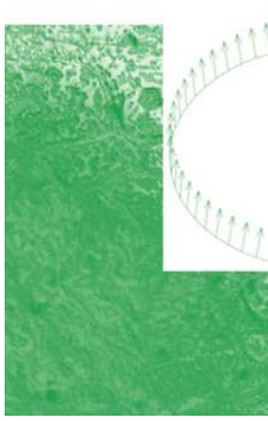
Телеком

66
Сначала Африка
Текст о том, куда на самом деле летит Starship

III

Спорт

74
Скользкий спорт
Почему самый старый из зимних видов спорта — еще и самый непонятый наукой



Классика

84
Вычислимое, невычислимое и начала квантовой кибернетики
Разбираем статью Ричарда Фейнмана о моделировании физики на компьютерах





Физкультура

92
Разумные пандикуляции
Растяжка: что это такое
и зачем она нужна

Молодые ученые

96
Блиц-опрос

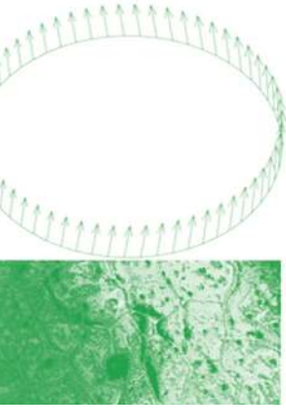


Alumni

100
Виктор Сиднев:
«Природа никогда
не обманывает,
у вас абсолютно
честный партнер»

***

108
Место обратной связи







№1 (1970) 2026 ГОД

Издатель
Центр научной коммуникации МФТИ

Главный редактор
Иван Шунин

Редакция
Полина Лосева
Александр Дубов
Татьяна Небольсина

Главный художник
Кирилл Игамбердиев

Корреспонденты
Варвара Кравцова, Михаил Орлов,
Ксения Сайфулина, Илья Ясный,
Екатерина Померанцева,
Илья Поевски, Илья Ферапонтов,
Николай Мартыненко,
Светлана Ястребова

Корректор
Ирина Степачева-Бохенек

Ответственный секретарь
Яна Сергиевская

Ректор МФТИ
Дмитрий Ливанов

Проректор по научной работе
Виталий Баган

Директор
Центра научной коммуникации
Егор Быковский

---

e-mail, ТГ и сайт редакции:
zn@phystech.edu
https://t.me/zanauku
zanauku.mipt.ru

Подписано в печать
08.06.2026
Тираж 1500 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «Андоба пресс», 105005
г. Москва, Аптекарский пер., 4, стр. 2

Корпоративное издание. Перепечатка материалов невозможна без письменного разрешения редакции журнала.

Мнения и высказывания, опубликованные в материалах журнала «За науку», могут не совпадать с позицией редакции.

ОТКРЫТО

В Японии одобрили препарат из стволовых клеток для терапии болезни Паркинсона

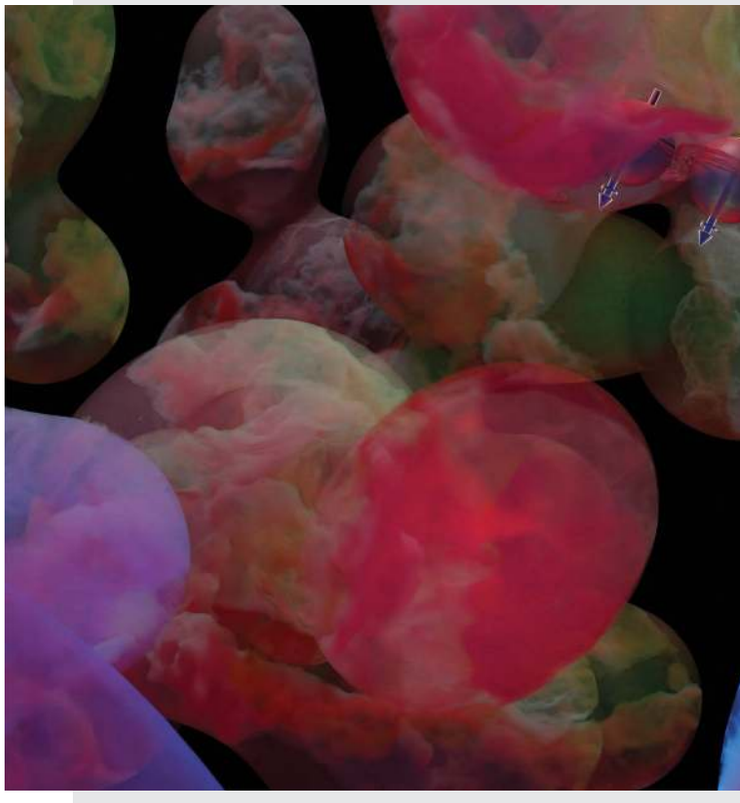
Японская компания Sumitomo Pharma первой в мире получила лицензию на терапевтический продукт из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека. Терапия болезни Паркинсона, разработанная группой нейрохирурга Дзюна Такахаси, использует ИПСК, чтобы вырастить дофаминергические нейроны. В пилотном клиническом испытании хирурги просверлили отверстия в черепах шести пациентов и ввели туда клетки-заменители. У четырех пациентов зафиксировали улучшение через 24 месяца после трансплантации. Препарат получил название «Амчепри».

Создан самый коротковолновый в мире твердотельный лазер

Китайские ученые создали уникальный нелинейно-оптический кристалл ABF (фтороксоборат аммония, $NH_4B_4O_6F$), который позволил сгенерировать ультрафиолетовый лазерный луч с длиной волны 158,9 нм путем прямого удвоения частоты. Это решает проблему создания компактных источников вакуумно-ультрафиолетового (VUV) излучения.

Найдена первичная черная дыра

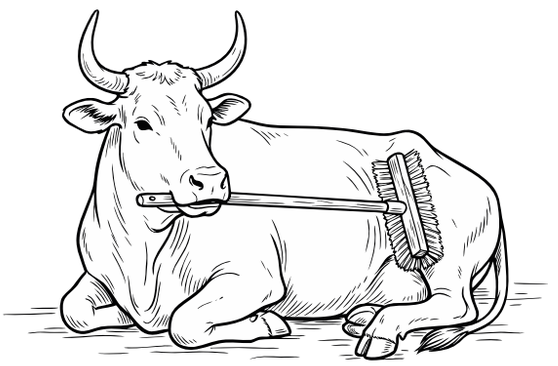
Космический телескоп «Джеймс Уэбб» зафиксировал квазар Abell 2744-QSO1 с черной дырой, необычно массивной по сравнению с массой родительской галактики, и крайне малой металличностью межзвездной среды. Объект обнаружен в галактике, существовавшей всего через 700 млн лет после Большого взрыва. Спектральные линии вещества из Abell 2744-QSO1 показали, что там есть водород и гелий, но практически нет тяжелых элементов. Это значит, что там не было большого числа сверхновых, в которых нарабатываются такие элементы. Это вписывается в модель образования первичной черной дыры из прямого схлопывания сверхплотного вещества в самую раннюю эпоху развития Вселенной — менее чем через секунду после Большого взрыва.

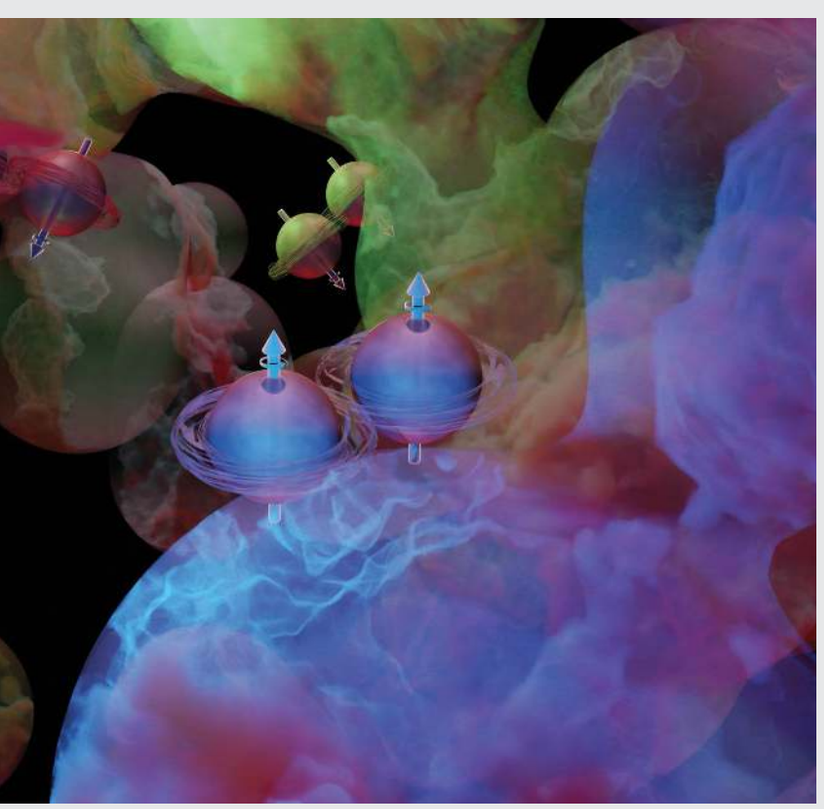


Корова Вероника научилась чесать себя щеткой

Ученые из Венского университета впервые описали применение инструментов домашней коровой. В серии экспериментов исследователи оставляли половую щетку на земле в разных положениях, и испытуемая корова Вероника раз за разом подхватывала ее зубами, чтобы почесаться. Она предпочитала чесать спину щетиной, а вымя и другие нежные участки тела — черенком. Таким образом, коровы пополняют список животных, когнитивные способности которых достаточны, чтобы пользоваться сторонними предметами в качестве орудий. Исследователи добавляют, что когнитивные способности сельскохозяйственных животных вообще недооценены, а проявить их им мешают условия содержания.

Домашняя корова Вероника чешет спину щеткой. Antonio J. Osuna-Mascaró and Alice M.I. Auersperg, Current Biology (2026)





Корреляция спинов указала на материализацию виртуальных частиц

Физики из Брукхейвенской национальной лаборатории (США) получили свидетельства тому, как в вакууме может возникать материя. Согласно квантовой теории, вакуум заполнен флуктуирующими энергетическими полями, порождающими связанные пары кварк—антикварк — их называют виртуальными, поскольку они моментально исчезают. Проанализировав данные столкновений протонов в Релятивистском коллайдере тяжелых ионов (RHIC), ученые обнаружили корреляцию спинов у некоторых пар лямбда-гиперонов, появившихся в результате. В норме спины частиц в таких экспериментах должны быть произвольны — в отличие от пар виртуальных кварков вакуума. Из этого ученые заключили, что имеют дело с «материализацией» виртуальных частиц.

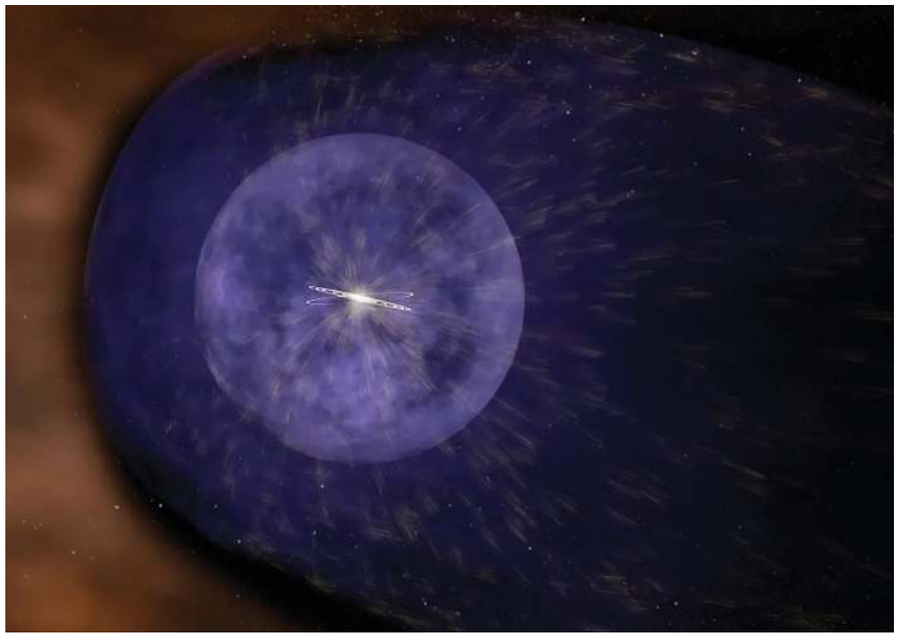
Динамические флуктуации энергетических полей в квантовом вакууме, связанные с мимолетным появлением пар кварк–антикварк с выровненными спинами. © Валери А. Ленц / Брукхейвенская национальная лаборатория

Поставлен новый рекорд сверхпроводимости

Исследователям удалось зафиксировать переход материала в состояние сверхпроводимости при температуре 151 кельвин в условиях нормального атмосферного давления. Предыдущий рекорд, державшийся с 1993 года, составлял 133 кельвина. За прошедшие 33 года были обнаружены сверхпроводники с более высокими температурами, но они достигали своих критических температур только при супервысоком давлении. Группа под руководством Пола Чин-Ву Чу и Лянцзы Дэн из Хьюстонского университета (США) разработала методику быстрого охлаждения под давлением (PQP) для стабилизации сверхпроводящих состояний, индуцированных усиленным давлением. Они смогли сохранить метастабильную фазу в высокотемпературном сверхпроводнике Hg1223 даже после снятия давления.

Сделан снимок астросферы

С помощью телескопа Chandra ACIS-S астрономы получили первое изображение астросферы — огромного пузыря звездного ветра, окружающего всякую звезду. Заснятая звезда HD 61005 молода (около 100 млн лет), ярка в рентгеновском диапазоне (в 300 раз ярче Солнца), а материал межзвездной среды, окружающий ее, плотнее, чем у Солнца.





ИИ расширил возможности отдельных ученых, но ограничил исследования в целом

Группа ученых из Китая и США изучила более 41 млн научных статей, примерно 311 тыс. из которых были созданы при участии ИИ. Они обнаружили, что ученые, использующие ИИ в своих исследованиях, публикуют в 3,02 раза больше статей, получают в 4,84 раза больше цитирований и становятся руководителями исследовательских проектов на 1,37 года раньше, чем те, кто этого не делает. При этом внедрение ИИ сокращает общий объем изучаемых научных тем на 4,63% и снижает взаимодействие между учеными на 22%.

Мостиковая рекомбиназа внесла правки в ДНК человека

Швейцарские ученые представили подход к редактированию генома человека с использованием нового инструмента — мостиковой рекомбиназы ISCro4. Им удалось удалить, вставить и перевернуть фрагменты генома длиной в тысячи нуклеотидов. Прежде мостиковые рекомбиназы работали только с геномом бактерий (что проще), а значит, число платформ для редактирования генома человека пополняется еще одним кандидатом.

Физики увидели эффект Мигдала

В 1939 году советский физик Аркадий Мигдал предположил, что должно существовать квантовое явление, при котором резкое смещение атомного ядра (например, при ударе нейтроном или частицей темной материи) приводит к «запаздыванию» электронной оболочки и последующей ионизации атома — вылету электрона. Теперь китайские физики напрямую зарегистрировали эффект Мигдала: для этого они посмотрели около миллиона событий от столкновений нейтронов с атомными ядрами, зарегистрированных при помощи газового пиксельного детектора. Полученное экспериментальное подтверждение открывает путь для применения эффекта Мигдала в обнаружении легкой темной материи.

Абляция второй ступени Falcon 9 загрязнила верхнюю атмосферу Земли литием

Разгонная ступень ракеты Falcon 9, вошедшая 19 февраля 2025 года в атмосферу Земли на высоте 100 км у западного побережья Ирландии, породила огненный шар и устойчивое высотное облако паров лития. Немецким ученым удалось с помощью лидара оценить степень загрязнения верхних слоев атмосферы Земли: концентрация мезосферного лития выросла в 10 раз. Шлейф добрался до Северной Германии, растянувшись за 20 часов примерно на 1600 км. Обломки ступени, включая топливный бак, были обнаружены недалеко от польского города Познань.



NASA

С лунного грунта собрали урожай нута

В лунном реголите отсутствуют микроорганизмы и органические вещества, необходимые для жизни растений, и хотя он содержит необходимые питательные вещества и минералы для роста растений, он также содержит тяжелые металлы, которые могут быть токсичны для растений. Техасские ученые добавили в смесь, которая имитирует состав образцов, доставленных с Луны «Аполлонами», вермикомпост — побочный продукт жизнедеятельности дождевых червей — и засеяли его семенами нута. Семена покрыли грибами арбускулярной микоризы. Грибы и нут работали в симбиозе: грибы поглощали некоторые питательные вещества, одновременно снижая поглощение тяжелых металлов. Смеси, содержащие до 75% лунной земли, успешно дали урожай.

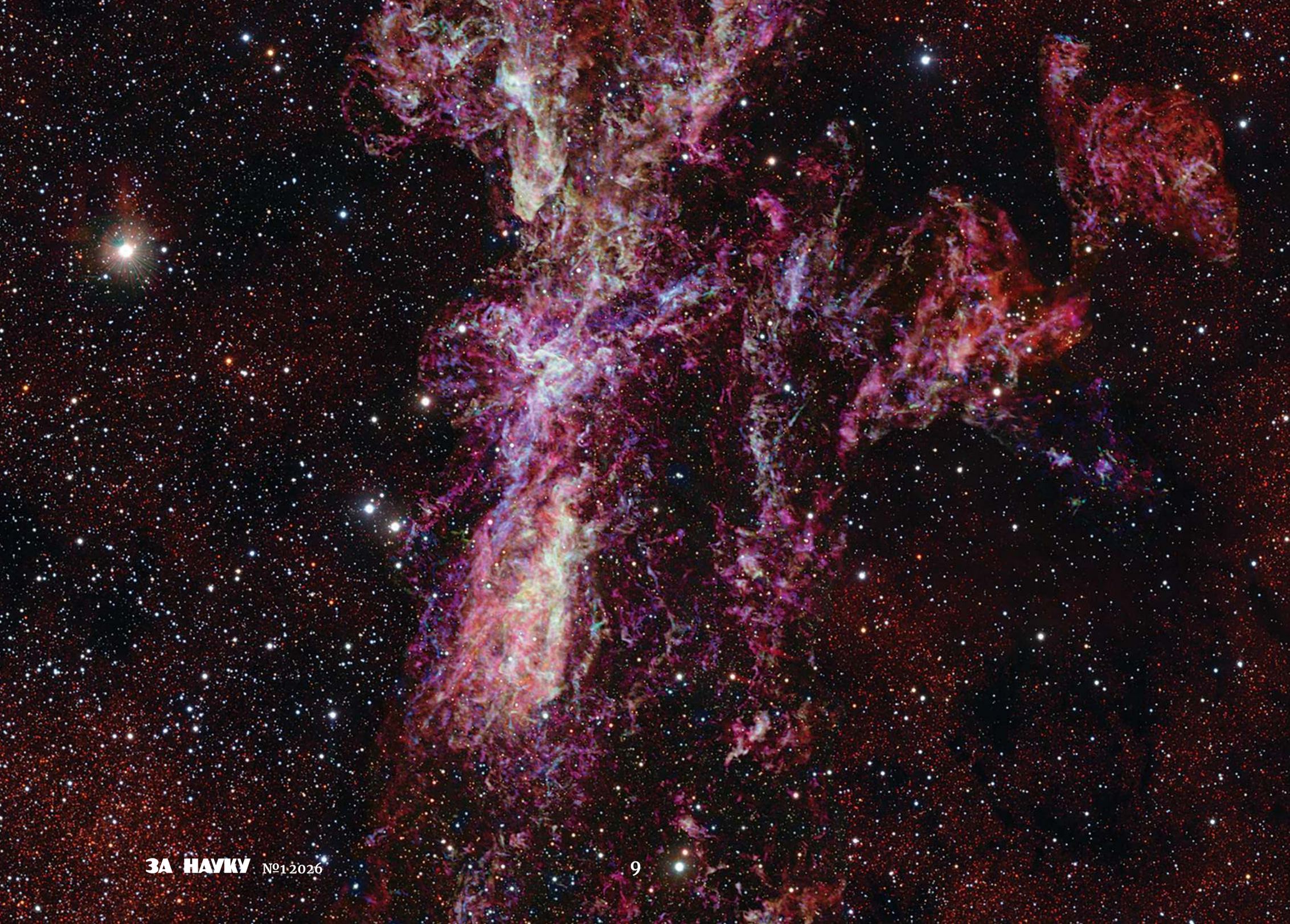
Библиотека наследия биоразнообразия



ALMA снял центр Млечного Пути

Астрономы получили изображение центральной области Млечного Пути с рекордным разрешением, используя данные интерферометра ALMA, объединяющего 66 радиотелескопов в чилийской пустыне Атакама.







ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В истории «большой фармакологии» можно выделить две эпохи: период низкомолекулярных лекарств (грубо говоря, таблеток) и период биомолекулярных препаратов (в первую очередь, моноклональных антител). Многие к ним уже сегодня добавляют третью эпоху, генной терапии. И они скорее правы, чем нет: генная терапия определенно существует, и уже не только в виде экспериментальных лекарств на какой-то из фаз клинических испытаний. Но не наравне с таблетками и биомолекулами.

Появление технологий нового поколения — инструментов для редактирования генома и систем доставки этих систем в клетки — с одной стороны, сделало возможными лекарства от болезней, которые прежде были неизлечимы. Это само по себе уже вполне достаточное основание утверждать, что эпоха генной терапии началась. Нюанс, однако, в том, что этим дело не ограничивается. Биотех XXI века может, по крайней мере в теории, намного больше — и это, как это часто бывает с новыми технологиями, пока что скорее проблема. Проблема буквально в том, как быть с этими самыми новыми возможностями. Замечательно, что мы можем спасать жизни младенцев с врожденными болезнями. А можем ли мы теми же самыми средствами сделать ребенка, например, умнее или симпатичнее? Или даже подправить взрослого, который недоволен тем, каким вырос? Или этого мы пока не можем? А когда сможем, подправим?

Впрочем, это вопросы научно-фантастического характера. Представлять себе будущее — приятное занятие ровно до того момента, как возникает вопрос о собственно, становлении этого будущего настоящим. Тут сразу возникают те самые вопросы про то, что делать, кто виноват, и — коль скоро мы живем при позднем капитализме — кто за все это заплатит, и, что еще интереснее, кто на всем этом заработает. И как это должно быть организовано, чтобы в то самое будущее, которое нам так интересно представлять, взяли всех.

Давайте разбираться.

Взлеты и падения генной терапии

1980

Два пациента с бета-талассемией получили генно-модифицированные клетки крови. Им не стало хуже, но и лучше не стало

1988

Одобренное испытание на людях

Американец Стивен Розенберг встроил в лимфоциты ген устойчивости к антибиотикам, чтобы следить, как они перемещаются в организме людей с меланомой. Это еще не терапия, но уже отработка метода

1990

Генная терапия иммунодефицита

Четырехлетней Ашанти да Сильва с тяжелым комбинированным иммунодефицитом помогли лимфоциты с дополнительной копией нужного гена. С тех пор она здорова, хотя принимает лекарства

1995

Попробовали аденоассоциированный вирус

Пациентам с муковисцидозом ввели здоровую копию гена CFTR в составе аденоассоциированного вирусного вектора. Он не размножается в клетках, если они одновременно не заражены аденовирусом, поэтому менее опасен для клеток

1999

Смерть Джесси Гелсингера

Участник клинических испытаний умер в возрасте 18 лет через четыре дня после введения препарата из-за сильного иммунного ответа на аденовирусный вектор. В ходе расследования оказалось, что за предыдущие годы в испытаниях генной терапии серьезно пострадали или умерли почти 700 человек

2003

Попробовали лентивирусный вектор

Пять людей с ВИЧ получили препарат из лимфоцитов, в которые ввели лекарство в оболочке из лентивируса. Это род ретровирусов, известный тем, что они встраиваются в менее опасные участки генома. Поэтому патогенных мутаций у испытуемых не обнаружили

***

Первое одобрение генной терапии в Китае

Это препарат гендицин – аденовирус, который встраивает в опухолевые клетки дополнительный «ген самоубийства». Китайский регулятор его одобрил, несмотря на недостаток данных из испытаний

***

Лейкемия как побочный эффект

У детей, которых лечили от иммунодефицита, развилась лейкемия. Судя по всему, ретровирус, который доставил в лимфоциты нужный ген, встроился в геном в неудачном месте и запустил работу протоонкогена

2007

Генная терапия слепоты

Роберт Джонсон, 23-летний британец с амаврозом Лебера (при нем гибнут светочувствительные клетки в глазу) получил инъекцию вирусного вектора прямо в сетчатку. Это не помогло ему восстановить зрение, но побочных эффектов тоже не появилось

2012

Первый препарат в Европе

Это «Глибера», генная терапия от недостаточности липопротеинлипазы (фермента, который помогает клеткам захватывать жиры из крови). Предполагалось, что одна инъекция будет стоить больше полутора миллионов долларов

2017

Одобрение терапии слепоты

В США одобрили «Лукстурна» – генную терапию амавроза Лебера. Она стала первой одобренной терапией in vivo: пациент получает не отредактированные клетки, а вирусный вектор с нужным геном, который заражает клетки внутри организма

***

Испытания системы CRISPR/Cas

Китайские ученые забрали Т-лимфоциты у пациента с раком легкого и с помощью «молекулярных ножниц» CRISPR/Cas9 отключили в них ген иммунного «тормоза» PD-1. Редактирование оказалось успешным и безопасным

2018

Генно-модифицированные дети

Китаец Хэ Цзянькуй объявил о рождении двух детей, которым он ввел систему CRISPR/Cas9 еще на стадии оплодотворения. Он рассчитывал сделать их устойчивыми к ВИЧ. Но молекулярные ножницы сработали неточно, и многие страны наложили мораторий на редактирование зародышей

2017

Конец первого препарата в Европе

Терапия не окупила себя, поскольку дефицитом липопротеинлипазы страдают всего один-два человека на миллион. За пять лет терапию получил всего 31 пациент

2021

Пик инвестиций в генную терапию

122 сделки за год привлекли в область $8,2 млрд

2019

Терапия от спинальной мышечной атрофии

В США одобрение получила «Золгенсма» – терапия от СМА на основе аденоассоциированного вируса. Ее стоимость была заявлена в ~$2 млн, что сделало ее самым дорогим лекарством в мире

2023

Первая одобренная CRISPR-терапия

Это «Касджеви», единая терапия от бета-талассемии и серповидноклеточной анемии. У пациента забирают стволовые клетки крови, редактируют один из генов гемоглобина с помощью «молекулярных ножниц» и возвращают обратно

2024

Спад инвестиций

Разработчики генной терапии привлекли за год только $1,4 млрд

2025

Персонализированная CRISPR-терапия

Ее получил младенец К. Дж. Малдон с врожденной болезнью печени – он не мог усваивать белок из пищи. Всего за полгода американские ученые создали для него специальный CRISPR-редактор, и теперь ребенок развивается полноценно

***

Генная терапия болезни Гентингтона

Препарат состоит из вирусного вектора, несущего ген микроРНК, которая блокирует производство патогенного белка гентингтина. Одна инъекция препарата в мозг замедлила прогресс болезни, которая до сих пор неизлечима, на 75%

***

CRISPR-редактирование снижает холестерин

С помощью «молекулярных ножниц» биологи in vivo отредактировали ген, ответственный за уровень холестерина в крови, у 15 испытуемых. В итоге концентрация холестерина упала в два раза

2025

Провал терапии от миодистрофии

Генная терапия компании Sarepta не помогла пациентам с миодистрофией Дюшенна. Кроме того, двое мальчиков умерли в ходе испытаний. Годом раньше неудача постигла аналогичную генную терапию Pfizer

***

Pfizer отзывает терапию от гемофилии B

Компания остановила производство препарата через год после того, как он был одобрен в США. Причина – нет спроса среди врачей и пациентов, за год Pfizer не продала ни одной дозы

Когда легализация

Что мешает постковидной эпохе стать эрой генной терапии



текст:
Иван Шунин,
Полина Лосева

Генная терапия уже спасает жизни. Но только немногим из тех, кому не повезло пострадать от редкой болезни. Для того чтобы лекарство мог получить любой в ближайшей поликлинике, нужно, чтобы пациентов стало больше. В этой статье мы размышляем о том, как мы оказались внутри этого замкнутого круга и как из него было бы можно выйти. Первую идею нам подсказал Павел Волчков, руководитель Центра живых систем МФТИ, где разрабатывают генотерапевтические продукты.

Один из людей 2025 года по версии журнала Nature — младенец Кейджей (KJ), который родился с тяжелым неизлечимым заболеванием дефицит карбамоилсинтетазы-1. В его печени не работал один из ферментов белкового обмена, поэтому в крови новорожденного накапливался токсичный аммиак. Сегодня жизни таких детей пытаются спасти пересадкой печени, и как это нередко бывает в трансплантологических сценариях, половина кандидатов на пересадку до нее не доживают. Родители Кейджея, чтобы не играть в эту рулетку, согласились рискнуть иначе, и мальчик стал реципиентом экспериментальной персонализированной генной терапии. Всем участникам этого эксперимента улыбнулась удача: ученые справились со своей задачей за полгода, и созданный ими трехкомпонентный препарат починил достаточно генов, кодирующих карбамоилсинтетазу-1, в клетках печени ребенка, чтобы та начала справляться с выводом аммиака из организма.

Кейджей — далеко не первый человек на планете, медицинские проблемы которого решили на уровне генома. В 2026 году на рынке лекарственных средств есть соответствующее предложение, хотя варианты все еще можно сосчитать на пальцах. Например, есть «Касджеви» (Casgevy), существуют «Спинраза» (Spinraza) и «Золгенсма» (Zolgensma), эти лекарства уже применяют, о них немало говорят и пишут. То есть эпоха генной терапии, по идее, уже здесь, вот оно, ее триумфальное шествие.

Поставленный перед таким утверждением, Павел Волчков пожимает плечами. «Ну, может быть, вы и правы, и даже условные старушки на лавочках “Золгенсму” обсуждают, но, боюсь, кроме нее мы в ближайшие годы ничего нового не услышим»,— отвечает он оптимистично настроенному корреспонденту «ЗН».

Лекарство-геноредактор, которое получил Кейджей, в самом прямом смысле этого слова исправило причину его недомогания — дефектный ген. Это отличается от того, что делают лекарства ранних поколений: те не действуют на источник болезни, а лишь компенсируют ее последствия. Например, аспирин не устраняет причину воспаления и боли, он только мешает клеткам посылать сигналы бедствия, отчего иммунные и нервные клетки притихают и перестают доставлять дискомфорт больному. Поэтому он поможет при самых разных болезнях, и, строго говоря, не обязательно точно знать, чем болен человек, чтобы его прописать. В то же время, например, «Золгенсма» снабжает двигательные нейроны рабочей копией гена SMN1 — гораздо более тонкая и точная работа, и подойдет только тем, у кого слабость в мышцах связана с поломкой этого гена. А лекарство Кейджея вообще больше никто никогда не получит — просто потому, что оно никому больше и не поможет. Лекарство, разработанное учеными под началом Федора Урнова (это имя надо запомнить, Урнов — одна из главных фигур в области редактирования генома), работало на уровне индивидуальных особенностей генома реципиента. Инструмент, который доставили в печень Кейджея, называется редактор пар оснований, base editor, это следующий этап развития (или скорее даже вариация) технологии геноредактора CRISPR/Cas9. Он занимался тем, что исправлял конкретную «опечатку» в конкретном месте генома конкретного человека.



Павел Волчков, исполнительный директор Центра живых систем, заведующий лабораторией геномной инженерии МФТИ

Единого определения у генной терапии нет, это массив близких, но не похожих в производстве лекарств. Помимо «классической» генной терапии, в ходе которой человек получает копию нужного гена, есть генная терапия ex vivo, это значит, что сначала у пациента забирают определенные клетки, вставляют в них ген, а затем возвращают. То же справедливо и для геноредакторов, то есть человеку (или в культуру его клеток) вкалывают не ген, а машину для исправления своего гена.

Есть еще ряд технологий, которые мы не склонны относить к генной терапии. Это, например, препараты, работающие с РНК, а не с ДНК. Или олигонуклеотиды, которые блокируют работу определенных генов, но не вносят изменения в саму их последовательность.



«Урнов угробил кучу денег на то, чтобы очередной прецедент сделать, сказать: вот, работает,— отзывается об этом случае Волчков.— Но боюсь, из этого пока ничего не выйдет».

Выживают богатые

Пока одни умилялись спасенному малышу, другие задались вопросом: когда теперь вылечат и всех остальных? Урнов ответил на этот вопрос длинной колонкой в журнале STAT, в которой признался, что сам не знает, когда этого ждать: «Расчет на то, что все эти "академические" лекарства привлекут внимание коммерческого сектора и подтолкнут его включиться в процесс».

Лет пятьсот назад, если вы проснулись наутро в лихорадке, справиться с ней вы могли, испив отвара ивовой коры. Чтобы сделать его, нужно было знать рецепт и иметь доступ к иве, но если вы жили в европейском городе, то это снадобье вы наверняка могли купить (или заказать) у аптекаря. Не то чтобы персонализированное лекарство, по сегодняшним стандартам, но для его производства должен был потрудиться как минимум один специально обученный человек, и стоило это соответствующе. Сто лет назад жизнь стала проще: в той же самой аптеке уже продаются таблетки аспирина (действующее вещество — то же самое, что и у ивового отвара), которые производятся промышленностью и оттого стоят на порядок (а то и несколько) дешевле. Другой пример: в 1940-е Джордж Оруэлл, заболев туберкулезом, просил знакомого американца раздобыть для него стрептомицин, об успехах испытаний которого в США начали писать в газетах. Стрептомицин Оруэллу, увы, не помог — то ли слишком поздно добрался до писателя, то ли качество «академического» лекарства подвело, но проблему туберкулеза человечество в целом решило именно благодаря этому антибиотику, когда за его производство взялась индустрия.

И вот препарат от дефицита карбамоилсинтетазы-1. Это не коммерческий продукт, а демонстрационный. Чтобы он стал коммерческим, ему нужна ниша на рынке, то есть потенциальный мешок с деньгами, который можно будет вычерпать, имея соответствующее лекарство. Но этот мешок слишком мал по сравнению с мешком туберкулеза и уж тем более мешком жара — в год в США на свет появляются единицы детей с таким диагнозом, плюс их болезнь нужно очень рано распознать, и не все они доживут до своей терапии. Востребованности масштаба аспирина здесь ждать не приходится. Более того, тут речь не идет даже о массовости a la СМА или других орфанных болезней, дорогие лекарства от которых уже есть в клинической практике. Потому что под каждого больного нужно создавать свой геноредактор — и тут, как и в случае с ивовым отваром пятивековой давности, нужны отдельные усилия специально обученных людей.

«Персонализированные препараты вынуждены играть по правилам большой фармы,— объясняет Волчков. — И с очевидностью они неконкурентоспособны по этим правилам. Это соревнование слона и Моськи».

Американский миллионер Джордж Лопес в 2020 году сообщил, что получил в головной мозг инъекцию новых нейронов, выращенных из его собственных стволовых клеток. Это стоило Лопесу, которому диагностировали болезнь Паркинсона еще в нулевые годы, баснословных денег: ему пришлось взять на себя финансирование всего исследовательского проекта по лечению себя плюс обеспечить проекту юристов для переговоров с американским регулятором. После операции ее спонсор начал плавать и завязывать шнурки. Мораль сей басни не то чтобы удивительна: привилегии и деньги работают на благо тех, у кого есть эти привилегии и деньги.

Итого: у нас есть относительно универсальные генотерапевтические лекарства, которые могут помочь определенным, хотя и немногочисленным, группам людей. Они появились благодаря тому, что молекулярная биология освоила целый букет технологий для работы с геномом человека. Это не конвейерное решение немассовой проблемы — и стоит оттого соответствующе. Казалось бы, здесь нет никакой фундаментальной проблемы, даже напротив: фармакология нового поколения спасает жизни, для спасения которых по определению нужны дополнительные усилия.

Дело в том, что на самом деле это может быть дешевле, по крайней мере если верить людям на переднем крае медико-биологических исследований. Терапия генетических болезней, наверное, никогда не будет стоить столько же, сколько пачка аспирина. Но и стоить тех денег и усилий, что потребовались Джорджу Лопесу, тоже не обязана. Чисто технологических пре-

пятствий для того, чтобы уронить стоимость таких лекарств, нет. Именно это продемонстрировала пандемия ковида.

Прорыв

Несколько лет назад миллиарды людей получили инъекцию с чужеродным генетическим материалом. Кому-то досталась чужая РНК, если он привился вакциной Moderna или Pfizer, а кто-то получил и ДНК, если прививался «Спутником V» или вакциной AstraZeneca. При этом функционально вакцинация от ковида работала как целенаправленная неудача генотерапевтического препарата: она форсировала иммунный ответ организма на свое содержимое, в то время как каноническая генная терапия этого должна избежать (если бы иммунитет малыша Кейджея распознал в лекарстве чуждый ему материал, исцеления бы не случилось). «За время пандемии миллиарды людей подверглись генотерапевтическому воздействию,— говорит Волчков,— то есть практически показали, что в принципе генотерапия может быть не такой уж и плохой».

Антиковидные вакцины, безусловно, были большим коммерческим успехом. Капитализация стартапа Moderna, клиентами которого стали государства, достигла почти $170 млрд на пике. Это выглядело многообещающе для всех, кто занимается доставками какого бы то ни было генетического материала в организм.

Но этого не произошло. Прошло пять лет, и Moderna потихоньку сокращает людей и мощности, которые занимались производством вакцин. Потребность в ковидных вакцинах действительно сократилась, хотя вирус никуда не делся, а продолжает распространяться в популяции и мутирует, порождая новые доминирующие штаммы. Но вот вакцины от них появляются с большим запозданием: последнее обновление вакцины Moderna, рекомендованное на сезон-2025/26, сделано под штамм 2024 года. А компания BioNTech, чью вакцину производит фармгигант Pfizer, только что прервала клинические испытания своей обновленной вакцины (не смогла набрать испытуемых) и собирается останавливать производственные площадки в Германии и Сингапуре.

Волчков объясняет: между продуктом и потребителем, помимо разработчиков и производителей, есть еще кое-что, а именно: законы, призванные защищать потребителей от некачественных продуктов. Это не значит, что законы плохи или больше не нужны. Здоровье обывателя в XXI веке в массе своей обеспечивается промышленным производством низкомолекулярных лекарств, качество и безопасность которых как раз и обеспечивают системы государственного контроля. Просто законодательство меняется следом за практикой, которую оно регулирует. Парадокс в том, что контроль (максима которого — не трогать то, что уже работает) отсекает не только злокачественные махинации с производственным циклом, но и потенциально выгодные для всех инновации. Первые антиковидные вакцины на базе новых технологий легализовались, оказались и эффективными и прибыльными, но самой легализации не случилось, и брешь, пробитая ковидным прецедентом в законодательстве, затянулась.

«Вакцины у нас не меняются не потому, что мы не умеем их быстро делать,— объясняет Волчков,— а потому что они вынуждены проходить доклинические и клинические исследования, которые должен проходить каждый новый препарат. [И правила сейчас устроены так, что] фактически любая аминокислотная или нуклеотидная модификация в вакцине — и всё, она весь этот путь начинает с начала».

В разгар пандемии большой фарме пошли навстречу. Коронавирусным вакцинам дали зеленый свет и регистрировали в ускоренном порядке (некоторые вакцины, например, получили одобрение даже без третьей фазы испытаний). И это происходило в атмосфере весьма напряженных дискуссий в профессиональном сообществе, ставших тогда достоянием и широкой общественности: оправдан ли риск, и в чем этот риск действительно заключается? Для обновленных вакцин, которые отличаются от предыдущих версий несколькими нуклеотидами, требования вернулись уже к доковидным стандартам.

«И в итоге для производителя получается, что он будет продавать ту же самую вакцину, которую он уже и так продает, вот в чем казус,— объясняет Волчков.— Вы как компания в целом-то не заинтересованы создавать новую вакцину, потому что у вас есть старая, и вы, создав новую, собственную же вакцину просто уберете с рынка, понимаете? Вот вам и финансовая составляющая, о которой постоянно забывают люди, когда спрашивают: а почему же нет новой вакцины?»



Двадцатигранный кубик (икосаэдр)
II век до н.э. – IV век н.э. Метрополитен-музей

Откат

Лекарствам, большинство из которых были изобретены задолго до ковидных вакцин, пробиться еще сложнее. Пациентов не так много, чтобы так просто взять и собрать за пару месяцев данные по тысячам людей (да еще и выделив из них контрольную группу).

«Фактически, чтобы разработать препарат, который будет показан в применении миллиардам людей, и разработать препарат, который будет показан, условно, сотням человек, вы должны потратить примерно равнозначные суммы,— продолжает ученый.— И срок окупаемости у второй терапии большой. Допустим, если мы сделаем свою "Золгенсму" в России, то она окупится примерно за 20–25 лет. И вот нюанс: вы эту "Золгенсму" сделали, а у вас пациентов в России — чуть-чуть. Вы провели клинические испытания — первую, вторую фазу, третью фазу, и у вас пациентов внутри страны буквально уже не будет. И получается, что продавать-то вам ее после того, как вы получите регистрационное удостоверение, просто некому».

А если у вас персонализированное лекарство, то эта картинка мрачнеет пропорционально: откуда взять деньги, чтобы все-таки провести исследование? Можно, например, взять деньги у государства — получить какой-нибудь научный грант. Но гранты, объясняет Волчков, выдаются только на новые разработки. Это означает, что если вы один раз получили исследовательский грант на то, чтобы сделать персонализированное лекарство, то его возможности на этом исчерпаны. Грант для другого пациента с похожей болезнью, но другой мутацией, получить уже не выйдет, поскольку это не новая разработка, а слегка измененная старая.

Можно привлечь частные деньги. Но и здесь все непросто. «В Америке,— рассказывает Волчков,— одни инвесторы начали, профинансировали, показали хороший результат, перепродали свою долю другим профильным инвесторам, которые на этой фазе специализируются. Дальше пришла большая фарма, а потом IPO. И это уже не специализированные деньги, а непрофильных инвесторов, которые не разбираются в технологиях. Тогда приходит условный Федор Урнов и говорит: мы сейчас на весь мир пошумим. Вот Урнов придумал сделать такую терапию, а Джордж Черч мамонтов придумал воскрешать. [*Есть такой стартап Colossal Biosciences, который привлекает деньги на возрождение вымерших видов животных: мамонтов, лютоволков и тому подобных.— «ЗН»*]. И то, и другое шумит хорошо, у вас продаются акции, и вы, собственно говоря, окэшились. Вы продали свою генотерапию — или мамонта — за привлеченные деньги на IPO. Можете эти деньги обратно в исследования вложить, а можете, не знаю, остров себе купить. Но второго мамонта или вторую генотерапию вы уже не продадите».

План осады

Отвечая на вопросы обеспокоенных родителей, чьи дети «выстроились в очередь» за малышом Кэйджеем, Федор Урнов обрисовал путь, который мог бы привести их к успеху. Рецепт звучит парадоксально просто: нужно лицензировать у регулятора не препараты, а платформу для их производства. То есть не доказывать раз за разом, что созданная генная терапия будет эффективна и безопасна для конкретного ребенка, а продемонстрировать, что разработанный ими метод позволяет создавать терапии для разных детей, и все они эффективны и безопасны. Такая практика могла бы вернуть биотех в средневековье, где врач (или аптекарь) готовили для своих клиентов персонализированное снадобье. Государство в этой модели не присылает инспекторов на каждом этапе производства, а только гарантирует: аптекарь знает, что делает.

