



РОССИЙСКИЙ  
ФОНД  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ

ISSN 1605-8070

# Вестник РФФИ

1(81) январь-март 2014

Тематический блок,  
посвященный международным  
проектам РФФИ

стр.  
15



# ВЕСТНИК РФФИ

№ 1 (81) январь–март 2014 года

**Основан в 1994 году**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати,  
рег. № 012620 от 03.06.1994 г.

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский фонд фундаментальных исследований»

Главная редакция:

главный редактор В.Я. Панченко,  
заместитель главного редактора В.В. Квардаков,  
приглашенный редактор А.Г. Габибов

Редакционная коллегия:

В.А. Геловани, Ю.Н. Кульчин, В.П. Матвеевко, Е.И. Моисеев,  
А.М. Музафаров, А.С. Сигов, Р.В. Петров, И.Б. Федоров, В.В. Ярмолук,  
П.П. Пашинин, Е.Н. Черных, В.А. Шахнов

Редакция:

В.И. Елисеев, Н.А. Карташова, А.П. Локтев

Адрес редакции:

119991, Москва, Ленинский проспект, 32а

Тел.: (495) 952 6053, факс: (495) 952 5541

e-mail: [pressa@rfbr.ru](mailto:pressa@rfbr.ru)





# JOURNAL RFBR

Number 1 (81) January-March 2014

## **Founded in 1994**

Registered by the Committee of the Russian Federation for Printed Media,  
reg. Number 012620 of 03.06.1994

## **The Founder**

**Federal State Institution  
«Russian Foundation for Basic Research»**

Editor-in-Chief V. Panchenko,  
Deputy chief editor V. Kvardakov,  
Guest Editor A. Gabibov

## **Editorial Board:**

V. Gelovani, J. Kul'chin, V. Matveenko, E. Moiseev,  
A. Muzafarov, A. Sigov, R. Petrov, I. Fedorov, V. Yarmolyuk,  
P. Pashinin, E. Chernykh, V. Shakhnov

## **Editorial:**

V. Eliseev, N. Kartashova, A. Loktev

## **Editorial address:**

119991, Moscow, Leninsky Prospect, 32a  
Tel.: (495) 952 6053, fax: (495) 952 5541  
e-mail: [pressa@rfbr.ru](mailto:pressa@rfbr.ru)



**"RFBR Journal"**

No 1 (81), January–December 2014 (Supplement to RFBR "Information Bulletin" No 21)

**GUEST EDITOR'S COLUMN**

About the Editor of the Thematic Section RAS Corresponding Member A. Gabibov.....	6
<i>Gabibov A.G.</i>	
Abstract of the Thematic Section.....	8
<i>Sharov A.N.</i>	
International Relations of the RFBR.....	11
<i>Loktev A.P.</i>	
Publication Efficiency of International Project.....	14

**THEMATIC SECTION DEVOTED TO INTERNATIONAL PROJECTS OF RFBR**

<i>Korzhenkov A.M., Rogozhin E.A., Shen U., Deyev E.V., Abdiyeva S.V., Muraliyev A.M., Fortuna A.B., Charimov T.A., Yudakhin A.S., Mazheika Y.</i>	
RFBR International Palaeoseismological and Archaeoseismological Research .....	17
<i>Bumagin N.A., Potkin V.I.</i>	
Homogeneous and Heterogeneous Catalysts With 1,2-Azole Ligands for Cross-Coupling in Aqueous Media (Following the RFBR-supported Russian-Belarusian Project).....	23
<i>Davydov A.A., Veliov V.M.</i>	
Heterogeneity and periodicity in dynamic optimization problems (Following the RFBR-supported Russian-Austrian Project) .....	34
<i>Laverov N.P., Chizhova I.A., Gozhik P.F., Hrushhev D.P., Galeckij L.S., Kovalchuk M.S., Remezova E.A., Sivalneva T.V., Lalomov A.V., Lobanov K.V., Bochneva A.A., Chefranov R.M., Chefranova A.V., Aleksandrikova M.A.</i>	
Digital structural-litological and geological-dynamic modeling of heavy mineral placer deposits (Following the RFBR-supported Russian-Ukrainian Project).....	39
<i>Kochetkov S.N.</i>	
Approaches to Development of the New Generation of Anti-Hiv Drugs. (Following the RFBR-supported Russian- American Project).....	48
<i>Pestryakov P.E., Fomina E.J., Kutuzov M.M., Hodyreva S.N., Kurmi P., Shrajber V., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I.</i>	
Apurinic/Apyrimidinic Site Repair: Involvement of Poly (ADP-Ribose) Polymerases 1, 2 and Multifunctional Protein YB-1 (Following the RFBR-supported Russian-French Project).....	56
<i>Sabine Wurmehl, Lebedev O., Morozov I.V., Boltalin A.I., Shevelkov A.V.</i>	
New Layered Intermetallic Iron-based Superconductors and Related Compounds: Controlling Physical Properties by Using Iso- and Heterovalent Substitutions. (Following the RFBR-supported Russian-European Project)....	64
<i>Ustjuzhanina N.E., Saksena R.K., Saran S., Usov A.I., Bilan M.I., Gening M.L., Talukdar P., Titov D.V., Tsvetkov Y.E., Ganesh Krishna, Nifantiev N.E.</i>	
Russian-Indian Collaboration in Glycosciences Supported by RFBR.....	78

**ANALYTICS**

<i>Osipov I.A.</i>	
International Collaboration as a Method to Increase Competitive Strength of the Russian Science.....	83
<i>Andrushchenko V.B., Kiyak B.R., Krasovskaya O.B.</i>	
Collaboration of Ukraine's and Russia's Foundations for Basic Research: a Ukrainian Perspective on the Result of the Competitions.....	87
<i>Rama S. Bansal</i>	
Development of scientific collaboration between India and Russia.....	91
<i>Michel Tararine</i>	
Coopération entre le RFBR et le CNRS: la France et la Russie partenaires privilégiés .....	96