Павел Волчков согласен с тем, что это хороший сценарий решения проблемы. Правда, отмечает он, платформ таких понадобится много. «У нас есть регуляторы, которые ни в коем случае не захотят вам выдавать таких широких карт-бланшей. [Допустим, вы решили] сделать платформу для онкологии. Минздрав скажет: что это вы, для всей онкологии делаете? Давайте вы сделаете платформу сначала для множественной миеломы, или для колоректального рака — что, в общем-то, и правда, каждый рак исключительно индивидуальный… Но тогда мы будем делать это долго. В любом случае, если мы попытаемся играть в эту игру с тем законодательством, которое у нас есть сейчас, то мы очевидно проиграем».

А это упущенные возможности не только для пациентов, но и для бизнеса. В мире около 350 млн человек с генетическими заболеваниями. Это немало. Все они больны разными болезнями — их не меньше 5 тысяч, и на каждую приходится

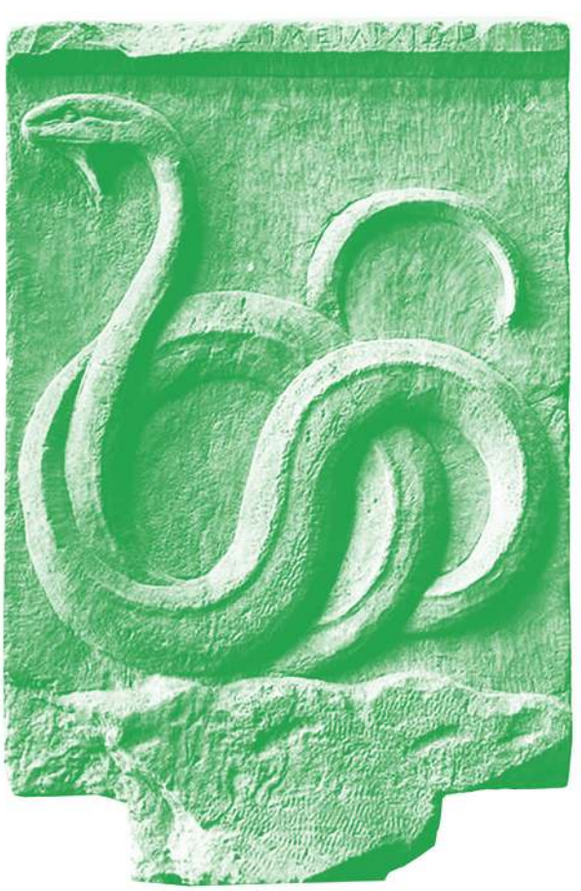
не так много людей. Но если рассматривать их как отдельные задачи для единой платформы, это может сработать.

Весной 2026 года американский регулятор заявил, что собирается идти по пути, на который рассчитывал Урнов. В конце февраля FDA выпустила новый протокол, который должен ускорить рассмотрение заявок на персонализированную терапию. Правда, зонтики, под которым они планируют собирать генетические болезни, очень маленькие: это должны быть люди с похожими симптомами и механизмами развития болезни. То есть терапия для мальчика с дефицитом карбамоилсинтетазы и бизнесмена с болезнью Паркинсона под ними не уместится. В лучшем случае можно объединить малыша Кэйджея и еще нескольких детей с нарушенным обменом азота.

Волчков считает, что ситуация в ближайшее время не сдвинется с места. Дело при этом вообще не в технологиях, они давно есть, а в лоббировании. «У кого есть на это деньги? У большой фармы есть деньги, но нет заинтересованности. Рынок уже поделен, бюджет не увеличивается ни в России, ни в США, ни в Европе. И зачем вам переходить в эту сложную персонализированную историю, когда можно продолжать жить на своих суперприбылях от массовых препаратов?»

При этом ученый не теряет надежды. Взлет генной терапии, по его словам, хотя его и сложно датировать, тем не менее неизбежен, поскольку персонализированное лечение всегда точнее массового — оно бьет не в следствие, а в причину, то есть представляет собой настоящее лекарство. «Как только для генной терапии появится ниша со своими законами, со своей финансово-экономической моделью, она быстро начнет разбухать. И вытеснит классическую фарму, потому что здесь эффективнее, чем там».

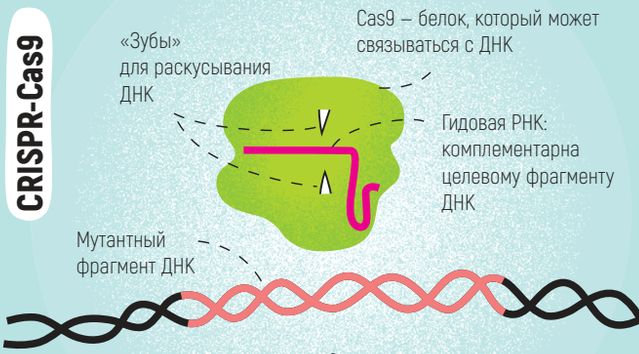
Что будет первично: добрая воля регуляторов или чья-то предпринимательская смекалка, которая на уровне реализации конкретного лекарства окажется хитрее легальной системы? Это покажет время — и это время идет прямо сейчас. ■

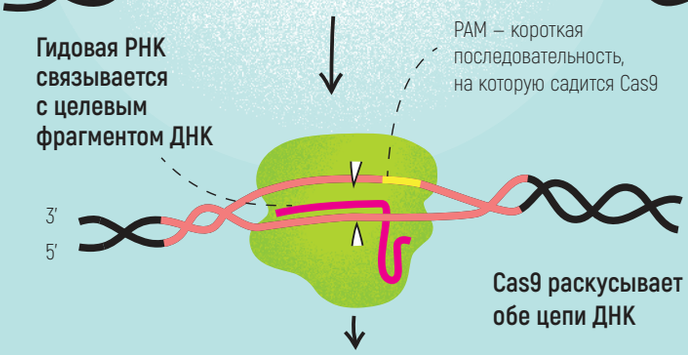


Мраморный рельеф IV века до н. э.
Национальный археологический музей, Афины

На что способны геноредакторы

CRISPR-Cas9





1 вариант

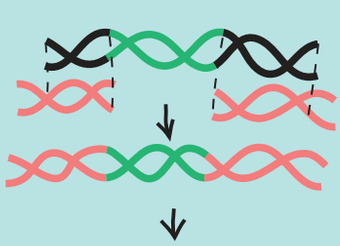
Клетка сама залечит разрыв, скорее всего, с ошибками:



Сдвиг рамки считывания

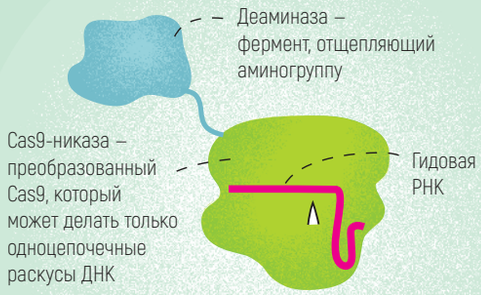
2 вариант

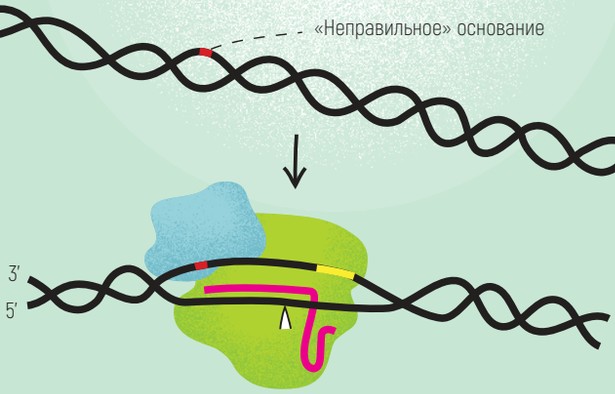
Можно предоставить клетке донорную ДНК с нужным участком:



Вставка нужного фрагмента

редактирование оснований

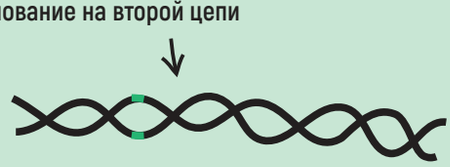




- Деаминаза превращает одно основание в другое
- Cas9-никаза делает рядом одноцепочечный разрез ДНК



Белки клетки замечают разрез, зашивают его и заодно меняют основание на второй цепи



ДНК с исправленным основанием

Эффект:

- Разрушение мутантного гена
- Исправление мутантного гена или вставка нового
- Замена одного нуклеотида в мутантном гене

Что лечат:

- ATTR-амилоидоз
- Серповидноклеточная анемия
- Бета-талассемия

- Тяжелый комбинированный иммунодефицит
- Хроническая гранулематозная болезнь

- Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

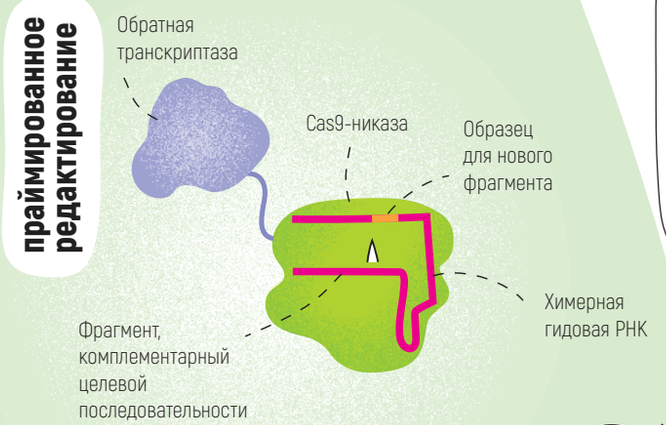
Недостатки:

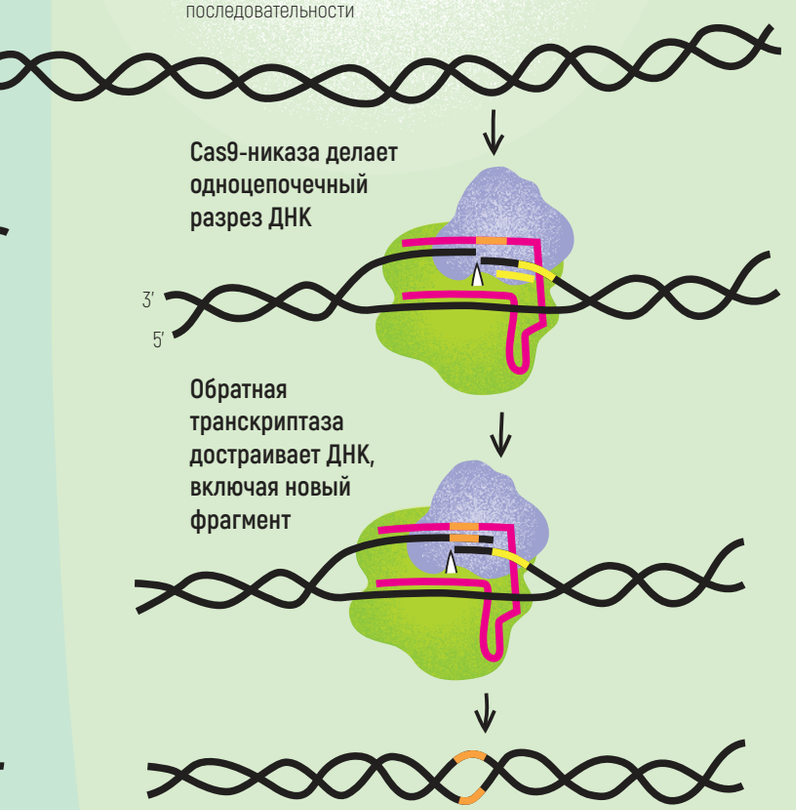
- Риск крупных нежелательных перестроек

- Плохо работает в организме
- Сложная доставка донорной ДНК

- Возможны только C-T и A-G замены
- Случайные замены соседних оснований

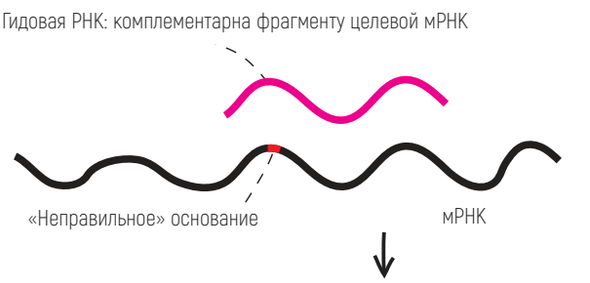
праймированное редактирование



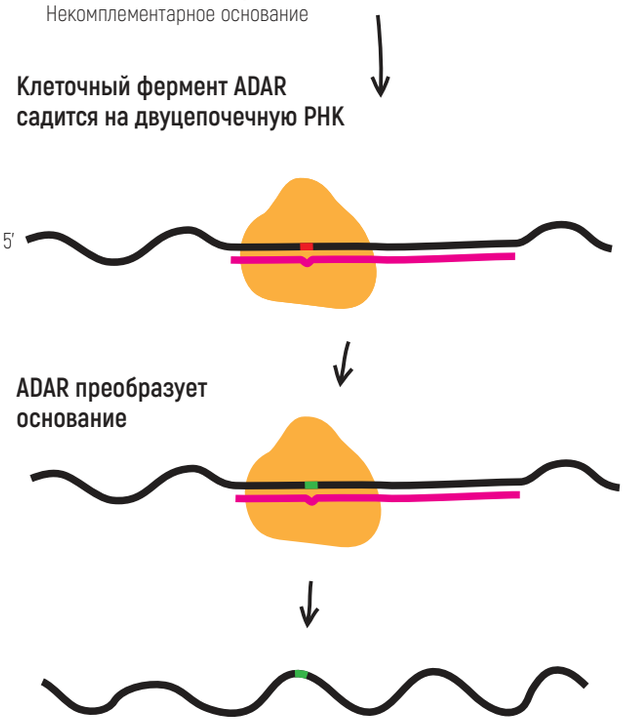


ДНК со вставленным новым фрагментом

ADAR-редактирование РНК







мРНК с исправленным основанием

Точная замена нескольких нуклеотидов

Замена одного нуклеотида в РНК для временного восстановления синтеза нормального белка

Хроническая гранулематозная болезнь

Наследственные метаболические заболевания печени

Сравнительно невысокая эффективность

- Временный эффект
- Возможны только C-T и A-G замены



Как сделать генную терапию доступной для всех

Генная и клеточная терапия — до сих пор штучный товар, несмотря на то что клинические исследования начались еще в 1980-х, первые препараты в Европе и США одобрили в 2010-х, на то что они уже по-настоящему спасают жизни людей. Впрочем, ничего удивительного здесь нет: это самые дорогие лекарства в мире. В чем причина? И что мешает сделать технологии дешевле, а препараты — доступными для массового потребителя?

текст:
Илья Ясный, к. х. н., руководитель научной экспертизы фонда LanceBio Ventures

Сколько стоит чудо-укол

Производство низкомолекулярных лекарств (это большинство таблеток на полке в аптеке) сейчас обходится в копейки, себестоимость биопрепаратов (таких как моноклональные антитела и ферменты) тоже невысока. А вот цена и себестоимость передовой терапии намного выше, так что мало кто ее может себе позволить без помощи страховщиков.

Дороже всех — терапия с использованием стволовых клеток пациента, которые забирают, модифицируют вне организма (*ex vivo*) с помощью вирусных векторов и вводят обратно. Так устроен, например, «Ленмелди» (для лечения метахроматической лейкодистрофии) — самый дорогой препарат в мире с ценой $4,25 млн за дозу.

Чуть дешевле — генная терапия *in vivo*. В этом случае генетический материал вводится непосредственно в организм пациента с помощью аденоассоциированных вирусов (AAV). Примеры: «Хемдженикс» (для лечения гемофилии B) стоимостью около $3,5 млн и «Золгенсма» (для лечения спинальной мышечной атрофии) по цене около $2,1 млн.

«Касджеви», первый одобренный препарат в мире для редактирования генома на основе CRISPR/Cas, стоит около $2,2 млн за дозу. Это дешевле, чем «Ленмелди», но все еще значительно дороже большинства CAR-T препаратов.

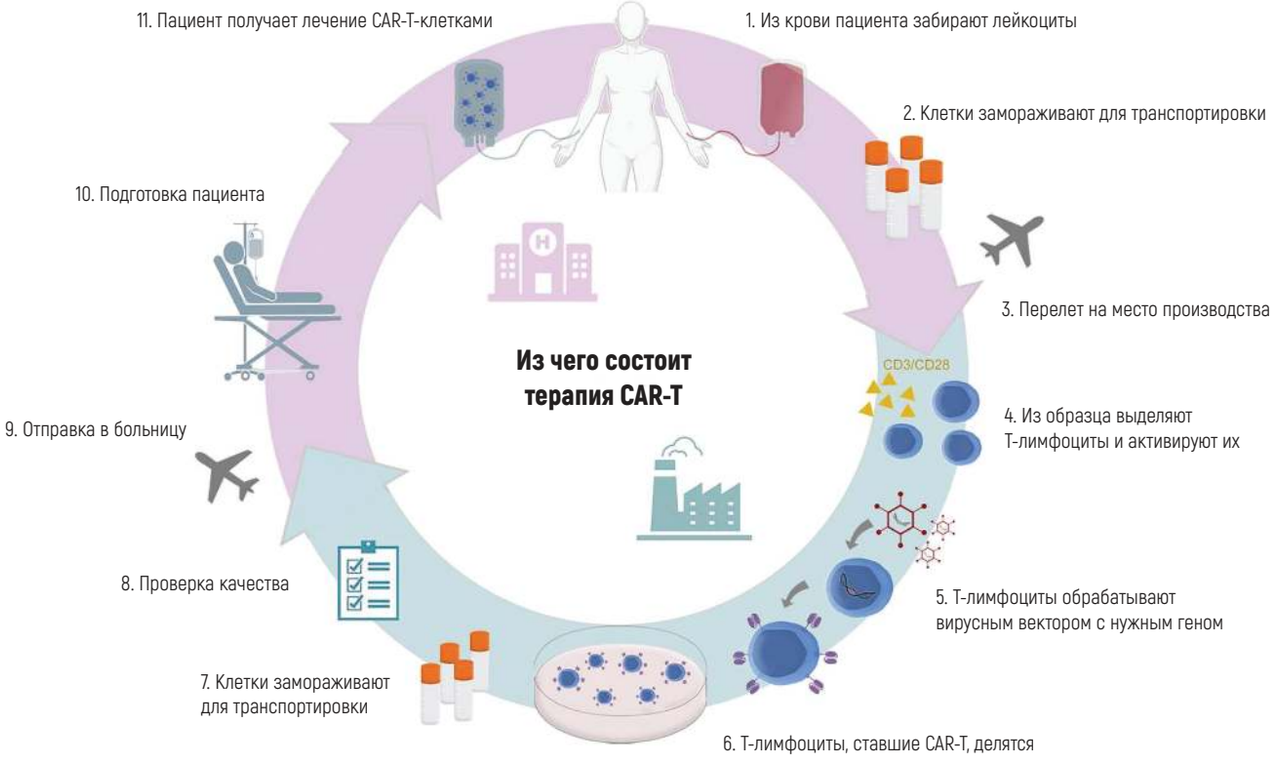
CAR-T – это технология, которая позволяет генетически модифицировать Т-лимфоциты. При этом можно сделать так, чтобы они распознавали конкретный белок в организме, и тем самым натравить их на определенный тип клеток. Сейчас CAR-T чаще всего используют для терапии онкологических заболеваний, причем пока только лейкемий, лимфом и множественной миеломы

CAR-T-препараты сейчас — самый массовый продукт генной и клеточной терапии. Их цена в США и Европе варьируется от $373 тысяч до $475 тысяч за курс (чаще всего это одна доза). Для сравнения: типичная рыночная стоимость нового препарата из предыдущего поколения — $80–100 тысяч за годовой курс. То есть чтобы быть доступной для масс, даже самой распространенной генной терапии нужно стать примерно в четыре раза дешевле.

Вопреки распространенному заблуждению, цена напрямую не привязана к себестоимости, пока новое лекарство находится под патентной защитой. Компания-оригинатор и ее инвесторы пытаются отбить стоимость разработки (и затрат на разработку провалившихся проектов) и получить что-то сверху, поэтому цена может быть настолько высокой, насколько за нее готовы платить потребители. Речь идет, конечно, не о пациентах (мало кто может позволить себе лекарство за миллион), а о страховщиках.

Готовность страховых компаний и систем здравоохранения платить обусловливается фармакоэкономическими расчетами. Например, можно сравнить стоимость лечения пациента с врожденным генетическим заболеванием в течение всей жизни и стоимость однократной генной терапии. Самое дорогое лекарство в мире, «Ленмелди», нужно ввести один раз. Если сделать это до появления симптомов, то можно предотвратить развитие болезни, и тогда пациенту не понадобится пожизненная терапия. В отсутствие препарата пациентам необходимо паллиативное лечение и уход, их стоимость составляет $100–500 тысяч в год, а срок — несколько лет, поскольку многие пациенты с метахроматической лейкодистрофией умирают в детстве. Моделирование Института клинико-экономического анализа показывает, что справедливая цена «Ленмелди» составляет примерно $3,94 млн, что близко к рыночной цене. Кроме того, таких больных немного, и страховые в развитых странах соглашаются оплатить терапию.

Примерно через десять лет после выхода на рынок срок патентной защиты истекает и цена начинает напрямую зависеть от себестоимости. У генных и клеточных терапий она тоже очень высока, но покуда речь идет о редких заболеваниях и цена на лекарства заоблачная, даже себестоимость в несколько сотен тысяч долларов экономически оправдана. Однако со временем препараты генной и клеточной терапии будут применяться все



Abdo et al., Mol Ther Oncol (2025)

шире, это уже сейчас происходит с CAR-T для онкологических и аутоиммунных заболеваний, а в перспективе возможно генное редактирование для профилактики, например, сердечно-сосудистых заболеваний. И тогда потребуется радикально снизить себестоимость.

Почему так дорого

К сожалению, компании почти никогда не делятся своими данными. Приходится рассчитывать себестоимость косвенно, по средним затратам на производство, поэтому оценки могут сильно отличаться. Так, для «Ленмелди» приводятся оценки от $500 тысяч до $1,5 млн, для «Касджеви» — $400–900 тысяч, а для терапии CAR-T — $60–150 тысяч. Для сравнения: себестоимость производства лекарств предыдущего поколения, например антител — от $100 до $5 тысяч за годовой курс. Правда, есть свидетельства того, что в Китае и Индии CAR-T предлагаются по $40 тысяч и даже дешевле, то есть их себестоимость еще ниже. Однако есть сомнения в том, что их качество на уровне западных продуктов, поскольку именно качество и есть главный драйвер себестоимости.

«Что там такого в этом AAV, я его у себя в лабе за пару сотен баксов сделаю!» — говорили мне некоторые молекулярные биологи. Но один биолог — не то же самое, что целый завод, и к производству генной терапии в полной мере применимо выражение «продукт — это процесс». Это означает, что в ходе производства контролируются тысячи параметров. Например, мало произвести вирусные частицы, нужно еще проверить, сколько среди них пустых капсидов — они для терапии не годятся. Нужно не только получить клетки CAR-T, но и проверить, насколько хорошо они активируются под воздействием антигена. И так на каждом этапе этого длинного процесса начиная от поставок сырья и условий производства и заканчивая специфичными для продукта характеристиками.

Поскольку терапия эта пока что штучная, до сих пор слишком мало усилий было инвестировано в масштабирование и автоматизацию процесса производства. Многие операции делаются только вручную, особенно обеспечение и контроль качества. Кроме того, производство занимает несколько недель, ведь мы имеем дело с препаратами на основе живых объектов, которые нужно вырастить. Неудивительно, что основной вклад в себестоимость передовой терапии вносят зарплаты сотрудников.

Немалую роль также играет стоимость материалов, в первую очередь вирусных векторов. Так, производство AAV очень неэффективно — 50–90% получающихся капсидов пустые, и их приходится отбраковывать. Для производства терапии на основе генного редактирования вирусов не требуется, но там деньги уходят на получение плазмид (кольцевых молекул ДНК, используемых при производстве продукта) и секвенирование нуклеиновых кислот. Чтобы терапия была безопасной, нужно проверить, что продукт не содержит мутаций, которые изменят его свойства или сделают его, например, иммуногенным или онкогенным.

Наконец, логистика тоже вносит вклад в себестоимость: например, одобренные сейчас CAR-T производятся централизованно. Это значит, что клетки пациента нужно сначала доставить в производственный центр, а потом, после всех манипуляций — обратно пациенту.

На чем сэкономить

В каком-то смысле это проблема курицы и яйца: пока каждого продукта нужно 100–1000 доз в год, нет стимулов масштабировать и удешевлять производство. Но что будет, когда потребуются миллионы доз в год? Одна специалистка в области сказала мне, что с существующими технологиями производственные мощности потребовали бы заводов, которые достанут до Луны.

Здесь может быть несколько решений. Первое — можно использовать не аутологичные (выделенные у пациента и модифицированные), а аллогенные, или off-the-shelf («с полки») продукты. Уже предпринималось много попыток сделать аллогенные CAR-T на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, но все они пока оканчивались неудачами. Главная проблема в том, что эти клетки чужеродны, а значит отторгаются организмом реципиента и не успевают выполнить свою терапевтическую функцию. Впрочем, попытки продолжаются. Производство аллогенных клеток так же дорого, как и аутологичных, но из одного запуска можно получить 50–100 доз.

Второй тренд последних лет — получение CAR-T *in vivo*, когда генетическую конструкцию вводят прямо в организм, и трансформация Т-лимфоцитов в CAR-T происходит уже внутри пациента. Здесь себестоимость можно потенциально снизить на один-два порядка по сравнению с аутологичными CAR-T, но подход пока на ранних этапах клинических исследований.

Впрочем, и для *in vivo* CAR-T, и для других генных и клеточных терапий, очевидно, нужна оптимизация производственных процессов. Усилия производителей сосредоточены на нескольких направлениях.

Автоматизация, поточное производство и закрытые системы

Современные роботизированные платформы объединяют все этапы — от магнитной сепарации

и активации клеток до их генетической модификации и финальной экспансии — в рамках единого программируемого цикла. Интегрированные датчики в режиме реального времени контролируют уровень pH, растворенного кислорода и концентрацию метаболитов, автоматически корректируя подачу питательных сред. Вместо ручного переноса суспензий между центрифугами и инкубаторами система сама управляет потоками внутри одноразовых стерильных картриджей.

Все это существенно снижает затраты на персонал и обеспечение качества — поскольку в автоматизированной системе ниже риск ошибки. А закрытость систем упрощает требования к чистоте помещений, потому что клетки не контактируют с лабораторной средой. Такими разработками занимаются как крупные компании по производству биопрепаратов и передовой терапии, например Lonza и Miltenyi Biotech, так и стартапы, специально созданные под эту задачу, вроде компании Cellares.

Децентрализация и производство «на местах»

Автоматизированные системы можно устанавливать прямо в госпитале, что позволяет сократить логистические расходы. Такие системы разрабатывают Adva, Ori Biotech. Такая модель переносит финальную сборку «живого лекарства» непосредственно в клинику, но вирусные векторы, плазмиды и питательные среды для клеток по-прежнему приходится поставлять с завода в виде готовых наборов. Основная сложность здесь заключается в том, что контроль качества каждой дозы нужно тоже проводить на месте, а значит, госпиталю нужна своя микролаборатория и сертифицированный персонал.

На текущем этапе децентрализация ориентирована преимущественно на CAR-T-терапию, где сокращение времени на логистику и отказ от глубокой заморозки клеток критически важны для выживания пациентов. Но для редких генетических патологий централизованная модель пока экономически более оправдана.

Оптимизация производства: переход к стабильным клеточным линиям

Чтобы повысить эффективность биосинтеза и решить проблему «пустых» капсидов (которых бывает до 50–90 процентов), нужно заниматься инженерией клеточных линий-продуцентов. В классическом протоколе в клетки вводят



Клеточный «шаттл» для автоматизированного производства CAR-T и других генетически модифицированных лейкоцитов от компании Cellares. В него предлагается загрузить картридж, в котором есть все, чтобы выделить из образца нужные клетки, ввести в них ген или систему генного редактирования, нарастить культуру клеток до требуемого объема и превратить их в суспензию, пригодную для введения пациенту. Всего в шаттл помещается 16 картриджей, каждый из которых представляет собой закрытую стерильную систему, поэтому они не взаимодействуют друг с другом и их можно загружать асинхронно. По подсчетам производителя, один шаттл может обработать до 2800 образцов в год. cellares.com

плазмиду с вирусными генами — но она стоит дорого и быстро разрушается. Вместо этого такие компании, как Asimov и Oxford Biomedica, разрабатывают системы, где все компоненты вируса стабильно встроены в геном клетки-хозяина. Это позволяет превратить производство в непрерывный, контролируемый процесс, сопоставимый по точности с выпуском моноклональных антител. А если эти клетки растить в закрытой системе, то автоматизированный контроль минимизирует количество биологического мусора, упрощает этап очистки и радикально снижает финальную долю брака.

Оптимизация векторов: дизайн капсидов с применением ИИ

Чтобы сделать препарат более эффективным и более безопасным одновременно, используют направленную модификацию оболочки вируса (капсида). Стартапы Dyno Therapeutics, Affinia и Voyager используют алгоритмы машинного обучения, чтобы проанализировать миллионы вариантов аминокислотных последовательностей белков оболочки. Это позволяет создавать синтетические векторы с заданным тропизмом — способностью безошибочно находить клетки целевого органа (например, нейроны или кардиомиоциты), не затрагивая печень и не вызывая агрессивного ответа иммунной системы.

Такая оптимизация не только повышает безопасность терапии, но и позволяет существенно снизить вводимую дозу. А это напрямую уменьшает объем необходимого производства и, как следствие, себестоимость одной инъекции.

Невирусные средства доставки

Липидные наночастицы, вирусоподобные наночастицы, экзосомы, полимеры — все это позволяет устранить самый дорогой материал в производстве передовой терапии, то есть вирусные векторы. Чтобы их вырастить, нужны манипуляции с живыми организмами — клетками продуцентами, что сразу повышает сложность процессов производства и контроля качества. Пример компаний с инновациями в этой области: Generation Bio, ReCode Therapeutics, Evox Therapeutics, Tune Therapeutics.

Правда, с уже одобренными продуктами есть сложность: если производитель хочет поменять производственный процесс и применить какую-то новую технологию (например, перейти от ручного процесса к автоматизированному), ему придется проводить клинические исследования, чтобы доказать регулятору и специалистам, что свойства продукта от этого не изменились (мы же помним, что продукт — это процесс). Если изменения значительные, то регулятор может счесть продукт новым и потребует доказать, что он так же эффективен и безопасен, как предыдущий, выпущенный на рынок препарат. Поэтому внедрять новые технологии для снижения себестоимости оказывается невыгодно.

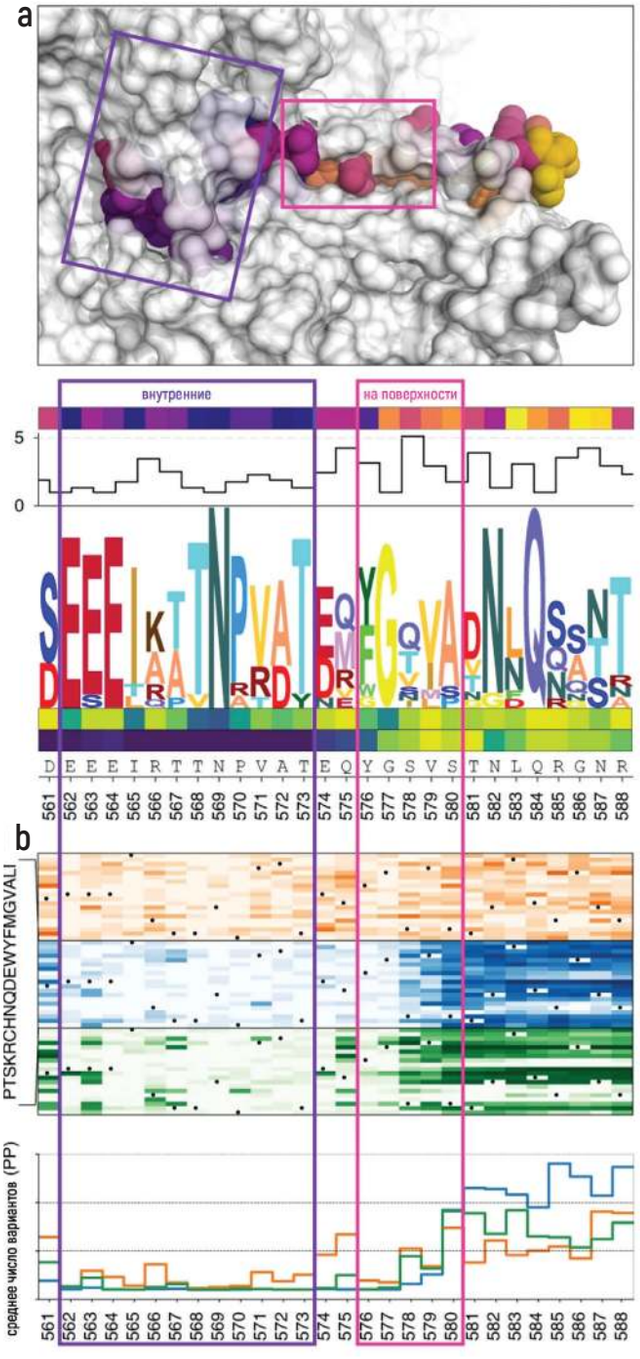
Небольшим же стартапам, даже если они разрабатывают новый тип клеток или генной терапии, тоже невыгодно инвестировать в разработку инновационного процесса производства, пока их продукт не прошел клинические испытания и высок риск в них провалиться. Дешевле произвести продукт традиционным способом, а потом уже далеко не всегда удается перейти на новый процесс. Область оказалась в ловушке ручного производства, из которой быстро выйти не получится.

Чего ждут инвесторы

Область генной и клеточной терапии пережила свой бум в 2018–2020 годах. На фоне одобрения первых CAR-T, препарата генной терапии врожденной слепоты «Лукстурна», лекарства от спинальной мышечной атрофии «Золгенсма» казалось, что перспективы рынка — радужные. Бигфарма на волне энтузиазма покупала стартапы в области передовой терапии один за другим, а оценки публичных компаний следующего поколения, генного редактирования, взлетели до нескольких миллиардов, при том что у них еще не было клинических данных.

Во время пандемии ковида надулся большой пузырь, но уже в 2021–2024 годах наступило разочарование и затишье. В США повысили процентную ставку, из-за смены руководства возникла неопределенность в контроле цен на лекарства — на фоне этого из биотеха вообще ушли большие деньги, но особенно несладко пришлось генным и клеточным компаниям с их большими расходами на производство. Некоторые бигфармы, например Takeda, Pfizer, GSK, объявили о полном уходе из этого сектора. Впрочем, научный прогресс при этом на месте не стоял, и лучшим стартапам все равно удавалось собирать венчурное финансирование.

К 2025–2026 году их терпение было вознаграждено: в секторе началась новая волна слияний и поглощений. Бигфарма купила несколько стартапов в области *in vivo* CAR-T, Eli Lilly приобрела компанию Verve, одного из ведущих игроков в области генного редактирования. Впрочем, оценки публичных компаний сектора пока все равно остаются низкими, а фарма осторожничает. Ситуация изменится в корне, если удастся снизить себестоимость производства хотя бы до $20 тысяч. В таком случае цена массовых продуктов будет на уровне $100 тысяч — что сопоставимо с инновационными низкомолекулярными лекарствами или биопрепаратами, например



Нейросеть генерирует варианты деталей для капсида AAV
Bryant et al., Nat Biotech (2021)

A: так это выглядит в обычном вирусе. Цветом выделен один из пептидов: фиолетовый прямоугольник – его часть в глубине капсида, розовый – на поверхности. Каждый шарик – это аминокислота, ниже показано, какие варианты (в буквенном обозначении) в этой позиции вообще возможны

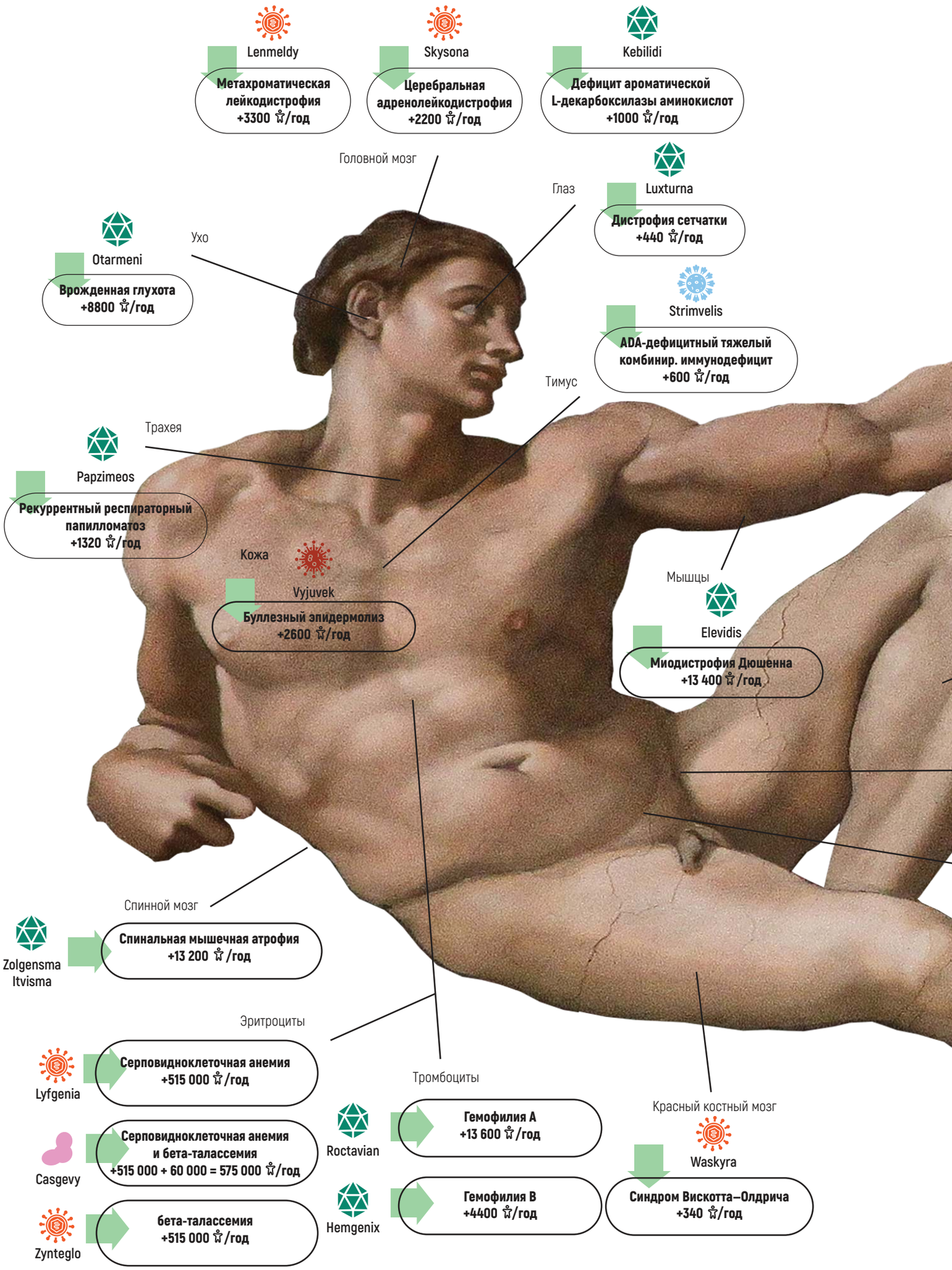
B: нейросеть для каждой позиции предлагает свои варианты аминокислот. Чем темнее цвет, тем выше вероятность, что с такой заменой капсид не развалится

антителами от псориаза «Скайризи» или таргетными ингибиторами киназ для лечения артрита и опухолей. Пока этого не произошло, покупают только активы, которые уже имеют клинические данные, а если их нет, можно рассчитывать в лучшем случае на долговременное сотрудничество.

На помощь приходит Китай, который как раз переживает взлет инновационной биофармы. В 2025 году до 40% лицензионных сделок в США были заключены с китайскими компаниями. Благодаря особенностям регулирования в Китае можно гораздо быстрее и проще начать исследование первой фазы, поэтому разработки новых CAR-T и других передовых терапий там сейчас исчисляются сотнями. Ко многим из них доверие невысоко, но, во-первых, уровень компаний в Китае растет — один из семи одобренных сейчас в США CAR-T продуктов разработан китайской Legend Bio. А во-вторых, наличие хоть каких-то клинических данных уже снижает риски для западных компаний.

Осторожно прогнозируя, можно сказать, что с высокой вероятностью на горизонте 5–10 лет цель получить себестоимость ниже $20 тысяч будет достигнута. Сейчас мы стоим на пороге трансформации, которую в свое время прошли антитела. Они тоже были дороги и в производстве, и на рынке, но в течение первого десятилетия XXI века их себестоимость снизилась на два порядка. Эта трансформация стала возможной благодаря переходу от культивирования в небольших флаконах к промышленным биореакторам объемом в десятки тысяч литров. Помогло и создание сверхпродуктивных клеточных линий. В результате выход целевого белка вырос с миллиграммов до 10–15 граммов на литр, что превратило антитела из экспериментального лечения в терапию, доступную миллионам.

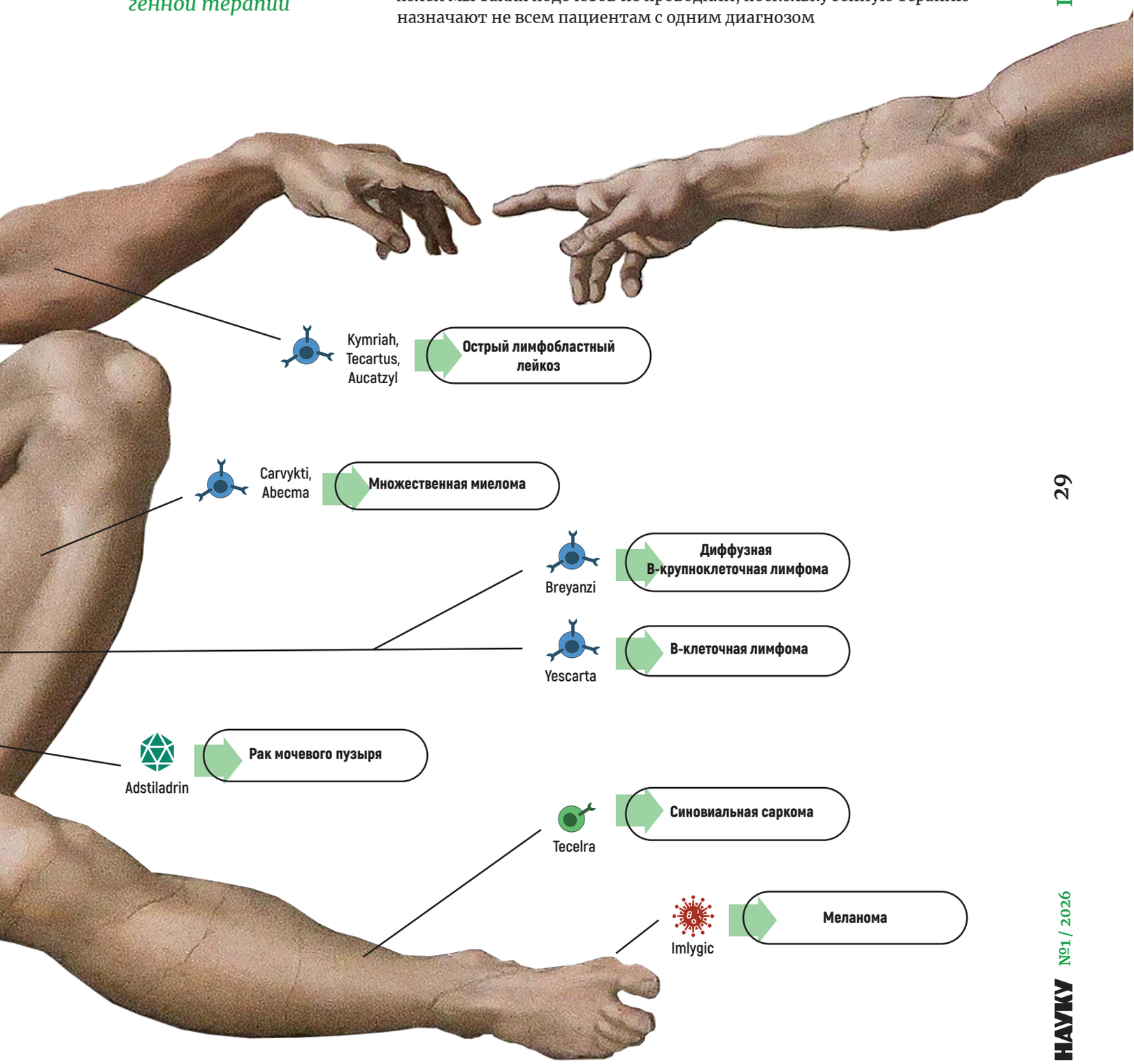
Сегодня индустрия клеточной и генной терапии повторяет этот путь. Технологии CAR-T продвинулись по нему дальше прочих, возможно как раз потому, что это самая массовая терапия из одобренных и в масштабирование было уже много инвестировано. Если другие разработки будут пользоваться спросом, то по мере внедрения стандартов автоматизации и высокопродуктивных клеточных линий, достижение планки $20 тысяч станет технологически неизбежным. И тогда через 10-15 лет укол генотерапевтическим препаратом в поликлинике станет реальностью. ■


Lenmeldy
Метахроматическая лейкодистрофия
+3300 ₸/год
Skysona
Церебральная адренолейкодистрофия
+2200 ₸/год
Kebilidi
Дефицит ароматической L-декарбоксилазы аминокислот
+1000 ₸/год
Головной мозг
Глаз
Luxturna
Дистрофия сетчатки
+440 ₸/год
Ухо
Otarmeni
Врожденная глухота
+8800 ₸/год
Strimvelis
ADA-дефицитный тяжелый комбинир. иммунодефицит
+600 ₸/год
Тимус
Трахея
Papzimeos
Рекуррентный респираторный папилломатоз
+1320 ₸/год
Кожа
Vyjuvek
Буллезный эпидермолиз
+2600 ₸/год
Мышцы
Elevidis
Миодистрофия Дюшенна
+13 400 ₸/год
Спинной мозг
Zolgensma
Itvisma
Спинальная мышечная атрофия
+13 200 ₸/год
Эритроциты
Lyfgenia
Серповидноклеточная анемия
+515 000 ₸/год
Casgevy
Серповидноклеточная анемия и бета-талассемия
+515 000 + 60 000 = 575 000 ₸/год
Zynteglo
бета-талассемия
+515 000 ₸/год
Тромбоциты
Roctavian
Гемофилия А
+13 600 ₸/год
Hemgenix
Гемофилия В
+4400 ₸/год
Красный костный мозг
Waskyra
Синдром Вискотта–Олдрича
+340 ₸/год

Цели и средства

Что лечат одобренные в США и Европе препараты генной терапии

Мы собрали одобренные препараты на основе вирусных векторов и генных редакторов. Для неопухолевых болезней мы рассчитали возможный спрос на препараты: поскольку они врожденные (за исключением папилломатоза), мы взяли среднюю встречаемость среди живых новорожденных и пересчитали ее на рождаемость по миру. Это грубая оценка, поскольку распространенность болезни и качество данных могут отличаться между популяциями. Для опухолей мы таких подсчетов не проводили, поскольку генную терапию назначают не всем пациентам с одним диагнозом



ретровирусный вектор
AAV-вектор
герпесвирусный вектор
лентивирусный вектор
CAR-T
Т-клеточная терапия
CRISPR/Cas
+340 ♀/год
человек / год – столько новых пациентов с этой болезнью появляется ежегодно

Иллюстрации к роману Ф.Рабле Гаргантюа и Пантагрюэль, 1854. Густав Доре

Каждому по последовательности

Станет ли генная терапия массовой? Три программы испытаний, за которыми мы следим

В 2025 году появились результаты необычных клинических испытаний генной терапии. Люди, на которых ее проверяли, не были безнадежно больны и, вероятно, даже не чувствовали себя плохо. Это совсем не похоже на классическую генную терапию, которая чаще всего — за исключением, пожалуй, рака — имеет дело с тяжелыми врожденными и редкими заболеваниями. Как может выглядеть вмешательство в геном у тысяч и миллионов? Попробуем представить себе, опираясь на три программы клинических испытаний, которые уже начались или вот-вот начнутся.

текст:
Полина Лосева

Повышенный холестерин, счет на миллионы

До того как Хэ Цзянькуй объявил о рождении генетически модифицированных детей, якобы защищенных от ВИЧ, он написал статью о редактировании эмбрионов — мыши, обезьяны и человека. У них он отключал ген PSK9, связанный с обменом холестерина.

Статью Хэ тогда не приняли к печати, и рукопись до сих пор не опубликована, но несложно догадаться, почему он поначалу взялся за этот ген. Высокие концентрации холестерина в крови — одна из причин атеросклероза. При атеросклерозе растет риск сердечно-сосудистых болезней, например инфаркта или инсульта. А сердечно-сосудистые болезни убивают около 20 млн человек каждый год, то есть больше, чем любая другая причина. Если научиться предотвращать ее раз и навсегда, будут и деньги, и слава, а там, глядишь, и до Нобелевской премии недалеко.

Но в 2020 году Международная комиссия по клиническому использованию редактирования генома зародышевой линии человека выпустила рекомендации, в которых — специально для Хэ — подчеркнула, что гиперхолестеринемия не тянет на болезнь, которую однозначно имеет смысл решать на уровне генов. От нее уже есть лечение.

Статины влияют на метаболизм стероидов в печени, то есть регулируют входной поток холестерина в кровь. Две самые популярные мишени для генной терапии работают непосредственно с холестерином в крови:
– ген PSK9 влияет на то, как клетки печени забирают холестерин обратно внутрь,– на их поверхности есть рецептор для холестерина, а продукт PSK9 помечает этот рецептор для уничтожения внутри клетки;
– ген ANGPTL3 влияет на транспорт холестерина – его продукт блокирует фермент, который расщепляет липиды в крови, чтобы клеткам было легче их поглощать.

Это статины — таблетки, которые врач назначает, как только понимает, что одним лишь изменением образа жизни пациента обойтись не получится. Статины в ходу уже без малого 40 лет, и поэтому доподлинно известно, что они работают. Они не гарантируют абсолютную защиту от инфаркта или инсульта, но достоверно снижают риск смерти почти у всех, кто их принимает.

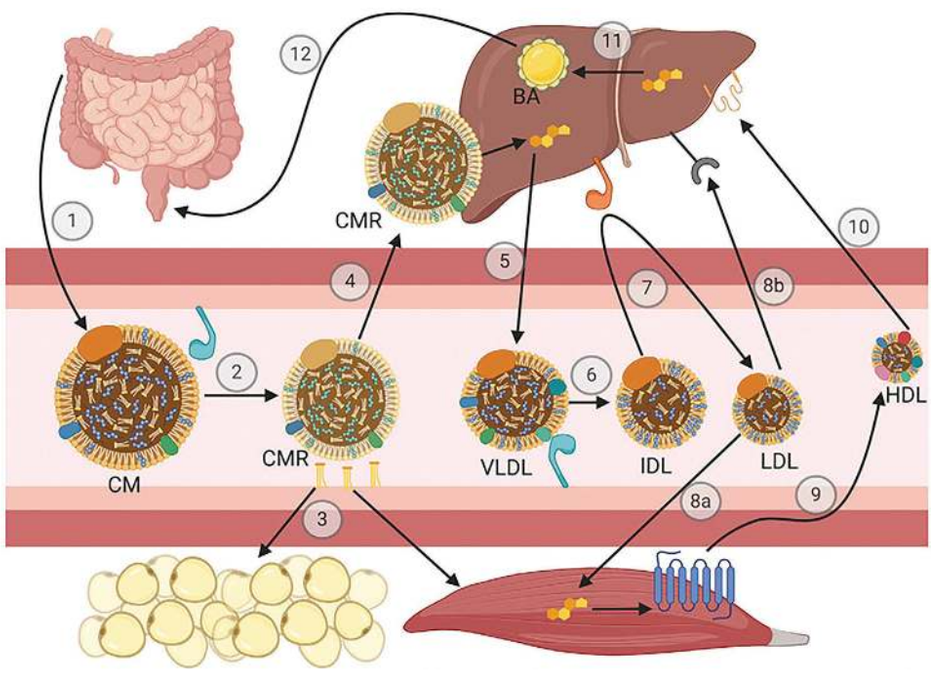
Эти аргументы, однако, плохо убеждают людей с повышенным холестерином. Снизить его уровень до желаемого получается примерно у 20% из тех, кому прописывают статины,— чаще всего оттого, что люди их просто не пьют. Их можно понять: до конца жизни нужно регулярно принимать таблетки, у которых, как и у большинства лекарств, есть побочные эффекты.

К тому же не всем людям с гиперхолестеринемией статины помогают. У этой болезни много причин — как часто бывает, смесь генетики и образа жизни. И, например, когда болезнь вызвана мутацией (при семейной гиперхолестеринемии), статины часто работают слабее.

Теоретически генная терапия может решить все эти проблемы разом. Предполагается, что достаточно одной инъекции, и побочных эффектов, характерных для статинов, тоже быть не должно — поскольку генная терапия целится в другие мишени.

Компания Verve Therapeutics работает с геном PSK9 (тем самым, на который надеялся Хэ Цзянькуй). Она начала отключать его с помощью редактора оснований (base editor) еще в 2023 году — и таким образом удалось снизить концентрацию холестерина вдвое. Правда, пока только у людей с семейной гиперхолестеринемией.

(1) когда липиды всосались в кишечнике, они образуют пузырьки-хиломикроны (CM),
(2) их расщепляют на остатки хиломикронов (CMR) и жиры,
(3) периферические ткани поглощают жиры,
(4) остатки хиломикронов проходят через печень,
(5) там в них добавляют холестерин и переупаковывают в липопротеины очень низкой плотности (VDL),
(6) в крови их расщепляют до липопротеинов промежуточной плотности (IDL)
(7) и до липопротеинов низкой плотности (LDL),
(8) их могут забрать себе периферические ткани (a) или печень (b),
(9) периферические ткани выбрасывают лишний холестерин в виде липопротеинов высокой плотности (HDL),
(10) его забирает себе печень,
(11) перерабатывает в желчные кислоты
(12) и выводит из организма.



Citrin et al. Ann N Y Acad Sci (2022)

CRISPR Therapeutics, которая с помощью «классических» ножниц CRIPSR/Cas9 отключает ген ANGPTL3, взяла к себе в пробное испытание — скромного размера, всего 15 человек — более разнородную группу участников: семейная гиперхолестеринемия была только у шести, остальным просто не помогали статины. И на этой выборке ученые добились похожих результатов: при максимальной дозе препарата холестерин упал почти вдвое, никаких серьезных побочных эффектов не возникло.

Это, конечно, не означает, что задача решена. Чем больше людей компании начнут привлекать в свои испытания, тем выше вероятность, что побочные эффекты все же проявятся. Например, есть риск, что CRISPR-редактор сработает неаккуратно и попадет не в ту клетку или не на тот ген. Чтобы это исключить, нужно будет наблюдать за участниками испытаний подольше — не год, как это делали Verve, и тем более не два месяца, как у CRISPR Therapeutics, а годы и десятки лет. Почему эти риски не смущают разработчиков генной терапии? Вероятно, потому что они кажутся оправданными на фоне возможной выгоды.

> *«Генная терапия действительно имеет шанс стать терапией выбора для групп, где статины работают хуже всего. Это пациенты с семейной гиперхолестеринемией, пациенты с полной непереносимостью статинов и пациенты с очень высоким пожизненным риском, например после инфаркта в молодом возрасте, у которых любое снижение приверженности ведет к фатальному исходу. Но для первичной профилактики у людей с умеренным риском и для подавляющего большинства пациентов с гиперхолестеринемией статины останутся золотым стандартом: они предсказуемы, обратимы, дешевы и имеют доказанную эффективность. Генная терапия станет не столько заменой, сколько тяжелой артиллерией для тех, кому статины и ингибиторы PCSK9 не подходят.»*
>
> Эльвира Хачирова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2 ИКМ Пироговского университета

В мире, только по официальным подсчетам, 35 млн людей с семейной гиперхолестеринемией. И еще немало людей, которые не знают о том, что она у них есть. Плюс еще сколько-то людей с ненаследственной гиперхолестеринемией. И все они — если узнают о своем состоянии и захотят минимизировать риск инфаркта — могут обнаружить, что плохо реагируют на статины. Так что потенциальных потребителей генной терапии — по меньшей мере миллионы.

Такой широкий размах делает генную терапию повышенного холестерина максимально непохожей на классические испытания генной терапии, вроде лекарства для мальчика KJ, чью историю опубликовали буквально за пару месяцев до первых результатов CRISPR Therapeutics. Там один человек — здесь миллионы. Там тяжелая и неизлечимая болезнь — здесь не столько лечение, сколько профилактика, и пациенты, которые могут чувствовать себя абсолютно здоровыми без всякой терапии.

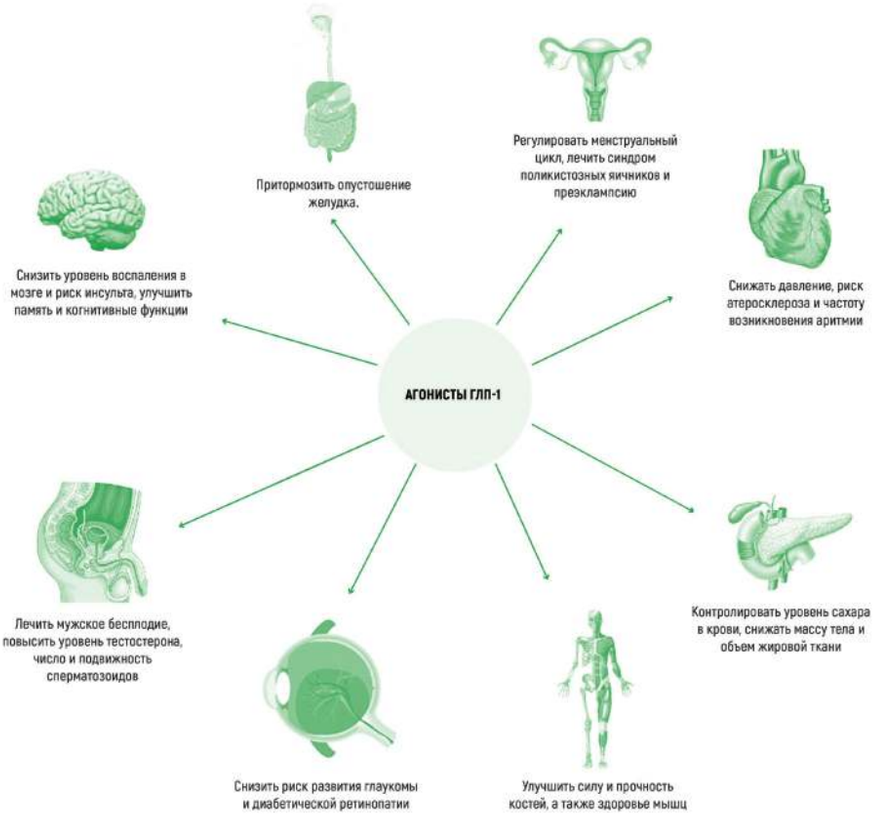
Наконец, там — персонализированное лекарство, а здесь — единый укол для миллионов. Всем людям с повышенным холестерином будут предлагать один и тот же препарат, не взирая на то, чем именно вызвано их состояние. Вместо точных генетических ножниц, которые подобраны конкретному человеку и выключают причину болезни, может получиться еще один аспирин или парацетамол — популярная таблетка, которая игнорирует причину проблемы и работает сразу со следствием.

Ожирение, счет на сотни миллионов

Испытания номер два еще не начались, но о них уже много говорят как в медиа, так и в научном сообществе. Компания Fractyl Health, в отличие от тех, кто работает с гиперхолестеринемией, не пытается найти новое лекарство от распространенной болезни. Она выбрала готовую таблетку и приготовилась зашить ее в геном. Неудивительно, что первой целью стало лекарство-блокбастер — семаглутид (тот самый, который Novo Nordsik продает под названием «Оземпик»).

Fractyl Health идет классическим путем: аденовирусный вектор, который доставляет в бета-клетки поджелудочной железы ген, кодирующий ГЛП-1.

Семаглутид и большинство его аналогов действуют по одному принципу. Они имитируют глюкагоноподобный пептид-1 (ГЛП-1) и являются его агонистами, то есть связываются с его рецепторами. В норме этот пептид выделяется в кишечнике во время переваривания пищи. Таким образом, агонисты ГЛП-1 имитируют поступление еды.



Чем еще предположительно могут быть полезны агонисты ГЛП-1
Hammad et al. Front Clin Diabetes Healthcare (2025)

Предполагается, что попадание будет очень точным — вирус введут с помощью зонда в кишечник рядом с протоком железы, частиц будет мало и они не расплывутся по всему телу, а те гены, что окажутся внутри бета-клеток, будут работать только одновременно с геном инсулина.

Мыши в доклинических испытаниях за три недели потеряли 20% массы тела. Дальше компания рассчитывает перейти к тестам на людях: исследователи получили одобрение от европейского регулятора. Если генная терапия научится справляться с избыточным весом, то ее пользователей может стать гораздо больше, чем в случае с гиперхолестеринемией. Людей с ожирением в мире больше миллиарда, и в одних только США семаглутид и другие агонисты ГЛП-1 принимают более 40 млн человек. И если даже небольшую их долю удастся переманить на сторону генной терапии, разработка может стать прибыльной. А у нынешних агонистов ГЛП-1 есть несколько серьезных минусов.

«Оземпик» и его аналоги — дорогие лекарства. Их нужно вводить с помощью инъекции, на что не все готовы, даже с учетом того, что это всего один укол в неделю. А еще у агонистов ГЛП-1 есть неприятные побочные эффекты, в основном связанные с пищеварительной системой: из-за того что препараты тормозят опорожнение желудка, возможны тошнота, диарея или, наоборот, запор.

Возможно, поэтому люди бросают агонисты ГЛП-1 еще чаще, чем статины. И хотя пока сложно сказать, придется ли пить их пожизненно, сразу много исследований подтверждают: лишний вес и симптомы диабета после отмены семаглутида быстро возвращаются.

Разработка Fractyl Health едва ли избавит людей от побочных эффектов, поскольку они возникают за счет действия ГЛП-1. Но она должна решить проблему приверженности терапии. Правда, здесь возникает другой вопрос — о том, что будет, если принимать агонисты ГЛП-1 в течение всей жизни. Ответ на него в ближайшее время не появится: эти лекарства появились не так давно, и статистика пока не набралась. Обнадеживают разве что наблюдения за мышами, которые не показали никаких долгосрочных проблем.

Правда, долгосрочные проблемы могут возникнуть у самой компании — поскольку их прямые конкуренты тоже не стоят на месте. Фармацевтическая индустрия не только гонится за новыми результатами, но и ищет способ сделать их прием проще и приятнее.

В конце прошлого года FDA одобрила семаглутид в таблетках — минус инъекционный барьер. На рынке уже появились комбинированные препараты, которые действуют не только на рецептор ГЛП-1, но и на другие рецепторы, поэтому работают еще эффективнее. А некоторые компании пробуют сочетать агонисты ГЛП-1 с антителами, чтобы остановить потерю мышечной массы, которая иногда сопровождает резкое похудение. И хотя теоретически каждую из этих таблеток можно так или иначе «зашить» в геном, угнаться за всеми этими инновациями не так просто.

> *«Семаглутид — первое лекарство такого рода. Он очень несовершенен, в первую очередь это приводит к тому, что большинство пациентов бросают его в первый год приема. Генная терапия может подойти тем, кому не подойдет ни один из препаратов из-за эффективности или безопасности, правда таких препаратов будет больше, чем сейчас, к тому моменту как генная терапия доберется до рынка. И, как мы сейчас видим, ее применение ограничено как ценой, так и нежеланием пациентов рисковать необратимым вмешательством. Так что какой-то рынок у нее будет, но, скорее всего, очень небольшой, по крайней мере, поначалу. Нужны еще какие-то преимущества, но они пока не просматриваются.»*
>
> Илья Ясный, руководитель научной экспертизы фонда LanceBio Ventures

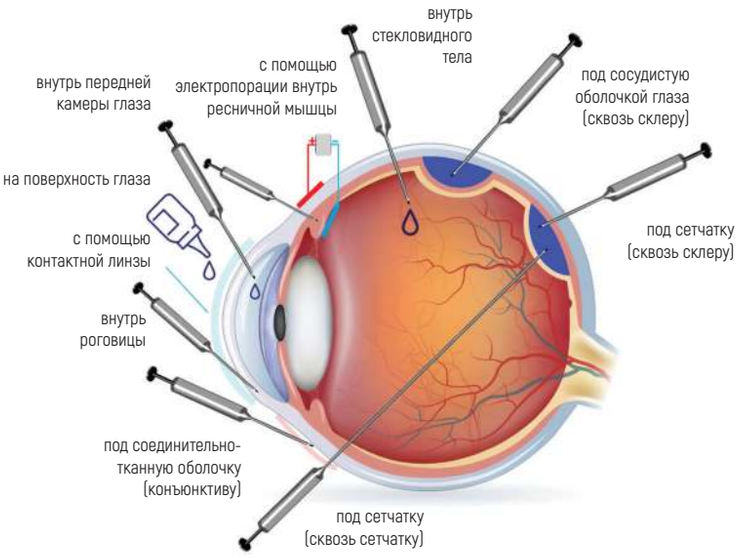
Впрочем, проблему регулярного приема семаглутида никто пока не решил, и здесь у генной терапии преимущество есть. К тому же потребителей агонистов ГЛП-1 будет все больше. Уже появились данные, что эти препараты могут оказаться полезны для сосудистой системы, для контроля за давлением и уровнем холестерина в крови, и, возможно, даже для профилактики возрастной нейродегенерации. И по мере того как эти исследования выходят одно за другим, все больше становится желающих попробовать чудо-лекарство просто так.

Так агонисты ГЛП-1 — а вместе с ними и генная терапия, если она научится доставлять их в геном,— из лекарства превращаются в средство профилактики, а из средства профилактики — в универсальный БАД, в элемент здорового образа жизни, в генетический витамин, который предотвращает все и сразу на всякий случай.

Старение, счет на миллиарды

Инициаторы третьих клинических испытаний из компании Life Biosciences замахнулись еще шире: их потенциальная клиентура — каждый человек на земле, доживший хотя бы до средних лет. Хотя в свои испытания они набирают пока только 18 человек с определенными видами глаукомы и нейропатии глазного нерва.

В компании, конечно же, не рассчитывают, что вся планета разом заболеет глаукомой. Ученые просто отрабатывают на такой выборке потенциальное лекарство от старения или по меньшей мере от возрастных болезней. Главная проблема с подобными испытаниями в том, что на языке медицинской бюрократии не существует заболевания под названием «старение». А значит, и проверить лекарство от него невозможно. Зато можно лечить какую-то патологию, которая с возрастом встречается все чаще. И если на этом этапе новая терапия сработает, можно будет прицелиться еще в какую-нибудь болезнь, а там и еще в одну, и так постепенно захватывать рынок, пока медицинское сообщество не признает старение достойной целью.



Доставить лекарство в глаз можно десятком способов
Krajewska, Waszczykowska. Journ Appl Gen (2026)

Глаукома в этом смысле — очень удобная мишень. Это хорошо изученная патология, от которой нет лечения. Отслеживать эффективность терапии можно по размеру поля зрения (к тому же второй глаз остается как контрольный). А безопасность экспериментов обеспечивается тем, что глаз хорошо изолирован от остального организма. Барьер между ним и кровотоком настолько прочный, что его не проходят даже иммунные клетки, а значит, что введено в глаз, то останется внутри глаза. И можно не беспокоиться, что экспериментальное лекарство попадет куда-то еще.

Фармацевтическая компания Life Biosciences на пути к генотерапии старения. Например, прямо сейчас в Гондурасе идет набор в клинические испытания генной терапии против возрастной потери мышц. Организатор, компания Unlimited Bio, полагает, что один из компонентов терапии — VEGF, белок, отвечающий за рост сосудов,— пригодится также против облысения и эректильной дисфункции. А там и до продления жизни недалеко.

Но у Life Biosciences ставки сильно выше. Они согласовали свое испытание с FDA, то есть все будет легально и по высшим американским стандартам. Они пытаются заполучить Илона Маска в качестве инвестора и амбассадора своих проектов. Пока не известно о том, чтобы он финансировал компанию напрямую, но уже начал оставлять многозначительные комментарии в X — что само по себе может помочь компании. Наконец, Life Biosciences собирается использовать модную технологию, на которую возложено очень много надежд — ею занимаются сразу несколько крупных компаний, вроде Altos Labs (их спонсируют Безос и Мильнер), Calico (проект Google), Retro Bio и New Limit,— но которую никому еще не удалось пустить в ход.

Речь об эпигенетическом откате. Этот метод вырос из Нобелевского открытия Яманаки и Такахаши, которые научились из взрослых специализированных клеток делать молодые эмбриональные с помощью четырех генов (факторов Яманаки). В Life Biosciences собираются «откручивать» возраст клеток сетчатки не до нуля, а лишь немного назад (поэтому «откат»), тогда им будет проще восстановиться после травмы, которую им наносит повышенное давление при глаукоме.

Для этого исследователи из Life Biosciences пакуют внутрь аденовирусного вектора нить ДНК с тремя генами: OCT3/4, SOX2, KLF4 (из набора Яманаки исключили один, самый онкогенный), а перед ними находится регуляторная последовательность, которая реагирует на антибиотик доксициклин. Вся эта конструкция вводится уколом в глаз и попадает в клетки сетчатки. А дальше испытуемые принимают доксициклин, и гены начинают работать. Как только они перестанут его принимать, откат должен остановиться. Таким образом можно избежать неконтролируемых клеточных реакций и образования опухолей.

Эта стратегия уже доказала свою эффективность — но только на мышах. Когда у них вызвали глаукому, генная терапия восстановила около половины потерянной остроты зрения. А поскольку на людях никто раньше не проверял ни эти гены, ни эту систему контроля, то гарантий успеха никаких нет. Если же у Life Biosciences все получится, то это будет не просто лекарство для всех и каждого, но и лекарство, которое действует уникальным способом и которое можно масштабировать на самые разные болезни.

> «*[Настроения в антиэйджинг-сообществе по отношению к генной терапии] в целом оптимистичные, но de facto большинство людей понимают, что ограничений много. Генная терапия точно будет небесполезной, и мы точно начнем таргетно модифицировать сначала клетки иммунной системы (как CAR-T, но in situ). Наверняка мы сможем доставлять какие-то новые механизмы репарации ДНК. Но в первое время эффект от этого будет, скорее всего, небольшой. Дальше есть проблемы доставки — как доставить препарат системно во все клетки? Или хотя бы во все клетки одного органа? Или хотя бы в клетки только одного типа? — и стоимости. Генная терапия станет одним из инструментов, но старение — многофакторный процесс, и одной технологией его не решить.*»
>
> Алексей Стрыгин, биотех-предприниматель, основатель аналитического центра в сфере долголетия Longevity Economics Institute

Если получится добиться хоть какого-то эффекта, то это можно будет считать шагом к перепрошивке организма и перестройке человеческой биологии. И здесь могут возникнуть уже новые проблемы с регуляторами, на этот раз этические.

Когда Хэ Цзянькуй рассказал, что он отредактировал детей, научное сообщество еще долго вело дебаты о том, как относиться к этому событию, и в итоге во многих странах такого рода эксперименты строго запрещены.

Когда пошли разговоры о том, что агонисты ГЛП-1 можно зашить внутрь генома, ученые задумались о том, не подходит ли это слишком близко к грани между медицинской необходимостью и «улучшением» человека и не стоит ли еще несколько раз подумать, прежде чем выводить такую терапию в массы.

Если эпигенетический откат заработает так, как ожидают его разработчики, он может оказаться прямо на этой грани. Это произойдет не очень быстро, поскольку понадобится долго наблюдать за участниками испытаний, чтобы отсечь побочные эффекты. Так что у нас еще есть время подготовиться, еще есть возможность представить себе самые смелые варианты того, как генная терапия может изменить наш организм,— пока она не запрещена. ■



Иллюстрации к роману Ф.Рабле Гаргантюа и Пантагрюэль, 1854. Густав Доре

Письмо длиной в жизнь

Представьте, что вы можете написать человеку письмо, которое исправит ошибку в его жизни. В медицинском смысле это уже реальность: вместо текста — ДНК, вместо конвертов и почтальонов — вирусы. Созданием таких писем занимаются в Центре живых систем МФТИ. «За науку» сходил в гости к ученым, чтобы увидеть, как создается генная терапия, и узнать, почему они сравнивают свою работу с почтовой службой.



фото:
Наталья Арефьева
записала:
Варвара Кравцова

Центр живых систем был создан на базе лаборатории геномной инженерии, которая работает на Физтехе с 2014 года. Сегодня в центре пять лабораторий и больше сотни сотрудников.

В ходе путешествия мы увидели лишь часть большой работы над генотерапевтическим препаратом от фенилкетонурии — одного из самых частых среди редко встречающихся генетических заболеваний. Оно приводит к накоплению фенилаланина в крови, что вызывает повреждение мозга и нервной системы. Нормализовать обмен веществ можно, доставив в клетки функциональную копию поврежденного гена.
На первом этапе ученые проектируют генетическую конструкцию, содержащую здоровую копию человеческого гена и необходимые части вируса, чтобы внутри клеток-производителей мог образоваться вирусный вектор.
«Наши вектора — как письмо в конверте. Вирусная оболочка — конверт, а письмо — здоровая копия гена. Адресовано письмо больным клеткам, адрес которых нам известен. Вирусные вектора заранее предсказывают наши биоинформатики. Так как нам нужно, чтобы вектор добрался в ткани печени, где возник дефицит фенилаланингидроксилазы, мы подобрали вектор, который наиболее тропен к тканям печени и может проникать в них, определяя место назначения по поверхностным белкам»,— объясняет руководитель научных проектов ЦЖС *Софья Феоктистова.*

Стартовая точка нашего путешествия — комната, где собирают генетические конструкции, а потом помещают их внутрь бактерий E.coli.



Софья Феоктистова, руководитель научных проектов Центра живых систем

«Дальше суспензия бактериальных клеток наносится на чашку Петри с твердой питательной средой и селективным антибиотиком, который помогает нам отобрать только те бактерии, куда проникла наша плазмида. Бактерии выступают в роли ксерокса: делают множество копий нашей генетической конструкции»,— рассказывает Софья.

Через 12–16 часов на чашке вырастают колонии, которые после инспекции — на специальном роботизированном приборе или вручную — продолжают расти, но уже





Али Мазлум – научный сотрудник лаборатории геномной инженерии Центра живых систем

в жидкой среде. Их продукцию секвенируют, а затем колонии отправляют дальше — на тесты.

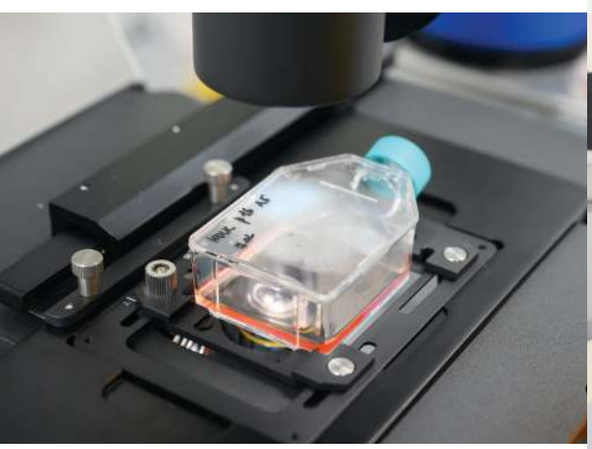
За штурвалом — *Али Мазлум*, научный сотрудник лаборатории геномной инженерии. Под его управлением автомат сканирует поверхность чашки, выделяет и отбирает колонии бактериальных клеток.

«В течение часа робот способен обработать около 5 тысяч бактериальных колоний,— рассказывает Али.— Такое большое количество необходимо для тщательной проверки материала на мутации, позволяет оптимизировать последовательности и находить наиболее подходящие варианты для будущего эффективного лекарства». Выбранные после скрининга генетические конструкции проверяют на клеточных линиях человека в стерильных условиях в Клеточной комнате.

Дарья Мишина, лаборант лаборатории геномной инженерии, оценивает состояние клеточной культуры.

Только потом можно будет перейти к сборке векторов и испытаниям *in vivo*. Для упаковки «писем» со здоровыми генами в вирусный вектор тоже используют специальные клеточные линии.

Испытания препарата на животных моделях проходят в ЦДТИ имени Алмазова. Препарат проверяют на генетически модифицированных мышах с точно такой же поломкой в гене, что и у пациентов больных фенилкетонурией. Спустя некоторое время специалисты оценивают разные параметры здоровья животных, такие как изменение массы тела и уровень фенилаланина в сыворотке крови.
Дальше нужно проверить распределение препарата в органах животных. Этот этап





Дарья Мишина, лаборант лаборатории геномной инженерии, оценивает состояние клеточной культуры

уже проводят в МФТИ: в комнате «пре-ПЦР». Количество вирусной ДНК в целевых клетках позволяет оценить успешность доставки вирусного генома, а уровень РНК служит индикатором активности трансгена. Эти данные критически важны для подтверждения того, что генетическая конструкция не просто попала в организм, но и включилась в работу.

Для аспирантки *Наталии Бобровой*, младшего научного сотрудника лаборатории геномной инженерии, это тема кандидатской работы.
Исследователь *Егор Дегтярев* (лаборатория вычислительных методов в биомедицине) на роботизированной станции с помощью магнитных частиц выделяет нуклеиновые кислоты из тканей экспериментальных мышей. «Пилотные испытания нашего препарата принесли положительные результаты. У терапии был интересный по-





бочный эффект: из-за прогрессирующей фенилкетонурии шерсть мышей становится коричневой, а когда они выздоравливают, то окрашиваются в черный цвет. Получается очень красивый мозаичный эффект, и можно даже без специальных тестов понять, что терапия работает, а мыши снова здоровы»,— говорит *Софья Феоктистова*.

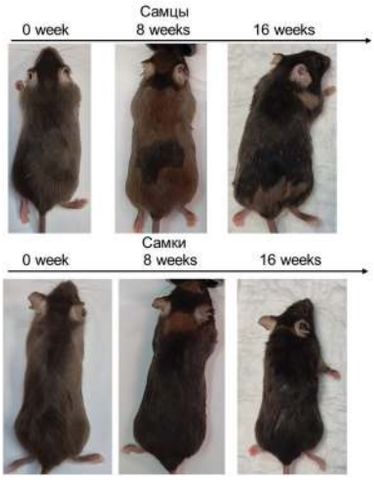
Когда дело дойдет до медицинской практики? Путь в клинику — сложный и многоэтапный, он занимает годы. Препарат против фенилкетонурии все еще на этапе доклинических испытаний: он прошел проверку концепции, определена необходимая дозировка. Если результаты доклиники на животных будут положительными, лекарство выйдет на клинические испытания в экспериментальных группах пациентов. На них может уйти от года до пяти лет. ■



лаборант Маргарита Бородавина проводит гель-электрофорез

Егор Дегтярев исследователь лаборатории вычислительных методов в биомедицине





Мыши до и после инъекции



Наталия Боброва, младший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии



Заразить, чтобы вылечить

Вирусные векторы для генотерапии

Задача: исправить поломанный ген в бесчисленных клетках, разбросанных по всему телу. Причем желательно, не затронув клетки другого типа, не промахнувшись по ДНК и не попав в поле внимания иммунной системы. Лучшим решением оказались вирусы, которые раньше были для медиков только источником проблем. Рассказываем о том, какие вирусы и как можно использовать для генной терапии, в чем их недостатки и есть ли альтернатива.

текст:
Михаил Орлов

Как устроен вектор

Вирус вне клетки — это вирион (вирусная частица), минималистичная и инертная «заготовка». Он выглядит как упаковка из белка в виде икосаэдра (многогранник с 20 гранями) или цилиндра, внутри спрятан геном: ДНК или РНК. Иногда снаружи также имеется мембрана из липидов и белков, «похищенная» у клетки, из которой этот вирион отпочковался.

Задача вириона — доставить содержимое в конкретные клетки. За это отвечают белки на поверхности, которые специфично связываются с рецепторами, характерными для этого типа клеток. Попадая внутрь, вирус тем или иным способом «раздевается» и в цитоплазме оказывается его геном. Некоторые вирусы идут дальше и проникают внутрь ядра. Там они могут оставаться в форме отдельных молекул ДНК или прицельно встраиваться в определенные участки хозяйской ДНК. Такое вторжение в геном может закончиться мутацией и даже толкнуть клетку на путь злокачественного перерождения — превращения в опухолевую. За подобным ученые застали множество вирусов: вызывающий бородавки папилломавирус, вирусы гепатита B и C и другие.

Но кроме онкогенных, существует множество более безобидных вирусов, какие предпочесть? Хороший вирусный вектор, то есть средство для направленной доставки, должен:

- быть достаточно большим, чтобы в него уместился человеческий ген,
- эффективно изменять геном целевой клетки,
- не встраиваться в важные участки генома,
- не быть слишком заметным для иммунитета.

Разумеется, для превращения вируса в вектор его необходимо сначала «обезоружить» — лишить генов, вызывающих заболевания и позволяющих ему копировать себя, иначе вместо терапии получится вирусная инфекция. Под эти критерии подходят разные группы вирусов, но некоторые оказались удобнее прочих. На их основе и создают большинство генотерапевтических препаратов.

Аденовирусные векторы

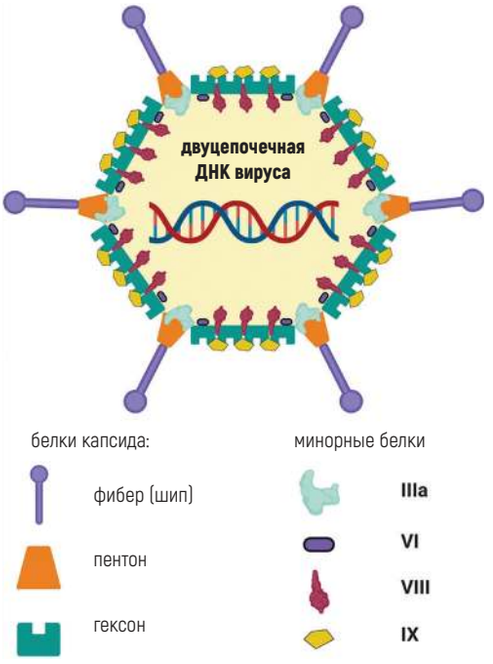
Аденовирусы заражают множество позвоночных животных, вызывая инфекции разной степени тяжести. Среди самых известных — возбудители ОРВИ. Аденовирусы привлекли внимание ученых еще на самых ранних этапах развития генной терапии. Их сильные стороны:

- солидные размеры (70–90 нанометров),
- крупный геном (34–43 тысяч пар оснований), куда хорошо влезают человеческие гены,
- способность инфицировать клетки с разной скоростью деления.

У аденовирусов нет мембраны, поэтому они причаливают напрямую к рецепторам на поверхности клеток. Далее рецептор вместе с вирионом попадает в мембранный пузырек и «тонет» в клетке. Упаковка из белков распадается, выпуская геном в виде двухцепочечной ДНК. Та попадает в ядро, но не встраивается в геном клетки, а остается в свободном плавании в виде эписомы. Тем не менее клеточные ферменты синтезируют на ней РНК.

Такие вирусы сначала сочли лучшими для лечения моногенных заболеваний — тех, что вызваны мутацией всего одного гена. Аденовирусные векторы пытались применять для лечения муковисцидоза, Х-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита (X-SCID), дефицита фермента альфа-1 антитрипсина и других болезней.

Первый опыт использования аденовирусных векторов был получен еще в 1990-х, однако



Так устроен аденовирус Coughlan L. Front Immunol (2020)

вскоре выяснилось, что они слишком сильно активируют иммунную систему. Это не только мешало доставить нужный ген, но и угрожало здоровью людей. В 1999 году клинические испытания аденовирусного вектора для лечения генетического заболевания печени привели к смерти 18-летнего американца Джесси Гелсингера, что надолго затормозило развитие генотерапии. В итоге сейчас аденовирусные векторы используют главным образом для лечения онкологических болезней.

Векторы на основе аденоассоциированных вирусов

Аденоассоциированные вирусы (AAV) не родственники аденовирусов, а скорее их нахлебники, и впервые были выделены в качестве их примеси. AAV копируют себя лишь при помощи других, это может быть аденовирус или вирус простого герпеса. Поэтому у AAV немало полезных для генной терапии свойств:

- они просто устроены, у них маленькая частица (примерно 20 нанометров) и короткая ДНК (около 4,7 тысячи пар оснований), с которыми удобно работать,
- несмотря на простоту, они обеспечивают длительную стабильную экспрессию генов,
- они не вызывают у человека болезней, слабо влияют на иммунную систему и потому безопаснее других.

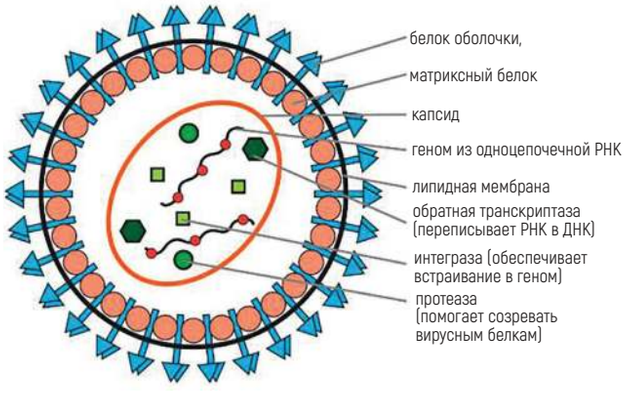
AAV считают лучшим вектором для долговременного изменения активности генов.

По меньшей мере 13 природных разновидностей AAV предложили использовать для генной терапии, а восемь препаратов на их основе уже одобрены к применению. Среди них был и «Глибера», первый генотерапевтический препарат в Европе, а сейчас это, например, «Золгенсма» от спинальной мышечной атрофии и «Отармени» — совсем недавно одобренная терапия от одного из видов врожденной глухоты.