**CONFERENCES**

<i>Korshunov Y.M.</i>	
Russian-German Scientific Colloquium in Moscow.....	98













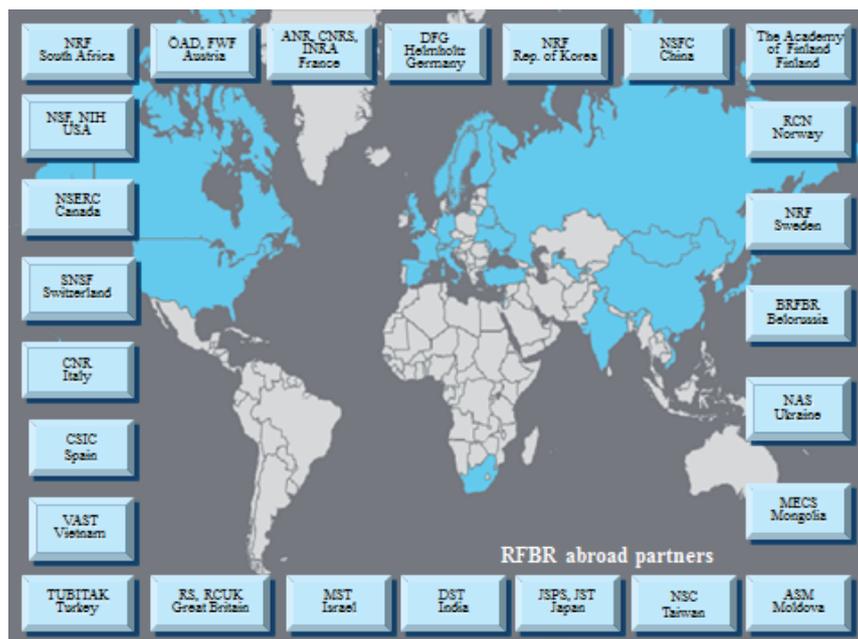


Рис.1. География международных связей РФФИ

СТРАНА	ПРОЕКТЫ	ФИНАНСИРОВАНИЕ (млн руб.)
Украина	149	55,5
Китай	101	54,6
Франция	100	54,5
Германия	71	48,4
США	14	34,9
Беларусь	102	37,0
Тайвань	41	26,1
Индия	49	25,4
Япония	30	17,6
Монголия	23	12,3
Великобритания	20	10,9
Турция	18	10,1
Вьетнам	13	7,0
Норвегия	3	6,3
Армения	17	6,2
Австрия	6	3,3
Абхазия	9	3,0
Республика Корея	3	2,5
<b>Всего</b>	<b>769</b>	<b>415,6</b>

Табл.1. Распределение по странам международных двусторонних проектов РФФИ (2013 г.)

спективных партнеров в Латинской Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе, в странах, где уделяется большое внимание развитию научного сектора и его поддержке со стороны государства.

Особое место в географии зарубежных связей Фонда занимает партнерство с научными организациями новых независимых государств на постсоветском пространстве. В ряде из них (Украина, Беларусь, Киргизия, Казахстан) созданы аналогичные РФФИ научные фонды, но и без этого успешному решению задач развития, поддержания и возобновления сотрудничества между учеными России и других постсоветских государств способствуют такие факторы, как общая история и схожая система подготовки и формирования научных кадров, сохраняющиеся единые научные школы, единый язык общения, а также ряд других. Этим объясняется большое число поступающих на конкурсы с партнерами из стран СНГ заявок и, естественно, отбираемых из них совместных проектов. В результате в списке зарубежных стран, где РФФИ поддерживает сотрудничество российских исследователей с местными, лидирующие позиции по числу проектов занимают Украина и Беларусь.

Важным элементом системы зарубежных связей РФФИ в последние годы стало сотрудничество с международными научными организациями – региональными (европейскими) и глобальными, в деятельности которых принимают участие десятки таких как РФФИ национальных организаций, в т.ч. те, с которыми РФФИ имеет постоянные двусторонние контакты. Как правило, такое сотрудничество выражается в участии РФФИ в международных многосторонних программах и проектах.

Начало данному направлению положило сотрудничество, налаженное с Европейским центром ядерных исследований (ЦЕРН) и участие в



## Публикационная эффективность международных проектов

Российский фонд фундаментальных исследований с 1995 г. проводит международные исследовательские конкурсы и в настоящее время является заметным участником мирового научного процесса. Эффективность поддержки РФФИ международных научных коллективов наиболее наглядно может быть продемонстрирована на примере анализа данных научных статей, опубликованных по результатам проектов, получивших поддержку РФФИ.

№ п/п	Страна	Кол-во статей	Доля от общего количества
1	Германия	912	12,386 %
2	США	703	9,548 %
3	Франция	642	8,719 %
4	КНР	404	5,487 %
5	Украина	368	4,998 %
6	Япония	359	4,876 %
7	Англия	229	3,110 %
8	Италия	224	3,042 %
9	Беларусь	192	2,608 %
10	Польша	146	1,983 %
11	Австрия	136	1,847 %
12	Тайвань	133	1,806 %
13	Финляндия	130	1,766 %
14	Нидерланды	103	1,399 %
15	Испания	103	1,399 %
16	Индия	97	1,317 %
17	Бельгия	93	1,263 %
18	Канада	85	1,154 %
19	Израиль	82	1,114 %
20	Швейцария	79	1,073 %

Табл.1. Распределение публикации по результатам международных конкурсов по странам-партнерам (Топ-20)

В одной из крупнейших мировых реферативных баз данных научных публикаций Web of Science за 2009–2013 гг. было опубликовано 7480 статей (рис. 1), в сведениях о финансировании которых указан номер международного проекта РФФИ. Учитывая, что далеко не все авторы и редакции журналов корректно заполняют и передают данные о финансовой поддержке, можно считать, что полученная оценка является оценкой снизу.

Среднее количество цитирований на одну статью для международных публикаций при поддержке РФФИ составляет 3,97 цитирования на статью, что превышает аналогичный показатель для всех статей, опубликованных при поддержке РФФИ (3,10) за последние пять лет.

География международных конкурсов РФФИ охватывает свыше 25 стран. Разнообразие соавторов российских ученых в рамках публикаций по результатам международных проектов Фонда красноречиво это подтверждает (см. табл. 1). Проводимые совместно с Немецким научно-исследовательским сообществом, Объединением им. Гельмгольца, Европейской лабораторией по молекулярной биологии, фондами-организаторами программы «ASPERA»

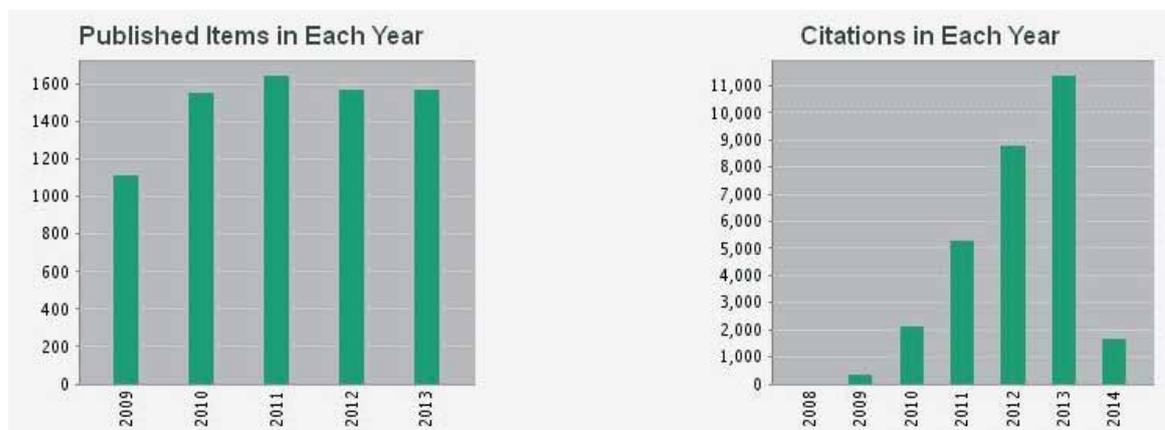


Рис.1. Распределение публикаций по результатам международных конкурсов РФФИ и их цитирований по годам по данным Web of Science





## Палеосейсмологические и археосейсмологические исследования по международным проектам РФФИ \*

Корженков А.М., Рогожин Е.А., Шен Дж., Деев Е.В., Муралиев А.М., Фортуну А.Б., Чаримов Т.А., Юдахин А.С., Мажейка Й.