Есть у AAV и недостатки: слишком большие гены просто не умещаются в крошечные векторы. Кроме того, люди часто встречаются с вирусами этой группы и у многих есть к ним антитела, из-за чего вектор быстро нейтрализуется в крови. Также иногда генотерапия AAV все-таки вызывает повреждения печени и почек, а в редких случаях — активирует иммунитет.

Лентивирусные векторы

В отличие от аденовирусов и AAV, геном лентивирусов представлен не ДНК, а одноцепочечной РНК. Она имеет длину до 9 тысяч пар оснований и упакована в вирион размером около 100 нанометров, снаружи к тому же имеется мембранная оболочка. Это представители группы ретровирусов, поэтому они переписывают свою РНК в ДНК с помощью специальных ферментов — ревертаз. Далее эта ДНК переносится в ядро и встраивается в клеточный геном, тем самым обеспечивая долговременную экспрессию и передачу внесенного гена по наследству новым клеткам.



Так устроен лентивирус. Dong W, Kantor B. Viruses (2021)

У лентивирусных векторов есть важный плюс: они подходят как для активно делящихся клеток, так и для почти прекративших деление, вроде мышечных или нервных клеток. Поэтому их используют для лечения некоторых нейродегенеративных болезней, имеющих генетическую природу. Однако слабые стороны лентивирусов как средства доставки напрямую растут из сильной. Надежная экспрессия гена после его встраивания в геном может обернуться мутациями, как следствие — злокачественным перерождением клеток. Поэтому лентивирусы часто применяют для терапии *ex vivo*: при этом подходе клетки извлекают из тела пациента, модифицируют и возвращают. По такому принципу работает терапия иммунодефицитов и других болезней крови, а также противоопухолевая терапия с помощью модифицированных Т-клеток — CAR-T.

На перечисленные три типа вирусных векторов приходится львиная доля методов генной терапии. Однако иногда ее создают и на основе других: ретровирусов, вируса простого герпеса (HSV), вируса везикулярного стоматита (VSV), модифицированного варианта вируса коровьей оспы Ankara (MVA), аренавирусов, вируса кори и прочих. О них вспоминают, когда нужны уникальные свойства того или иного вируса. Например, VSV используют для создания лекарств от рака печени, что связано с его способностью разрушать опухоли.

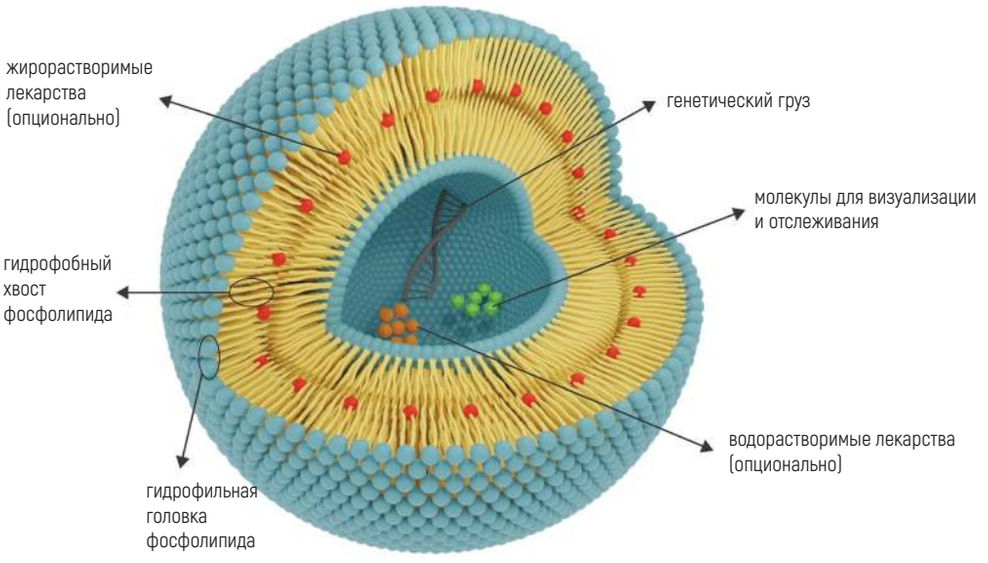
Невирусные средства доставки

В арсенал генной терапии сейчас входят и другие носители — совсем не биологические векторы. Такие искусственные емкости для генов получают за счет физических процессов и химических реакций. Соответственно, векторы-наночастицы лишены недостатков, характерных для вирусных векторов.

- Они не способны создавать свои копии и вызывать инфекции. Они также не провоцируют острую реакцию иммунитета, поскольку тот не видит в них врага. Отсюда главное преимущество — высокий уровень безопасности.
- Емкость наночастиц не настолько ограничена, как тесный вирион. Размер векторов можно менять, чтобы разместить в них даже самые крупные гены.
- Внутри наночастиц может находиться не только ДНК. Они могут нести в себе матричную РНК (мРНК) и инструменты для настройки экспрессии генов: регуляторные РНК, антисмысловые олигонуклеотиды и систему генного редактирования CRISPR/Cas9.

Список основ для невирусных векторов велик и постоянно расширяется. Наночастицы-векторы получают из липидов (жироподобных веществ), в том числе в смеси с белками (протеолипиды), из пузырьков-экзосом, выделяемых клетками, разных синтетических полимеров и неорганических носителей. Успешнее всего липидные наночастицы. Внутри них, как правило, четыре компонента: основная жидкость, катионная жидкость (ее ионы связывают отрицательно заряженную ДНК), полиэтиленгликоль

(для стабильности) и холестерин — он делает липидную мембрану более устойчивой. Изменяя соотношения между ними, можно регулировать текучесть содержимого и эффективность доставки.



Так устроена липосома.
Rommasi F, Esfandiari N. Nanoscale Res Lett (2021)

Среди полимерных векторов стоит отметить дендримеры — крупные молекулы, которые многократно ветвятся и могут нести на своих ветвях разные полезные грузы. Для генной терапии особенно перспективны дендримеры из полиамидоамина (PAMAM) — благодаря высокой симметрии и обилию мелких «веточек».

В роли векторов используют и неорганические вещества, например наночастицы золота. Оно химически инертно, поэтому не вступает в ненужные реакции с молекулами крови и содержимым клеток. К золотым векторам можно прочно «пришить» ДНК или РНК, а также другие вещества, нужные для внутриклеточной навигации, и даже систему генного редактирования CRISPR/ Cas9.

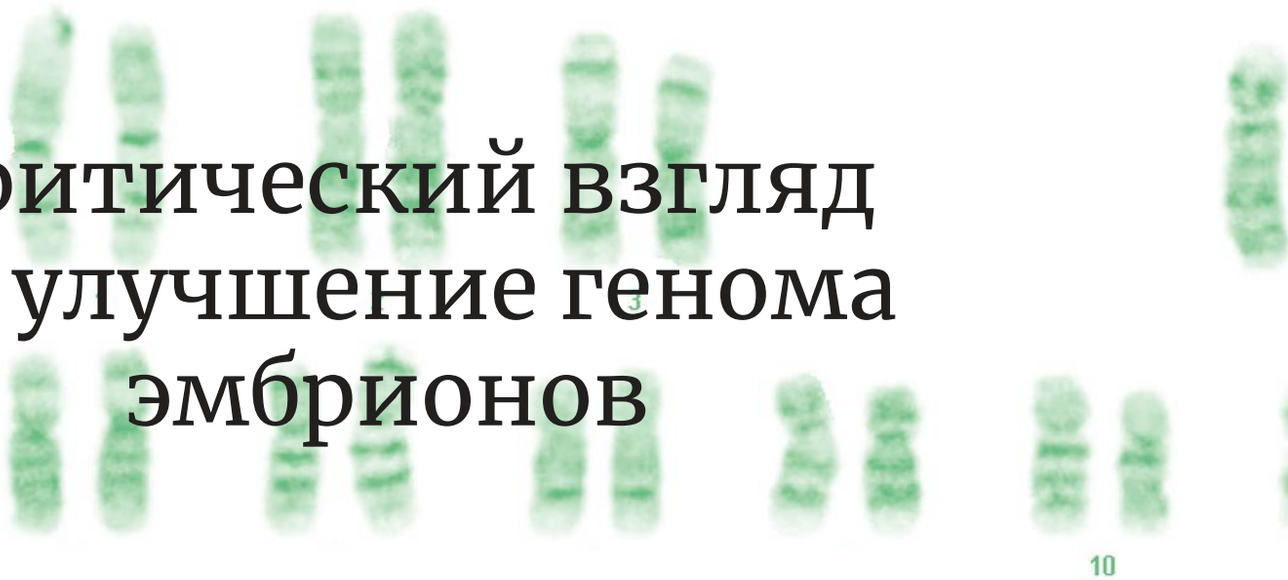
Однако синтетические частицы лишены и преимуществ, характерных для вирусных векторов. Например, они малоэффективны и неточны: в организме наночастицы зачастую накапливаются в печени, которая стремится от них избавиться (при этом и печень сама страдает, и терапия не работает). К тому же невирусные векторы легко разрушаются под действием окружающей среды и требуют особых условий хранения и транспортировки.

Вызовы и точки роста

Главная проблема, которая стоит перед создателями генотерапевтических препаратов,— безопасность. В идеале организм должен как можно меньше реагировать на векторы, ведь иммунная система может не только нейтрализовать препарат, но и нанести серьезный вред здоровью пациента. Кроме того, векторы должны быть нетоксичны, то есть не вызывать повреждения и гибель клеток. А пока они несовершенны, приходится или подавлять иммунитет пациента, или менять способ введения препарата: вместо системного обходиться локальным — сделать инъекцию в нужный орган или ткань.

В будущем хорошо бы научиться совмещать сильные стороны вирусных и невирусных векторов — эффективность первых и безопасность с вместительностью вторых. А также и тем, и другим необходимо увеличить специфичность, это поможет снизить токсический эффект лечения и избежать вмешательств в геном случайных клеток, которым не «прописана» генная терапия. ■

Критический взгляд на улучшение генома эмбрионов



В 2018 году китаец Хэ Цзянькуй объявил о радикальном вмешательстве в человеческий геном: с помощью CRISPR/Cas9 он отредактировал несколько эмбрионов на стадии одной клетки, то есть прямо во время оплодотворения, и на свет появились трое детей. Однако этот вид генной терапии так и не стал популярным. За семь с половиной лет не вышло ни одной практической статьи. Это не означает, конечно, что никто не работает над этой технологией. Это означает, что результаты экспериментов больше не публикуют. Мы спросили у Екатерины Померанцевой, генетика-консультанта в Центре генетики человека в Тюбингене, стоит ли рассчитывать на эту технологию и имеет ли вообще смысл улучшать геном на стадии зародыша.



текст:
Екатерина Померанцева

Проблемы с геномным редактированием человеческих эмбрионов многочисленны, регулярно обсуждаются в литературе и пока в основном носят умозрительный характер. Я попробую систематизировать те из них, о которых раздумывала сама. Я не буду касаться технических аспектов: какая молекулярная машинерия точнее и эффективнее, у кого меньше нецелевая активность, а рассмотрю задачу из клинической позиции.

Сложность первая: а надо ли

Давайте посмотрим, как можно планировать деторождение, исходя из цели максимального здоровья потомства. Сытый голодного не разумеет, так что сравнивать возможности надо отдельно среди тех, у кого низкий (средний по популяции) риск рождения тяжелобольного ребенка, и тех, у кого он высокий.



Группа популяционного риска: редактировать или нет

Мы можем внести полезные изменения в геном. Есть некоторое число защитных аллелей, увы, небольшое. Это мутации (генетические варианты), для которых достоверно показана статистическая связь со сниженным риском заболевания и даже иногда объяснение механизма защитного действия. Заболевания, для которых такие аллели нашли, это в основном либо инфекции (ВИЧ, малярия), либо диабет, либо нейродегенеративные заболевания старшего возраста.

От инфекций можно защититься, от диабета есть лечение. То, что развивается у пожилых людей, тоже пытаются лечить, и в любом случае до своей генетической болезни многие не доживут. К тому же каждый такой аллель элиминирует не весь риск болезни, а только часть, связанную с определенным механизмом. Грубо говоря, риск снижается отнюдь не до нуля.

Ценой же улучшайзинга является риск возникновения проблем, связанных с нецелевым повреждением ДНК. Его можно пытаться снизить, но важно понимать, что на практике мы меняем снижение риска контролируемых инфекций и поздно развивающихся заболеваний на нарушения интеллекта и повышение риска развития опухолей.

Только ли их? Нет, конечно. Но эти последствия самые частые. Мы знаем из медицинской генетики, что при синдроме, связанном с нарушением работы большого числа генов, могут встречаться самые разные комбинации симптомов. Проблемы со зрением, иммунитетом, скелетом в любых сочетаниях. Но почти никогда не обходится без нарушения развития интеллекта. Видимо, слишком много генов нужны для его корректного развития, и когда происходят случайные мутации, то они с большой вероятностью оказываются в гене, связанном с мозгом.

И с онкорисками та же логика. Генов, отвечающих за естественные барьеры для бесконтрольного роста клеток, очень много. И нарушение работы в любом из них вызывает каскад событий, который заканчивается появлением опухоли. Плюс небольшие дополнительные риски, связанные с ЭКО, без которого геномное редактирование эмбриона не сделаешь. Это очень невысокое, но все же реальное увеличение риска болезней импринтинга.

Получается, что мы меняем примерно известный и небольшой риск возникновения относительно нетяжелых заболеваний на неизвестный, но точно повышенный риск тяжелых и в том числе врожденных болезней, в первую очередь — нарушения развития интеллекта.

Группа высокого риска: редактировать или отбирать эмбрионы

Здесь мы думаем о тех, кто уже знает, что риск рождения больного ребенка в их конкретной семье высокий: например 25%, если оба родителя — носители рецессивного заболевания.

Редактирование позволяет снизить риск конкретного заболевания у потомства настолько, насколько эффективен применяемый метод редактирования, и заодно повышает риск вышеописанных случайных повреждений.

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) позволяет отобрать те эмбрионы, которым досталась комбинация «здоровых» родительских генов. Даже когда в семье не одно заболевание, отобрать из нескольких естественных эмбрионов тот, у которого сложилась благополучная комбинация родительских мутаций, обычно возможно. Исключения есть, например наследственная тугоухость, когда у обоих родителей мутации в обеих копиях генов. Соответственно, у них самих и у всех их детей есть клинические проявления тугоухости.

Таким образом, риск конкретной болезни снижается примерно до нуля (точность ПГТ в нормальном исполнении близка к 100%), а риск дополнительных болезней повышается только на небольшую величину, связанную с ЭКО.

Неудивительно, что желающим поэкспериментировать с генетической редактурой непросто найти достойное заболевание-мишень, лечение которого оправдало бы сопутствующие риски.

Сложность вторая: с чем работать

Казалось бы, получить эмбрионы не так сложно. Берем здоровых молодых женщин с хорошим овариальным резервом, стимулируем суперовуляцию, оплодотворяем полученные яйцеклетки спермой руководителя проекта и экспериментируем. Все подписали информированное согласие, никто не в претензии.

На самом деле, если женщину честно проинформировать, она согласие скорее всего не даст. Стимуляция — хотя и относительно безопасная процедура, для многих женщин весьма неприятная. А вот забор ооцитов — это хирургическое вмешательство с редкими, но серьезными рисками, и желающих делать это ради науки, думаю, не найдется.

Покупать ооциты, то есть заставлять женщину идти на риск ради денег — этический комитет такое не пропустит. Даже если найдется небрезгливый комитет, как потом публиковаться? «Вы создали женщине риск бесплодия ради своей статьи? Она не нужна нашему журналу».

Лишних ооцитов в природе не бывает. Человеческий женский мейоз — очень неэффективный процесс, ооцитов с нормальным числом хромосом, хорошо переживающих криоконсервацию, пациенткам ЭКО самим не хватает. Даже у доноров ооцитов в 25–30% случаев получаются эмбрионы с неправильным числом хромосом. У пациенток клиник ЭКО — в среднем в 50% случаев. Половина ооцитов даже теоретически не может дать благополучную беременность.

Поэтому не верьте рассказам, что кто-то использовал ненужные яйцеклетки после ЭКО. Это были ворованные или купленные яйцеклетки. В лучшем случае — ооциты, которые женщины отдали, думая, что таким образом кого-то спасут от бесплодия. Ооциты, отданные на исследования,— редчайший случай и всегда подозрительный: было ли давление, была ли консультация, была ли оплата.

Получается замкнутый круг: чтобы редактирование имело смысл, нужно сделать его более безопасным. Чтобы редактирование стало безопасным, нужно экспериментировать больше. Но экспериментировать больше нельзя, поскольку не хватает ооцитов — и мы не можем их взять у женщин ради работы над редактированием, которое пока не имеет смысла.

Сложность третья: как оценить риск на практике

Рассуждая о рисках, чаще всего говорят о «побочках» — внесении нецелевых изменений в случайные места генома. Мало просто внедрить недостающий ген, нужно, чтобы он попал либо точно на свое место, либо хотя бы туда, где его микроокружение не содержит таких регуляторных элементов, которые не дадут ему правильно работать или навредят работе окружающих генов. Сейчас нецелевые изменения оценивают главным образом, анализируя, не пострадала ли кодирующая часть генома. В некодирующей мы пока не знаем, что важно, а что нет, но именно там и сидят в основном регуляторные последовательности. Соответственно и оценивать нецелевые изменения в некодирующей ДНК на практике мы можем очень плохо. Это изменится со временем по мере уточнения «карт межзвездного пространства», накопления знаний о некодирующей части генома. Когда-нибудь.

Сейчас же на практике мы имеем клинические кейсы, когда родился тяжело больной ребенок, но механизма катастрофы мы не знаем. Может, это неспецифическое действие препарата. Может, другой механизм. А может, и просто несчастный случай, совпадение, и генотерапия ни в чем не виновата.Так, например, вышло с пренатальным применением препарата от СМА, спинальной мышечной атрофии. Это история не напрямую про редактирование эмбрионов. Но это подробное исследование ребенка, родившегося после внутриутробной генотерапии.



Рисдиплам — низкомолекулярное лекарство, которое влияет на сплайсинг гена SMN2, увеличивает уровень белка SMN у людей со СМА и снижает проявления болезни. <...> Мать принимала рисдиплам перорально по 5 мг ежедневно с 32 недель пяти дней беременности до самых родов — на сроке 38 недель и шесть дней беременности. Finkel et al., NEJM, 2025w

Цель понятна: чем раньше начать лечение, тем эффективнее. У детей с тяжелой формой болезни часть мотонейронов погибает еще до рождения, их, даже если начать сразу после появления на свет, уже невозможно вылечить до конца.

Родился ребенок с нарушением развития. СМА в тяжелой форме у него вроде на момент публикации статьи не было, ее действительно то ли вылечили, то ли сильно замедлили. Зато есть другие проблемы.

> *Аномалии были замечены в шесть месяцев в виде хаотических движений глазами, слабой фокусировки и правостороннего гемипареза (слабости мышц с одной стороны тела.— «ЗН»). С тех пор она начала самостоятельно сидеть и стоять, но не ползать, ходить вдоль опоры или без нее. <...> Последнее обследование провели, когда пациентке было 18 месяцев. К этому моменту она не освоила некоторые навыки из мелкой моторики, которые, по словам родителей, ей якобы удавались (например, взять подвешенное кольцо или поднести руку ко рту), и навыки восприятия коммуникации (например, ответить на социальное взаимодействие, посмотреть в нужную сторону, указать на части тела), поскольку она не продемонстрировала эти умения во время оценки с помощью теста по шкале Bayley-4.* Finkel et al., NEJM, 2025

Ребенок в 18 месяцев не ходит, не ползает, а главное — не говорит. И это в основной текст не вошло, об этом авторы пишут только в разделе дополнительных материалов. Почему отсутствие речи мне кажется самым важным, потому что остальные симптомы можно списать на недолеченную СМА. Но когнитивное-то развитие при этой болезни страдать не должно. Авторы явно понимали, что с ребенком что-то не так. Пытаясь найти причину нарушения развития, они сделали несколько генетических тестов.

> *Пациентке провели клинический хромосомный тест на микрочипе, затем панель генов на дистрофию. Результаты были отрицательными. В исследовательских целях мы прочитали геном пациентки и обоих родителей с помощью секвенирования третьего поколения. Никаких генетических вариантов, которые могли бы быть клинически значимы, мы не обнаружили.* Finkel et al., NEJM, 2025

Статья вышла уже год назад. Поскольку ее нет в открытом доступе, и мало кто решил прочесть дополнительные материалы, публичная реакция на нее даже в профессиональном сообществе была основана на хвалебных пресс-релизах. Вышла лишь пара критических отзывов, и то довольно вялых. За год никаких новых сведений о том, как развивается этот ребенок, опубликовано не было.

Генотерапия плода не равна генетическому редактированию эмбрионов, хотя к ним есть общие вопросы. Строго говоря, нам интереснее узнать больше о том, как развиваются люди, родившиеся после эксперимента Хэ Цзянькуя. Но и о них публикаций нет. ■

МАСКУЛЬСТВО КРОЛИКА ДЛЯ ЖАРКОВА

Открытие технологии «генетических ножниц» в 2012 году, за которое в 2020-м дали Нобелевскую премию, эксперты оценивали как революцию в генетике. Создание CRISPR-Cas9 назвали одним из важнейших достижений медицины последних лет. Так ли это, мы спросили академика РАН, заведующего лабораторией геномной и белковой инженерии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) Дмитрия Жаркова.



Дмитрий Жарков

записала
Татьяна Небольсина

Революции пока не получилось

Я с самого начала сделаю непопулярное заявление. Я не считаю, что в течение ближайших 10 лет эти технологии дойдут до момента, когда их будут широко использовать в здравоохранении. Более того, я не думаю, что они дойдут до этого при нашей жизни. Что правда, это то, что с 2012 года, когда была показана возможность редактирования генома при помощи технологии CRISPR/Cas9, в генетике произошел своеобразный взрыв, потому что до этого все попытки редактуры были довольно тяжелые: чтобы изменить какой-то кусочек генома, приходилось практически изобретать заново новый белок. Преимущества системы CRISPR в том, что в ней можно задать участок редактирования маленьким кусочком нуклеиновой кислоты. Это РНК, которая либо синтезируется в клетке, либо вы даете уже смесь белка и этой РНК. И вроде бы теоретически это должно давать полную и абсолютную надежность в редактировании нужного кусочка генома.

Практика показала, что все по пословице: гладко было на бумаге, да забыли про овраги. То есть белок Cas9 сам по себе, конечно, замечательный, но он не работает никогда с абсолютной надежностью. И вот практически последние 20 лет ученые борются за то, чтобы снизить побочные действия этого белка: это редактура не в том месте, куда его нацеливали, или не стопроцентная эффективность в том месте, куда его нацеливали. Когда я читаю восторженные пресс-релизы о том, как изобрели и применили новый сверхточный редактор, глядя на все приведенные в научной статье цифры, понимаю, что точность этого редактирования совершенно недостаточна для того, чтобы можно было сказать, что не возникла мутация где-то в другом месте.

Вообще, если мы хотим вставлять эту штуку в человека, то должны обеспечить, чтобы какие-то нежелательные мутации происходили не чаще, чем они возникают в природе. А иначе никто не гарантирует, что у пациента не возникнет рак и нас не обвинят в том, что это именно из-

за нашего вмешательства. И из-за этого, скорее всего, область применения CRISPR/Cas9 будет очень сильно ограничена.

Сейчас у нас есть две истории успеха генетического редактирования.
Первая — это лекарство Casgevy против серповидноклеточной анемии и бета-талассемии, которое было в 2023 году одобрено для применения в США и Великобритании. При обоих этих тяжелых наследственных заболеваниях неправильно сворачивается белок бета-глобин — составная часть гемоглобина, переносящего кислород у нас в крови. Берут кроветворные клетки пациента, редактируют их в культуре и вводят обратно. После модификации у пациента «просыпается» другой ген глобина — гамма-глобин, и начинает производиться так называемый фетальный гемоглобин, который у нас всех работает в первые месяцы после рождения. Этого оказывается достаточно, чтобы облегчить состояние больных. В США цена такой терапии сейчас 2 млн долларов.

И вторая история произошла в прошлом году в США. Был вылечен новорожденный мальчик с мутацией от папы и от мамы в гене карбамоилфосфатсинтетазы 1 — одного из ключевых ферментов метаболизма мочевины. У него она не производилась, накапливался аммоний, обычно дети с такой мутацией не доживают до года. Белок этот работает в печени, и пока нет возможности взять печеночные клетки и размножить или сделать ему новую печень. Для него сделали специальную систему с доставкой РНК в организм, эта технология после эпидемии Covid-19 хорошо отработана. Его два раза укололи, какие-то немногие клетки в печени стали работать, и метаболические проблемы компенсировали.

И вотна этом примере, на втором, очень хорошо можно объяснить, почему это долго, дорого и не для всех. У ребенка диагностировали генетическую неполадку в первые двое суток жизни. Потом, в течение первого месяца, ему провели генетическое тестирование, определили, в каком месте у него мутация. И после этого, за полгода, за совершенно невообразимые деньги, сделали РНК, направленную на конкретный участок гена. Протестировали множество конструкций в культурах клеток человека, которые специально сделали. Протестировали безопасность на обезьянах. Тестировали эффективность на мышах. Авторы исследования думали, что это займет полтора года, но заняло полгода, потому что все было очень хорошо организовано.

И огромное число людей работало для того, чтобы на одну конкретную мутацию произвести одну конкретную РНК. Мне трудно представить, что такую технологию с правильной организацией процесса тестирования эффективности и безопасности можно применять массово. А для единичных случаев наследственных мутаций, системы генетической консультации, генетического тестирования и последующего искусственного оплодотворения в конечном итоге будет гораздо дешевле обходиться.

Реальные перспективы

То есть сейчас можно говорить только о том, что технологии геномного редактирования можно использовать для лечения наследственных заболеваний, и то не для всех. А когда говорят: мы сейчас будем путем генетического редактирования лечить рак или СПИД, то об этом сразу можно забыть. Совершенно нереально все раковые клетки или все клетки, где скрыт вирус иммунодефицита человека в геноме, искоренить на 100%. То есть это фактически такая же проблема, которая стоит при традиционной химиотерапии рака. Можно убить 999 клеток, а одна выживет и вырастет в новую опухоль. И химиотерапия намного дешевле, чем геномное редактирование.

Таким образом есть очень узкая ниша в метаболических наследственных заболеваниях, и при этом они легче профилактируются другим образом. Но если есть желание вылечить пациента геномным редактированием, фактически сейчас единственный способ, как можно это сделать и быть уверенным, что при этом не внесено других мутаций, это взять клетки пациента, отредактировать геном и потом сделать полногеномный анализ последовательности. В России это сейчас стоит около 100 тысяч рублей, может быть чуть меньше, за один геном. Соответственно, мы должны взять клетки, их отредактировать, проверить, что других мутаций ненужных нет, если их нет, то мы можем пересадить их обратно пациенту, а если есть, то платим еще 100 тысяч, секвенируем другой клон, третий... Из-за того что нет стопроцентной точности в работе системы, мы должны весь геном тщательно исследовать на предмет мутаций. Иначе, если из потомков отредактированных клеток у пациента разовьется раковая опухоль, мы никогда не докажем, что это не из-за той мутации, которую мы случайно пропустили.

В прошлом генетики гордились тем, что стоимость чтения генома человека падает быстрее чем экспоненциально. У электронщиков есть закон Мура, согласно которому каждые столько-то лет в два раза снижается стоимость полупроводников. А у генетиков это еще быстрее происходило. Но в последнее время стоимость вышла на плато, и пока принципиально новых способов не появляется. Здесь искусственный интеллект может помочь в обработке данных, но это не самая дорогая часть. Самая дорогая — инструментальная, без которой никак не обойтись.

Сегодня самое горячее направление в фундаментальной науке о геномном редактировании — поиск альтернатив системе CRISPR/Cas9, то есть какие-то

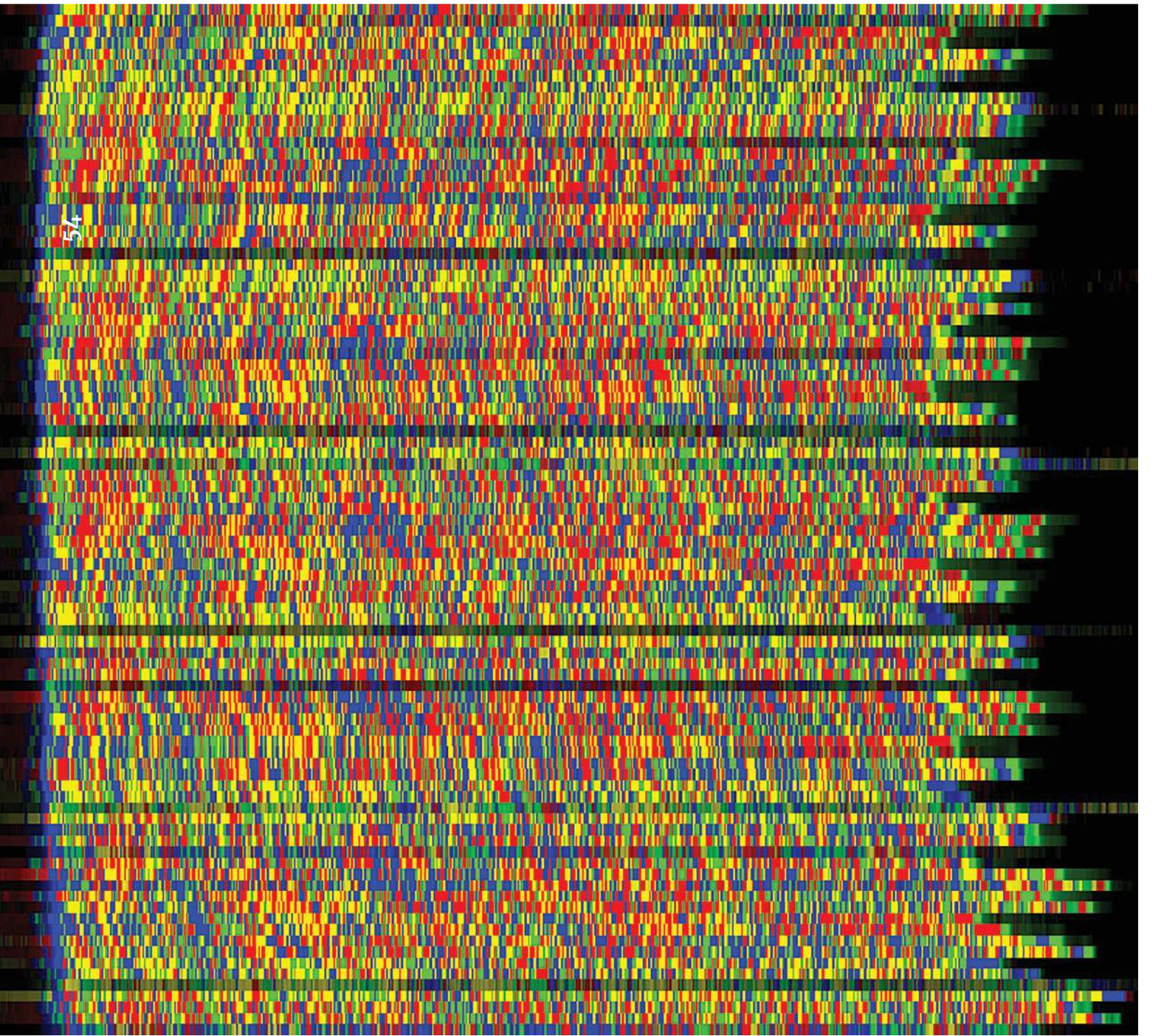
другие белки, какие-то другие системы, которые могут направленные изменения вносить. Но пока люди, которые этим занимаются, находят много чего, испытывают свои находки в культуре клеток, видят, что они работают, но хуже уже используемых систем, и дальше дело не идет.

Так что CRISPR/Cas9 — один из многих инструментов, он удобный, можно его для чего-то использовать, можно совершенствовать, но задача должна быть корректно поставлена. Онкологические заболевания проще и эффективнее лечить другими способами. Если говорить о новых инфекциях, то там тоже проблема по-другому должна решаться: созданием «санитарного щита», по сути системы мониторинга прежде всего. Можно образно сказать, что фундаментальная наука на основе знаний о сопромате и многом другом сделала замечательный фрезерный станок, который умеет обрабатывать любой материал. А что уже на этом станке фрезеровать, решают люди на заводе, где он стоит, исходя из своих нужд и бизнес-плана. Сейчас, на мой взгляд, самые близко лежащие варианты применения системы CRISPR/Cas9 — сельское хозяйство и биотехнологии.

Новые инструменты

Изначально область научных интересов нашей лаборатории геномной и белковой инженерии — механизмы репарации ДНК. Они могут работать в очень многих аспектах жизни клетки: и в противодействии онкологическому перерождению, и в ответ на какие-то абиотические стрессы, и в определении исхода геномного редактирования. И сейчас выясняется — и в воспалении работают, и в противовирусной защите. Мы изучаем механизмы этих процессов.

Результат работы ДНК-секвенатора. После обработки он превратится в длинную последовательность из четырех букв. AmyTaylor / Flickr.com



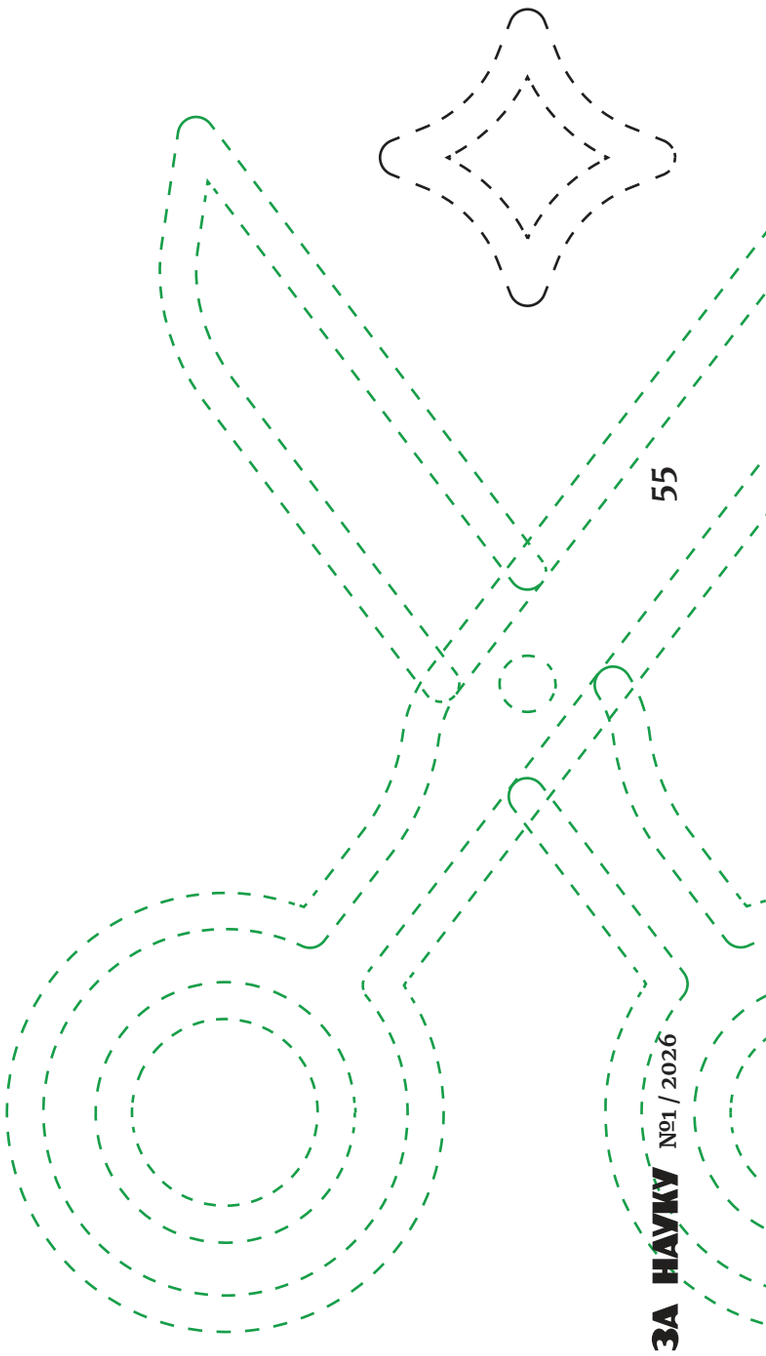
После того как появилась технология геномного редактирования, сразу было понятно, что инструмент геномного редактирования ДНК вносит разрывы. Разрывы — это повреждения ДНК, а дальше включается репарация, которая в конечном итоге или закрепляет мутацию, или делает точечную замену, или еще что-то. У нас есть очень большой опыт в работе с разными ферментами, с разными белками, которые что-то делают с ДНК. И мы этот опыт решили применить.

Мы занимаемся созданием более точных редакторов. При этом используем совершенно разные подходы, то есть это и анализ опубликованных структур этих белков, и попытки использовать какие-то химерные белки, где был бы и Cas9 и какие-то дополнительные модули, которые могли бы что-то делать, допустим вносить такие химические изменения в ДНК, которые сам Cas9 вносить не может, а Cas9 и направляющая РНК были бы только для адресации в нужное место.

То есть мы не ставим самоцелью как-то отредактировать геном, чтобы сделать что-то лучше. Наша задача — сделать хороший инструмент для редактирования генома, а потом его приложить к области своих научных интересов. Мы редактируем клеточные линии, выключаем разные гены репарации ДНК. И смотрим, как это дальше мешает клеткам жить, ищем ответ на вопросы, как клетка защищается от мутации, как человеческий организм защищается от рака и так далее.

Мы еще работаем с системой репарации у растений. В растениях есть тоже некоторые белки, умеющие работать с ДНК, и которых нет у человека или у бактерий. Например, они по механизму репарации могут удалять из ДНК 5-метилцитозин. А 5-метилцитозин — это такое эпигенетическое основание, с помощью него клетка метит гены, которым нужно или не нужно экспрессировать. В целом это про то, как растения реагируют на неблагоприятные условия и защищают при этом свою ДНК. У нас есть интересное сотрудничество с китайскими коллегами из Хэйлунцзянского университета в Харбине. Они вывели гибриды сахарной свеклы, очень устойчивые ко всяким неблагоприятным условиям: заморозкам, засухе, соленой почве. И мы пытаемся разобраться, за счет чего они получаются такие устойчивые, и видим, что репарация ДНК тоже в этом участвует.

Тким образом, у нас в одной руке какая-то фундаментальная задача, а в другой — инструмент, которым мы эту задачу пытаемся решить и по ходу как-то совершенствуем в своих целях. У себя в лаборатории мы испытываем эти наши инструменты на клетках человека в культуре. Соответственно то, что мы можем на клетках установить, мы готовы передавать дальше, тем, кто уже занимается работой с целым организмом: медикам, селекционерам. В науке часто бывает, что самые удобные инструменты создаются не теми людьми, которые специально хотят такие инструменты создать. А вот занимаются чем-то для себя и изобретают что-то, что оказывается полезным для всех. Именно так многие современные технологии, которые используются в медицине, и были созданы, например полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ. Да и саму систему CRISPR/Cas9 не изобретали для редактирования генома, а открыли в поисках механизмов борьбы бактерий с вирусами. ■





CRISPR в селекции

«Этот генетический инструмент обладает огромной силой и затрагивает всех нас. Он не только произвел революцию в фундаментальной науке, но и привел к созданию инновационных сельскохозяйственных культур и станет основой для новаторских методов лечения»,— говорил Клаес Густафссон, председатель Нобелевского комитета по химии, вручая в 2020 году премию Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудне за открытие технологии CRISPR/Cas9. Что с революцией в агроселекции? Рассказывает ***Илья Киров****, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией системной геномики и мобиломики растений МФТИ.*



Илья Киров

записала:
Татьяна
Небольсина

Многие признаки, которые сейчас есть у сельхозкультур, появились в результате селекции, которая шла, например, у пшеницы больше 10 тысяч лет. В наше время это непозволительно долго. Потому что новые сорта должны отвечать идущему изменению окружающей среды, новым потребительским характеристикам и многим другим факторам. Климат меняется. Насекомые, которые раньше жили на юге, перемещаются на север. Перемещение насекомых — это перемещение вирусов. То есть выращивали культуру в средней полосе, пришли насекомые, принесли вирусы, и растения в средней полосе стали заболевать, потому что у них не было устойчивости к этим вирусам. Когда у людей был ковид, ученые быстро сделали вакцину, всех провакцинировали, и это сгладило ущерб. А что будет, если появится у нас вирус, к которому не будет устойчива пшеница? Надо получать новые сорта. С обычной скоростью мы лет 10 будем сидеть без пшеницы вообще.

Когда у Дженнифер Дудны спросили, где будет впервые применена изобретенная ею методика CRISPR/Cas редактирования генома, она сказала: сельское хозяйство. Не медицина. Хотя Дудна биохимик. Сейчас у нее несколько компаний, и одна из них занимается только растениями.

Но к 2025 году с первой публикации про CRISPR/Cas прошло 13 лет. И сказать, что революция в селекции произошла, мы не могли. Почему? Потому что нужны были дополнительные инновации, чтобы CRISPR/Cas действительно стал простым инструментом. Чтобы он сработал, его нужно доставить в клетки в живом растении. Обычно это делается с помощью агробактерий. В них засовывается геноредактор, агробактериями обрабатываются определенные части растения. Но заражаются только отдельные клетки. Получаются мозаики: одни клетки отредактированы, другие нет. Дальше приходится делать регенерацию — буквально выращивать целое растение из кусочка листа, из отдельных клеток. Процесс оказался крайне дорогим. К нему многие культуры вообще не способны. Как, например, подсолнечник — он не может так легко регенерировать. У кукурузы чуть ли не 90% сортов тоже не могут регенерировать так просто. Это оказалось бутылочным горлышком. CRISPR/Cas работал, но использовать его в промышленности было невозможно.

У человечества всегда было желание комбинировать различные признаки или создавать новые в растениях. Чтобы получить новый сорт, нужно было скрещивать лет десять. Например, масличность семян подсолнуха. До работ Василия Степановича Пустовойта, советского селекционера, она была очень низкая. Своей работой он опроверг мнение ряда ученых того времени, считавших, что масличность семян 30–33% – это максимум, физиологический барьер для семян подсолнечника, который невозможно преодолеть. На создание первого сорта с масленичностью 36% у селекционера ушло 13 лет. Затем Пустовойт довел масличность семян до 52–54%. Генотип, который он получил с помощью мутагенеза, разошелся уже по всему миру, и сейчас его можно найти практически в каждом подсолнухе.



Библиотека наследия биоразнообразия

Прорыв в конце 2025 года

Но совершенно недавно появилось несколько прорывных работ — те самые трансформирующие инновации, благодаря которым открылось будущее. Это три направления.

Первое — были обнаружены вирусы, которые могут доставлять CRISPR/Cas белки в растения. Их искали больше 10 лет. Вирусы растений не могут переносить вставки в свой геном больших фрагментов. Вся последовательность CRISPR-системы размером практически с геном вируса растения. И когда в вирус вставляют такой большой чужеродный фрагмент, вирус умирает. Но оказалось, что в природе есть некоторые вирусы, которые способны это перенести.

Steinberger & Voytas, Nature Plants (2025)

Второе — обнаружились другие системы редактирования, альтернативы CRISPR, такие как TnpB и IscB. Их особенность в том, что они в три раза меньше, чем белок Cas9. И это значительно расширило список вирусов, которые можно использовать для доставки. А третье — это появление методов искусственного интеллекта, которые позволяют целенаправленно предсказывать новые белки и точнее их направлять на мишень.