Нами была прослежена зона потенциальных очагов землетрясений из Джунгарского Тянь-Шаня до южного обрамления Иссык-Кульской впадины. В 2013 г. были проведены полевые палеосейсмологические и археосейсмологические исследования в южном Прииссыккулье (Кыргызстан), которые выявили очень сильные сейсмические события, произошедшие в недалеком геологическом прошлом. По замеренным вертикальным амплитудам одноактных смещений в сейсмогенном уступе Тегерекского разлома было установлено, что магнитуда породивших их землетрясений составляла  $M=7,0-7,5$ . Возраст подвижек средне- или/и раннеголоценовый. Сейсмогенные конволюции, обнаруженные в отложениях раннеголоценовой озерной террасы, свидетельствуют о многочисленных событиях сейсмических сотрясений большой интенсивности (не менее  $I=8$  баллов). Двукратное разрушение стен средневековых Караханидских крепостей, произошедшее в период времени VIII-X века н.э., соответствует интенсивности сотрясений  $I=8-9$  баллов по макросейсмической шкале MSK-64. Следовательно, сильнейшие землетрясения происходили здесь раз от нескольких сотен лет или раз в одну тысячу лет. Полученные данные должны быть учтены при составлении новой карты сейсмической опасности Кыргызстана.

**Ключевые слова:** археосейсмология, палеосейсмология, оценка сейсмической опасности, Тянь-Шань, Иссык-Куль, Караханиды, повторяемость землетрясений.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 13-05-91168-ГФЕН\_а, 14-05-00091а)

Палеосейсмологические и археосейсмические методы являются передовыми и востребованными во всех

развитых странах при работах по оценке сейсмической опасности [1–7 и многие другие]. Широко используются методы «тренинга» – исследование строения зон активных разломов в траншеях, геолого-геоморфологический метод выявления палео-сейсмодислокаций, а также метод экстраполяции результатов «тренинга» на смежные области и большие глубины на основе применения георадарного просвечивания – получения глубинной модели строения на основе приповерхностного радиолокационного зондирования. Главными



**КОРЖЕНКОВ**  
**Андрей Михайлович**  
доктор геолого-минералогических наук, заведующий лабораторией Института физики Земли имени О.Ю. Шмидта РАН.



**РОГОЖИН**  
**Евгений Александрович**  
доктор геолого-минералогических наук, профессор, заместитель директора по науке Института физики Земли имени О.Ю. Шмидта РАН.



**ШЕН Джун**  
доктор геолого-минералогических наук, профессор, заведующий отделом Института по предотвращению катастроф в Китае.



**ДЕЕВ**  
**Евгений Викторович**  
кандидат геолого-минералогических наук, старший научный сотрудник Института нефтегазовой геологии и геофизики имени А.А.Трофимюка СО РАН.



**АБДИЕВА**  
**Светлана Викторовна**  
кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н.Ельцина.



**ФОРТУНА**  
**Алла Борисовна**  
кандидат геолого-минералогических наук, старший научный сотрудник Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н.Ельцина.



**МУРАЛИЕВ**  
**Абдирашит Миркамолевич**  
доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н.Ельцина.



**ЧАРИМОВ**  
**Тулген Абдышевич**  
старший научный сотрудник Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н.Ельцина.



**ЮДАХИН**  
**Александр Сергеевич**  
научный сотрудник Кыргызско-Российского славянского университета имени Б.Н. Ельцина.



**МАЖЕЙКА Йонас**  
доктор физических наук, профессор, заведующий лабораторией Государственного исследовательского института «Центр Естественных Наук» Литвы.

результатами таких исследований являются сведения о силе древних землетрясений доинструментального периода, времени их возникновения и характере подвижки в очаге. Это позволяет составить адекватное представление об уровне сейсмичности той или иной территории, основываясь на ее длительной, доинструментальной сейсмической истории. В СССР и Российской Федерации была создана своя школа палеосейсмологов и специалистов в области археосейсмичности [3, 4, 8, 9 и многие другие].

Развитие и применение методов палеосейсмологии и археосейсмологии включены в заявки и отчеты ряда грантов РФФИ последних лет. Разрабатываются эти направления и в международных проектах. Авторы настоящей статьи широко применяют такие подходы в российско-монгольском проекте 11-05-92202 Монг\_а [10, 11] и российско-китайском проекте 13-05-91168-ГФЕН\_а [12].

Интересные результаты были получены осенью 2013 г. при проведении совместных работ российскими и китайскими участниками последнего проекта в приграничной области Киргизии и КНР в сейсмогенных структурах Джунгарского и Северного Тянь-Шаня. Здесь авторами статьи были обнаружены и изучены следы древних землетрясений, позволяющие пролить свет на нерешенный вопрос о трассировании сейсмогенерирующих структур с территории Западного Китая в район озера Иссык-Куль.

**Сеймотектоническая обстановка региона**

Для приграничной области стран Центральной Азии и Западного Китая была составлена карта потенциальных очагов землетрясений (ПОЗ) и выявлена максимальная возможная магнитуда ожидаемых в этих очагах сейсмических событий (рис. 1).

На территории северо-западного Китая в Восточ-

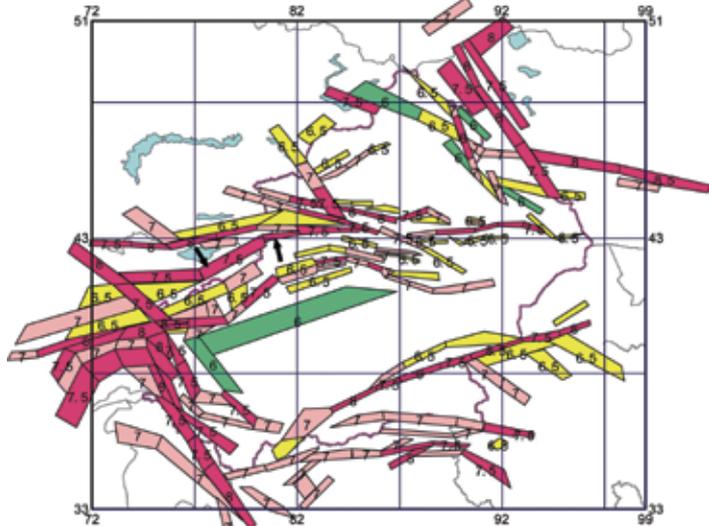


Рис. 1. Карта потенциальных очагов землетрясений приграничной области стран Центральной Азии и Западного Китая (по материалам [13]). Цифрами показана  $M_{max}$ . Черными стрелками показаны исследованные районы: западная – Южно-Иссык-кульский, восточная – Джунгарский

ном Тянь-Шане на местности геолого-геоморфологическим и палеосейсмологическим методами был изучен потенциальный очаг землетрясения с  $M_{max} \geq 7,5$ , выделенный с применением внерегионального сеймотектонического метода в 90-х гг. XX в. Проведенные авторами настоящей статьи [12] полевые исследования позволили соотнести этот ПОЗ с очагом высокомагнитудного Аксуйского землетрясения 1716 (1715) г. на Джунгарском Тянь-Шане. Здесь в бассейне р. Текес к востоку от меридиана  $82^\circ$  в.д. и чуть севернее линии  $43^\circ$  с.ш. располагается изученный потенциальный очаг.