Karvelis et al., Nature (2021)

Но самое важное из этого то, что нашли белки в три раза меньше, чем Cas9. Вирусы, которые способны нести полный редактор CRISPR/Cas9, распространялись по растению, но никогда не заходили в клетки, из которых появляются семена.

У растений есть особые клетки в центре розетки (это так называемая меристема), из которых образуются новые органы, листья, цветочки и так далее. Они суперзащищены. Все понимали одну простую истину, что редактирование можно сделать намного проще, если мы сможем доставить редактор вот в эти самые клетки. Тогда редактирование произойдет во всем растении, все листья, все цветочки, а значит и семена будут с мутацией. Это ключ.

Altae-Tran et al., Science (2021)



Известны вирусы, которые могут заходить в меристему. Но эти вирусы не могли нести огромную CRISPR/Cas9. И тут на сцене появились мини-редакторы. Первые, у кого получилось доставить в меристему этот новый генoредактор, это японцы. Практически одновременно вышла работа все той же Дженнифер Дудны со Стивом Якобсом. Это было в конце 2025 года.

Мы у себя в лаборатории на Физтехе тоже работали с вирусом, который заходит в меристему. И редактирование мы тоже делали. Мы тут же, в конце прошлого года, повторили все, что сделали американцы. Не всю работу, а ключевой результат, скажем так. Три недели у нас ушло на это. Сейчас мы выстроили платформу, которая позволяет делать полный цикл исследований. От настройки редактора до выбора мишени, тестирования и получения даже растений уже исходных.

Редактирование до этого занимало около двух лет. И 90% времени уходило на то, чтобы вырастить растение из одной клетки. И зачастую эту процедуру надо оптимизировать под конкретные сорта.

Сейчас время первых шагов, но уже на модельных объектах понятно, как это должно происходить. У вас есть редактор, который настроен на природный ген. Растения просто растут в горшке. Мы вносим этот редактор в растение. Дальше вирус начинает размножаться, идет в меристему, делает там мутации. И все, что из нее появляется, листья, цветки, семена, несут эти мутации. Эффективность редактирования в пересчете на число растений следующего поколения, несущих желаемую мутацию, доходит до 100%.

Так весь срок сокращается с двух лет до полутора месяцев. Мы говорим о том, что редактирование стало частью жизненного цикла растения. Не как раньше: мы брали кусочек листочка, два года выращивали, регенерировали. Ничего такого нет. Уходит 90% затрат, времени и сил!

У нас теперь цель — чтобы любой студент мог получить растения с мутациями в 10 генах в рамках своего диплома. Раньше это была большая работа, масштаба кандидатских и докторских. Это было очень тяжело. Произошла трансформация всего ландшафта редактирования. Всего. Спираль пошла вверх.

Мы снова вернулись к идее комбинировать признаки, избегая скрещиваний, избегая десятилетий. Как это будет выглядеть уже в ближайшие несколько лет?

В течение 10 лет это захватит значительную часть селекционного процесса. Будут селекционеры нового формата, которые будут совмещать классическую селекцию с генной инженерией. И без этого невозможно будет селекции выжить как таковой. Потому что если вы делаете исходный материал для селекции за 20 лет, а рядом это делают за полгода, вы не можете конкурировать. Это все равно что все летают на самолетах, а вы ездите на телеге и говорите, что сейчас всех обгоните. Не получится.

То есть в ближайшие 10 лет будет разворачиваться интересная конкуренция в области того, кто быстрее всех выстроит систему точного редактирования для главных сельхозобъектов: пшеницы, сои, рапса, кукурузы, конечно же риса. У кого будут такие платформы, тот и будет лидером. И важнейшее здесь направление будет, у того, кто сможет не просто делать мутации, то есть отключать гены, а у того, кто сделает платформу, инструментарий, удобный для селекционера. И у кого будет инструментарий настолько сильный, пластичный, чтобы можно было сделать любые изменения с любым геном. Сейчас мы пока первые шаги делаем в том, чтобы выключать гены. Но будущее за тем, кто будет вносить точные изменения. То есть один нуклеотид заменить на другой, вставить два, точно зная, где. И таким образом мы перейдем к направленной эволюции отдельных генов. Это уже делается сейчас, но это крайне сложно.

В ближайшем будущем выстроятся платформы, которые позволят перейти к следующему шагу, когда мы сможем четко моделировать фенотип будущих культур. Сейчас мы это делать не можем. Объективно предсказать, какой будет фенотип по геному, по ДНК, невозможно. В животноводстве некоторые признаки хорошо предсказываются, например у коров предсказательная способность порядка 90%. То есть вы можете предсказать надои на 90% по ДНК. Это потому что у этих коров несколько десятков быков-осеменителей, про которых известно все, поэтому легко предсказать. У растений это невозможно. Была конференция в США, и там была целая секция о том, можем ли мы предсказывать фенотип растений по генотипу. И заключение было одно, что мы еще не достигли такого уровня, чтобы по ДНК сказать, какой будет фенотип. Потому что растения очень разные. Два сорта друг от друга могут отличаться на 30% по ДНК. А 30% это разница примерно как между нами, людьми, и мышами. А тут два сорта просто. Чтобы предсказывать точно, нужно много растений, отличающихся одним или другим геном.



Когда у нас появляется возможность точно изменять тот или иной ген, то мы сможем делать популяции растений, которые просто будут его нести. По всем тысячам генов, которые есть, будут разные комбинации. Я уверен, это произойдет в ближайшие 10 лет.

Нужно, чтобы синхронно развивались методы. Во-первых, фенотипирование, то есть насколько растения можно скринировать. Вы вырастили сорта с разными мутациями. А как оценить, что признак поменялся? Простые признаки, такие как разная высота растений, легко оценить. А есть сложные признаки, например засухоустойчивость. Нужна система скрининга. Во-вторых, параллельно будет развиваться предсказательная система. И в-третьих, самое главное, идет развитие целого пула технологий по поиску новых белков бактерий, которые способны не просто вносить точечные изменения, а способны перемещать большие куски, переворачивать их. Это крайне важно. Это следующие глобальные шаги. Начали с того, что в одном гене мы делали делецию, выключали его. Потом мы переходим к тому, что в любом гене сможем сделать любые изменения. Дальше мы перейдем к тому, что будем изменять, убирать, переворачивать целые куски ДНК. Это один из главных источников разнообразия. Это не просто точечные изменения, это большие перестройки.

У растений есть 30 тысяч генов. Чтобы изучить, как работает ген — а именно это нам нужно, чтобы понять, с каким признаком он связан,— нам нужно уметь его регулировать. Сейчас это занимает годы. Много ли мы успели изучить, если два года уходит, чтобы один такой тумблер подкрутить, понимаете?

Берем один сорт и подкручиваем один ген, другой, третий. У кого-то пять, у кого-то десять одновременно. Затем расшифровываем, находим, у кого что подкручено, сопоставляем с данными фенотипа и делаем модель этого конкретного сорта. И дальше нам не надо будет всю эту работу снова делать. Мы уже будем знать, что нужно подкрутить у этого сорта, чтобы он стал более засухоустойчивым. Но все эти тумблеры не изолированы. Крутишь один, а меняется в лучшем случае десяток вещей, а может тысяча. Мы подкрутим вот этот, он сделает растение засухоустойчивым, но оно, например, цвести будет раньше. Это очень сложная система. С этим можно будет работать, если мы сможем просто делать небольшие популяции. Чем проще будет технология, а мы сейчас говорим о реальной трансформации редактирования растений, тем больше лабораторий получат доступ, тем больше растений будет вовлечено в эти исследования и тем быстрее мы перейдем к предсказаниям. Это уже даже не селекция будет, это что-то будет иное. Мы перейдем к получению растений с заданными свойствами. При этом это не ГМО: мы не привносим чужеродные гены, мы лишь меняем те, что у него есть.

Ближайшее будущее

На первом этапе будем пытаться внести те изменения, которые уже есть в природе. Берем короткостебельную пшеницу. Вот наш сорт, который всем хороший, но он длинный, он склонен к полеганию. Мы знаем, какой ген короткостебельности. Селекционер что бы сделал? Скрестил с короткостебельным, и 10 лет скрещивал бы, пока не получил бы то, что нужно. Мы не будем этого делать. Мы знаем, как контролируется признак короткостебельности. У нашего сорта, у того сорта, у них есть один и тот же ген, но варианты разные. Мы уже знаем, как выглядит тот ген, который обеспечивает короткостебельность. Мы знаем, что у того гена первая, десятая, пятнадцатая, двадцатая позиция, такие буковки, а у нашего другие. Мы просто их меняем. То есть мы превращаем наш вариант гена в тот вариант, который короткостебельный. Получаем абсолютно то же самое, даже лучше на самом деле, что получил бы селекционер за 10 лет. Мы получаем намного быстрее. Это реально

К середине XX века в сельском хозяйстве использовали огромное количество минеральных удобрений. Но из-за высоких концентраций питательных веществ в почве злаки быстро росли, набирали зеленую массу, а затем полегали. При этом основным продуктом оказывались солома и листья. В 1944 власти Мексики, озабоченные неурожаями в стране, пригласили группу агрономов из США, в которую входил генетик Норман Борлоуг. Для борьбы с полеганием Борлоуг предложил использовать растения с коротким стеблем. Он скрещивал местные сорта с карликовыми сортами из Японии. За 12 лет Борлоуг вывел множество высокоэффективных сортов пшеницы (в том числе с коротким стеблем), устойчивых к полеганию. Уже к 1951–1956 годам Мексика полностью обеспечила себя зерном и начала его экспорт. Страна за 15 лет увеличила производство пшеницы в три раза (на аналогичный прирост Европе потребовалось 150 лет) и из крупнейшего импортера превратилась в экспортера зерна. Разработки Борлоуга были использованы в селекционной работе в Колумбии, Индии, на Филиппинах, в Пакистане. В 1970 году Борлоуг получил Нобелевскую премию мира с формулировкой «За вклад в решение продовольственной проблемы, и особенно за осуществление Зеленой революции.



за полгода, например. Потом потихонечку будем переходить к тем признакам, которых вообще нет в природе.

Еще одно направление — растения-биофабрики. Когда в растениях производятся антитела. Это уже делается. Но мы можем сделать растения более подходящими для этого. Мы сейчас делаем, например, растения табака, в которых отключена значительная часть иммунной системы. Когда мы в них приносим какой-нибудь ген, который нужен, чтобы произвел белок, то они должны это лучше воспринимать. Это мы поймем до конца года.

То же самое с культурными растениями. Недавно была потрясающая работа, в которой сделали томат. При выращивании томатов используют гибридные семена. Их получают, скрещивая два растения. Обычно это ручной труд. Очень дорогой, долгий. А есть роботы, которые позволяют пыльцой опылять. Но у многих сортов томата так устроен цветок, что роботу тяжело это сделать. И сейчас с помощью геномного редактирования ученые сделали более открытой форму цветка, и теперь работу с ним можно роботизировать. То есть выращивание растений становится более технологичным. Таким образом, снизится себестоимость и появится больше доступа к тем сортам, которые считаются суперэлитными — чьи плоды стоят очень дорого, поскольку их сложно выращивать. У человека появится возможность разнообразить свой стол совершенно разным продуктами.

Гонка по вертикали

Сейчас уже началась гонка за разработкой методов редактирования. Думаю, в ближайшие два года будут результаты по всем главным сельхозкультурам. Владельцы, естественно, разбогатеют — потому что они будут управлять селекцией. Все наши крупные поставщики уже занимаются редактированием своих сортов. Именно поэтому у них селекция сейчас будет идти еще быстрее.

Нам надо успеть самим создать эти технологии. У нас огромное количество земель, которые не пашные, на которых надо сеять очень стрессоустойчивые растения. Растение — одно из первых звеньев во всех пищевых цепочках. Все, что мы едим, так или иначе связано с растениями. Все, что мы носим, так или иначе связано с растениями. Поэтому, когда сейчас появилась возможность формирование тех или иных свойств намного быстрее, в 10 раз быстрее, это изменение коснется почти всех сфер жизни человечества.

Когда основные сельхозкультуры адаптируют, очень быстро начнется гонка за поиском мишеней, то есть какие гены подкрутить нужно, в какой комбинации, какие варианты. И если это будет патентабельно, то гонка будет еще быстрее. Например, гербицидоустойчивость. Что делает одна из самых гигантских компаний — Syngenta. Они выводят сорта с определенными модификациями, используют искусственный интеллект, редактируют. В результате, когда вы покупает их сорт, вам сразу говорят, как его выращивать, какой техникой обрабатывать, какими удобрениями подкармливать. Они к этому сорту идеально подходят. Вот гербицид, к которому он устойчив. Посадили, полили один раз, а не десять. Все сорняки умерли. Ваши прекрасные растения стоят. Все дешевле, все хорошо. Сингента богатеет.

Нам нужен будет пул очень сильных ученых, которые будут действительно быстро изучать то, как контролируется, формируется тот или иной признак. По факту это будет тесная связь статистиков, селекционеров и тех, кто редактирует геномы.

Год 2026-й будет в значительной степени переломным: кто первый сделает редактирование на разных сельхозкультурах. У нас в лаборатории тоже есть культуры, с которыми мы сейчас работаем. С одной стороны, мы генерируем новые варианты редакторов следующего поколения. С другой — у нас выстроен своеобразный конвейер по тестированию нового поколения редакторов на модельных, а затем сельскохозяйственных культурах. Благодаря тому, что у нас все технологии собраны в одном месте, мы это очень быстро делаем. ■

Компания Syngenta – образована в Швейцарии в 2000 году. Представительства работают в 90 странах мира, в том числе в России. Основные направления деятельности – производство средств защиты растений, регуляторов роста и семян полевых, овощных и цветочных агрокультур. Выручка в 2014 году – $15,1 млрд, в том числе от продажи семян – $3,2 млрд, средств защиты растений – $11,4 млрд.

Способный ученик

Как языковые модели добрались до математических исследований

текст:
Илья Поевски

Математика долго оставалась одной из областей, где генеративный ИИ буксовал. С хорошо формализованными задачами и проверяемыми ответами модели умели справляться заметно лучше, чем с открытыми исследовательскими вопросами. Но в 2025 году и особенно в начале 2026-го стали появляться кейсы, в которых большие языковые модели (LLM) помогали математикам находить рабочие ходы, гипотезы и промежуточные шаги в реальных исследованиях. Пока ограничения и пределы возможностей очевидны, но потенциальный вектор развития уже вырисовывается. «За науку» разбирается, для каких задач в математике LLM могут принести пользу

Кнут в шоке



Knuth, cs.stanford.edu (2026)

Легендарный Дональд Кнут — «отец алгоритмического анализа», получивший премию Тьюринга еще в 1974 году,— начал свой манускрипт 2026 года фразой, которую трудно было ожидать от автора The Art of Computer Programming («Искусство программирования»): «Шок! Шок!» Кнут несколько недель работал над задачей о направленных гамильтоновых циклах, а потом узнал, что выпущенная менее чем за месяц до этого Claude Opus 4.6 — гибридная языковая модель, которая совмещает генеративную и рассуждающую функции, — уже нашла решение.

Кнут пытался найти способ разбить все ребра графа на три цикла, каждый из которых проходит через все вершины ровно по одному разу.
Он решил один частный случай, а его коллега Филип Стапперс нашел примеры, из-за которых гипотеза стала выглядеть правдоподобной и в более общем виде. Именно Стапперс «запромптил» Claude формулировку задачи, которую использовал Кнут.
Claude пришел к ответу не сразу. Стапперсу приходилось перезапускать диалог, когда Claude останавливался из-за ошибок; при этом некоторые из предыдущих результатов терялись. Исследователю приходилось снова и снова напоминать языковой модели, что она должна тщательно документировать прогресс.

В целом система пробовала разные подходы и формулировки, проверяла простые конструкции, упиралась в ограничения перебора и несколько раз заходила в тупик. В итоге ей все же удалось найти рабочую схему: важная догадка появилась на 30-м этапе исследования, а конкретный ответ — на 31-м. Затем Стапперс проверил программу для всех нечетных значений параметра от 3 до 101 и каждый раз получил верный результат.

Эта история стала одним из самых ярких примеров того, что большие языковые модели могут быть полезны не только в учебных задачах, но и в актуальных математических исследованиях. Сам Кнут подчеркивает, что строгую доказательную часть еще нужно было дописать, но он все равно пересмотрел свое отношение к генеративному искусственному интеллекту. «Это, безусловно, впечатляющая история успеха,— заключает классик компьютерных наук. — Думаю, дух Клода Шеннона, вероятно, гордится тем, что его имя теперь ассоциируется с такими достижениями».

Свет в конце туннеля

Jang & Ryu, arXiv (2025)



В 2025 году математик из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе Эрнест Рю решил проверить, как новая на тот момент модель GPT-5 может работать с реальными исследовательскими задачами. Ранее он уже пробовал одну из предыдущих версий, ChatGPT-3.5, на простых логических задачах и был разочарован: модель была слишком непредсказуемой и часто давала неверные ответы. Продвинутая GPT-5 обещала более стабильные результаты. Для своего эксперимента Рю выбрал вопрос из теории оптимизации: сходятся ли итерации метода Нестерова к конкретной точке-минимуму, или алгоритм так и не останавливается на одном решении. Метод Нестерова известен с 1983 года и широко используется на практике, например в реконструкции медицинских изображений и повышении четкости фотографий, но вопрос сходимости оставался без ответа несколько десятилетий.

По словам Рю, GPT-5 не изобретала новых математических инструментов, а применяла уже существующие методы и находила результаты из смежных областей, до которых Рю мог бы не добраться самостоятельно. Многие из этих ходов оказывались неверными. Некоторые быстро приводили в тупик. Но сама скорость перебора была важна: там, где человек потратил бы дни на проверку одной линии рассуждений, модель могла накидать серию вариантов за часы. Это похоже на блуждание по лабиринту с напарником, который сразу освещает по 20 ответвлений. Большинство из них ведут в никуда, но тупики обнаруживаются за минуты.

Примерно после 12 часов работы появилось рабочее решение. Несколько ключевых шагов, которые в итоге оказались важны, подсказала именно модель, хотя собрать все доказательство целиком она не смогла, отмечает математик.

Диалог как доказательство

Verbeken et al., arXiv (2026)



Истории Кнута и Рю, по сути, монологи ученых о том, как они приспособили языковую модель для конкретных задач. Но помимо этого с распространением генеративного ИИ стал развиваться отдельный жанр: научная статья, в основе которой лежит задокументированный диалог с LLM. Один из примеров — препринт исследователей из Брюссельского свободного университета, вышедший в феврале 2026 года.

Они занимались задачей из линейной алгебры: нужно было доказать гипотезу, сформулированную Андре Раном и Эмили Тэн в 2024 году. Речь шла о специальном семействе матриц с жесткой структурой переходов: каждое состояние системы может либо остаться на месте, либо перейти к следующему по циклу. Вопрос состоял в том, какие комплексные собственные значения возможны для таких матриц, то есть какие типы поведения эта система допускает в принципе.

Работа с ChatGPT-5.2 в режиме Thinking шла по схеме, которую авторы назвали generate, referee, repair: модель предлагает идею, человек ее проверяет, находит слабые места, чинит и снова запускает генерацию. Модель оказалась полезна на том этапе, который труднее всего описать словами: когда еще непонятно, как вообще подступиться к задаче. Исследователи направили ChatGPT в сторону классического тригонометрического метода 1940-х годов, и модель быстро выстроила на его основе общую архитектуру доказательства: как переформулировать задачу, какую стратегию оптимизации применить. Дальше начиналась работа, которую модель делала плохо. Математическое доказательство — это цепочка, где каждый шаг должен строго следовать из предыдущего. Здесь важно не упустить знак, правильно определить, в каком квадранте работает функция, аккуратно пройти через граничные случаи. Ранние версии доказательства, которые предлагал ChatGPT, раз за разом спотыкались именно на этом: арктангенс брался без учета квадранта, в одной из лемм оказалось ложное неравенство, в алгебраических выкладках пропадали промежуточные шаги. Каждую такую ошибку исследователи находили вручную, формулировали как

явное требование и снова запускали модель с уточненным заданием.

Авторы отдельно подчеркивают: это не случайные сбои, которые исчезнут с более мощной моделью, а структурная особенность задачи. Большим языковым моделям по силам придумать правдоподобный ход — это быстро и дешево. Но каждый раз проверять, что решение верно, по-прежнему долгий процесс, который всегда требует участия человека. В примечаниях к статье авторы опубликовали ссылки на сохраненные диалоги с моделью. Процесс можно проследить шаг за шагом: где машина помогала, где ошибалась и как исправляла ошибки. Решение сделать диалог частью научной публикации, пожалуй, не менее интересно, чем математический результат.

Автономная математика

Все эти примеры объединяло одно: во всех трех случаях математики сидели за клавиатурой и направляли процесс. В феврале 2026 года DeepMind представила систему, которая делает шаг дальше.

Aletheia — математический исследовательский агент на базе модели Gemini 3 Deep Think. Его архитектура устроена как замкнутый цикл: генератор строит кандидата на решение, верификатор ищет в нем ошибки, и если находит, то система либо исправляет ответ, либо начинает заново. При необходимости агент обращается к поиску Google, чтобы не галлюцинировать, не выдумывать ссылки и не терять точность на сложном материале. Принципиальная деталь: если задача не решается, Aletheia так и говорит. Для нынешних языковых моделей, которые склонны выдавать правдоподобный ответ в любом случае, это действительно выглядит прорывом.

Разработчики привели примеры нескольких публикаций, подготовленных с помощью Aletheia, они отличаются как сложностью, так и степенью вовлечения людей-математиков. Одна статья по арифметической геометрии — разделу математики, где геометрические объекты изучают методами теории чисел, — была написана системой полностью без участия человека. Aletheia самостоятельно вычислила набор числовых характеристик, описывающих структуру таких объектов. Другая работа стала результатом соавторства машины и людей и касалась независимых многочленов в теории графов. Это инструмент для подсчета того, сколькими способами можно выбрать вершины графа так, чтобы никакие две из них не были соединены ребром.

Наконец, Aletheia в полуавтономном режиме разобрала 700 открытых задач из базы гипотез Эрдёша и нашла решения для четырех из них. Авторы оговаривают, что большинство из них, несмотря на десятилетия без ответа, оказались сравнительно несложными. Одно из решений — задача Erdős-1051 — вышло отдельной статьей.

Параллельно DeepMind опубликовала результаты участия Aletheia в конкурсе FirstProof. В его рамках математики предлагали ИИ-агентам задачи из своих исследований, чтобы проверить, на что способны современные системы. Задачи не были открытыми проблемами в полном смысле — у каждой уже существовало решение, просто нигде не опубликованное. Aletheia решила шесть задач из десяти. По четырем оставшимся модель сообщила, что решений не нашла, что, безусловно, само по себе заслуживает отдельного приза за честность.

Что говорят математики

Андрей Соболевский, директор Высшей школы современной математики МФТИ, профессор РАН, предлагает смотреть на эти инициативы без лишней эйфории. Да, LLM уже способны подбрасывать математикам новые идеи, но пока остаются скорее сильным учеником, чем самостоятельным исследователем: проверять, направлять и отсеивать ошибки все еще должен человек.



Андрей Соболевский

Пока примеры использования LLM в математике эпизодичны, но думаю, мы увидим заметный сдвиг и в том, как занимаемся математикой, и в том, как учим студентов. Это напоминает то, как появление препринт-серверов вроде arXiv.org облегчило доступ к научным статьям и обмену идеями, одновременно увеличив поток научной продукции, зачастую плохого качества. Мне кажется, что сейчас мы тоже на пороге радикального облегчения некоторых важных практик исследовательской работы и обвального увеличения низкокачественного контента.

Уже известны примеры того, как с помощью LLM исследователи получали результаты, которые эксперты воспринимают как идейно новые, основанные на неизвестных ранее ходах мысли. Но важно и другое: каждый раз с системой работает специалист, который сам глубоко в теме, и поэтому может на ранней стадии распознать намечающийся успех и, наоборот, не позволить модели начать галлюцинировать. Иногда, но не всегда, успех LLM основан и на толковой и глубокой декомпозиции задачи на отдельные шаги, которую тоже делает специалист. В общем, LLM способны далеко не только на перебор известных подходов, но пока человек — учитель, а LLM — способная ученица.

Нужно помнить, что правдоподобные, но неверные рассуждения, которые порой выдают такие модели, очень опасны. Думаю, что это и будет негативный

эффект появления LLM как инструмента. Выходом может быть создание с помощью интерактивных логических систем типа Rocq или Lean большого корпуса верифицированных доказательств, на котором можно обучать специализированные языковые модели. Такой корпус должен быть репрезентативным по всем разделам математики.
Но вне этого «острова» верифицированной математики мы будем наблюдать огромный вал текстов, хорошо имитирующих настоящую абстрактную математику, но ложных или бессодержательных (про похожую, но человеческую «научную» псевдопродукцию Вольфганг Паули в свое время говорил: «Not even wrong!»).

Выход из тупика

Все достоинства и все недостатки LLM в математических исследованиях — следствия общих принципов, по которым они работают. Во многих современных системах модель не пытается решить математическую задачу одним заходом. Сначала она разбирает ее на части: выписывает промежуточные утверждения, намечает каркас решения и выделяет подцели. Потом начинается поиск того, на что можно опереться. Для серьезной математики одной «памяти» модели или удачного угадывания мало, поэтому ее все чаще подключают к библиотеке теорем. Модель ищет, какие определения, леммы и уже доказанные результаты можно использовать на этом шаге.

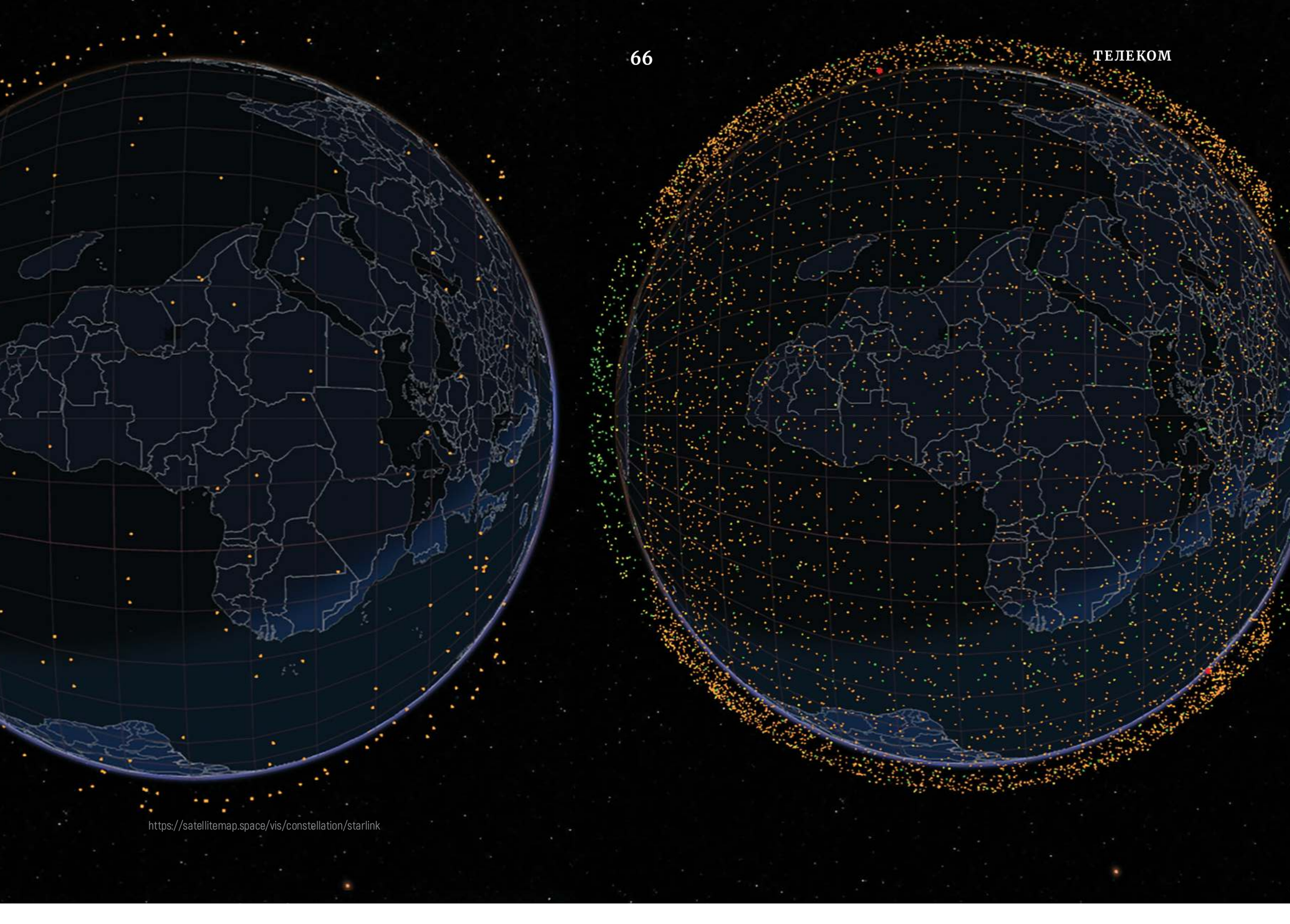
Часто решающий ход состоит не в вычислении, а в том, чтобы добавить в задачу что-то новое. В геометрии это могут быть вспомогательные точки, прямые или окружности: без них не всегда удается связать условие с тем, что нужно доказать. В других задачах работает обратный ход: не доказывать гипотезу, а пытаться быстро найти контрпример.

Чтобы за всем этим стояли не только убедительные слова, модели все чаще подключают к внешним инструментам. Один путь — записать задачу на формальном языке и проверить, что такая версия не исказила исходное утверждение. Другой — проверять доказательство по шагам, сохраняя уже подтвержденные фрагменты и возвращаясь только туда, где возник сбой.

В итоге модель разбивает задачу на части, подтягивает подходящие теоремы, пробует вспомогательные конструкции или ищет контрпример, а затем отдает результат внешней системе проверки. Ее сила не в том, что она не ошибается. Сила в другом: она быстрее находит тупики, раньше отбрасывает неверные ходы и может продолжать удачную линию рассуждения, не начиная все заново.

Пока у больших языковых моделей в математике есть явный предел возможностей. Даже в задачах, где правильный ответ можно проверить автоматически, они часто ошибаются. Это видно по тесту FormalProofBench: там модель должна записать доказательство на языке Lean для задач университетского уровня, и лучший результат пока — всего 33,5%. То есть модель часто пишет текст, который выглядит как доказательство, но не выдерживает строгой проверки. Есть и другая слабость: модели очень чувствительны к мелочам. В 2025 году исследователи показали, что качество падает даже после простых изменений в условии, например если заменить одни числа на другие. Иногда достаточно добавить одну лишнюю фразу, вроде бы связанную с задачей, и точность ответа проседает на десятки процентов.

Главная проблема сейчас — проверка. Модель может написать рассуждение, которое звучит убедительно, но в длинной цепочке легко пропустить ошибку: потерянный случай, неверный переход, несуществующую лемму. Поэтому следующий шаг связывают не столько с более сильными моделями, сколько с формальной математикой, где каждый шаг можно проверить автоматически. Но и это не панацея: перевод живого математического текста в такую форму остается медленной и трудоемкой работой и по-прежнему требует внешних инструментов и участия человека. ■



https://satellitemap.space/vis/constellation/starlink

Сначала Африка

Текст о том, куда на самом деле летит Starship

текст:
Илья Ферапонтов



Даже если вы не следите за фондовыми рынками, то наверняка слышали, что SpaceX готовится стать публичной компанией, причем чуть ли не одной из самых дорогих в истории. Многие из нас понимали космический бизнес Илона Маска как «долгий путь на Марс», эдакую героическую сагу в духе похода аргонавтов за Золотым руном. Давайте разберемся, чем на самом деле занят SpaceX.

С

Спутник «Экспресс-АТ1», принадлежавший госкомпании «Космическая связь» и работавший на геостационарной орбите с 2014 года, вышел из строя 4 марта — у аппарата, по неясной причине, выключилось питание. Более 5 млн жителей 13 регионов Сибири и Дальнего Востока лишились спутникового телевидения.

В точку стояния на геостационарной орбите пришлось перегонять спутник-близнец, «Экспресс-АТ2» — на это ушел месяц. Хотя оба аппарата работали на орбите уже 12 лет, по плану они должны были проработать 15. Замена «Экспрессу-АТ1» будет готова только в 2030 году: контракт на постройку сразу трех аппаратов подписали 6 апреля, общая сумма — 43,9 млрд рублей, больше 14 млрд рублей на аппарат.

За этот же месяц с небольшим, с 4 марта по 8 апреля, на той же планете в атмосфере сгорело 76 спутников связи «Старлинк» (Starlink). И за те же 35 дней на околоземной орбите оказалось 328 новых «Старлинков» (для сравнения: вся российская спутниковая группировка сейчас насчитывает 364 аппарата) — 75–85 тонн металла и электроники. Спутники запускали порциями по 25–29 штук почти ежедневно.

Боссы космических телекоммуникационных компаний 1970–1980-х годов, вероятно, решили бы, что земная цивилизация сошла с ума. Мы к этой картине привыкли — спасибо Илону Маску. В этом безумии есть система. Вопрос только в том, работает ли она и сработает ли за предела-

ми империи Илона Маска. Многие сейчас пытаются устремиться ему вслед. Придут ли они куда-то?

Начало

Начало космической эры обычно принято отмечать 12 апреля, но это и неверно, и несправедливо. С полета Гагарина началась пилотируемая космонавтика — ею очень приятно гордиться, она дает неплохие политические дивиденды, у нее есть солидная строчка в госбюджете, но польза от нее для людей, ходящих по земле, практически незаметна. Та космонавтика, которой мы должны сказать спасибо за связь, навигацию, спутниковые снимки, прогноз погоды и множество других удобных сервисов, началась 4 октября 1957 года, с запуска аппарата ПС-1, больше известного как «Спутник-1».

Спутники справились (почти) с главной проблемой радиосвязи: тем фактом, что Земля круглая. Прежде связь на больших расстояниях была возможна только в диапазоне коротких волн: они отражаются от ионосферы и могут уходить далеко за горизонт. Но состояние ионосферы меняется в зависимости от солнечной активности, и с ней вместе меняются и шансы радистов быть услышанными: в журнале «Радио» не зря печатали прогнозы магнитных бурь.

Передатчики УКВ-диапазона не зависят от Солнца, но работают только в пределах прямой видимости. Поэтому в каждом более или менее крупном городе появились телевышки, а для связи на дальние расстояния возвели радиорелейные линии — длинные цепочки вышек, как во времена оптического телеграфа.

Появление спутников решало эту проблему радикально: если повесить ретранслятор достаточно высоко, он обеспечит связь на всем видимом полушарии. Физики и математики в этом месте могут выйти из комнаты: решение есть, дальше начинаются многочисленные проблемы у инженеров.

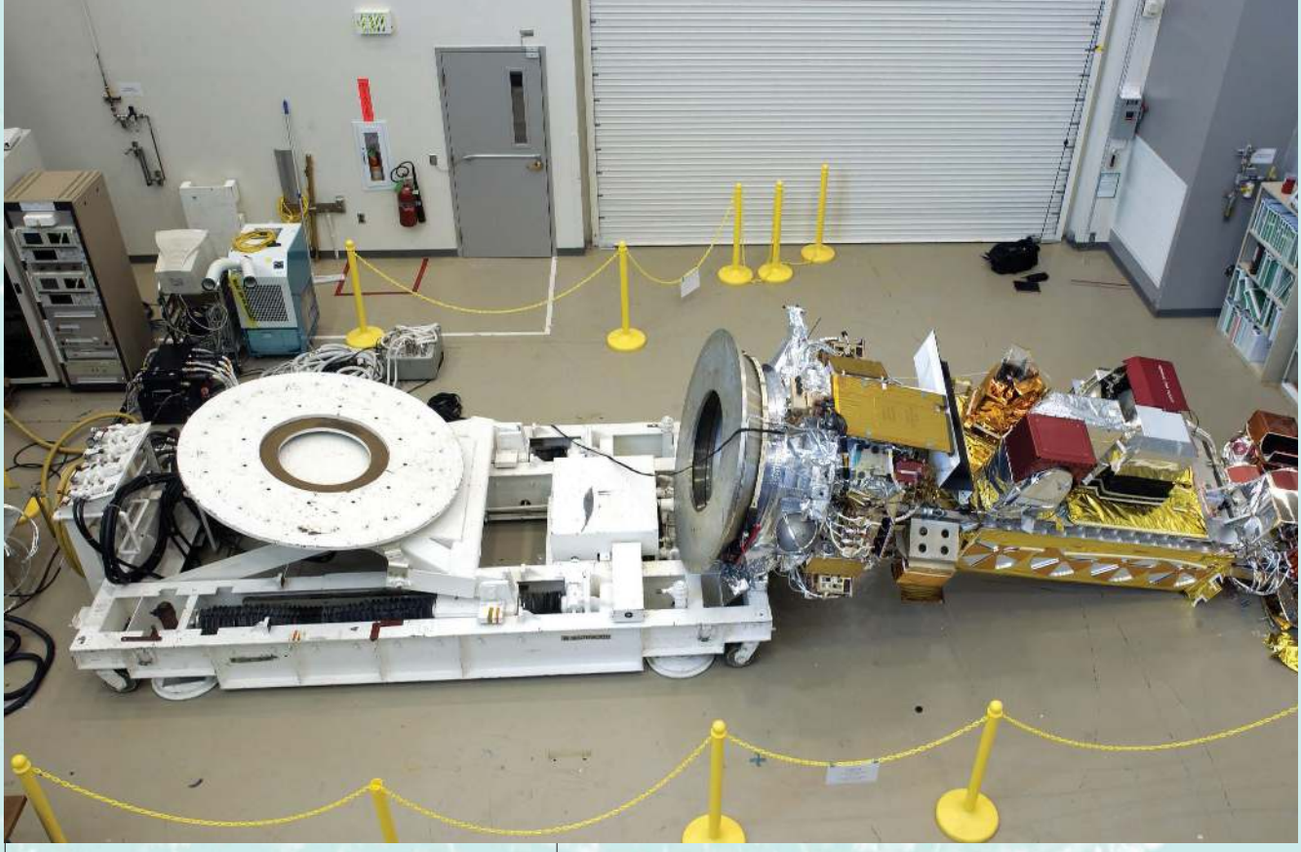
Космос это не столько высоко, сколько быстро — любой объект должен двигаться со скоростью порядка 7–8 км/с, чтобы не упасть на Землю, поэтому спутники, с точки зрения земного наблюдателя, быстро уходят за горизонт и появляются снова — но мы-то хотим, чтобы связь работала непрерывно. Чем выше орбита, тем медленнее спутники. Идеальное решение — вывести спутник на высоту, где его скорость совпадет со скоростью вращения планеты. Беда в том, что эта — геостационарная — орбита находится на высоте около 35,8 тыс. км. Мощность радиосигнала обратно пропорциональна квадрату расстояния, а значит на такой дистанции нам нужен мощный передатчик (а значит много энергии, а значит — очень большие и тяжелые солнечные батареи) и чувствительный приемник на Земле. Вторая проблема — геостационарные спутники могут оставаться стационарными только в плоскости экватора. В высоких широтах аппарат будет висеть очень низко над горизонтом, и связь будет так себе — мешает ландшафт.

Космический телеком — 1

Три десятилетия назад работало это так. Есть крупные (их около 60 на весь мир) телекоммуникационные компании, которые обеспечивают большие регионы планеты телевещанием, телефонией (а позже и интернетом), например всю Западную Европу или Юго-Восточную Азию. Спутники им производят подрядчики, та или иная авиакосмическая компания, например Boeing, Lockheed, Thales Alenia Space или российские ИСС имени Решетнева. Производство спутника занимает два-три года, стоимость вместе с запуском и страховкой — $200–300 млн.

Из них на долю самого пуска приходилось от $85 млн (в случае российского «Протона») до $150 млн (европейская Ariane 5). Запуском спутников занимаются третьи подрядчики, их число еще меньше: либо европейская Arianespace (носитель Ariane 5), либо International Launch System (российская ракета «Протон-М» с разгонным блоком «Бриз»), они вдвоем делили в 2009 году 90% рынка коммерческих пусков. Любители экзотики могли обратиться к японской Mitsubishi Heavy Industries или к проекту «Морской старт» (украинская ракета «Зенит»). За весь 2001 год 59 ракет-носителей вывели на орбиту 93 спутника, и через девять лет, в 2010-м, картинка оставалась примерно такой же: 74 ракеты и 133 спутника.

Для приема сигнала с далеких геостационарных спутников на Земле нужна была непростая инфраструктура. Если для телевизионного сигнала (то есть для односторонней связи) хватало небольших тарелок, то для двусторонней — телефонии и интернета — требовались куда более серьезные устройства.



Так выглядит мгновенное исчезновение $369 млн. Спутник NOAA-N забыли правильно закрепить, и он упал на пол. NASA / Bill Ingalls

Попытка компании «Иридиум» создать общедоступную спутниковую телефонию привели ее к банкротству к 1999 году: желающих покупать телефоны и контракты за тысячи долларов просто не нашлось. Этот проект проиграл сетям стандарта GSM, которые стали широко распространенными раньше, чем развернулся «Иридиум». Проект спасли в итоге американские военные, и сейчас основными клиентами реорганизованной компании остаются военные, моряки, авиадиспетчеры, спасатели.

Итак, космический телеком 20 лет назад:

- сложные, тяжелые и очень дорогие спутники, рассчитанные на десятилетия работы на геостационарной орбите;
- редкие и дорогие запуски;
- сложная и дорогая наземная инфраструктура;
- цикл от заказа аппарата до начала его работы занимает годы;
- производителей и ракет, и спутников очень мало, они тесно связаны с государством, у них высока доля внутренних издержек.

Этот мир никуда не делся, большие телекоммуникационные конторы по-прежнему запускают на дорогущих ракетах тяжелые и мощные геостационарные спутники. Но прямо рядом с ней растет новая космическая экономика, и да, тут настало время сказать: Илон Маск.

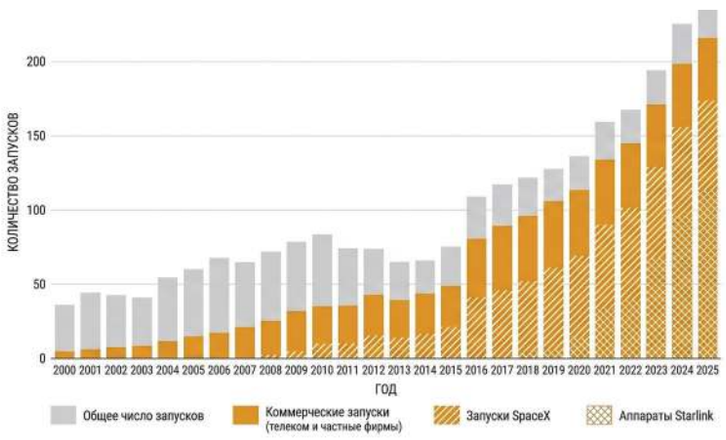
Но сначала надо сказать: Джордж Буш-младший. Это при нем была запущена программа Constellation, которая должна была, в частности, вернуть людей на Луну. В ее рамках решили избавить NASA от рутинных полетов к околоземной орбите и переложить их на частные компании. Частники и раньше строили для NASA корабли и межпланетные аппараты. Но платили им раньше по принципу cost+, то есть подрядчику компенсировали все его расходы, а еще он получал с этого фиксированный процент прибыли. И это избавляло компании «старого космоса» от нужды сокращать издержки.