Однако остается неясной его связь с потенциальными очагами по северной и южной периферии оз. Иссык-Куль. На северном борту впадины озера в историческое время имели место несколько высокомагнитудных землетрясений, среди которых сильнейшими были события Кеминское с  $M=8,2$  (1911 г.) и Чиликское с  $M=8,3$  (1889 г.). Их впечатляющие многокилометровые сейсморазрывы видны по настоящий день. На южном борту сведения о таких событиях отсутствуют, хотя современные землетрясения малых и умеренных магнитуд трассируют данный ПОЗ. За период с 2009 г. по наши дни в южной части Иссык-Кульской впадины произошло более десяти толчков с  $M=3,8-6,1$ .

В ходе полевых исследований осенью 2013 г. в пределах ПОЗ на юго-восточной части впадины были обнаружены многочисленные следы древних сильных землетрясений – первичные и вторичные сейсмодислокации, которые были изучены палеосейсмологическими и археосейсмологическими методами.

**Исследования сейсмодислокаций в Южном Прииссыккулье**

Нами были выявлены:

- сейсмоуступ по подножию гор Тегерек,
- деформации в траншее, пройденной через стену в средневековой крепости в урочище Каджи-Саз,

- деформации в траншее, пройденной через стену в средневековой крепости на западной окраине села Тоссор,

- сейсмогенные конволюции в раннечетвертичной – «Тюпской» озерной террасе к западу от села Тоссор.

Исследования сейсмоуступа по подножию гор Тегерек. Горы Тегерек являются передовым поднятием Срединного Тянь-Шаня, высоким предгорьем, входящим в систему Терской хребта. Сейсмоуступ по южному подножию гор Тегерек (рис. 2) является отражением интенсивной новейшей сейсмической и тектонической активности по Южно-Тегерекскому разлому. Эти подвижки привели к образованию предгорной синклинали структуры – Каджи-Сазской впадины.

Длина сохранившейся части субширотного сейсмоуступа около 400 м. Высота уступа составила 4,5 м (рис. 3). Уступ имеет двуступенчатое строение, что говорит о его двукратном сейсмическом обновлении. Возраст событий может быть определен лишь косвенным – археологическим методом. В западной своей части сейсмоуступ перекрыт молодым конусом выноса. Его минимальный возраст может быть определен по возрасту захоронений на поверхности конуса. Это могилы сакского (VI–II в. до н.э.), усуньского (II в. до н.э.–V в. н.э.) и тюркского (V–VIII вв. н.э.) времени. Следовательно, возраст уступов еще более древний – среднеили/и раннеголоценовый.

Была пройдена траншея через сейсмоуступ (рис. 4) вкосте его простирается. Ее длина составила 30 м, глубина 2–4 м. На стенках выработки был выявлен сложный комплекс дизъюнктивных деформаций и коллювиальных клиньев, характерных для вышедших на поверхность очагов сильных землетрясений.

Археосейсмологическое исследование средневековых крепостей в Каджи-Сазской впадине. Низменные части впадины заболочены. В подножье Тегерекского хребта были

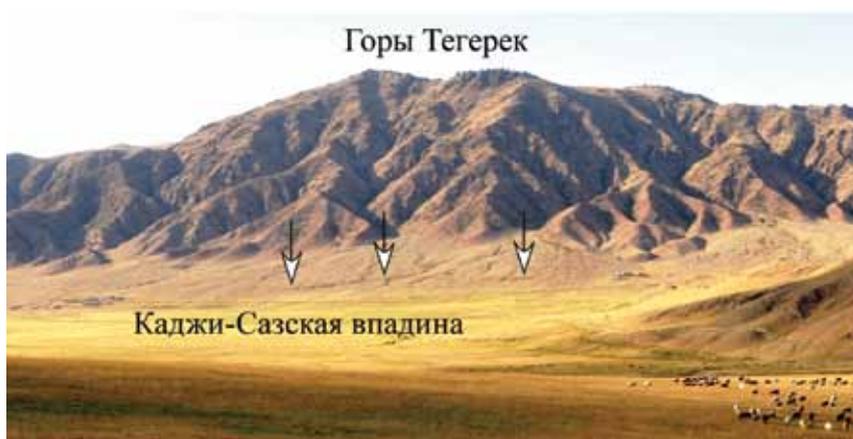


Рис. 2. Южный склон Каджи-Сазской внутригорной впадины. Сейсмоуступ в зоне Южно-Тегерекского разлома показан стрелками. Вид на юг



Рис. 3. Две ступени на склоне сейсмоуступа. Участники проекта стоят у подножия обеих ступеней. Нижняя – молодая ступень имеет высоту 2,5 м; верхняя – более древняя ступень высотой в 2,0 м. Две ступени означают два сейсмических события



Рис. 4. Документация траншеи, пройденной через сейсмоуступ



Рис. 5. Остатки стен Каджи-Сазских средневековых крепостей, охранявших горный проход через одноименное ущелье. Расположены в настоящее время на болоте, сформировавшемся здесь из-за тектонического подпора хребта Тегерек (на заднем плане). Вид на СВ

обнаружены остатки двух крепостей, охранявших в средневековье горный проход на одной из ветвей на Великом шелковом пути (рис. 5). Относительный возраст крепостей был определен местным археологом Д.Ф. Винником по подъемной керамике как Караханидский (VIII–X вв. н.э.).

Нами была пройдена траншея через восточную стену западной крепости (рис. 6). В южной стенке траншеи было установлено, что стена состоит из двух ча-



ных конволюций, зачастую даже не разделенных недеформированными прослоями (рис. 9). Этот факт свидетельствует о наличии нескольких периодов сильнейших сейсмических сотрясений и малых временных интервалах между сильными землетрясениями, а также о близости источников сейсмических колебаний.

### Заключение

Проведенные палеосейсмологические и археосейсмологические исследования на южном обрамлении впадины оз. Иссык-Куль позволяют заключить, что в недалеком геологическом прошлом здесь имели место очень сильные сейсмические события. По амплитуде одноактных смещений в сейсмогенном уступе Тегерекского разлома можно заключить, что магнитуда породивших их землетрясений могла составить 7,0–7,5. Возраст подвижек средне- или/и раннеголоценовый. Сейсмичность, обнаруженная в отло-

жениях раннеголоценовой озерной террасы на южном борту Иссык-Кульской впадины, говорят о многочисленных актах сейсмических сотрясений большой интенсивности (не менее 8 баллов). Двукратное разрушение стен Караханидских крепостей, произошедшее в период времени VIII–X вв. н.э., соответствует интенсивности сотрясений 8–9 баллов по макросейсмической шкале MSK-64. Следовательно, сильнейшие землетрясения происходили здесь раз в нескольких сотен лет или раз в одну тысячу лет. Поставленный в начале статьи вопрос, таким образом, можно решить на основании анализа собранных материалов. Высокомагнитудная сейсмогенерирующая зона, включающая ПОЗ Джунгарского Тянь-Шаня, вполне может быть прослежена до южного обрамления Иссык-Кульской впадины.

Из всех изученных объектов авторами были отобраны образцы на радиоуглеродное датирование. После получения результатов анализа представится возможность уточнить эти предварительные оценки.