Новая программа была организована как конкурс, где участники получали фиксированные суммы по мере достижения определенных целей. Сколько они при этом сами потратят на решение задачи — было только их проблемой. Эта программа сделала из SpaceX компанию, которую мы знаем. На момент запуска у них был только маломощный носитель Falcon 1, только-только вышедший из череды аварий и сделанный на деньги DARPA (по сути, венчурного фонда Пентагона).

В конкурсе по программе Commercial Orbital Transportation Services участвовали около 20 компаний, включая аэрокосмических грандов Boeing, Lockheed и Arianespace. Но победили SpaceX (получила $1,6 млрд)

Космические запуски 2000-2025: Эра коммерциализации и доминирование SpaceX

На основе данных реестра космических запусков (GCAT)



и Orbital Sciences ($1,9 млрд). Грузовые корабли Dragon и Cygnus начали летать уже при Обаме (который расширил программу коммерческого космоса и заодно закрыл программу Constellation) и летают до сих пор.

И здесь начинается та самая революция: Маск, убедившись, что парашютная посадка первой ступени носителя нереалистична, начинает разрабатывать технику ее посадки на двигателях. Он мог этого и не делать — контракт с NASA этого не требовал. Orbital Sciences запускала свой корабль на одноразовой ракете «Антарес», это же делают ее правопреемники.

А Маск решил пойти дальше. И преуспел: многоразовые (хотя и частично) ракеты сегодня определенно существуют.

Делай как Мюнхгаузен

Но новая ракета не очень подошла рыночной реальности вокруг, и Маску это стало ясно не позже 2014 года, когда он стал искать новых заказчиков. Мировой объем запусков так и колебался в интервале от 50 до 80, причем только от трети до половины этих пусков были коммерческими. Остальные пуски — в интересах государства (в первую очередь военные, конечно) — были заняты компаниями «старого космоса», имевшими все нужные лицензии и допуски. Примерно в таком же положении в 1980-е оказались советские разработчики ракеты «Энергия». Она могла легко вывести на орбиту аппараты весом 100 тонн, да вот только никто ни корабли, ни спутники такой массы запускать не собирался. После двух пусков (один из них с «Бураном») носитель отправился в отставку.

Многоразовость сама по себе не всегда полезна. Когда в 1970-е годы NASA запускало проект Space Shuttle, оно понимало, что межполетное обслуживание космоплана будет очень дорогим. Расчет был на то, что пусков будет до 60 в год: в этом случае расходы на инфраструктуру и обслуживание размазывались бы на множество пусков, и вывод на орбиту килограмма груза оказался бы вдвое дешевле, чем на ракете Saturn V. Но максимальный темп составил девять стартов в год, и стоимость килограмма у шаттлов оказалась в четыре раза больше, чем у ракет.

В случае Falcon 9 получилось, что:

- потрачены годы и миллионы на разработки, испытания и прототипы, пока конкуренты зарабатывали на «Протонах» и «Арианах»;
- уходят деньги на межполетное обслуживание и дефектовку летавших ступеней: официальных данных нет, но в ноябре 2015 года вице-президент SpaceX Гвинн Шотвелл говорила, что переборка стоит «меньше половины» новой ступени, а в 2022 году появились сообщения, что стоимость межполетного обслуживания удалось снизить до $1 млн, при нынешней стоимости постройки новой ступени около $50 млн;
- есть потери в полезной нагрузке: ступени нужно топливо на возвращение, нужны посадочные ноги, рули и прочее;
- стоят денег посадочные баржи и инфраструктура для всего этого флота;
- никто не отменял аварии и неудачные посадки;
- и, кстати, вторые ступени — по-прежнему одноразовые.

Все это вместе делает конкурентные преимущества SpaceX существенными только при высоких темпах использования, как и с шаттлами в свое время. В 2016 году представители американского ракетного холдинга ULA (производит практически все «старые» носители в США) говорили, что производственные и логистические расходы начинают оправдывать многоразовость только после 10 полетов, а в 2020 году по-

вторили эту мысль. Первая ступень Falcon 9 совершила свой 10-й полет в мае 2021 года, на второй год развертывания «Старлинка», сейчас (в мае 2026 года) рекорд составляет 33 полета для одной ступени.

Барон Мюнхгаузен выбрался из болота, схватив себя за шиворот. Маск (видимо) решил: если нет спроса, который сделает его извоз по-настоящему выгодным, его надо создать самостоятельно. То есть запустить проект, который будет нуждаться в большом и постоянном объеме пусков и при этом генерировать прибыль (ну в будущем). «Старлинк» убивает двух зайцев: во-первых, обеспечивает SpaceX пусками, во-вторых формирует по сути новый рынок в сфере телекоммуникаций, на развитие которого можно привлечь деньги (и их потом заработать).

Ключевым понятием для этого нового рынка стали слова «низкоорбитальная группировка». Вместо одного тяжелого, дорогого спутника, который мог обеспечить связь, сопоставимую со скоростью телефонных модемов, на низкие орбиты выводится группировка небольших и относительно дешевых спутников — так, что в каждой точке земли видны несколько аппаратов. Это сильно сокращает дистанцию и позволяет значительно повысить скорость связи (здесь есть тонкости, но о них позже).

Строго говоря, главным популяризатором этой идеи был не Маск, а бизнесмен Грегори Уайлер, который еще в 2007 году основал компанию O3b. Предполагалось, что его спутниковая группировка на средних высотах (около 8 тыс. км) будет обеспечивать доступом в интернет жителей экваториальных стран (запомните эту деталь). В 2014 году он запускает еще более амбициозный проект OneWeb (первоначальное название — WorldVu), обещая обеспечить глобальный доступ в интернет с помощью 1600 спутников на орбите 1200 км.

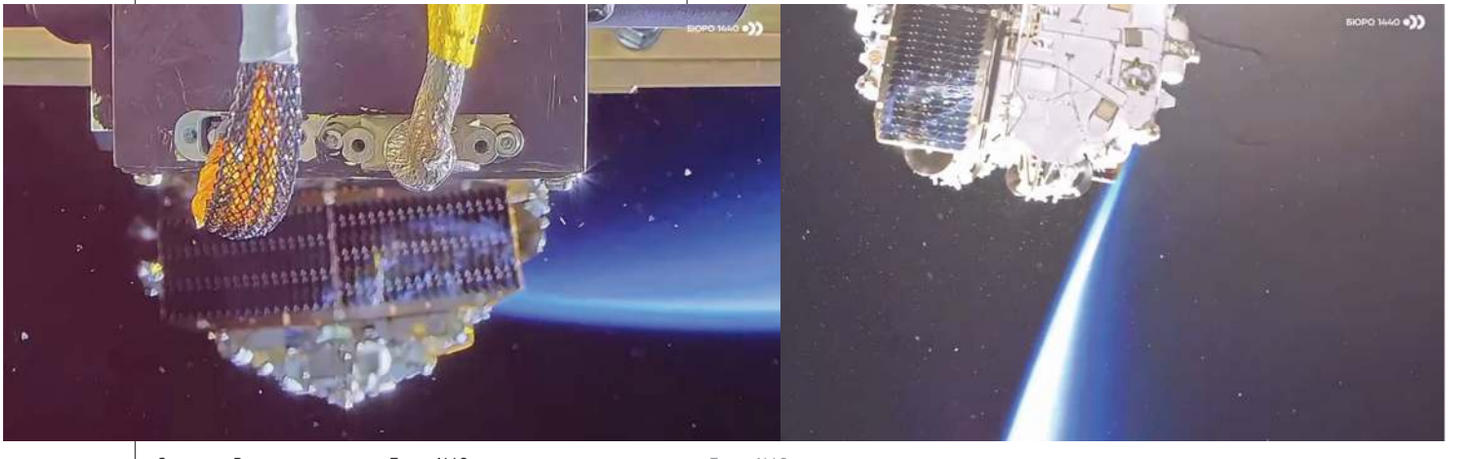
Сходства со «Старлинком» здесь не случайны: Уайлер вел переговоры с Маском, предлагая ему стать извозчиком для OneWeb. Тот, видимо, извозом ограничивать себя не захотел и создал аналог, но с орбитой 650 км и 10 тыс. спутников. Возможно, что Маском руководило и более простое соображение, которое могло возникнуть и без Уайлера: в космической индустрии больше всего денег зарабатывают не извозчики, а те, кого они возят.

«Рынок пусковых услуг во всем мире составляет около $9 млрд, тогда как рынок спутниковых услуг — $109 млрд. Маск понял, что захват даже 10% рынка связи принесет в несколько раз больше прибыли, чем доминирование в запусках», — объяснил Сергей Пехтерев, эксперт в области спутникового интернета, акционер компании «Ка-Интернет», в прошлом — руководитель нескольких российских компаний, работавших в этой сфере.

Космотелеком-2

Итак, новый космический телеком:

- дешевые, легкие, простые и относительно маломощные спутники на низкой орбите (не выше 500–800 км);
- большие группировки — чтобы над любой точкой Земли в любой момент находились как минимум несколько аппаратов;
- сотни пусков в год — по десятку спутников за раз;
- приемники для связи со спутниками достаточно дешевы и компактны, чтобы в пределе сигнал принимался просто на телефон.



Спутник «Рассвет» компании Бюро 1440 после отделения от носителя. Бюро 1440

Ничтожное по сравнению с геостационарной орбитой расстояние позволяет снизить мощность передатчиков, размер и массу аппарата. Небольшие аппараты можно запускать десятками. Большая группировка позволяет обеспечить достаточно мощный сигнал в любой точке Земли в любое время. Для пользователя это означает, что сайты грузятся примерно с той же скоростью, что и по кабелю.

Без инноваций тут тоже не обошлось. Низкоорбитальный спутник пролетает по небу за минуты — наводить на него антенну сложно. Нужны антенны с фазированной антенной решеткой, которая не нуждается в механическом повороте. До недавнего времени такие антенны стоили тысячи и десятки тысяч долларов, и только массовое производство терминалов для «Старлинка» позволило ее снизить.

«Фазированные решетки даже важнее многоразовых ракет. Потому что на многоразовых ракетах вы экономите, но в принципе можете потратить больше и запустить спутники на одноразовых “Союзах”. А вот если терминалы у вас будут не по $300, а по $10 тыс., то это просто убьет [ваш] рынок»,— говорит Пехтерев.

Идея Уайлера сегодня будоражит не только Маска: многие корпорации, включая «Роскосмос», объявили или уже создают собственные низкоорбитальные группировки (причем не только в сфере связи: в сфере ДЗЗ тоже происходит резкий сдвиг привычной парадигмы). Свою группировку разворачивает Джефф Безос, у которого появилась ракета New Glenn с многоразовой первой ступенью — в ней должно быть более 3 тыс. спутников и ее можно считать главным конкурентом «Старлинка». О планах Китая известно, что там уже разворачивают минимум два низкоорбитальных созвездия, и да, идут испытания многоразовых ракет. Спутники для похожей системы начало запускать российское «Бюро 1440».

Оно взлетит?

Дальше начинается мелкий шрифт, многочисленные вопросы к реалистичности этой картины. Например, можно ли рассчитывать, что экономика сойдется у кого-то, кроме Илона Маска? У него полный цикл производства: и ракеты, и спутники, и терминалы (что, понятно, сокращает издержки). Кроме того, нельзя не учитывать большие государственные контракты SpaceX, которые поддерживают финансовую стабильность компании. Второй вопрос: а будет ли в принципе действительно большой спрос на доступ к спутниковому интернету — за пределами зон военных действий и малонаселенных районов? Не будем ли мы свидетелями повторения кейса «Иридиума», который не смог найти достаточно абонентов, чтобы окупить свою спутниковую группировку?

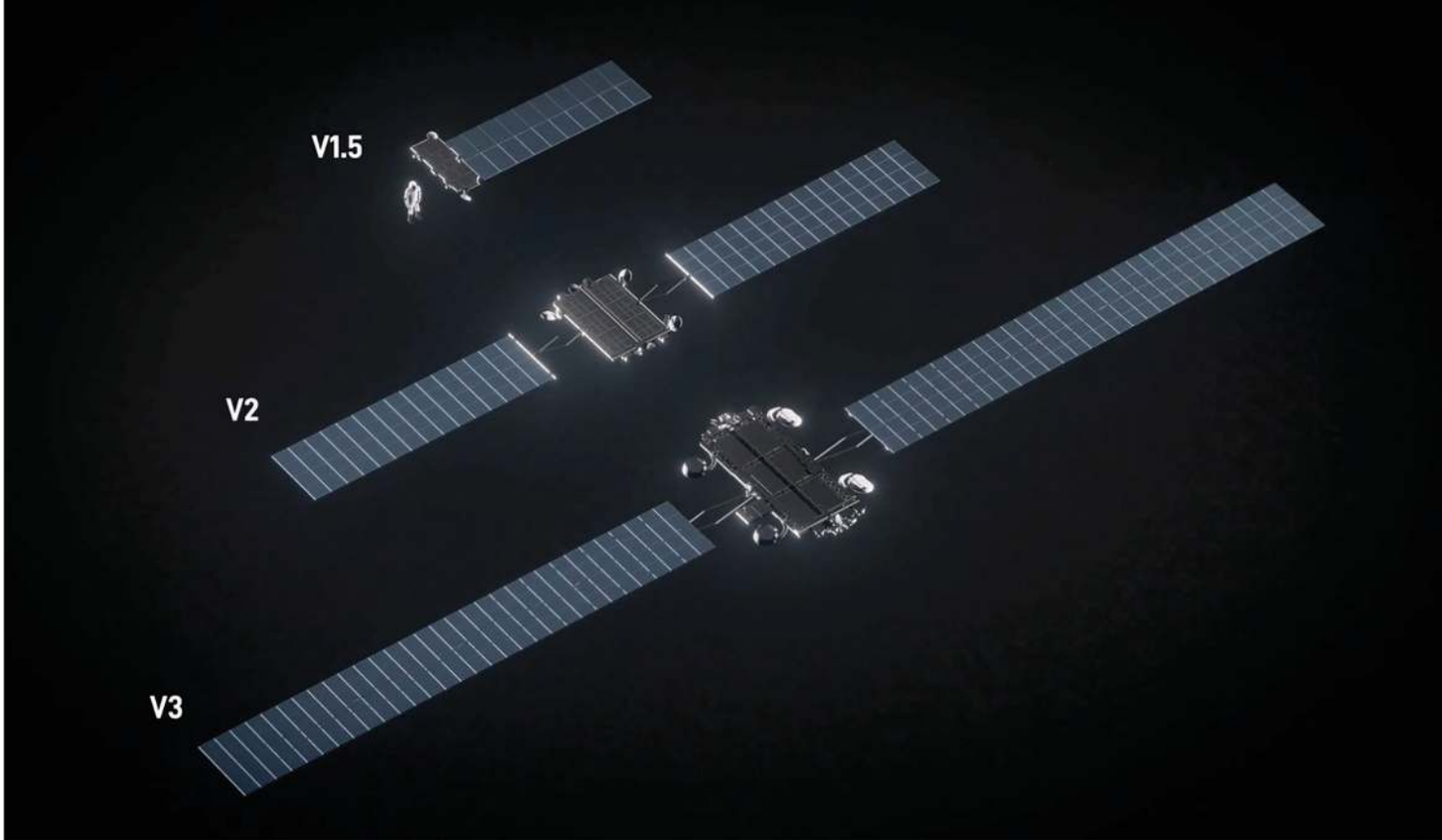
Возможно, у нас не будет шанса увидеть химически чистый пример успеха частного бизнеса на идеях «космонавтики 2.0», из-за того что государства во всех случаях будут пытаться влиять на подобные проекты.

«В условиях обострения геополитической напряженности новые космические проекты, вне зависимости от области их применения: в ДЗЗ, навигации или спутниковой связи — сейчас практически на три четверти финансируются государственными институтами, правительствами и оборонными ведомствами,— отметил Роман Пермяков, руководитель группы ДЗЗ космической компании “Ракурс”.— Считать ли такое субсидирование показателем жизнеспособности “нового космоса” — вопрос. С точки зрения обеспечения национальной безопасности и технологического суверенитета, безусловно, да; с точки зрения коммерческой успешности в работе с бизнесом и гражданским пользователем — скорее нет».

Маск готовится выводить SpaceX (которую обеспечивает заказами «Старлинк») на IPO и рассчитывает выручить рекордные $75 млрд. Сам факт размещения, например, означает, что компании надо будет раскрыть финансовую кухню акционерам, а значит там не будет неприятных сюрпризов.

В будущем, полагает Пехтерев, нас ждет дуополия глобальных игроков: Маска и Безоса, которые разделят между собой рынок спутникового интернета. Его мнение рифмуется с предсказанием группы ученых из США и Германии, которые говорят о мировом господстве космических техноолигархов Джеффа Безоса, Илона Маска, Ричарда Брэнсона и им подобных, которые перехватят у государств контроль за космосом и так смогут навязывать обществу свои решения.

Помимо двух глобальных игроков, считает Пехтерев, будут существовать множество национальных группировок, созданных за госсчет. «Крупные страны, Китай, Россия создадут собственные



Спутники «Старлинк» трех поколений. SpaceX

суверенные группировки для нужд b2g и b2b, чтобы не зависеть от кнопки в руках американского инженера»,— говорит он.

Но пока «Старлинк» наращивает клиентскую базу практически в одиночку. По данным на конец 2025 года, более 6 млн человек в мире подключались к интернету Илона Маска хотя бы раз в месяц, это в два раза больше, чем у, например, «обычных» телекомов Viasat и Hughes. Большинство клиентов по-прежнему в США, Канаде и Австралии, но очень быстрый рост демонстрируют не они, а Бразилия (где число подписчиков выросло за год почти вдвое) и страны Африки. То есть оригинальная идея Уайлера — захватить рынок в экваториальных широтах — себя как будто бы оправдывает.

Причем этот рост настолько стремителен, что он упирается уже в технические возможности самой системы. Например, спрос в ряде мегаполисов Африки (Лагос, Найроби, Лусака) был настолько высоким, что компании пришлось приостанавливать прием подписок с октября 2024 года по июнь 2025-го из-за критической перегрузки сети. Пока что «Старлинк» может работать нормально только в том случае, если пользователей в зоне покрытия радиусом 22 км не больше полутора тысяч.

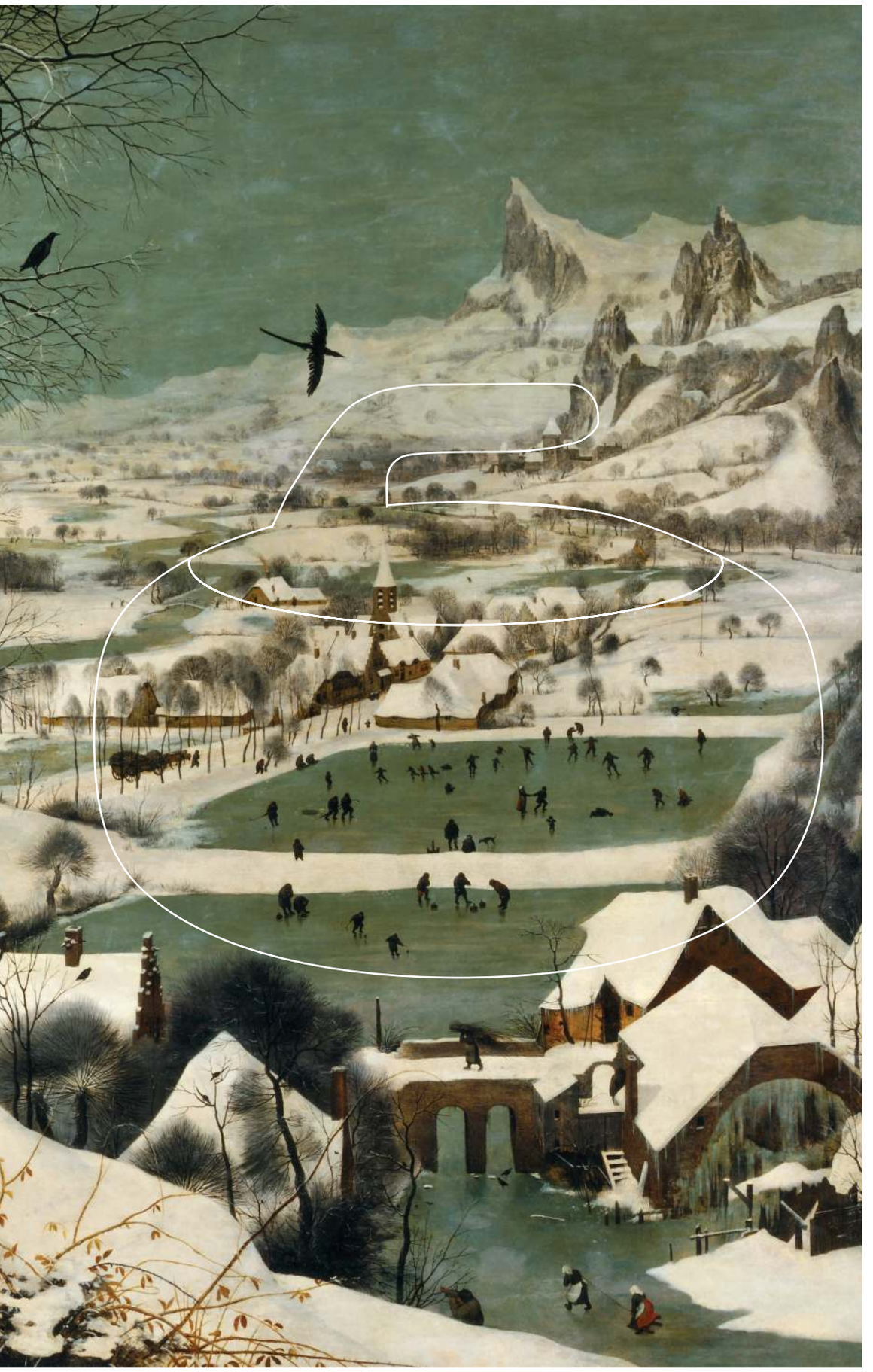
Так что прежде чем переходить к глобальному доминированию, Маску надо справиться с «колонизацией» экваториальных широт, и тут без технологических достижений никак не обойтись. Пехтерев объясняет, что проблему перегрузки должен решить выход в E-диапазон в дополнение к традиционным Ku и Ka, который поддерживают спутники следующего поколения Starlink V3. Они также смогут поддерживать связь не со специальными терминалами, а напрямую с телефонами, хотя скорость соединения будет невелика, до 2 мегабит.

V3 будут весить около 2 тонн, и выводить их на орбиту десятками Falcon 9 будет не под силу. Именно поэтому SpaceX — и это насущнее, чем полет на Марс,— так остро необходимо научить летать Starship. Ведь если этот пирог не съесть, он достанется кому-то еще. И кто знает, вдруг завтра на Марс полетит именно тот, кто победит над Африкой сегодня? ■



Скользкий спорт

Почему самый старый из зимних видов спорта – еще и самый непонятый наукой



Охотники на снегу, 1565. Питер Брейгель Старший

21

февраля 2026 года в итальянской Кортине-д'Ампеццо прошел финал мужского олимпийского турнира по керлингу. В матче играли бронзовые и серебряные призеры прошлых Олимпийских игр сборная Канады и выступающая под флагом Соединенного королевства сборная Шотландии. И если среди канадцев было несколько олимпийских чемпионов, то для Великобритании это был шанс выиграть Олимпиаду впервые с 1924 года. Шотландцы доминировали в мировом керлинге последние годы, выиграли все возможные турниры — кроме Олимпиады. Для скипа команды Брюса Моуэта лично это была еще и возможность отыграться не только за пекинский финал, но и за неудачное завершение турнира смешанных пар уже в Италии, где главные фавориты, британцы, остались в итоге только четвертыми. Финал, по сути, решил один бросок, который Моуэт выполнил в предпоследнем энде.

текст: Александр Дубов

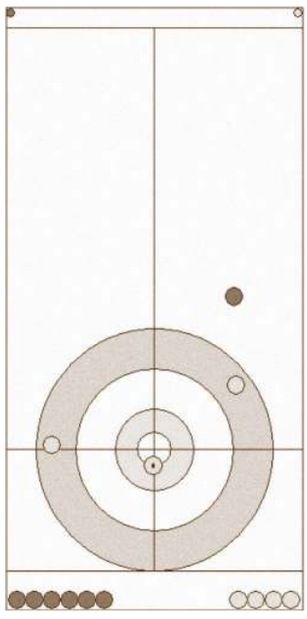
Открытый бросок с понятной целью, траектория для камня свободна, никаких преграждающих защитных камней. Только камень и лед. Но камень в итоге остановился на пару сантиметров в стороне от цели. Почему так получилось? Моуэту не хватило мастерства? Подвели нервы? Или дело в конкретном камне на конкретном льду? Кёрлинг, казалось бы, регламентирован достаточно строго, чтобы не оставлять места случайности при открытых бросках. Это задача буквально — на физику.

Вот только физика говорит, что аналитически предсказать скольжение камня в керлинге пока невозможно. Более того, ученые даже не уверены в том, почему именно камни двигаются после броска по дуге.

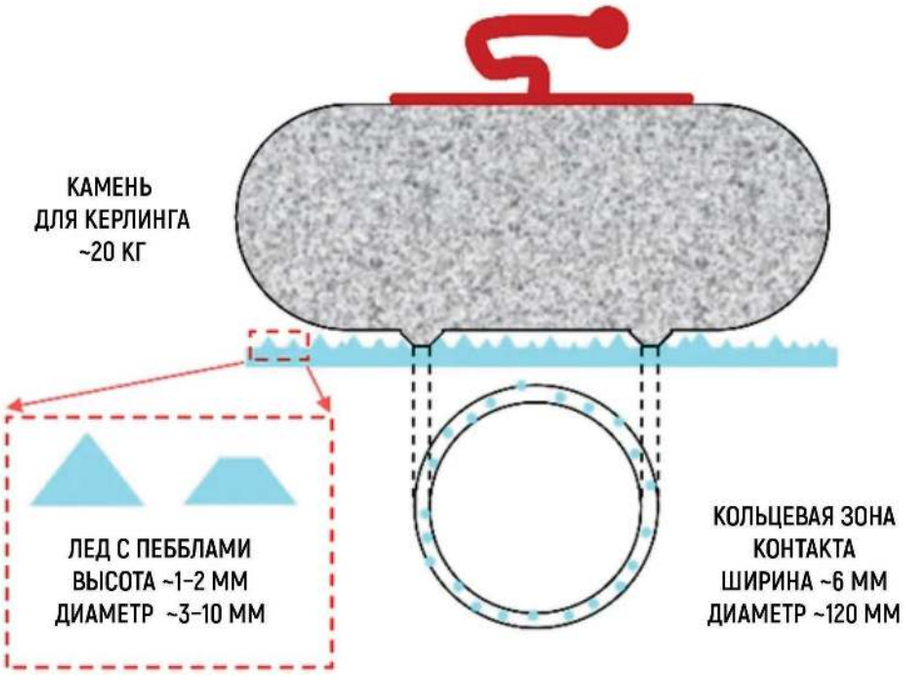
Наука спортивной драмы

Любую игру можно разложить на две составляющие: поиск плана — теоретического или эмпирического идеала — и реализация этого идеального плана на практике. Спортивные драмы к теоретическим выкладкам, конечно, почти никогда не сводятся и лежат в практической плоскости, зато этот опыт можно отрефлексировать и тщательно проанализировать, и вполне вероятно, что научное открытие приведет к революции в спорте.

Поэтому каждый спортсмен и сам немного ученый-экспериментатор. А керлингисты особенно. Каждый бросок — эксперимент. И спортивная практика для скипа и его команды — не только чистые ощущения, но часто и довольно точные измерения: выверенная точка прицеливания, строго измеренная с помощью обязательного секундомера скорость. Конечно, выполняя бросок, керлингист опирается не столько на измерения, сколько на мышечную память и игровой опыт, и подстраивается под условия на конкретной дорожке и свое состояние. Тем не менее мыслит их он в структуре, очень похожей на схему доказательного лабораторного исследования. Пробные броски для оценки параметров льда, поиск оптимальных траекторий, строгая терминология.



Позиция перед броском Моуэта. Камни британцев обозначены темным, камни канадцев – светлым



Адаптировано из: Li et al., Lubricants (2022)

Керлингист может четко сформулировать, чем один лед отличается от другого, как ведет себя при скольжении каждый камень и какой именно бросок он планирует выполнить в данной игровой ситуации. Например, к концу Олимпиады спортсмены хорошо знали, что игровой лед в Кортине д'Ампеццо слишком плоский, и камни часто недоваливают, то есть их траектории закругляются меньше, чем в других залах при тех же вводных.

Так бросок в финале олимпийского турнира становится *experimentum crucis*. Что же произошло в предпоследнем броске предпоследнего энда? Британцы вели в матче в один камень, и в девятом надо было не проиграть больше одного-двух камней. Лучшее решение для Моуэта на этот бросок — поставить фриз немного правее центральной линии, то есть прижать свой камень вплотную к камню соперника с той же стороны, где уже есть защитный камень. Траектория для броска свободна, никаких преград на ней нет.

Если бы все прошло как задумывалось, то британский камень невозможно было бы выбить из дома, оставив в нем только канадские. Все сводилось к расчету траектории и выполнению конкретного броска. Если бы он получился, то матч можно было бы уверенно довести до победы, если нет — то шансы на золотые медали резко падали.

В итоге камень драматично остановился на пару сантиметров раньше, чем надо было, и немного недовалил. Следующим броском капитан канадцев выбил его, сделав счет в девятом энде 3:0, а в десятом канадцы спокойно довели матч до победы.

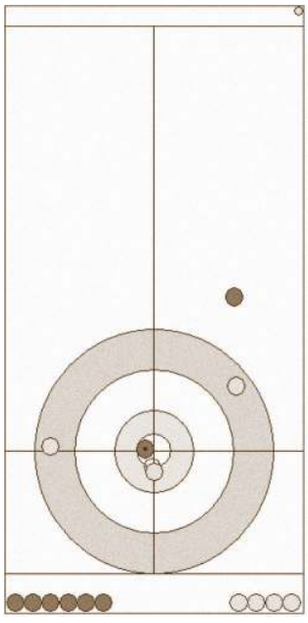
Можно ли объяснить неудачу с точки зрения науки? Могло бы знание физических основ керлинга как-то помочь? Что должен был сделать Брюс, чтобы избежать этой ошибки? Сильнее вращать камень, выбрать другую траекторию или скорость. Или на помощь должны были прийти партнеры и интенсивнее тереть лед? Или необходимо было сделать поправку на изменившийся после предыдущих бросков лед?

Вопросы техники

Теоретики присматриваются к керлингу уже больше века. Обычно отсчет ведут от работы Эртла Харрингтона того же 1924 года, в котором сборная Великобритании выиграла свой олимпийский турнир. Предыдущая волна публикаций началась в 2022-м после Игр в Пекине, новых статей мы наверняка дождемся к концу 2026 года. Сейчас на столе — три возможных механизма смещения вращающегося камня в поперечном направлении, несколько подходов, объясняющих, почему и как работает натирание льда щетками и несколько формальных описаний для кинематики камня. Определенности пока мало.

Вводные такие: общая длина дорожки примерно 45 м, в свободном скольжении по льду камень находится около 28 м, стандартная масса гранитного полированного камня примерно 19 кг (но возможен небольшой разброс, камни немного разные, но должны быть максимально идентичными внутри одного комплекта). Золотой стандарт — гранит с шотландского острова Эйлса-Крейг, именно из такого олимпийские снаряды. Радиус камня 14,5 см, на его нижней поверхности есть выемка, то есть эффективная область контакта полированного гранита со льдом кольцо с внутренним радиусом 6 см и шириной около 6 мм.

Общие наблюдения разной степени тривиальности, которые подлежат исследованию, примерно следующие. Если закрутить камень по часовой стрелке, он будет отклоняться от начального направления вправо, если против — влево. Обязательное условие (тоже эмпирика, пока никакой теории): лед перед началом игры обязательно опрыскивать водой, чтобы по всей его поверхности появились пебблы — небольшие ледяные пупырышки. Именно за счет них камень и двигается не по прямой, а заворачивает. Не будет пеббов — не будет дуги.



Позиция после броска Моуэта. Камни британцев обозначены темным, камни канадцев – светлым

Или будет, но очень-очень длинная, почти прямая. Керлинг придумали не просто на замерзших озерах, а на замерзших озерах после дождя.

Типичное время движения камня до полной остановки — около 30 секунд, а значит он идет со скоростью 2–3 м в секунду при постановочных бросках, и около 4 м в секунду при выбивающих. До полной остановки камень (не считая совсем вычурных бросков) совершает 1-5 полных оборотов. В результате суммарное поперечное смещение относительно начального направления получается от полуметра до полутора метров (суммарная ширина дорожки примерно 4,5 м).

При этом чем медленнее двигается камень, тем больше он отклоняется. То есть основная часть свала — в финальной части траектории, непосредственно перед остановкой. При этом от начальной скорости вращения камня форма траектории зависит удивительно слабо.

После того как керлингист, выполняющий бросок, выпусти камень, его партнеры (а в конце траектории и соперники) могут, не касаясь камня, натирать щетками лед перед льдом. Это дает возможность внести в траекторию небольшие корректировки.

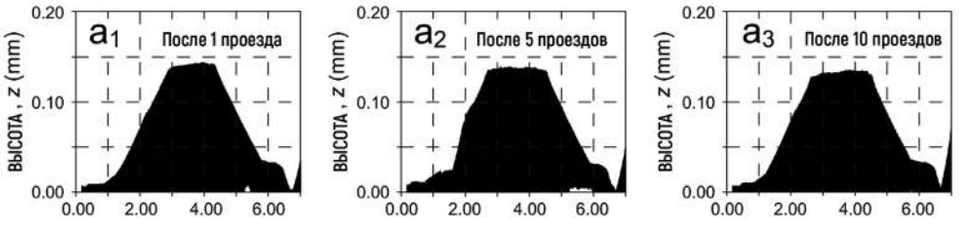
Игровой опыт сводится к тому, что на траекторию камня влияют свойства льда (количество пеббло, температура), поступательная (в большей степени) и вращательная (в меньшей) скорость камня и интенсивность и направление свипинга, то есть натирания льда.

Лед и камень

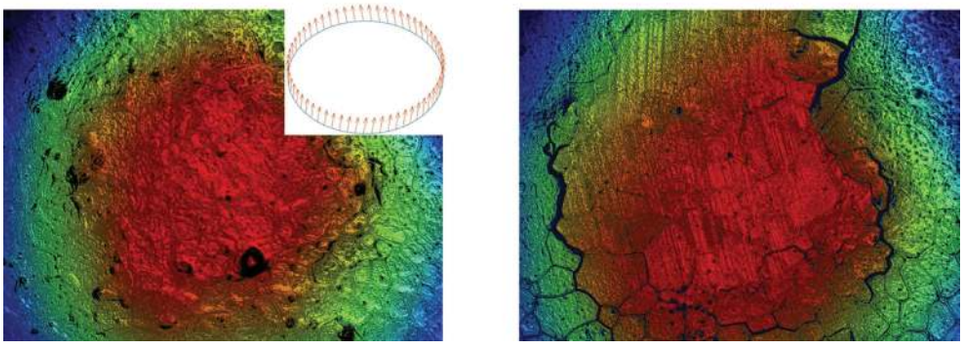
Физика зимней Олимпиады — вообще загадочная вещь. Природа скользкости льда и снега до сих пор провоцирует споры. Конькобежный спорт и лыжи — это подбор мазей, формы полозьев, структуры и геометрии скользящих поверхностей, кроя костюмов и так далее. Знаний и, соответственно, технологий за последние десятилетия стало на порядок больше. Значительная часть из них все еще сугубо эмпирическая, но есть и много вполне серьезных моделей. Керлинг как будто проще с точки зрения технологий, но самый непонятный.



Как вращение вокруг своей оси сказывается на траектории при различных видах трения
Адаптировано из: Honkanen et al., Sci Rep (2018)



Так меняется профиль пеббла после проезда камня
Li et al., Lubricants (2022)



Какменяется поверхность пеббла после медленного проезда камня (0,5 м/с) с медленным вращением (примерно 0,2 оборота в секунду). Слева – профиль поверхности до проезда, справа – после
Honkanen et al., Sci Rep (2018)



Во-первых, почему лед вообще скользкий, физики все еще понимают не до конца. В повседневном разговоре принято вспоминать теорию о приповерхностном плавлении льда из-за трения, из-за чего образуется тонкая пленка воды, которая служит смазкой. Однако сейчас этот механизм рассматривают уже скорее как вспомогательный — потому что для него нужно, чтобы по довольно горячему льду быстро скользили массивные объекты.

Современный консенсус такой: основных факторов, влияющих на скользкость льда, два — поверхностная диффузия и деформация; вклад плавления минимален, если речь про умеренные массы и скорости. Диффузия — активационный эффект аррениусовского типа, который с падением температуры ослабляется. То есть чем холоднее, тем меньше подвижность молекул в поверхностном слое, тем меньше скользит. Со вкладом деформации — и упругой, и пластической — зависимость обратная: чем больше на льду выемок, продавливаний, борозд и порожков, тем хуже он скользит. Эффект деформации тем сильнее, чем теплее лед.

Вместе эти противонаправленные по температуре эффекты говорят нам, что самый скользкий лед — при температуре около −7 градусов Цельсия. В разных видах спорта лед из-за этого разной температуры. Там, где важнее скорость, например в конькобежном спорте или шорт-треке, лед близок к минимуму трения и −7 градусам. В фигурном катании, где важнее контроль движения, лед довольно теплый, около −4 градусов, а, например, в бобслее может достигать и −2, при которых тяжелый боб на огромной скорости протапливает его сам, за счет трения.

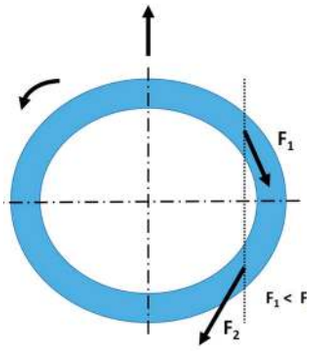
Температура льда для керлинга — от −6 до −4 градусов. Точно понятно, что он не самый скользкий, точно деформируется, точно царапается, при определенных условиях может и подтаивать, но при этом достаточно твердый, чтобы топография поверхности практически не менялась под 20-килограммовым камнем.

Вращение и асимметрия

Очевидная аналогия для вращающегося камня — крученые удары в теннисе или футболе. Их природа изучена давно и подробно. Конечно, и в их аэродинамике есть свои тонкости, например наклболы или планирующие подачи в волейболе, но почему крученый мяч летит по дуге, понятно довольно хорошо. Еще в середине XIX века немецкий физик Генрих Магнус описал, как разница в скоростях обтекающего мяч воздуха с правой и левой сторон приводит (по закону Бернулли) к разнице давлений, и та поворачивает траекторию полета.

Того же ожидаешь и от закрученных на льду камней: похожее вращение, подобные траектории. Но трение скольжения совсем не похоже на вязкое трение летящего мяча. Интуиция подсказывает, что вращение приводит к асимметрии трения. Но из-за чего? Ученые до сих пор не определились.

В качестве возможных вариантов ученые предлагают передне-заднюю асимметрию скольжения и лево-правую. В обоих сценариях важно то, что за очень короткий промежуток времени два разных участка камня проезжают по одному и тому же участку льда, у которого за это время успевают поменяться свойства.



Возможный механизм передне-задней асимметрии. Передний край проезжает по свежему льду, а задний – уже по истертому, поэтому разница в силах трения, направленных по касательной к границам зоны контакта, дает результирующую поперечную силу
Адаптировано из: Honkanen et al., Sci Rep (2018)

Чаще называют механизмы, в которых вращение — следствие асимметрии между левой и правой стороной камня, как и в случае эффекта Магнуса. То есть у камня есть «медленная» и «быстрая» стороны. Однако сравнение с численными моделями однозначного ответа не дает. Основная сложность в том, что, в отличие от вязкого трения в воздухе, трение скольжения по однородной поверхности по закону Амонтона—Кулона не должно приводить к появлению боковой силы. Это принципиальный момент, который заставляет придумывать в этой модели дополнительные элементы, которые будут приводить. Это возможно, но всегда вынуждает прибегать к дополнительным условиям: например, некоторые ученые объясняют смещение камня вбок право-левой асимметрией, но с налипанием отдельных частичек песка или осколков льда.

Все немного легче во втором сценарии, с передне-задней асимметрией, которая к тому же чуть нагляднее с точки зрения геометрической интуиции. Камень, проезжая по определенному участку льда, что-то с ним делает своим передним краем, скажем разогревает, подтапливает, деформирует, царапает шлифует, из-за чего задняя часть камня, проезжая по тому же самому месту, уже трется об него иначе. И даже минимальных отличий может хватить, чтобы возникла асимметрия, а это провоцирует боковую силу. В отличие от право-левой асимметрии, на феноменологическом уровне с боковым смещением при передне-задней асимметрии проблем нет. Вопрос в том, откуда именно эти различия берутся.

Сначала в качестве возможных причин асимметрии ученые называли и деформацию льда, и размазывание по камню воды (талого льда), и разное давление с разных сторон камня, но никаких разумных механизмов, как и количественных подтверждений, у этих гипотез не было. Сейчас большинство ученых сходятся на том, что виноваты в этой асимметрии точно пебблы. Остальные факторы могут вносить свой вклад, но либо не решающий, либо не равномерно распределенный по поверхности, а точечно сконцентрированный именно на бугорках.

И все отличия моделей касаются того, что именно с пеббламипод скользящим камнем происходит. Это могут быть засечки, царапины, микротрещины, подтачивание и подплавление верхушек, мелкие осколки льда.

Все их трещинки

Пебблы, замерзшие на поверхности льда капельки — небольшие пупырышки на плоской поверхности диаметром 2-6 мм и высотой 0,4-2 мм. Важно, что после замерзания капель лед обрабатывают, срезая у пеббловверхушки, выравнивая их по высоте.

Большинство наблюдений скорее не подтверждает образование на льду крупных трещин и микроосколков льда, и численное моделирование эти гипотезы скорее не подтверждают. Эффект от них может иметь место — но не системный и не очень воспроизводимый. Совсем, впрочем, отбрасывать эту модель пока явно рано, потому что определенные свидетельства повреждений льда на микрофотографиях есть.

Что известно наверняка — то, что коэффициент трения после контакта с камнем увеличивается, и связано с изменением формы поверхности пеббловПри соприкосновении с гранитной поверхностью камня ледяные бугорки во-первых, стачиваются, во-вторых, шлифуются, в-третьих, подтаивают. Одновременно с этим на них появляются небольшие царапины и трещины. Насчет того, какой из факторов вносит основной вклад, мнения разные, но судя по всему, именно в этот момент и появляется поперечное смещение камня: передняя часть камня проезжает по более колючим и остроугольным бугоркам, чем задняя. При этом каждый следующий проезд обеспечивает все меньшую разницу между передним и задним краем, и лед, по которому проехал камень, отличается от свежеподготовленного. Та же траектория становится все более и более прямой, и при следующем броске необходимо делать на это поправку.

Осознание важности отдельных пеббловпомогает немного иначе взглянуть и на механизм передачи момента вращения камня. Если трение скольжения рассматривать не как однородно распределенное по поверхности, а как дискретное явление, то вращение камня на отдельных ледяных бугорках становится похоже на вращение на зубцах шестеренок. Такой формализм позволяет объяснить, как именно асимметрия трения приводит к закруглению траектории камня.

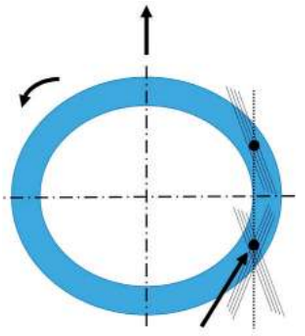
Еще одна группа моделей, связанных с изменением состояния пеббловпредполагает гипотеза направляющих царапин. Ученые заметили, что после проезда передней части камня на пеббловостается сетка из микроцарапин, которые направляют заднюю, работая как микроколеи.

Кроме того, важно не забыть еще об одном эффекте. Лед, по которому проехал камень, будет отличаться от свежеподготовленного. Поэтому при выборе этой же траектории при следующем броске необходимо делать поправку.

Сами ученые отмечают, что рекомендательной силы и практической пользы для спортсменов в этих их исследованиях практически нет. Единственное, что бы мог в альтернативной реальности исправить Брюс Моуэт, опираясь на знания о скольжении камней по льду, это сделать большую поправку на изменяющиеся условия льда. Лед обновляют в середине матча, и наезженные траектории сглаживаются. Но для олимпийского спортсмена это базовые вещи.

Заметая ошибки

Есть, однако, игровой элемент, в который можно было бы внести более эффективные поправки. Этот свипинг, натирание щетками льда



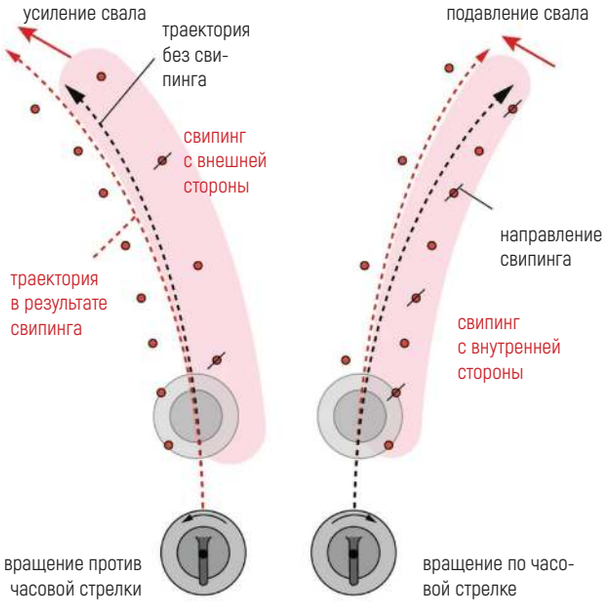
Возможный механизм появления асимметрии из-за направляющих царапин. Задняя часть камня проезжает по микроцарапинам, оставшимся после проезда переднего края, которые работают направляющими колеями Honkanen et al., Sci Rep (2018)

перед скользящим камнем, которое позволяет вносить корректировки в траекторию камня.

Свипинг — самая эмоциональная и зрелищная составляющая керлинга. Крики, остервенелость движений и красные лица спортсменов на крупных планах не дают усомниться в том, что тереть приходится крайне интенсивно. И это точно дает эффект — в этом нет сомнений ни у спортсменов, ни у ученых.

Почему и как работает свипинг? Здесь надо сказать, что исторически механизм менялся, потому что менялись щетки. Пока керлинг оставался игрой выходного дня на ближайшем замерзшем пруду, щетками расчищали траекторию от снега, земли и кусочков льда. Когда керлинг стал серьезным спортом и переехал в зал, требования ко льду и щеткам изменились, но щетки долго оставались с щетиной. Прутья или волоски этой щетины при особенно рьяном натирании льда оставляли на нем мелкие царапины, которые куда эффективнее направляли камень, чем гипотетические засечки после проезда камня со шлифованной поверхностью. Однако с 2016 года такие щетки запрещены регламентом. Многие керлингисты продолжают использовать технику направленного натирания, но как будто по привычке. Такой свипинг проводят непосредственно перед камнем по его траектории. Другой, более распространенный сейчас тип свипинга — со смещением, то есть перед камнем, но либо с правой, либо с левой стороны от него. Считается, что натирание льда с внутренней стороны траектории выпрямляет ее, а с внешней, наоборот, закругляет, как бы отталкивая камень от зоны свипинга.

В механизме действия свипинга ученые тоже пока не разобрались до конца. Гипотезы микроцарапин и шлифовки пеббловз здесь тоже актуальны. Некоторые ученые предполагают даже, что если тереть лед щеткой, это буквально меняет наклон льда, увеличивая влияние силы тяжести и сталкивая камень в небольшое углубление. Это гипотеза, впрочем, — лишь версия. Точно известно, что свипинг повышает температуру льда — в среднем примерно на 0,6 градуса. Эта гипотеза впрочем может влиять и на микротопографию поверхности, и на коэффициент трения.



Влияние свипинга Sonobe et al., Sports Eng (2024)

Самые свежие рекомендации ученых — использовать для контроля асимметричный свипинг, то есть с участием двух спортсменов, один из которых трет с «медленной» стороны камня, а другой — с «быстрой». Если балансировать интенсивность, то можно немного распрямлять или сворачивать траекторию.

Наука вращения

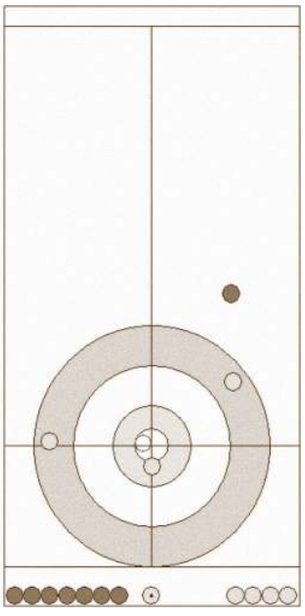
Могла ли физика помочь Брюсу Моуэту? Отчасти да, но точно не лучше, чем он сам и другие спортсмены.

Возможно, изучив микрофотографии пебблов, ученые объяснили бы, почему камень недовалил, почему вообще на льду в этом зале траектории камней прямее обычного и как именно изменились параметры скольжения на выбранном участке льда к девятому энду. Скорее всего, могли бы дать рекомендации свиперам. Но Брюс точно знал все это и сам.

У Моуэта еще будет его шанс на медаль. Спортивная карьера в керлинге долгая — в конце концов самый известный и титулованный керлингист современности Никлас Эдин выиграл Олимпийские игры только с третьей попытки, до этого у него было одно третье и одно второе место.

После Олимпиады в Италии точно пойдет новая волна научных исследований скользящих по льду камней. Вполне возможно, они в итоге приведут к появлению новых подходов к технике бросков, или подготовке льда, или, возможно, свипинга. Прогресс в понимании явно есть. Но совсем, впрочем, не факт, что теоретическое понимание керлинга сделает игру лучше. А когда и если физики наконец разберутся, почему и как камни смещаются на льду после дождя, возможно, станет и не так интересно играть.

С другой стороны, если научные данные объединить со спортивной интуицией, это может привести к появлению новых решений. Спортивное мастерство, конечно, ключевой фактор, но если совместить его с глубоким пониманием теории, возможно, станет больше таких волшебных бросков, как уникальный спиннер с аномально закрученной траекторией, который тот же Эдин исполнил в 2023 году. ■



Позиция в конце девятого энда. Камни британцев обозначены тёмным, камни канадцев — светлым

Вычислимое, невычислимое и начала квантовой кибернетики

Разбираем статью Ричарда Фейнмана о моделировании физики на компьютерах



Feynman, Int J Theor Phys (1982)

текст:
Николай Мартыненко

Сорок пять лет назад, в мае 1981 года в Массачусетском технологическом институте (МТИ) на конференции «Физика вычислений» собрались 60 человек, которые «верили, что физика и вычисления взаимно зависимы на фундаментальном уровне».
Одним — и, пожалуй, наиболее известным — из этих 60 был физик-теоретик Ричард Фейнман. Расшифровка его выступления под названием «Симуляция физики на компьютерах» (Simulating Physics with Computers) позже была опубликована в International Journal of Theoretical Physics и на сегодняшний день процитирована в рецензируемых изданиях свыше 2 тысяч раз, причем более 80% цитат относятся к последнему десятилетию. Попытаемся разобраться, что тогда хотел сказать Фейнман и почему современные исследователи все чаще обращаются к этой работе.

Некоторые классические работы настолько мифологизированы в своей области, что цитируют их чуть ли не на автомате, а ученые, слыша о них, просто понимающе кивают. В этой рубрике мы перечитываем великие научные статьи. Что было в сложившемся мифе изначально, а что привнесено многократными упоминаниями и пересказами? О чем именно писал автор, какие озарения привели к появлению работы и какое влияние она оказала на дальнейшее развитие области — все это разбираем в тексте, а комментарии ученого из соответствующей области помогают взглянуть на статью с точки зрения сегодняшней науки. Работу Ричарда Фейнмана «Симуляция физики на компьютерах», которая, по мнению многих, запустила исследования квантовых компьютеров, помогает разбирать старший научный сотрудник лаборатории искусственных квантовых систем МФТИ Глеб Федоров.



Глеб Федоров

Этот текст — транскрипция устного доклада Ричарда Фейнмана на конференции «Физика вычислений», который он делал, когда ему было почти 63 года. По собственному опыту могу сказать, что доклад на конференции может быть не таким строгим, какой могла бы быть печатная продуманная работа. Поэтому материал имеет местами поэтический, а местами пророческий характер, и относиться к нему надо с осторожностью, но и с почтением.

Лекции Фейнмана, как и «весь его интерес в этой области», по собственному признанию ученого, были вдохновлены дискуссиями с одним из организаторов конференции, специалистом по компьютерным наукам Эдвардом Фредкином. На момент конференции Фредкин и Фейнман — давние знакомые: они впервые встретились еще в 1961-м, а в середине 1970-х целый год обменивались опытом в Калтехе, где Фредкин проводил творческий отпуск, оставив прежнюю руководящую должность в МТИ.

Фредкин был приверженцем радикальной концепции «цифровой физики» и считал, что физическая реальность может быть во всей полноте описана компьютерной программой. О разговорах между Фредкиным и Фейнманом на эту тему сегодня известно лишь в общих чертах: Фейнман, безусловно, ценил широту мышления своего коллеги и видел в беседах с ним большой интерес, но сам занимал скорее скептическую позицию по отношению к компьютерным вычислениям.

В 1980 году Фредкин решил провести конференцию, которая объединила бы инноваторов из физики и науки о вычислениях в общей дискуссии, и сразу же пригласил Фейнмана, своего давнего собеседника, выступить с лекцией о связи этих двух областей. Последний поначалу отказался, заявив, что «физика — это про вероятность и случайность, тогда как целью науки о компьютерных вычислениях в течение последних 50 лет было прямо противоположное — строить надежные и предсказуемые машины». Фредкин не стал настаивать и предложил Фейнману самостоятельно выбрать тему, лишь бы тот приехал — здесь была одновременно и дружеская уступка, и стратегический ход организатора: имя Фейнмана должно было привлечь на конференцию других крупных специалистов.

Но позже скепсис Фейнмана сменился на живой интерес к теме. Ученый передумал и посвятил свою речь именно той теме, которую изначально предложил ему Фредкин.

Что за компьютеры, какая физика и при чем здесь симуляции

Проблема, которая увлекла и убедила Фейнмана все-таки сделать доклад, в самой общей формулировке звучит примерно так: можно ли на компьютере с дискретной логикой точно смоделировать реальные физические процессы? И как любой настоящий ученый, он первым делом договаривается о терминах. В заголовке у Фейнмана три понятия: физика, компьютер и симуляция.

Говоря о физике, Фейнман подчеркивает, что характер физических законов в современной картине мира принципиально квантовый, и сразу дает понять, что главный вопрос, который его интересует, связан именно с моделированием квантовых процессов. Второй важный аспект — неполнота наших знаний о физике: если бы все физические законы были в точности известны, то никакой фундаментальной значимости за симуляциями не стояло бы. Ученый весьма оптимистичен: он допускает, что роль симуляций как раз в том, чтобы извлекать (или хотя бы обоснованно надеяться извлечь) из них новое знание о физической реальности, воспринимая симуляцию как контролируемую копию реального эксперимента.

Что касается компьютеров, то к началу 1980-х теория компьютерных вычислений



Участники той самой конференции в МТИ в 1981 году. Ричард Фейнман восьмой справа в верхнем ряду. MIT Endicott House

уже достигла того уровня абстракции, который позволял думать о компьютере вообще: об универсальном компьютере, не конкретизируя его конструкции. К этому универсальному компьютеру Фейнман имеет лишь одно требование — исключить нелокальные связи, то есть оставить взаимодействия только между соседними частями компьютера. Вычислительная машина в представлении Фейнмана должна быть устроена наподобие того, как работают клеточные автоматы, весьма популярные в те годы (во многом благодаря игре «Жизнь» Джона Конвея, придуманной десятилетием ранее), и здесь явно прослеживается влияние Фредкина: такой взгляд очень хорошо вписывается в представления последнего об устройстве мира.

Наконец, автор выделяет класс симуляций, о котором пойдет речь. Термин сам по себе имеет широкое значение, но далеко не все его смыслы увлекают Фейнмана — ученый хочет сфокусироваться только на тех симуляциях, в которых «компьютер будет вести себя в точности так же, как и природа», оставляя за кадром прочие, приближенные симуляции — такие как, например, численные алгоритмы решения дифференциальных уравнений.

Поэтому более аккуратная формулировка центрального вопроса доклада будет такой: можно ли соорудить универсальный компьютер с локальными связями, который в точности воспроизводил бы своим поведением реальные (а значит, квантовые) физические процессы и таким образом позволял бы — хотя бы потенциально — изучать природу этих процессов, а не просто любоваться симуляцией?

Чтобы ответить на этот вопрос, Фейнман обращается к трем ключевым понятиям, лежащим в основе современной физической картины мира: пространству, времени и вероятности (раз картина мира квантово-физическая, значит, вероятностная). Универсальная симуляция должна отражать все три эти неотъемлемые стороны физической реальности при ограниченных ресурсах, и из этого соображения можно вывести требования к универсальному компьютеру: сказать, каким он должен быть, а каким быть не может. Фейнман выводит эти требования и сравнивает «обычные» симуляторы на основе классических вычислений с гипотетическими компьютерами принципиально другого, квантового строения, после чего приходит к своему ключевому выводу о том, каким должен быть универсальный симулятор квантовой физической реальности.

Симуляция пространства-времени

Начинает Фейнман с концепции дискретного времени: если уж искать универсальный компьютер на основе логических операций, без дискретности никак не обойтись. Здесь

докладчика совсем не удовлетворяет привычный взгляд на моделирование времени, когда компьютер переходит из состояния в состояние, это, выражаясь словами Фейнмана, всего лишь имитация, а не симуляция. Компьютер при таком положении дел лишь «пользуется» внешним по отношению к себе, природным временем, внедряя его в симуляцию, а не симулирует время сам.

Разумеется, нельзя разрешать в симуляции пользоваться тем, что хочется моделировать, иначе рецепт сводится к тому, чтобы ставить натурные опыты и брать саму физическую систему в качестве ее же симуляции. Так что для по-настоящему универсального симулятора природы нужен принципиально иной взгляд на время.

Фейнман предлагает заимствовать известную концепцию из теории относительности — смотреть на мир как на четырехмерное пространство-время, на набор дискретных точек-событий из четырех компонент: одной временной и трех пространственных, и на основе этого построить правила для искомого компьютера, чтобы тот уже не оперировал во времени в привычном смысле.

С одной стороны, немедленно признается ученый, это просто переизобретение давно известных клеточных автоматов. Привычные классические соображения о локальности и причинности взаимодействий позволяют, двигаясь пошагово вдоль временного направления из прошлого в будущее, слой за слоем рассчитать состояния ячеек на такой сетке: состояние текущей ячейки должно быть функцией от состояний ее пространственных соседей, причем только из прошлого.

Но с другой стороны, если уж отказываться от классической непрерывности, то зачем продолжать верить в классические локальность и причинность? Правила (они же функции), по которым связаны состояния ячеек на такой сетке, вполне могут оказаться более сложными, если того требует устройство природы: быть может, на состояния текущей ячейки в действительности влияют состояния, более поздние по времени. И универсальный компьютер должен уметь решать уравнения с такими нетривиальными связями-функциями.

Это и задает первое природное ограничение на универсальный компьютер: он заведомо не может существовать (даже в дискретном пространстве-времени), если продиктованные природой функциональные связи между ячейками дискретного пространства-времени математически неразрешимы. Но здесь, отмечает Фейнман, классические представления о физике (кроме непрерывности) скорее внушают оптимизм: локальность и причинность делают уравнения как раз простыми и разрешимыми.

Симуляция вероятностей

Вслед за пространством и временем, которые, судя по всему, не накладывают очевидных ограничений на устройство универсального компьютера, Фейнман обращается к симуляции вероятностных явлений.

Квантовый на фундаментальном уровне мир следует вероятностным, а не детерминированным законам (по крайней мере, так кажется на основе опытов — а лучшей информации о физической реальности взять неоткуда). Значит, универсальный компьютер должен уметь как-то описывать вероятностные явления, не нарушая оговоренных правил логической структуры.

Фейнман предлагает начать с первого, что приходит в голову: заставить компьютер вычислять непосредственно вероятности, которые определяют природный процесс. Но на этом пути возникают сразу две проблемы.

Меньшая из них — дискретизация вероятности, которая, вообще-то, может принимать любые значения от нуля до единицы (и это не имеет прямого отношения к вопросу о непрерывности собственно физических величин). Цифровое устройство с Б битами не сможет иметь дело с вероятностями меньшими, чем 2–Б, — событиям с вероятностями ниже этой автоматически придется приписывать нулевые вероятности, несколько уклоняясь от нашей договоренности описывать природу в точности. Но на практике это допустимо, поскольку в любом мыслимом эксперименте едва ли произойдут события с такими крошечными вероятностями, на описание которых нам не хватило бы нескольких тысяч битов, с точки зрения здравого смысла такое приближение оправдано.

Но есть и другое, более существенное ограничение. В реальности существуют целые ансамбли физических частиц, которые не просто заполняют четырехмерное пространство-время (пусть даже дискретизированное), но и взаимодействуют друг с другом — и почти всегда взаимодействия и есть то, что требуется изучать. Получается, что в каждый момент времени все пространственные положения частиц взаимозависимы, и искомая вероятность — функция от полной конфигурации системы, в которой заданы положения всех частиц и момент времени.

Тогда полное описание системы требует вычислить вероятности каждой конфигурации, иначе компьютер не будет описывать все возможности, допустимые природой. Масштаб проблемы Фейнман иллюстрирует на простейшем примере системы из Ч частиц, расположенных в пространстве из П ячеек. Тогда в каждый дискретный момент времени нужно вычислить ПЧ чисел — по П возможных положений на

каждую частицу. Допустим, что изучаемая система на крупном масштабе однородна (а это вполне естественный частный случай), тогда число частиц в ней пропорционально ее объему. Теперь если увеличить объем системы в $N > 1$ раз, то потребуется вычислить, по сравнению с прежним случаем, в $(N \times П)^{N \times Ч} / П^{Ч} = N^{N} \times N^{Ч} \times П^{N}$ раз больше чисел. Не нужно быть продвинутым программистом, чтобы смутиться от множителя N^{N}, который здесь возникает.

При такой постановке задачи универсальный компьютер где-то в своей памяти должен сохранить все эти числа, описывающие вероятности всевозможных конфигураций. Сам он при этом, как и вся остальная природа, сделан из дискретных кусочков с ограниченным ресурсом памяти — получается, размер компьютера будет раздуваться существенно нелинейно с размером физической системы.

Это, конечно, грубо нарушает фейнмановское «нулевое правило» о линейном масштабировании и практически ставит крест на нашей наивной попытке вычислять вероятности всех конфигураций.

> Тезис о невычислимости реальных систем, как вероятностных классических, так и квантовых, сегодня нисколько не утратил своей силы, в том смысле что математически строго с удвоением их размера (числа составляющих частиц) для точного расчета необходимо возводить как минимум в квадрат объем необходимой памяти классического вычислителя. Такой быстрый рост необходимых ресурсов делает невозможным расчет *ab initio* на масштабах сотен частиц и более в обозримом и необозримом будущем. Обычно размер реальной интересной системы (например, число электронов) уже такой, что при плохой асимптотике [то есть, при быстро растущем с N масштабном множителе. — «ЗН»] ее обсчитать будет нельзя. Известны не ab initio методы расчета, но они опираются на предположения, которые нельзя формально обосновать (например, последний успех AlphaFold).

Тут Фейнман предлагает обходной путь: можно заставить сам компьютер вести себя вероятностным образом, сделать результат его работы недетерминированно зависящим от данных на входе. И это дает некоторую свободу: такой компьютер уже не должен запоминать и хранить всевозможные конфигурации одновременно, вместо этого он может выдавать лишь одно случайное число, отвечающее той или иной конфигурации, так, чтобы вероятность появления этого числа совпадала с вероятностью реализации конфигурации в реальной системе. Конечно, в отдельно взятом вычислении такой компьютер будет выдавать совершенно непредсказуемые результаты, это может смущать, но в текущей квантовой парадигме природа тоже не воспроизводит свои «ответы» от опыта к опыту! Так что если уж организовывать симуляцию природы, такое непредсказуемое поведение не проблема, а даже преимущество.

Этот подход решает сразу обе проблемы наивного метода с одновременным вычислением и записью всех вероятностей. Во-первых, величина вероятностей теперь вообще не ставит никаких ограничений на битовое представление чисел — то, что выдает компьютер, теперь уже просто номер конфигурации, а не ее вероятность, то есть автоматически дискретная величина. В этом варианте аналогичный мысленный эксперимент с увеличением размера системы в N раз даст увеличение числа битов в $1 + N \times (\log_{П}(N) + 1) / Ч + \log_{П}(N)$ раз. Рост тоже не строго линейный, как хотелось бы в идеале, но уже и не экспоненциальный и даже не квадратичный: лидирующее слагаемое при больших N здесь $N \times \log_{П}(N) / Ч$, а логарифмическая функция увеличивается медленнее своего аргумента.

Вывод понятен: компьютер, в который вероятность заложена на уровне сборки, намного эффективнее компьютера, который вычисляет вероятности. И поскольку универсальный компьютер никак не может позволить себе обсчитывать все конфигурации, то он, возможно, должен сам быть квантово-вероятностным, либо как минимум имитировать квантовое вероятностное поведение за счет неоднозначности результата при фиксированных начальных данных.

Далее Фейнман отдельно рассматривает эти две возможности: фундаментально вероятностное поведение компьютера как устройства из квантовых элементов, живущих по квантовым законам (что уже несколько выходит за рамки чисто логических операций в их привычном понимании) и некую имитацию такого поведения на «обычном», классическом устройстве за счет неоднозначного ответа.

Быть квантовым...

Что если, спрашивает Фейнман, мы попробуем собрать квантовый компьютер?

Сегодня такой вопрос звучит наивно, но нужно оговориться: ученый произносит эти слова на самой-самой заре, в предрассветных сумерках квантовых вычислений, когда об этом думают всего несколько человек в мире, а до первых опытных прототипов — более десятилетия. Мысль теоретика уже бежит вперед, оставляя далеко позади все мыслимые инженерные возможности того дня — в свете новой увлекательной идеи для него меркнут эти фоновые «мелочи».



> Провести подобные рассуждения в то время и провести их сейчас, когда уже известны многие ответы, — две на порядок разные по сложности задачи; первое мог сделать только гениальный человек с огромным опытом. То же касается и другой работы Фейнмана 1985 года «Квантово-механические компьютеры» (Quantum Mechanical Computers) в журнале Optics News, где он рассуждает «о битах, записанных на одном атоме вместо современных 1011 атомов», и значительно более старой, но не менее пророческой и смежной по смыслу лекции 1959 года «Внизу много места» (There's Plenty of Room at the Bottom) на встрече Американского физического общества в Калтехе.

Фейнман совсем не вдается в детали: что именно за квантовые компьютеры нужны и как их построить (ведь на повестке дня все-таки универсальный компьютер, не-важно-как-сделанный), но очерчивает ключевые принципы квантового симулятора.

В качестве иллюстрации он ссылается на уже известную и неплохо разработанную к тому времени теоретическую идею: эквивалентность между описанием физических полей в пространстве-времени (в дискретной картине мира) и моделью устройства вещества, используемой в физике твердого тела. Эта иллюстрация вдохновляет Фейнмана выдвинуть очень смелое утверждение об универсальном квантовом симуляторе: «С помощью подходящего класса квантовых устройств можно имитировать любую квантовую систему, включая физический мир». Но признается, что пока не слышал о том, была ли такая теория взаимно заменяемых квантовых систем уже разработана.

Ученый не берется с ходу выделить подходящий для универсальных вычислений класс квантовых систем, но размышляет о наборе расположенных по ячейкам дискретного пространства-времени двухуровневых квантовых объектов, фактически кубитов, хотя до появления этого слова, опять же, еще больше десятилетия. Вот так, всего в двух страницах печатного текста и не говоря почти ничего конкретного и математически строгого, Фейнман во многом предвосхищает развитие целой индустрии квантовых вычислений на годы вперед.

Но остается еще второй сценарий — с классическими устройствами.

...или казаться квантовым?

Что если не пытаться построить квантовый компьютер, а просто сымитировать вероятностное поведение квантового мира с помощью классических вероятностных систем? Здесь Фейнман переключается с догадок на строгую конкретику и сразу информирует: если не менять радикально физические законы, которые лежат в основе квантовой механики, то это невозможно. Совсем.

Все дело в проблеме скрытых параметров и связанных с ними неравенствах Белла — строгой математической иллюстрации, которая показывает фундаментальное различие между вероятностями в квантовой механике и в классической физике (и которая была уже давно и широко известна на момент доклада).

Дело в том, что в квантовой механике измерения — особый тип взаимодействия измерительного прибора с измеряемой системой. Сам факт измерения обязательно некоторым образом влияет на состояние измеряемой системы. Вследствие этого возникают «парные», сопряженные величины, которые невозможно измерять одновременно — если попытаться определить одну из них, состояние системы изменяется так, что стирается информация о другой.

Если думать в тех же терминах ячеек и дискретных состояний, что и раньше, и пытаться описать это классическим вероятностным образом, то сопряженность некоторых величин неизбежно приводит к серьезным проблемам. Фейнман предлагает простую иллюстрацию: систему в одной пространственно-временной ячейке с двумя сопряженными квантовыми характеристиками А и Б, каждая из которых может принимать по два возможных значения (например +1 и –1, как у знака проекции спина электрона). Если сначала измерять только А (не глядя на Б), затем только Б (не глядя на А), а в конце их произведение (не глядя ни на А, ни на Б в отдельности), то, казалось бы, из уравнений теории вероятностей можно выразить вероятности «классических» конфигураций системы, в которых А и Б одновременно принимают конкретные значения. Но эти «вероятности конфигураций» для некоторых квантовых систем оказываются отрицательными!

Подобные системы действительно можно изготовить, и, как подчеркивает Фейнман, это уже сделано на момент лекции (на самом деле решающие эксперименты провели позже, однако интуиция Фейнмана снова впереди — известных опытов при всех их технических несовершенствах было достаточно, чтобы убедить ученого).

Этот квантовый наблюдаемый результат никак не вяжется с классической вероятностной моделью. Здесь, впрочем, следует оговориться: указанная проблема вовсе не означает, что классические системы ни при каких условиях не могут изображать квантовые (и даже квантово-запутанные, как в рассмотренном нами примере), что несколько ослабляет аргумент Фейнмана.

> На самом деле, сама по себе запутанность не является барьером для классического расчета. Например, теорема Готсмана — Книлла утверждает существование широкого класса запутанных состояний, поддающихся классическому расчету. Сэмплировать из таких распределений возможно и имитировать их также возможно без использования квантовых компьютеров.

Однако действительно универсальный компьютер должен уметь моделировать все, в том числе такие системы, в которых есть описанная проблема.

Отсюда вывод: квантовые компьютеры, похоже, незаменимы, потому что хранить информацию обо всех конфигурациях квантовой системы абсолютно неразумно с точки зрения ресурсов, а научить классическую систему мимикрировать под квантовую в общем случае невозможно, это не получается сделать даже для простейшей ситуации с двумя сопряженными дискретными величинами, не говоря уже об остальных, куда менее «игрушечных» физических системах.

Взгляд из настоящего

Сегодня, 45 лет спустя, мы уже можем отрефлексировать идеи Фейнмана в их столкновении с практикой, взглянув на область квантовых технологий. Хотя полноценных квантовых компьютеров пока нет — тут интуицию ученого реальность пока не догнала, многое из «предсказанного» уже реализовано.

> Полноценных квантовых компьютеров пока не существует. Существуют очень удачные прототипы, которые, я уверен, поразили бы до глубины души и основателей квантовой физики, таких как Эрвин Шрёдингер, и противников квантовой теории, таких как Альберт Эйнштейн. Именно фантастическому прогрессу в области управления состояниями одиночных квантовых объектов (элементарных частиц, фотонов, сложных атомов, сверхпроводниковых контуров) мы обязаны массовым ажиотажем вокруг квантовых технологий. Этот скачок случился, по меркам науки, совсем недавно — за последние 10–15 лет. Также здесь я должен отметить и потрясающее развитие теоретической базы в процессе планирования и проведения экспериментов. Все продолжается в духе того, о чем писал Фейнман. Он уловил и сформулировал некоторые объективные вечные истины, от которых уже нельзя отказаться.

С другой стороны, вряд ли можно говорить, что Фейнману удалось обрисовать наше настоящее так уж детально — хотя едва ли он к этому стремился.

> Размышления в докладе даны крупными мазками. Главный фактор, который остается за кадром, — экспериментальные методы и декогеренция, коррекция ошибок. На практике, к сожалению, мы встречаемся с шумами, которые приводят к необходимости дополнительного увеличения размера квантового регистра [выражаясь словами Фейнмана, к нелинейному росту размера компьютера с пространственно-временными размерами моделируемой системы. — «ЗН»] при использовании кодов коррекции ошибок. Кроме того, некоторые алгоритмы квантовых вычислений, такие как алгоритм Харроу — Хассидима — Ллойда, будучи полиномиально сложными, все равно требуют решения экспоненциально сложной вспомогательной задачи.

Сегодня, ориентируясь на интуицию Фейнмана и реальное положение дел, можно попробовать экстраполировать этот образ в будущее. Конечно, любое подражание Фейнману — дело максимально неблагодарное, но что точно можно взять на вооружение, так это умение трезво и глубоко обдумать предложение коллеги, даже если оно поначалу вызывает внутренний протест и кажется ерундой.

> Думаю, что никому не следует пытаться предсказать и тем более контролировать ход научного прогресса — ни один человек, институт или государство не способно подчинить этот процесс. Невозможно составить план конкретных научных открытий на пять лет вперед. Развивается наука там, где получается, открывается, обнаруживается что-то удивительное в условиях сопутствующего развития экспериментального оборудования и ресурсного обеспечения — квантовые вычисления один из лучших примеров этого в современной физике. И уж точно не следует пытаться собирать плоды до того, как они созрели.
> Область здорова и будет продолжать жить, проходить очередные «пузыри» популярности и спады разочарования. От переднего края физики никуда нельзя уйти и нельзя его сдвинуть, не приложив длительных систематических усилий. Получится ли человечеству во всей полноте реализовать провидческий замысел великого человека — вопрос ближайших десятилетий. ■

Разумные пандикуляции

Растяжка: что это такое и зачем она нужна

Растяжка, она же стретчинг, популярна среди любителей здорового образа жизни. Естественно, вокруг нее множество вопросов и споров. Насколько важно ею заниматься? От чего она помогает и для чего нужна? Что вообще мы растягиваем? Как водится, на какие-то из этих вопросов можно ответить с опорой на научную литературу, а на какие-то нет. Мы попросили разобраться с растяжкой биолога и научного журналиста Светлану Ястребову.

текст:
Света Ястребова

Кошка просыпается, выгибает спину и хвост, зевает, шагает вперед и вытягивает передние лапы и шею. Нечто похожее делают собаки, кролики, лошади и другие звери, да и люди тоже. Вряд ли животные задумываются о растяжке, но, получается, занимаются ею каждый день. Выходит, растягиваться нам велит сама природа?

Как это часто бывает, ученые дали поведению, описанному выше, отдельное имя — пандикуляция. И активно изучают в последние десятилетия: разбираются, что она приносит животным, сравнивают с «человеческой» растяжкой и выясняют, в чем может заключаться ее польза для здоровья.

Выводы — разнообразные и неоднозначные. Кто-то считает, что пандикуляция перезагружает связь между мозгом и мышцами. Некоторые специалисты по движению и реабилитации утверждают, что пандикуляция лучше пассивного растягивания мышц, поскольку посылает сигналы не только в спинной мозг, но и в головной (вот только доказывающих такую разницу научных статей нет). В некоторых старых работах показали, что пандикуляция порой возникает одновременно с половым возбуждением (по крайней мере у кошек, кроликов и собак) и зевотой — которая, видимо, от пандикуляции не отличается.

Но самый главный вывод в том, что пандикуляция — это в первую очередь не растягивание мышц, а их сокращение. Последнее присутствует обязательно, а вот растягивания может и не быть. Получается, врожденной потребности в растяжке у животных и человека, возможно, и нет, а есть рефлекс не совсем понятного назначения.

Чем растяжка отличается от гибкости

Пусть растяжка, видимо, и не обязательная часть жизни человека, многие занимаются ею до, после или вместо других видов тренировок. Когда это делать лучше, обсудим позже, а пока разберемся в главных понятиях.

Часто можно услышать: у нее хорошая растяжка. Однако правильнее сказать: у нее хорошая гибкость. Потому что гибкость — физическое качество, а растяжка — процесс, который позволяет это качество улучшить.

Увеличиваться в длину без повреждений могут мышцы. Они вместе со своими сухожилиями и связками служат компонентами суставов — соединений костей, которые позволяют нам двигаться. Чем выше гибкость сустава, тем шире диапазон движений. При этом мышца не может удлиниться сама, она способна только сокращаться и расслабляться (то есть возвращаться к начальному размеру). Чтобы растянуть ее, надо задействовать другие мышцы и (или) использовать силу тяжести.

Порой от гибкости отличают мобильность — диапазон таких движений в суставах, которые мы в состоянии контролировать. Условно говоря, мобильность активна, а гибкость пассивна. Для хорошей мобильности нужна не только гибкость, но и сила мышц. Гибкость, напротив, не требует ни мобильности, ни большой силы.

> Сухожилия – это соединительная ткань в составе мышц, которая прикрепляет «свои» мускулы к костям. Связки – это пучки соединительной ткани, удерживающие рядом кости. Существуют еще фасции, и они соединяют мышцы с другими мышцами. Ни одна из этих трех структур не растягивается. «Накачать» их тоже нельзя, поскольку они не сокращаются

Зачем растягиваться

В гимнастике, фигурном катании, акробатике гибкость и мобильность критически важны: без них просто не получатся обязательные для этих видов спорта элементы.

Впрочем, и вне большого спорта эти качества на помешают. Даже разовые занятия растяжкой пусть и немного, но снимают скованность мышц, а увеличение (или хотя бы поддержание) амплитуды движений в суставах из-за регулярной растяжки еще и повышает устойчивость мышц к растяжению, а значит, теоретически защищает от некоторых травм. Другое дело, что большинству людей не нужна такая же гибкость, как спортсменам (но ее и не так просто добиться).

Тем, кто занимается для себя, мобильность поможет увереннее чувствовать себя во время силовых упражнений, ведь она дает ощущение контроля за движениями. Это важно для хорошей техники упражнений, а значит, для их безопасного и эффективного выполнения. Кроме того, движения нередко улучшают настроение — чем не плюс?

> Кстати, расширить диапазон движений в суставах можно и без занятий растяжкой. Метаанализы множества исследований показывают, что для этого ничуть не хуже подойдут силовые тренировки. Главное, чтобы человек работал с отягощениями, а не только с собственным весом, и нагружал мышцы в том числе в положениях, когда их длина близка к максимальной. Ткань в такие моменты будет получать примерно те же стимулы, что и при растяжке

Виды растяжки

Упражнения на гибкость могут быть активными и пассивными, статическими и динамическими. Во время активной растяжки человек использует силы собственного тела (например, делает махи ногами), а во время пассивной ему помогают внешние силы (он, садится на пол, вытянув одну ногу вперед, а другую назад, и здесь в дело вступает гравитация).

При статических упражнениях каждое положение нужно удерживать хотя бы несколько секунд, а во время динамической растяжки вроде выпадов тело обычно все время находится в движении, пусть и медленном. Если ускориться и начать делать махи либо наклоны, получится более рискованный вариант динамической растяжки — баллистический. Его лучше использовать, когда тело хорошо разогрето.

Диапазон движений в основных суставах примерно одинаково увеличивается после одного занятия любым видом упражнений на гибкость. А если регулярно тренировать гибкость хотя бы две недели подряд, статические упражнения неожиданно дают больший эффект, чем более утомительные динамические. Самое удивительное то, что в этом случае интенсивность и длительность растяжки не влияют на результат.

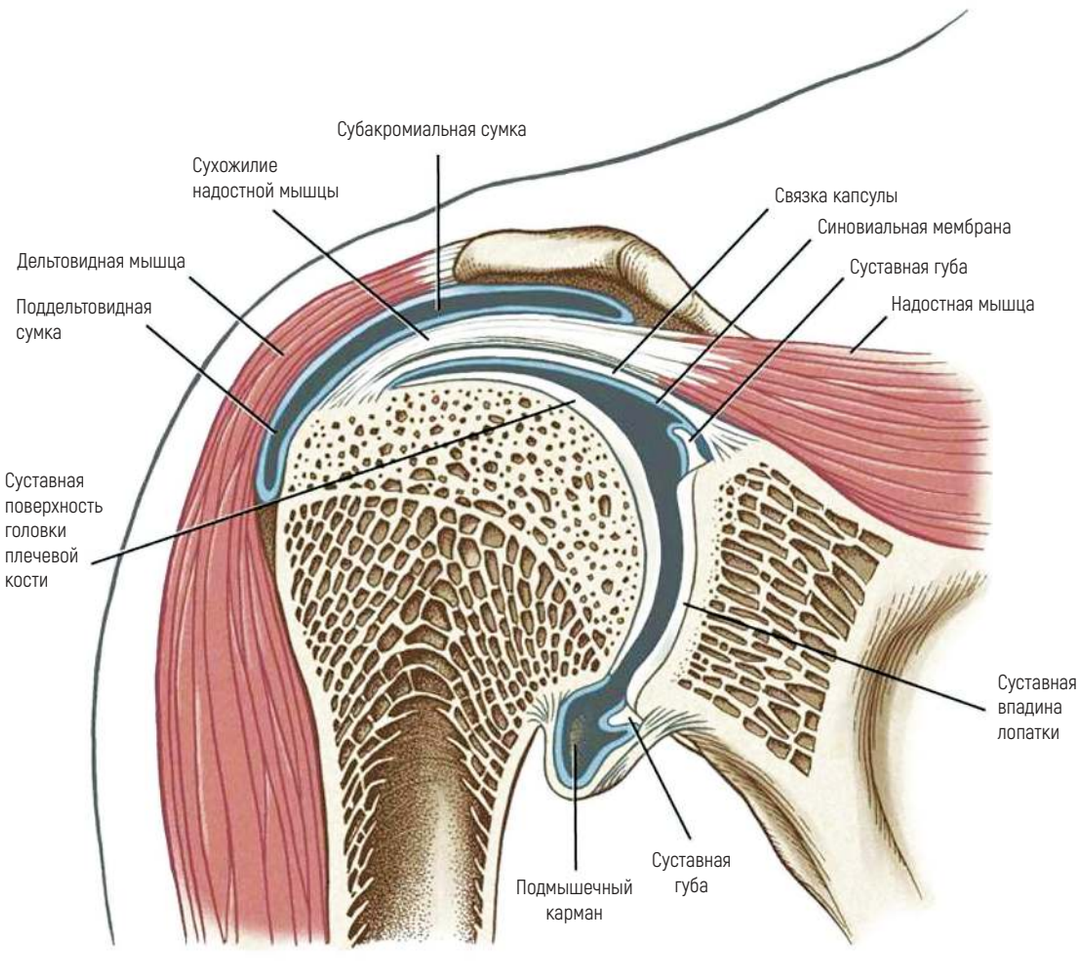
Растягиваться — до, после или вместо?

Ответ на этот вопрос зависит от типа упражнений на гибкость и их длительности. Если заниматься статической растяжкой и удерживать одно положение больше минуты, сила мышц временно снижается. Поэтому долго растягивать каждую мышцу перед тренировкой силы или выносливости не стоит, да и вообще, можно не тянуться. Правда,

спортсмены, привыкшие к регулярным упражнениям на гибкость, чувствуют себя увереннее, если на разминке перед резкими движениями (прыжками или спринтерским бегом) сделают растяжку. Хуже от этого их результаты не становятся, а у некоторых групп, например футболистов, даже улучшаются.

Стоит ли тянуться после тренировки, как это часто советуют? Если хочется и кажется, что так восстановление пройдет быстрее, то вполне можно. Однако данные метаанализов показывают, что упражнения на гибкость ослабляют мышечную боль от занятий физкультурой ничуть не эффективнее, чем лежание на диване или погружение в холодную воду.

Можно ли обойтись одной растяжкой человеку, который хочет привести себя в тонус? В какой-то степени да, особенно если этот человек — пожилая женщина с сидячим образом жизни. В этом случае сила мышц от растяжки (по сравнению с ничегонеделанием) увеличивается максимально, но в любом случае незначительно (размер и массу мышц в исследовании, которое это показало, не определяли). А вот более молодых и подвижных испытуемых тренировки гибкости не «подтянут». Они хороши при гипокинезии — нехватке движений. А при гиподинамии — нехватке силовых нагрузок — нужны упражнения, направленные на рост мышц, и растяжка к ним не относится.



общественное достояние

С чем растяжка не поможет

Многие тренеры считают, что упражнения на гибкость снижают вероятность спортивных травм. Как ни странно, научных доказательств этому нет. Напротив, регулярная работа с «железками», то есть силовые тренировки, уменьшает частоту повреждений примерно на две трети, а растяжка их не изменяет. Это касается и острых состояний, и проблем, которые возникают из-за постоянной перегрузки мышц и суставов. Лучше всего в качестве

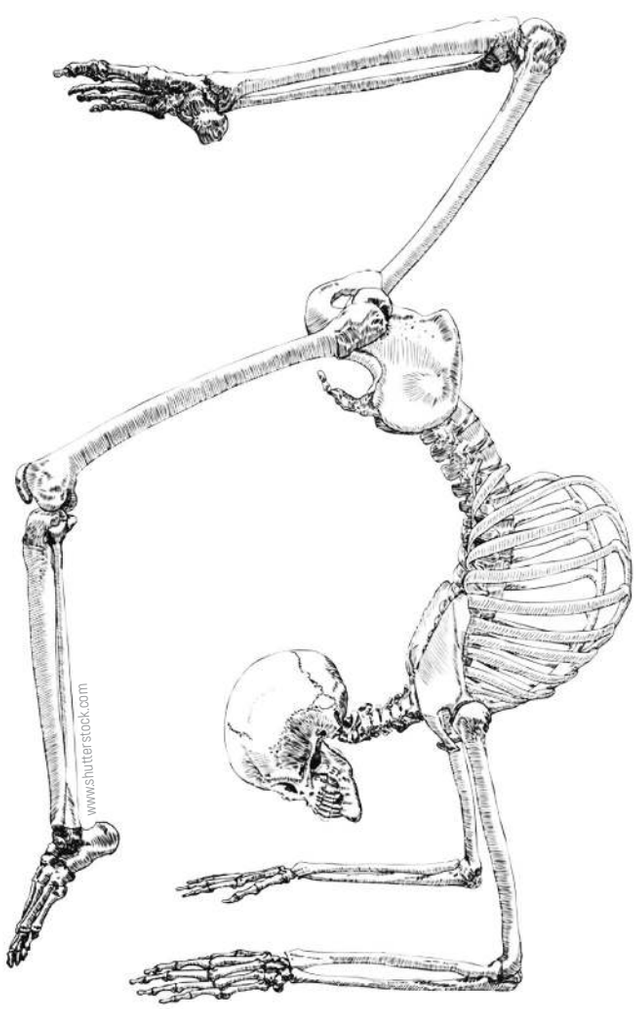
профилактики травм работает сочетание разных видов физической активности.