*Авторы благодарят В. Кольченко и Д. Лужанского за их помощь при полевых исследованиях и при анализе полученных результатов.*

## Литература

- 1. Archaeoseismology.** Ed. S. Stiros and R.E. Jones. British School at Athens. Fitch Laboratory Professional Paper 7. – 1996. – 268 p.
- 2. Palaeoseismology.** Ed. J.P. McCalpin. - San Diego: Academic Press, 1996. – 588 p.
- 3. Nikonov A.A.** On the methodology of archaeoseismic research on historical monuments // Proceed. of the Intern. Symp. on engineering geology of ancient works, monuments and historical sites. Rotterdam, 1988a. – Vol. 3. – P. 1315–1320.
- 4. Nikonov A.A.** Reconstruction of the main parameters of old large earthquakes in Soviet Central Asia using the paleoseismogeological method // Tectonophysics. 1988b. – Vol. 147, No. 3/4. – P. 297–313.
- 5. Korzhenkov A.M., Mazor E.** Structural reconstruction of seismic events: Ruins of ancient buildings as fossil seismographs // Science and New Technologies. – 1999, No. 1. – P. 62–74.
- 6. Корженков А.М.** Сейсмогеология Тянь-Шаня (в пределах территории Кыргызстана и прилегающих районов). – Бишкек: Илим. – 2006. – 290 с.
- 7. Рогожин Е.А.** Очерки региональной сеймотектоники. – М.: ИФЗ РАН. – 2012. – 340 с.
- 8. Солоненко В.П.** Палеосейсмогеология // Изв. АН СССР. Физика Земли. 1973. – № 9. – С. 3–16.
- 9. Имаев В.С., Имаева Л.П., Козьмин Б.М.** Сейсмодислокации в сейсмических поясах Якутии // Геотектоника. – 1995, № 1. – С. 79–92.
- 10. Дэмбэрэл С., Имаев В.С., Рогожин Е.А., Смекалин О.П., Улзийбат М., Чипизубов А.В.** К уточнению сейсмической опасности г.Улан-Батор (Монголия) // Вопросы инженерной сейсмологии. – 2013. – Т. 40, №1. – С. 19–32.
- 11. Рогожин Е.А., Ларьков А. С., Дэмбэрэл С., Баттулга Б.** Повторяемость сильных землетрясений в зоне активного разлома Ховд на Монгольском Алтае // Геотектоника. – 2013. – № 5. – С. 36–47.
- 12. Рогожин Е.А., Шен Юун, Чен Кюифу, Шен Ксюхой.** Палеосейсмодислокации в потенциальном очаге сильных землетрясений на Джунгарском Тянь-Шане // Вопросы инженерной сейсмологии. – 2014. – Т. 41, №1. – С. 5–18.
- 13. Xu X, Deng Q.** Nonlinear characteristics of paleoseismicity in China. J. Geoph. Res. – 1996. – Vol. 101, No. B3. – P. 6209–6231.



## Гомогенные и гетерогенные катализаторы с 1,2-азольными лигандами для реакций кросс-сочетания в водных средах \*

Бумагин Н.А., Поткин В.И.

На основе 1,2-азольных гетероциклов разработаны гомогенные и гетерогенные палладиевые катализаторы для процессов кросс-сочетания. Отличительной особенностью новых катализаторов является высочайшая каталитическая активность, возможность многократного использования и способность эффективно вести катализ в водных средах. Исследованы дизайн и синтез изоксазольных лигандов, их комплексов с Pd(II), методы нековалентной функционализации азолами мезопористых оксидов [MO<sub>2</sub>, M=Si, Ti и Al] и углеродных носителей, способы нанесения Pd(II) и Pd(0) (Pd nanoparticles) на полученные гибридные материалы. Гетерогенные катализаторы на их основе могут быть использованы многократно – до 10 раз в реакции каждого типа без видимой потери активности. Показано, что применение воды и ее смеси с метанолом в качестве реакционной среды приводит к значительной интенсификации каталитического процесса по сравнению с традиционными органическими растворителями – каталитические реакции осуществляются с практически количественными выходами, их продолжительность сокращается на порядок и более. Найдено, что в 50% водном метаноле эффективность новых гетерогенных катализаторов настолько высока, что реакции завершаются за 20–30 минут уже при комнатной температуре с высокими выходами целевых продуктов. При этом количество введенного с катализатором Pd не превышает 0,1 мол%, т.е. в 1000 раз меньше количества реагентов. Отсутствие побочных продуктов дает возможность исключить из технологической цепочки трудоемкие и дорогостоящие хроматографические методы выделения и очистки целевых соединений. Полученные фундаментальные данные представляются перспективной и реальной основой для разработки эффективных и экологичных нанотехнологий синтеза таких практически важных типов соединений, как полифункциональные биарилы, арилированные олефины, ацетилены и их гетероциклические аналоги.

**Ключевые слова:** изоксазолы, комплексы палладия, мезопористые оксидные и углеродные носители, гомогенный и гетерогенный катализ, реакции кросс-сочетания, водные реакционные среды.

\*

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-08-90025-Бел\_а)

Катализируемые палладием процессы образования связи углерод-углерод (реакции кросс-сочетания) являются эффективными методами получения функциональных биариллов, арилированных олефинов и ацетиленов в современном органическом синтезе [1-3]. О важности исследований в этой области свидетельствует присуждение Нобелевской премии по химии 2010 г. профессорам Негиши, Сузуки и Хеку за пионерские исследования реакций кросс-сочетания.

Важнейшим параметром, определяющим эффективность реакций

кросс-сочетания, является природа лиганда в комплексе палладия, используемого в качестве катализатора. С учетом современных требований по защите окружающей среды вполне объяснима тенденция вместо токсичных, легко окисляющихся кислородом воздуха и дорогих, традиционных триорганодифосфинов использовать другие типы лигандов. В качестве таких лигандов предложены азотсодержащие соединения различных классов, но 1,2-азольные лиганды изучены мало. Недавно нами было показано, что производные изоксазола и изотиазола способны образовывать комплексы с Pd(II), которые проявляют высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в водных средах («зеленая химия») [4–6]. Инкапсулирование изоксазольных и изотиазольных комплексов палладия в матрицу силикаге-



**БУМАГИН**

**Николай Александрович**  
профессор, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник МГУ имени Ломоносова.



**ПОТКИН**

**Владимир Иванович**

профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор химических наук, заведующий отделом органической химии Института физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси.







В качестве источника окиси титана использовался тетраизопронат титана. Алкоголяты титана значительно легче взаимодействуют с водой, чем алкоксиды кремния, поэтому кислотный катализ стадии гидролиза не потребовался. Не использовался также и катализатор гелеобразования. Золь-гель процесс с участием  $Ti(i-PrO)_4$  проводили при температуре 5–10°C при таком же соотношении реагентов, что и в случае получения золь-гель силикагеля.