Исправить осанку с помощью одной только растяжки тоже не выйдет. Количественный анализ работ, в которых пытались избавить людей от боли в спине и улучшить форму естественных изгибов позвоночника, показал: в этом случае тоже эффективнее систематические силовые тренировки, а не растягивание «зажатых» мышц. Впрочем, даже «закачка» помогает улучшить осанку не везде, а только в грудном и шейном отделах позвоночника.

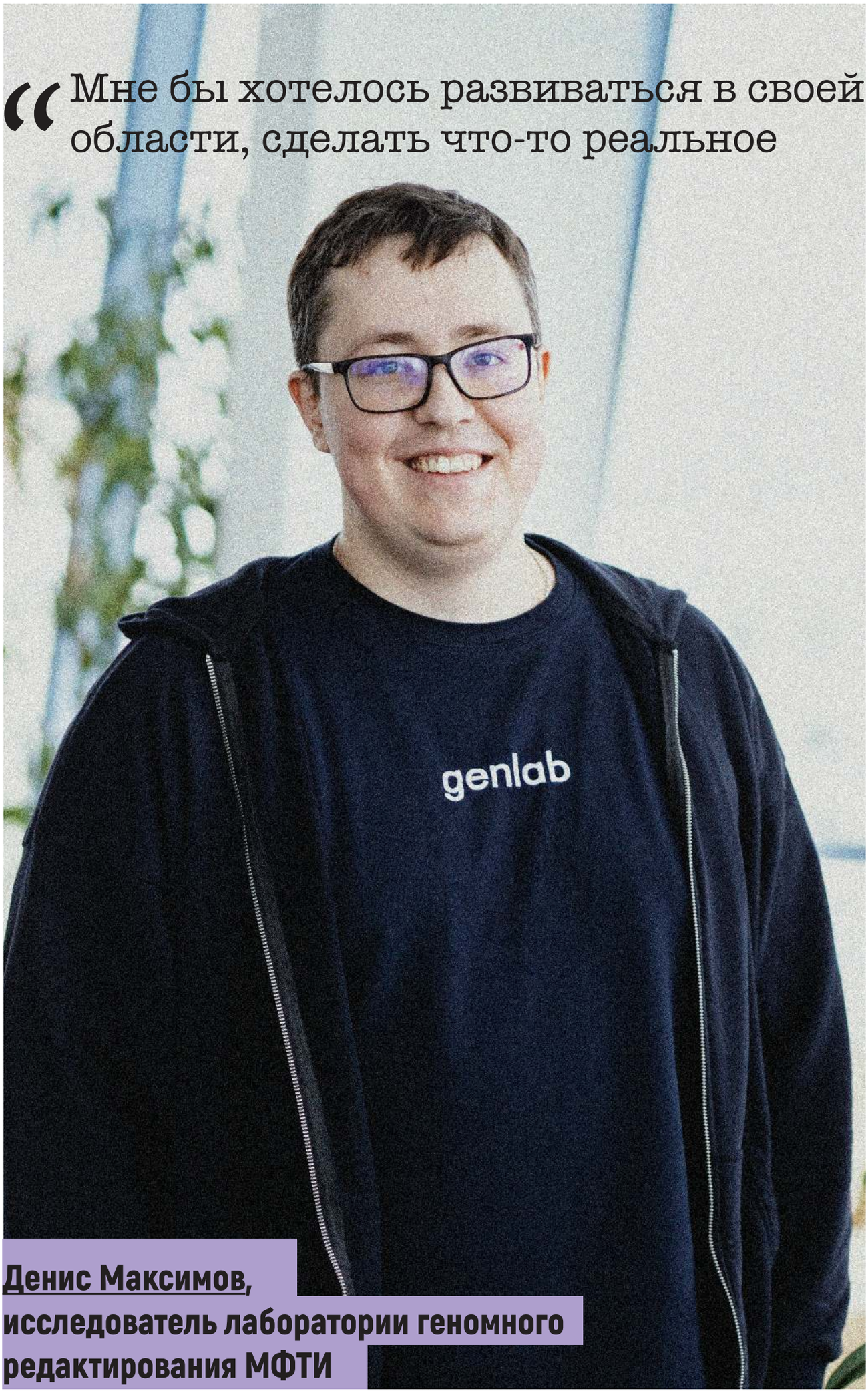
Не менее важная тема — похудение. Здесь выводы примерно такие же, как в предыдущем случае. Чтобы снизить массу тела, нужно тратить больше энергии, чем потреблять, а для этого стоит либо меньше есть, либо больше двигаться. Если в жизни человека упражнения на гибкость выступают в роли основной физической активности, какое-то время он будет худеть, занимаясь только ими. В остальных случаях придется помочь себе силовыми тренировками и изменением питания. Но масштабных исследований, в которых определяли влияние одной только растяжки на массу тела, без добавления аэробных и силовых нагрузок, нет.

Когда тянуться не стоит

Пожалуй, состояний, когда делать упражнения на гибкость нельзя, а все остальное по-прежнему можно, не найти. Противопоказания к растяжке самые стандартные: вывихи суставов и переломы костей, протрузии дисков и грыжи, острая боль, воспаление и инфекционные заболевания. В этих случаях не стоит растягивать поврежденные места. ■



В одном исследовании даже выясняли, облегчает ли растяжка симптомы депрессии. Оказалось, что упражнения на гибкость улучшают состояние пациентов. Правда, это может быть связано с тем, что испытуемые в принципе начинали больше двигаться, когда в течение шести недель выполняли заданные учеными программы тренировок.



“Мне бы хотелось развиваться в своей области, сделать что-то реальное

Денис Максимов,
исследователь лаборатории геномного редактирования МФТИ

За молодыми учеными Физтеха — будущее науки. В поиске намеков на образ этого будущего мы предложили молодым сотрудникам исследовательских лабораторий МФТИ заполнить небольшую анкету об их взглядах на жизнь и работу в науке. В этом номере на вопросы отвечают аспиранты лаборатории геномного редактирования и молекулярной генетики.

Беседовала:
Варвара Кравцова
Фото:
Анастасия Каплина

Какие цели вы ставите перед собой?

Краткосрочная цель – опубликовать большую
и важную статью, которая висит на ревизии около двух лет. И, конечно же, вовремя защититься. Планирую выйти на защиту кандидатской в этом году. Также наладить свой быт и личную жизнь. Более долгосрочные цели пока призрачны.

Какие из своих достижений вы считаете важными?

Первое – что поступил на Физтех и окончил его. Далее можно отметить и научные достижения: вместе с коллегами мы сделали векторы для доставки, которые возможно использовать
для генной терапии. Также хорошие результаты принесли наши исследования по коре надпочечников. Это большая работа, которая
в идеале поможет излечить этот вид рака.

Как вы относитесь к критике?

Не могу сказать, что совсем легко ее переношу, но если она содержательная, то вполне сносно. Конечно, поначалу может быть немного неприятно, но потом начинаешь анализировать, понимаешь, что большая часть замечаний – по делу. Затем, когда все замечания проработаны и твоя работа действительно стала лучше, приходит и заслуженная радость.

В чем сила?

В упорстве, в способности не сдаваться, идти до конца, не бросать после первой сложности, неудачи, трудного момента.

Бытует мнение, что иностранные ученые легче принимают критику, в тех же рецензиях на статью, и, наоборот, благодарят.

Думаю, разница не столько в подходах, сколько в культуре. Они понимают, как правильно реагировать. Даже если недовольны и злятся, они скорее сделают вид, что очень благодарны и приступают к устранению недочетов.
Но все зависит, конечно, от масштаба бедствия. Сперва перевариваешь, затем анализируешь. Все по классике: отрицание, гнев, тоска, депрессия :)

Смотреть кино или слушать музыку?

Слушать музыку.

Слушать музыку или зависать в телефоне?

Зависать в телефоне.

Есть ли у вас образец для подражания?

Не думаю, что у человека всегда должен быть образец для подражания, чтобы прямо возникло желание повторить его путь. Все-таки все люди разные и нужно искать свое. То, что на меня повлияло, это скорее из детства. Я читал книги про врачей и даже собирался стать врачом, пока не решил заниматься наукой. Мне очень нравились герои произведений Германа: они приверженцы своему делу и целиком посвящали свою жизнь полезной и важной для всех работе и при этом принципиальны, бескомпромиссны и так далее. Конечно, со временем понимаешь, что не все так однозначно, но в детстве такие книги и герои мне были очень интересны, и мне хотелось стать таким же.

Вы страдаете от перфекционизма?

Бывает-бывает, включается :)

Каким вы видите свое будущее открытие?

Мне бы хотелось развиваться в своей области, сделать что-то реальное, например помочь вылечить рак коры надпочечника, чем я в основном и занимаюсь сейчас.

Что будет с миром и с вами через 20 лет?

Почему-то мне кажется, что будет примерно так же, как и сейчас (nothing ever happens).
Что вас раздражает?

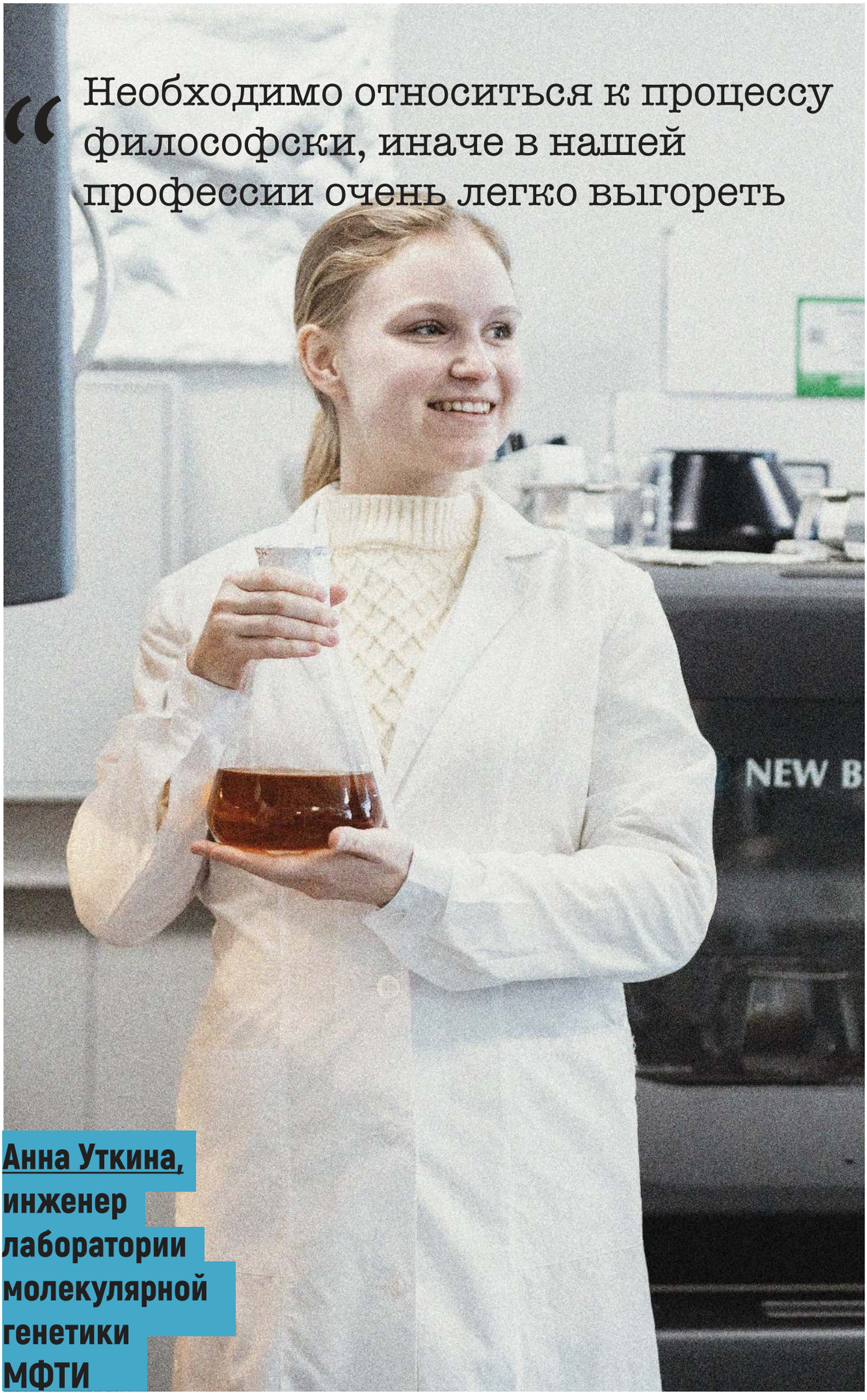
Формальности, бюрократия. Наверное, и всё.
В целом я спокойный человек.

Чем бы вы занимались, если бы не выбрали генетику?

Прикладной математикой, машинным обучением или программированием. Мой младший брат тоже окончил Физтех (ФИВТ) и сейчас работает в «Яндексе» программистом.

Какой мем самый жизненный?

Наверное, три, которые на все случаи жизни. Первый – «Приемлемо», где кот стоит в костюме. Второй – «Переделывай». Третий – «Терпи». ■



> Необходимо относиться к процессу философски, иначе в нашей профессии очень легко выгореть

Анна Уткина,
инженер лаборатории молекулярной генетики МФТИ

Какие цели вы ставите перед собой?

На этот год – активно заниматься спортом, поддерживать хорошие отношения с окружающими меня людьми. Более долгосрочные – в первую очередь написать и защитить диссертацию. Я планирую сделать это досрочно. Сейчас у меня второй год аспирантуры, а на третий хотелось бы уже выйти на защиту. Ну пока далеко не загадываем.

Какие из своих достижений вы считаете важными?

Горжусь своим образованием. У меня красный диплом МГУ, факультет биотехнологии. Затем магистратура уже на Физтехе, тоже красный диплом. Ну и сейчас аспирантура.
Я финалист и грантополучатель молодежного конкурса проектов «Умник». Получила грант и реализовала проект на 500 тысяч рублей. Мы работали над молекулой ДНК, которая поможет более эффективно делать штаммы-продуценты, в нашем случае – бациллярные продуценты, улучшить эффективность трансформации. Это изобретение применимо в промышленности, в получении полезных веществ с высокой добавочной стоимостью. Сейчас готовится патент.
Также я соавтор статей, из которых четыре Q1
и одна за первым авторством.

Как вы относитесь к критике?

В научной работе она всегда присутствует. В тех же публикациях мы получаем очень много комментариев от рецензентов.
Но большинство из них более чем обоснованы. Они помогают сделать работу более грамотной, структурированной и всегда рецензенты – настоящие эксперты в своей области. У меня тоже был опыт рецензирования, и я понимаю, что критика – это хорошо, это повод для роста, обмена опытом, возможность посмотреть под другим углом.

В чем сила?

В ньютонах, а если сила тока, то в амперах :)

Смотреть кино или слушать музыку?

Мне нравится все. Но музыку я слушаю чаще, потому что кино требует более полного погружения, а музыку можно слушать фоном при работе в лаборатории. Часть этой работы очень рутинная, монотонная, ну а на фоне музыки все проходит быстрее.

Слушать музыку или зависать в телефоне?

Слушать, потому что зависание в телефоне все же отвлекает от работы.

Есть ли у вас образец для подражания?

Тут хочется вспомнить завет «Не сотвори себе кумира», поэтому я стараюсь в большинстве людей, которые меня окружают, находить интересные для себя навыки, черты, умения. Вижу что-то хорошее и стараюсь перенимать.

Вы страдаете от перфекционизма?

Нет. Годы учебы научили меня отпускать, и сейчас мое кредо: сделай, и если в этот раз получается не идеально, то хотя бы будет сделано. А если стремиться к идеалу, можно вообще ничего не получить. Нужно начинать с малого и постепенно идти к своей цели. Конечно, влияет и специфика работы. Очень много экспериментов получается не с первого, не со второго раза. Возникают ошибки, которые непонятно, в целом от меня зависели или от чего-то другого. Необходимо относиться к процессу философски, иначе в нашей профессии очень легко выгореть.

Каким вы видите свое будущее открытие?

Здесь придется чуть-чуть погрузиться в детали моей работы, которая касается ДНК-мимикрирующих белков. Мне хотелось бы понять, каковы принципы этой имитации, благодаря каким особенностям строения им удается подражать конкретным последовательностям ДНК. Это для меня большая загадка, которую очень бы хотелось разгадать в будущем.

Что будет с миром и с вами через 20 лет?

Сложный и интересный вопрос. Я в будущем, наверное, как сейчас принято говорить, счастливая жена и мама двух ангелочков.
А с миром... За прошедший XX век был совершен очень большой скачок в развитии технологий. Это можно заметить во всем. В биологии – расшифровка структуры ДНК, методы секвенирования; в физике – теория относительности Эйнштейна, которая перевернула наше мировоззрение вообще в другую сторону. В технике – появились микропроцессоры, компьютеры, интернет.
Сейчас такого темпа развития технологий уже нет, но происходит накопление и осмысление отдельных разрозненных результатов, которые готовят почву для будущего большого скачка. Но он, скорее всего, будет не через 20 лет, а подальше, на мой взгляд.
Что вас раздражает?

Нарушение моих границ.

Чем бы вы занимались, если бы не выбрали биологию?

Была бы лингвистом. Я со школы люблю сочинения, знаю два иностранных языка. Мне это очень нравится и легко дается. Смотрю фильмы в оригинале. В целом для меня красота языка в какой-то степени подобна красоте и сложности устройства жизни и биологии.
Но возможно, стала бы преподавателем. Я работала со школьниками, читала биологию. Сейчас работаю со студентами: читаю несколько лекций на курсе молекулярной биологии, и мне это очень нравится.

Какой мем самый жизненный?

Наверное, что-нибудь с веселыми игривыми котятами, потому что у меня дома такой живет. ■



youtube.com/ГОСТЕЛЕРАДИОФОНД

«Природа никогда не обманывает, у вас абсолютно честный партнер»

текст: Варвара Кравцова, Алексей Штерн

Виктор Владимирович Сиднев — выпускник МФТИ, самый обаятельный магистр игры «Что? Где? Когда?», бывший мэр Троицка, президент Союза развития наукоградов и руководитель исследовательской компании «Ковэй Рус». В интервью журналу «За науку» Виктор Владимирович рассказал о разных этапах своей жизни: учебе на Физтехе, большой игре, преподавании в американской школе, переходе в бизнес, а затем в политику и о том, как держать планку, несмотря на глобальные перемены.

ОБ ИГРЕ

«За науку»: Виктор Владимирович, у вас яркий и разносторонний карьерный путь. Но мы начнем сначала: почему вы выбрали для поступления Физтех?

Виктор Сиднев: Как я поступил на Физтех, для меня до сих пор загадка. Учился в обычной ярославской школе, она и сейчас является базовой спортивной школой хоккейного клуба «Локомотив». Мы много времени проводили на сборах и соревнованиях, поэтому я за компанию и поехал с ребятами поступать на Физтех. Но есть легенда, которую знают все физтехи, о людях, которые сдали четыре экзамена на 20 баллов и не поступили, а есть, кто сдал на 12 баллов и поступил. Как правило, никто таких людей не видел, но я один из тех, кто получил 12 баллов и по результатам собеседования меня приняли. Думаю, это случилось благодаря профессору Александру

Михайловичу Дыхне,который был в комиссии. Так что мое поступление это скорее чудо.

Как проходили учебные будни в то время?

Поступил я на ФАКИ — факультет космических исследований. Ну из самых примечательных воспоминаний это наш студенческий клуб.

Мы были первыми обитателями общежития в Зюзино, где сразу организовали клуб «Старые времена». В нем были установлены стилизованные расписные столы, где были две буквы СВ. Но народ говорил, что это инициалы Сиднев Виктор, потому что я был первым президентом клуба. И это было замечательное место, где выступали известные музыканты и поэты. Многие из них потом нас тепло вспоминали, тот же Андрей Макаревич (включен Минюстом РФ в реестр иностранных агентов) в своей книге называет наш клуб «кормушкой», потому что мы часто приглашали их играть на танцах. Брали они 110 рублей за вечер, а у нас было примерно 28 мужских билетов и 32 женских. Мы давали на четыре женских билета больше, чтобы у физтехов было больше шансов познакомиться с девушкой. Ну и вторая памятная вещь — мне на 50 лет подарили фотографию, где я, студент Физтеха, стою у доски, а передо мной за партами сидят и внимательно слушают Нобелевские лауреаты Александр Прохоров, Николай Басов, Петр Капица, академики Евгений Велихов, Роальд Сагдеев, Альберт Галеев и Юрий Красников, который был в то время первым деканом нового факультета проблем физики и энергетики. Дело в том, что мы были первым выпуском этого нового факультета в 1978 году, а фотография была сделана на церемонии открытия ФПФЭ в 1977-м. [*Факультет был организован в 1976 году, а торжественная церемония открытия прошла в феврале 1977-го. — «ЗН»*]. Там я от имени студентов приветствую академиков. Но выглядело это так, что я стоял у доски, а академики и Нобелевские лауреаты сидели за партой и внимательно слушали.

После окончания Физтеха вы работали много лет в филиале Института атомной энергии им. И. В. Курчатова в Троицке. Опубликовали более 30 научных работ. Почему вы выбрали именно это направление? Следите ли сейчас за этой областью?

Моя научная карьера была связана с филиалом Курчатовского института с исследованием по управляемому термоядерному синтезу, гидродинамике высокотемпературной плазмы. Но отмечу забавный случай. Буквально месяц назад пересмотрел наш старый фильм «Девять дней одного года» с прекрасными актерами и сюжетом. Впервые я его смотрел еще в школе, и тогда романтика научных поисков еще раз подтолкнула меня к решению поступать на Физтех.

И только недавно я с удивлением обнаружил, что хотя действие фильма происходит на ускорителе в Дубне и мне всегда казалось, что его сюжет про физику элементарных частиц, пересмотрев, я понял, что рассказ про самые первые работы в СССР по термоядерному управляемому синтезу, которым я и занимался всю свою научную деятельность, а прототипов некоторых героев фильма я знал лично. Дело в том, что в середине 50-х годов были поставлены первые эксперименты по термоядерному синтезу, которые сразу дали очень большой выход нейтронов, и казалось, что задача управляемого синтеза будет решена буквально через 5–10 лет. С тех пор прошло 70 лет, а задача до сих пор не решена.

И когда я начал этим заниматься в Троицке в 1975 году, одна из первых вещей, которую я узнал, что эксперименты 1956 года по нейтронному выходу были с ошибочной трактовкой. Это не была настоящая термоядерная реакция с длительным удержанием плазмы. Это были так называемые ускорительные нейтроны, которые возникали в результате развития плазменных неустойчивостей. И, кстати, тогда вышла известная статья «Плазменные неустойчивости» Веденова, Велихова и Сагдеева, которая породила новое направление в физике плазмы. Роальд Зиннурович Сагдеев читал нам лекции по общей физике на первом курсе Физтеха. А с Евгением Павловичем Велиховым и с Александром Алексеевичем Веденовым, который тоже жил в Троицке, я был знаком многие годы. Кстати, на днях открыли памятную доску в Троицке в честь Велихова. В общем, мне повезло встретиться и с этими людьми, и заниматься наукой, которая сегодня также актуальна.

То есть проблемы, которые вы решали в те годы в области гидродинамики плазмы, до сих пор актуальны?

Конечно, мне до сих пор иногда коллеги звонят и спрашивают про какие-то статьи, интересные материалы, уточняют какие-то детали. Для меня это важно. Буквально пару месяцев назад вдруг позвонил мне один из руководителей института и говорит, что есть новая тематика, связанная с созданием плазменных двигателей для космических полетов. При этом они используют результаты, которые мы описали в статье лет 35 назад. Важно, что это до сих пор востребовано. Это еще раз подтверждает то, что на Физтехе учат хорошо решать нерешенные задачи. Всегда полезно пытаться решить задачу

Я говорю: «Ребята, я же не американскую географию преподаю, я преподаю математику». Они говорят: «Нет, ты должен знать, где находится Денвер»

из первопринципов, потому что зачастую люди пользуются какими-то уже известными решениями и методами, не очень вдаваясь, почему это делается именно так. Особенно это полезно в бизнесе.

В начале 2000-х годов я решил окончить курс реинжиниринга бизнес-процессов в рамках английской бизнес-школы. Преподаватель стал читать нам курс с весьма интересного примера. Английская королева приехала на артиллерийские стрельбы. Стоит среди генералов, перед ней идет расчет: один наводит, второй заряжает, третий гильзы оттаскивает, четвертый стреляет. «А пятый что делает?» — спрашивает королева. Ей отвечают: «Наблюдает». «Что значит наблюдает?». Ей докладывают: «В уставе написано, что пятый наблюдает». «За чем наблюдает?» И генералы не смогли ответить. Королева уехала, а они полезли смотреть старый устав и оказалось, что пятый наблюдает, чтобы лошади не разбежались. Стоит ли говорить, что лошадей уже давно не было на стрельбище. И в этом-то идея, что важно все пересмотреть из первопринципов. Если ты начинаешь решать какую-то задачу сегодня, скорее всего ты будешь решать ее не так, как это делали вчера, а другими, более эффективными методами.

ОБ ИГРЕ

Вы играли в программе «Что? Где? Когда?», одной из самых популярных в СССР. Ее знали все советские зрители. Как вы попали в этот клуб избранных?

Я попал на игру еще студентом. Тогда ее съемками занималась молодежная редакция, в которой работали будущие мэтры телевидения Эдуард Сагалаев, Анатолий Лысенко, Александр Любимов... Причем уже в то время самого Владимира Ворошилова все называли дедом, а ему было лет 50. В этой же редакции работала Наташа Стеценко, мама нынешнего ведущего Бориса Крюка и впоследствии жена Ворошилова. Она позвонила на Физтех, попала на меня в комитете комсомола и говорит: «Нам нужны для новой передачи умные девочки». Я говорю: «А что вы на Физтех звоните? У нас на 15 умных мальчиков, есть только одна умная девочка, ну две». На это она сказала: «Ну пусть будет одна девочка, а остальные — кого приведешь». И вот я собрал пять кандидатов, среди которых была одна девочка Галина Наумова, которую, естественно, и взяли, а еще почему-то меня. История с поступлением на Физтех повторилась. Но играть надо было втроем, пришлось снова искать. Мы дружили с Олегом Долговым, тоже физтех, он работал у Гинзбурга теоретиком и в своей дипломной работе снял ограничение по критической температуре сверхпроводимости. Олег был просто выдающийся эрудит. Мы с ним работали пионервожатыми в лагере, и он спорил со своими пионерами, что если они найдут такую столицу государства, которого он не знает, то он ведет их на пляж. А если он угадает, то он все равно их ведет на пляж, но они покупают ему кружку пива. А кружка пива стоила 26 копеек, а в отряде было 27 человек. В итоге они постоянно скидывались по копейке. Я говорю: «Долгов, ну ты же понимаешь, что в лагере есть библиотека, и в атласе они что-то да найдут, и ты будешь ходить все время бесплатно на пляж». На что Олег мне сказал: «Я знаю столицы всех государств мира, кроме островов Океании. Но там на каждом острове своя столица, и ни в одном советском атласе этого нет».

Я это запомнил и его позвал. Он сначала отказался, но я сказал: «Долгов, надо». Он говорит: «Ну ладно, если ты в девять утра придешь ко мне с двумя бутылками пива, я с тобой поеду». Стоит отметить, что в Троицке в то время не так просто было заранее купить целых две бутылки, пиво не всегда было в магазине. Но в результате Олег стал одним из выдающихся игроков, единственным обладателем Хрустальной улитки — приза, который он получил на первой и последней международной игре в Болгарии. Так образовалась наша команда: я и Олег Долгов — с Физтеха, Леонид Владимирский и Саша Бялко — МИФИсты, Никита Шангин — архитектор и Александр Друзь — программист, но тогда он говорил — системотехник. Мы вместе играли до 1987 года, когда мы с Долговым просто ушли, потому что Ворошилов сделал другой формат передачи, где сидели 10 команд одновременно и старались раньше ответить. Затем этот формат стал программой «Брейн-ринг», а Ворошилов вернулся к старой игре. В итоге я снова вернулся в клуб примерно через 13 лет, когда был 2000 год, Ворошилову было 70, а передача шла уже 25 лет.

В то время бессменный ведущий уже устал от игры и сказал, что если знатоки проиграют, то он уйдет. Ворошилов попросил меня

youtube.com/ПОСТЕЛЕРАДИОФОНД

собрать команду 1980-х, и мы собрались той нашей командой в последний раз. В финале я был капитаном сборной клуба, мы выиграли и Ворошилов остался. Я считаю, что это была его лучшая передача. Вышла она в декабре, а 10 марта Ворошилова не стало, случился инфаркт. Его место занял Борис Крюк, который к тому времени уже несколько лет работал на программе. А я тогда остался в клубе по просьбе Наташи, жены Ворошилова, и играл еще 25 лет.

А что, по вашему мнению, позволяет знатокам быть настолько эрудированными в столь разных тематиках?

Для меня это тоже загадка. Я таким не являюсь. Когда Ворошилов спросил Бялко, откуда он все это взял, то Бялко ему ответил: «Мне жена рассказывает. Она книжки читает». А был случай, когда Ворошилов попросил объяснить значение фразы «растекаться мыслью по древу». Был такой писатель Владимир Солоухин, который сделал целое исследование, чтобы выяснить происхождение этой фразы. И вдруг Долгов говорит: «Слушайте, а почему мыслью по древу? Верно мысью по древу». Мысь на древнерусском — это белка, а мы все видели, как белка обнимает дерево и буквально растекается. На что Ворошилов сказал: «Ну понятно, что проводилось целое исследование, чтобы выяснить происхождение фразы, но вы откуда это знаете?» На что Долгов ответил, что первый раз слышит про фразу «мыслью по древу» и все жизнь считал, что говорят «мысью по древу». [На самом деле дискуссия о написании этого выражения в «Слове о полку Игореве» и его толковании началась еще в XIX веке и до сих пор не закрыта. Однако сейчас подавляющее большинство исследователей считают, что версия с закравшейся при переписывании текста ошибкой несостоятельна и в оригинале была именно «мысль». — «ЗН»] В этом сила «старых» игроков — у них знания органичные, они же никогда не готовились заранее играть, как нынешнее поколение, которое уже ответило на 10 тысяч вопросов и изучило все базы. Знания были нужны не для игры — им всегда была интересна сама жизнь.

О КАРЬЕРЕ

После продуктивной научной карьеры и яркой игры вы уехали в США, притом на работу учителем. Почему вы столь радикально изменили свою жизнь и что послужило поводом для возвращения в Россию?

Это простая история — программа школьных обменов, когда наши дети уезжали в Америку, американские приезжали к нам. В какой-то момент американцы предложили поменяться учителями и выяснилось, что не нашлось в Троицке учителя, который бы мог преподавать физику и математику на английском. И предложили мне. Я тоже не говорил по-английски: у нас на Физтехе язык всегда хорошо преподавали, но только на техническом уровне. Поэтому мы свободно читали научную литературу, а чтобы за столом поговорить, это была проблема. Тем не менее меня отправили в обычную калифорнийскую школу, и там у меня было 125 учеников разного уровня в возрасте от 14 до 18 лет. Я преподавал математику начиная от алгебры и кончая началами матанализа. Для меня поначалу это был тяжелый эксперимент. Я же никогда в школе не преподавал, на Физтехе вел какие-то лабы, что-то читал, а здесь разные темы и разные возраста. Например, в десятом или девятом классе мне попадается теория множеств. Я прочитал учебник, выработал



какую-то идеологию. Объясняю, вроде все поняли, на следующий день ничего не понимают.
Я опять объясняю, опять не понимают. Уже жалобы пошли от родителей, мол приехал русский учитель, видимо плохо говорит по-английски, и наши дети не понимают, что он рассказывает. Я прихожу в учительскую, говорю: «Ребята, у меня не получается объяснить детям теорию множеств. Расскажите, как вы это объясняете?» Они говорят: «Никак. Пропускаем этот раздел, потому что в десятом классе ребенку это нельзя объяснить. Забудь, это невозможно».

Разница культур давала о себе знать?

Конечно, даже в решении задач. У учителя есть решебник — задачник с решением, а у детей есть задачник, там нет решения, а только ответ. Но когда я объяснял что-то по математике, то никогда не пользовался решебником, а формулировал задачу на доске и решал. И вот была задача из серии, что самолет летел на север 2 часа, потом повернул на Денвер, а там еще куда-то. В общем, задача на тригонометрию, надо было посчитать синусы, косинусы и высчитать длину. Я решил задачу, написал и обвел ответ на доске. Девушка на первой парте поднимает руку и говорит: «У вас ответ неправильный, в учебнике другой». Я смотрю: действительно, и соображаю, что, как часто бывает в тригонометрии, ответов может быть два и оба правильные. Один плюс косинус и один минус косинус. Прихожу в учительскую: «Ребят, вот тут я прокололся, да, действительно два ответа, один потерял, но я не понимаю, почему мой неправильный». Они говорят: «А ты как вектора рисовал?» Я объяснил и получил ответ, что Денвер, не на севере, а на востоке и если рисовать вектор на восток, то сразу получается один ответ. Я говорю: «Ребята, я же не американскую географию преподаю, я преподаю математику». Они говорят: «Нет, ты должен знать, где находится Денвер». То есть это был междисциплинарный и межкультурный опыт, и когда я уезжал, в школе мне подарили футболку с надписью Everyone loves Gorby, да, все любили Горбачева, и все расписались на этой футболке. Она до сих пор у меня. А моим ученикам уже около 50 лет.

Чем вы занялись после возвращения?

Благодаря американскому опыту я пересмотрел свой взгляд на бизнес и довольно скоро занялся таким делом, которое мне и сейчас очень интересно. Тогда в масштабе нашего Троицка мы сделали первую широкополосную сеть доступа в интернет в стране. Сети уже там были, но широкополосные никому в то время были не нужны, для них просто не было еще контента: ни видео, ни аудио. А мы построили такую сеть на основе телевизионной, которую тогда тоже разработали. Это был первый мой бизнес, компания «Троицк-Телеком», которую пришлось продать, когда стал мэром, из-за ограничения для чиновников на владение бизнесом. Но она до сих пор существует, и я пользуюсь услугами этой компании. Думаю, я вряд ли был бы в бизнесе, если бы не мой опыт в Калифорнии.

Но что вас подтолкнуло в дальнейшем уйти в политику?

Тогда я был занят успешным бизнесом и одновременно был депутатом — мне важно быть вовлеченным в общественную жизнь. Пока я преподавал в Америке, в Троицке избрали уникальный Совет народных депутатов, и первое, что совет сделал, это упразднил исполнительную власть и стал сам рулить городом. Это было самое успешное время в истории Троицка, потому что, в отличие от всех других муниципалитетов, они снизили налоги и упростили регистрацию новых компаний. В итоге в нашем городе зарегистрировано 6 тысяч компаний, от которых до сих пор значительно пополняется бюджет.
Но когда я пошел на выборы мэра, ситуация была уже не столь радужная. Застрелили предыдущего градоначальника, и в целом мне не нравилось, что там происходило. И я подумал, что сам могу попробовать что-то изменить, если стану мэром. И первое, что сделал после избрания, попросил, чтобы Совет депутатов принял решение об ограничении на избрание мэра в два срока по четыре года.

Первое, что сделал после избрания, — попросил, чтобы Совет депутатов принял решение об ограничении на избрание мэра в два срока по четыре года

В итоге вы восемь лет были во главе наукограда Троицка, который при вас входил в тройку лучших городов Подмосковья. Какие инициативы, проекты на посту мэра считаете самыми важными?

Пожалуй, два проекта. В свое время мы начали застройку целого микрорайона для научных работников. Причем это поломало ситуацию в городе, ранее строить было нельзя. Наш город в лесу,

любое вырубленное дерево вызывало дикие крики, потому что лес вырубался в интересах коммерческих застройщиков, а интересы жителей никак не учитывались. Из-за этого город, в общем, развиваться не мог. Мы решили острый дефицит жилья просто. Выделили 14 га леса только для жителей, которые должны были объединяться в кооперативы и строить себе жилье. Теперь это Солнечный, лучший микрорайон в городе, который обошелся жителям в два раза дешевле рынка. Но самое главное даже не в этом. Дело в том, что большинство зеленых, которые кричали, что нельзя вырубить ни одного дерева, пошли и записались в эти кооперативы. И когда были публичные слушания, ни один противник вырубки леса просто не пришел. И мне важно даже не то, что это лучший микрорайон, а то, что с тех пор люди стали иначе относиться к таким проектам. Не то что вообще нельзя, а какие цели преследует этот проект, есть ли это в генплане? Похожая ситуация была и со строительством музыкальной школы. Были сильные протесты. Но у нас просто не было другого места для строительства, а школа была нужна.

Также я придумал церемонию присвоения звания «Человек года», которая теперь ежегодно проходит в День науки 8 февраля. Это наш научный Новый год с множеством мероприятий и приглашенных ученых. В этом году проходила уже 15-я церемония, и мне до сих пор очень интересно следить за карьерой этих людей. И здесь есть одна история, которую я люблю повторять. О том, что своеобразным показателем технологического уровня развития страны можно считать разрешение микросхем, которые страна может производить. Сейчас 3 нанометра производит только одна страна в мире, и это не Соединенные Штаты, это Тайвань, компания TSMC на оборудовании ASML. Россия пока пытается освоить 60 нанометров, такая задача сейчас стоит. Но мало кто знает, что сам источник света, который обеспечивает разрешение 3 нанометра, придумал тоже физтех, мой бывший сосед по Троицку Константин Кошелев. Сейчас он работает в Нидерландах. То есть текущий мировой уровень технологии достигается тем, что придумал Костя — русский физик-исследователь — еще в 2000 году. Тогда ему, сотруднику Института спектроскопии РАН, пришла идея использовать олово в качестве источника ультрафиолетового излучения.

ОБ УСПЕХЕ

Радикально меняя сферу деятельности, вам везде удавалось достичь значимых результатов. Вы стали магистром игры, «Лучшим капитаном Клуба», рано защитили кандидатскую, даже в спорте были капитаном сборной по баскетболу. Что этому способствует?

В разных направлениях помогают разные качества, и не главное быть лидером. Была одна интересная статья, которую написала биолог — аспирантка МГУ, про исследования иерархии в сообществе крыс в зависимости от интеллекта. Оказывается есть стандартный тест, который позволяет ранжировать животных по интеллекту. Перед ними ставят стеночку с двумя окошками и начинают проталкивать еду в окошко либо справа налево, либо слева направо. Если животное видит еду в окошке и бежит прямо к нему, то не успевает. Чтобы успеть, нужно побежать туда, где еда появится позже. Число успешных попыток и определяет рейтинг животного. Девушка взяла 10 самцов крыс, отранжировала их по интеллекту и потом бросила в общую клетку с самками. Начинается грызня и устанавливается иерархия. Главный, второй, ниже, ниже, ниже. Главный живет в домике, а не просто в клетке, все самки его. Еда в первую очередь его. Что выяснилось? Первый результат, который она получила, что самая умная крыса никогда не бывает первой. У нее был только один случай, когда самая умная крыса стала первой, но у той быстро начался стресс, она заболела и умерла. В 90% случаев самая умная крыса была второй. То есть ни за что не отвечает, все самки его, живет в приоритете и ест больше всех. Вывод: первое место в иерархии не связано с высоким интеллектом, в этом случае требуются совсем другие качества: агрессивность, активность, сила и так далее. Так и в политике, бизнесе, во многих сферах. Я помню, когда Егор Гайдар был советником премьера и возглавлял «Выбор России» (фактически, правящая партия по тем временам), он приехал в Троицк, потому что они выдвинули нашего физика кандидатом в депутаты в Госдуму. Мы сидели, разговаривали и я его спросил, почему он никогда не был премьером, и рассказал при этом, что читал статью о том, что самый умный всегда второй. А он



В 90% случаев самая умная крыса была второй. То есть ни за что не отвечает, все самки его, живет в приоритете и ест больше всех



говорит: «Слушай, я тогда учился на экономфаке МГУ, и мы все эту статью читали, она была очень популярная».
Так что не во всех областях интеллект помогает. Но, что касается науки, мне кажется, самое главное, чтобы было интересно. Моя любимая фраза от академика Арцимовича, основателя советской науки о физике плазмы, что наука есть способ удовлетворения личного любопытства за государственный счет. Занятие наукой из серии: что, еще и деньги будут платить? И из своего опыта — это самое лучшее занятие. Природа никогда не обманывает, у вас абсолютно честный партнер. Чего вы сами добились, того и добились. Поэтому я считаю, что в науке главное — любопытство.

И наш традиционный вопрос: что посоветуете молодым физтехам? Как выбрать свой путь?

Надо заниматься тем, что тебе интересно по жизни. Мне всегда было интересно с людьми, которые умеют что-то делать лучше, чем я. Когда вы общаетесь с людьми, которые лучше вас, вы всегда чему-нибудь научитесь. Есть, кстати, такая теория максимума некомпетентности. В двух словах, если у человека нет никаких препятствий к развитию карьеры, то кажется, что он будет расти бесконечно. Оказывается, что нет. Такой человек в какой-то момент сам понимает, что если он поднимается на уровень выше, то уже не справится, поэтому сам останавливается, достигнув максимума некомпетентности. У этой теории есть забавное следствие для руководителей: если это первоклассный специалист, то он окружает себя и первоклассными помощниками. А человек второклассный окружает себя третьеклассными помощниками. Первоклассные не боятся конкурентов, им важно, чтобы дело делалось, поэтому нужны сильные компетентные в своем деле люди. А второклассному важно сохранить свое место, он окружает себя лояльными, а не компетентными подчиненными, даже во вред делу.
Поэтому мне всегда нравится работать в сильной команде. И хотя в той же команде игроков я не самый эрудированный человек (как, например, Саша Друзь), мне проще быть капитаном. В этом случае моя функция не генерировать версии, а выбирать те, которые мы будем учитывать. И в итоге отвечать за общий результат.
Поэтому я посоветую заниматься тем, что тебе интересно, и общаться с людьми, которые умнее, сильнее и лучше, чем ты: у них есть чему поучиться. ■



ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ

Страница, на которой мы собираем обратную связь

Спасибо, что дочитали (или долистали) до этой страницы! Здесь ничего уже читать не надо: наоборот, тут мы предлагаем что-нибудь нам написать. Таким образом от номера к номеру мы сможем узнавать друг друга лучше.

Итак, привет! Расскажите нам о себе и заодно поведайте нам про свой опыт чтения:

– не слишком ли легко? не слишком ли сложно?
– как вам тема номера?
– какие тексты удались? какие нет? почему?
– может быть, у вас есть научные сюжеты, в которых вы хотели бы разобраться?
– что вам в целом интересно?

Сочинение на выбранную тему направляйте на электронную почту bykovskii.ev@mipt.ru. И если вдруг мы допустили где-то ошибку или неточность, об этом тоже можно написать!