Важно отметить, что в ходе оптимизации золь-гель процесса мы обнаружили, что азольные лиганды, будучи введенными золь-гель методом в матрицу силикагеля или оксида титана, удерживаются в ней достаточно прочно и не переходят в раствор. Так, оксим 5-(нафталин-1-ил)изоксазол-3-карбальдегида (лиганд  $L^1$ ), инкапсулированный в силикагель золь-гель методом в количестве 0,3 ммоль/г, практически не экстрагируется кипящим метанолом в течение 2 ч (потеря веса не превышала 1% от веса исходного лиганда). Однако если нанесение провести методом обычной пропитки при постепенном испарении растворителя, то с такого образца азольный модификатор смывается спиртом в течение нескольких минут уже при комнатной температуре практически нацело. Прочное удерживание 1,2-азольных лигандов в матрице силикагеля, полученного золь-гель методом, открывает еще один путь получения композитных материалов для катализа. Этот подход основан на процессе обмена лигандов, находящихся в координационной сфере комплексов Pd(II) или Pd(0), на другие более координирующиеся лиганды. Данный метод широко используется для получения комплексов различных переходных металлов. Следует отметить, что комплексы палладия с 1,2-азольными лигандами получены нами именно таким способом – обменом хлоридных лигандов в  $Na_2PdCl_4$ . Обмен лигандами в случае комплексов Pd(0) протекает не так однозначно, поскольку далеко не все

лиганды, координирующиеся по палладию в степени окисления ноль, способны его стабилизировать в достаточной степени. Например, молекулы диметилформамида (ДМФА) и диметилсульфида (ДМСО) легко образуют устойчивые комплексы с Pd(II) –  $(HCONMe_2)_2PdCl_2$ ,  $(Me_2SO)_2PdCl_2$ . Однако при растворении в этих растворителях комплекса Pd(0) с  $\pi$ -акцепторным олефиновым лигандом,  $Pd(dba)_2$  (dba – дибензилиденацетон), в результате быстрого обмена лигандами dba быстро переходит в раствор, а получающиеся комплексы Pd(0) с ДМФА и ДМСО неустойчивы и разлагаются с образованием мелкодисперсной Pd-черни. Аналогичный процесс происходит также при действии на  $Pd(dba)_2$  1,2-азольных лигандов в растворе. Если азольный лиганд гетерогенизирован на поверхности носителя, то первичный обмен лигандами с  $Pd(dba)_2$  приводит к осаждению атомом палладия на азольные лиганды. Далее на этих атомах палладия, как центрах кристаллизации, происходит образование кластеров палладия определенного размера. Таким образом, формирование наночастиц палладия будет происходить на поверхности модифицированного 1,2-азолами силикагеля, а не в растворе, как в большинстве современных методов получения мелкодисперсных переходных металлов. Поэтому ожидалось, что таким путем можно добиться высокой дисперсности нанесенного палладия, а образующиеся кластеры палладия будут прочно связаны с носителем (рис. 2).

Каталитические композиты на основе наночастиц палладия и модифицированного азолами силикагеля были получены по методике, аналогичной получению образцов с азольными комплексами палладия (моль-

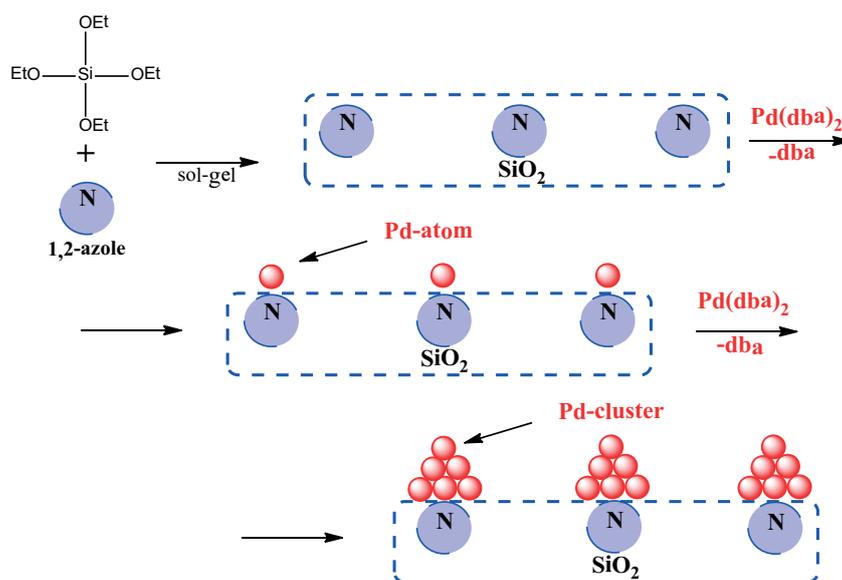


Рис.2. Схема осаждения наночастиц Pd на модифицированный 1,2-азолами золь-гель силикагель



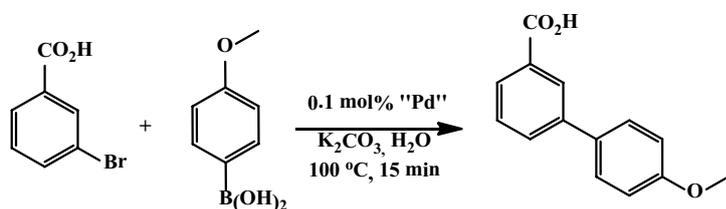


заметен, и количество палладия в растворе после завершения реакции нередко превышает 20 м.д. Возможно, что в случае мезопористых носителей с инкасулированными и нанесенными азольными комплексами палладия процесс перехода палладия в раствор, участие в каталитическом цикле кросс-сочетания и его последующее осаждение на подложку (по азольным центрам) происходят обратимо. Поскольку азольные лиганды удерживаются в порах оксидного носителя достаточно прочно, то изменения количества центров кристаллизации («зародышей») по ходу реакций не происходит, и размер кластеров меняется незначительно. Можно предположить, что именно поэтому активность разработанных каталитических композитов не меняется даже после 10 рециклов. Сравнение сопоставимых данных по гомогенному и гетерогенному катализу (табл. 1 и 2) косвенно подтверждает предположение о квазигетерогенном характере новых катализаторов.

В реакции Хека 3-бромбензойной кислоты с акриловой кислотой и в реакции Соногаширы 3-бром-

**Таблица 2.**

*Данные по многократному использованию LPdCl<sub>2</sub>@MO<sub>2</sub>, PdNP/L1@SiO<sub>2</sub>, L2PdCl<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>, L1PdCl<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и L1PdCl<sub>2</sub>/УТ в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксибензилборной кислотой<sup>1</sup>*



Рецикл	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pd	Выход <sup>2</sup> , %									
L1PdCl <sub>2</sub> @SiO <sub>2</sub>	93	94	91	92	97	93	93	96	95	93
L2PdCl <sub>2</sub> @SiO <sub>2</sub>	96	92	94	95	94	96	96	94	94	95
L1PdCl <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub>	91	94	96	96	94	94	92	95	98	96
L2PdCl <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub>	94	94	95	96	97	98	97	96	92	94
PdNP/L <sup>1</sup> @SiO <sub>2</sub>	97	94	93	94	95	96	99	94	96	98
L2PdCl <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	92	96	92	93	94	92	93	95	93	94
L1PdCl <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	95	97	92	93	96	97	95	95	97	96
L1PdCl <sub>2</sub> /УТ	95	96	97	97	98	97	97	95	93	96

1. 0,5 ммоль Ar-Br, 0,6 ммоль Ar' B(OH)<sub>2</sub>, 1,25 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 мл воды, 100 °C, 15 мин.  
2. Preparative yields (yields by data 1H NMR spectroscopy ~100%)

бензойной кислоты с фенилацетиленом синтезированные композиты LPdCl<sub>2</sub>@MO<sub>2</sub>, PdNP/L1@SiO<sub>2</sub>, L2PdCl<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>, L1PdCl<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и L1PdCl<sub>2</sub>/УТ также показали высокую каталитическую активность, которая сохранялась на постоянном уровне после 10 рециклов в реакции каждого типа.

Поскольку новые гетерогенные катализаторы совершенно устойчивы и выдерживают нагревание в водной среде в течение 10 рециклов, планировалось оптимизировать полученные на модельных реакциях данные для получения практически важных соединений в условиях, позволяющих сократить количество нежелательных отходов, отказаться от использования органических растворителей в качестве реакционной среды и тем самым уменьшить вредное воздействие на природу при масштабном применении реакций кросс-сочетания. Поскольку все разработанные каталитические композиты продемонстрировали одинаково высокую эффективность, то при выборе для этих целей катализатора мы исходили из синтетической доступности азольных лигандов, стоимости оксидного материала носителя и технологичности его синтеза. По этим критериям в качестве объекта испытаний был выбран композит L1PdCl<sub>2</sub>@SiO<sub>2</sub> на основе оксима 5-(нафталин-1-ил)изоксазол-3-карбальдегида и мезопористого силикагеля, получаемого по разработанному нами модифицированному золь-гель методу. Тестирование композита проводилось на трех типах реакций кросс-сочетания с целью синтеза соединений, имеющих практическое значение, а также дополнительной оптимизации каталитической системы с привлечением «проблемных» субстратов.

Проблемными в реакции Сузуки являются, как отмечалось выше, арилборные кислоты, склонные к протодеборированию. В результате часть арилборной кислоты подвергается гидролизу с образованием соответствующего арена, т.е. расходуется нецелевым образом. Как правило, снижение температуры проведения реакции позволяет уменьшить этот процесс до минимума. По этой причине разработка для реакции Сузуки каталитических систем, работающих при невысокой температуре, а оптимально, при комнатной температуре, является в настоящее время

очень актуальной задачей (JACS, 130, 6686, 2008; Chem. Sci., 4, 916, 2013). Однако при невысокой температуре большинство арилборных кислот плохо растворимы в воде даже в присутствии оснований средней силы (карбонаты и фосфаты щелочных металлов), а применение сильных оснований – щелочей – при наличии в субстратах чувствительных функциональных групп нежелательно. По этой причине была предпринята попытка замены воды на водно-органический растворитель, при этом мы ориентировались на растворитель, минимально отличающийся по составу от молекулы воды. Таким растворителем, очевидно, является метанол. Оказалось, что в смеси вода-метанол (1:1 по объему) при комнатной температуре хорошо растворимы все компоненты реакционной смеси: арилгалогенид, арилборная кислота и карбонат калия. Температура кипения такой смеси составляет ~ 75 °С. При этой температуре при катализе  $L1PdCl_2@SiO_2$  (0,1 мол% Pd) модельная реакция Сузуки 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой завершалась за 1-2 мин. с образованием продукта кросс-сочетания с количественным выходом. Такой мощный эффект активации по сравнению с проведением реакции в воде (100°C, 15 мин.) побудил нас провести испытания катализатора при комнатной температуре. Тот факт, что реакция протекала при комнатной температуре, особого удивления не вызвал, в литературе известно несколько примеров эффективного проведения реакции Сузуки на гетерогенном катализаторе при невысоких температурах [J. Phys. Chem. C, 115, 15772, 2011; Pd-nanoparticles @porous  $SiO_2$  yolk-shell, катализатор типа «желток в оболочке» (не ядро-оболочка); 0,1 мол% Pd, ДМФА-вода (20:1), 20°C, 6 ч, 100 %]. Необычной оказалась продолжительность процесса кросс-сочетания на  $L1PdCl_2@SiO_2$  (0,1 мол% Pd) – всего 20 мин. Регенерированный катализатор был использован повторно в синтезах

5-арилсалициловых кислот и их гетероциклических аналогов из соответствующих арилборидов и арилборных кислот. Полученные результаты представлены на рис. 4. Среди синтезированных биариллов и гетероаналогов арилированные салициловые кислоты, тиофены и фураны.

Так, из 2,4-дифторфенилборной кислоты и 5-бромсалициловой кислоты при катализе регенерированным  $L1PdCl_2@SiO_2$  с количественным выходом была получена 2',4'-дифтор-4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (дифлунизал) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС) с анальгетическим и жаропонижающим действием значительно более эффективное, чем аспирин.

Высокая каталитическая активность композита  $L1PdCl_2@SiO_2$  в водном метаноле позволила значи-

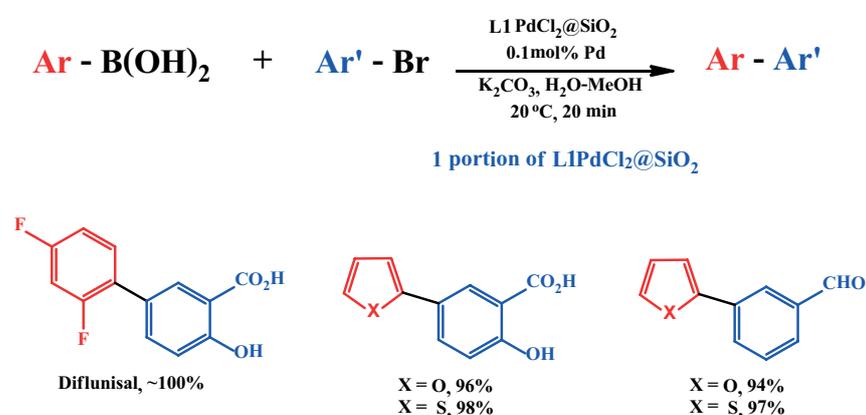


Рис.4. Катализ реакции Сузуки композитом  $L1PdCl_2@SiO_2$  при комнатной температуре

тельно интенсифицировать процесс кросс-сочетания и в реакции Хека арилборидов с акриловой кислотой, бутилакрилатом и стиролом. Все представленные на рис. 5 синтезы выполнены на одной порции катализатора после регенерации. В отличие от процесса в воде, в данном случае для активации катализатора при первом использовании добавки формиата натрия не требуются. Роль активатора-восстановителя в этих условиях выполняет метанол.

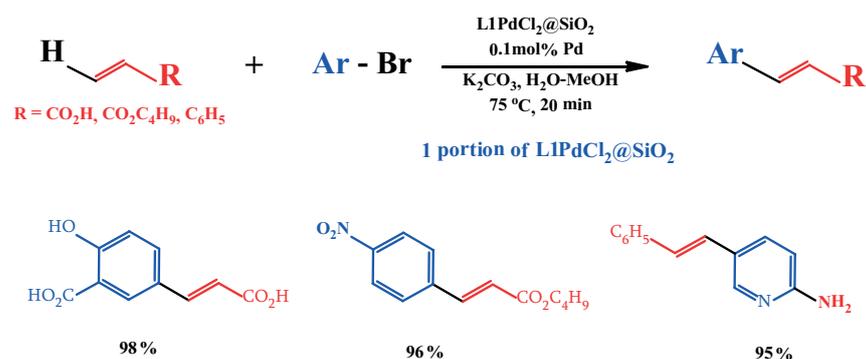


Рис.5. Катализ реакции Хека композитом  $L1PdCl_2@SiO_2$  в водном метаноле

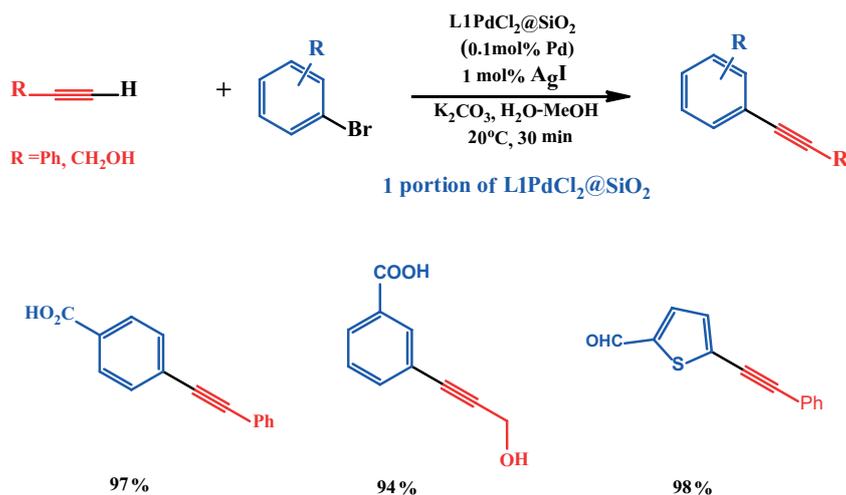


Рис.6. Катализ реакции Соногаширы регенерированным из реакции Хека композитом L1PdCl<sub>2</sub>@SiO<sub>2</sub> при комнатной температуре

### Заключение

Таким образом, выполненное совместное исследование позволило на основе азольных лигандов разработать несколько типов новых гомогенных и многофазовых гетерогенных катализаторов, которые проявляют высокую эффективность в реакциях кросс-сочетания с привлечением широкого круга арилгалогенидов, арилборных кислот, терминальных олефинов и ацетиленов, включая гетероциклические аналоги. Полученные фундаментальные данные могут быть использованы в экономичных и экологически безопасных технологиях тонкого органического синтеза.

## Литература

1. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* / ed. F. Diederich, P. J. Stang. New York: Wiley-VCH, 1998. – P. 203.
2. *Topics in Current Chemistry – Cross-Coupling Reactions* / ed. N. Miyaura. Heidelberg: Springer, 2002. – Vol. 219. – P. 131.
3. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* / ed. E. Negishi. New York: John Wiley and Sons, 2002. – Vol. 1. – P. 1051.
4. Поткин В.И., Бумагин Н.А., Зеленковский В.М., Петкевич С.К., Зубенко Ю.С., Ливанцов М.В., Белов Д.С. Синтез и структура комплексов палладия(II) с оксимом 5-(*p*-толил)изоксазол-3-карбальдегида и 4,5-дихлоризоксазол-3-карбоксилатным фрагментом // Доклады НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55. – С. 52–57.
5. Potkin V.I., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Lyakhov A.S., Rudakov D.A., Livantsov M.V., Golantsov N.E. 5-(*p*-Tolyl)isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex- Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki-Miyaura Reaction in Water // *Synthesis*. – 2012. – Vol. 44. – PP. 151–157.
6. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Ливанцов М.В., Голанцов Н.Е., Поткин В.И. Изоксазол-3-ил(изотиаол-3-ил)-1,2,4-триазолы, тетразолы и 1,3,4-оксадиазолы: синтез, комплексы с палладием, использование в катализе // *Химия гетероциклических соединений*. 2013. – № 10. – С. 1633–1649.
7. Поткин В.И., Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Зубенко Ю.С., Голанцов Н.Е., Ливанцов М.В., Белов Д.С., Веселов И.С. Катализаторы на основе комплексов палладия(II) с изоксазолами и изотиазолами для реакции Сузуки // Доклады НАН Беларуси. – 2013. – Т. 57. – С. 67–73.



# Гетерогенность и периодичность в проблемах динамической оптимизации \*

Вельов В.М., Давыдов А.А.

В заметке кратко изложены основные направления исследований, проведенных в рамках выполнения совместного российско-австрийского проекта, и сформулирован ряд полученных фундаментальных результатов. Указаны возможные области применения этих результатов.

**Ключевые слова:** динамическая оптимизация, оптимальное управление, гетерогенность, принцип максимума, периодичность.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 10-01-91004-АНФ-а).

Математическое моделирование процессов различной природы приводит к анализу управляемых динамических систем, в которых одна или несколько переменных имеют характерную черту неоднородности. Эта черта – важная особенность большинства современных моделей популяционных, экономических и социальных процессов. В человеческой популяции, например, параметрами неоднородности могут быть возраст, предпочтения, состояние здоровья, достаток и т.п. В чисто экономическом контексте неоднородность может отражать разнообразие существующих технологий или продуктов. Понятно, что это разнообразие зависит от инвестиций в научные исследования и опытные разработки, что в итоге приводит к динамическим моделям изучаемых процессов, в которых сама область неоднородности становится управляемой. Аналогичные модели возникают и в развивающейся с недавних пор пространственной экономике.

Анализ и оптимизация управляемых динамических систем с присущей им неоднородностью были одними из основных направлений исследований в рамках совместного австрийско-российского проекта «Внутренняя неоднородность и периодичность в проблемах динамической оптимизации» (проект 10-01-91004-АНФ-а). В части из этих моделей неоднородность представляла собой «возраст» агентов, который в конкретных приложениях может иметь различное смысловое значение. Одна из моделей систем с возрастной структурой, которые изучались в проекте, задается следующей сильно нелинейной системой уравнений:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right)y(t, a) &= f(t, a, y(t, a), z(t), u(t, a), v(t)) \\ y(t, 0) &= \varphi(t, z(t), v(t)), \quad y(0, a) = y_0(a) \\ z(t) &= \int_0^{\omega} h(t, a, y(t, a), u(t, a), v(t)) da \\ u(t, a) &\in U, \quad v(t) \in V \end{aligned}$$

где  $t \in [0, T]$  – время,  $a$  – возраст,  $y(t, a)$   $z(t)$ , – характеристики состояния системы,  $v(t)$  – управления, удовлетворяющие заданным ограничениям. Промежутки  $[0, T]$  управления процессом может быть как конечным так и бесконечным, а функционал качества управления этой системой может иметь вид

$$\int_0^T \int_0^{\omega} g(t, a, y(t, a), z(t), u(t, a), v(t)) da dt$$

Цель управления – максимизация этого функционала.

Одним из центральных результатов современной математической теории оптимального управления является открытый в конце 50-х гг. XX в. Л.С.Понтрягиным и его учениками знаменитый принцип максимума, доставляющий общее необходимое условие оптимальности управления. Однако серьезные трудности при анализе многих экономических задач оптимального управления связаны с тем обстоятельством, что такие задачи, например, задачи анализа процессов экономического роста, естественно формулируются как задачи оптимального управления на бесконечном интервале времени. Появление бесконечного интервала планирования приводит к различным «патологическим» эффектам в соотношениях принципа максимума для таких задач. В частности, здесь могут нарушаться



**ВЕЛЬОВ**  
**Владимир Михайлович**  
профессор, кандидат физико-математических наук, глава исследовательского объединения ORCOS, Венский технологический университет, Австрия.



**ДАВЫДОВ**  
**Алексей Александрович**  
доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой Владимирского государственного университета имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых.









## Цифровое структурно-литологическое и геолого-динамическое моделирование россыпных месторождений тяжелых минералов \*

*Лаверов Н.П., Чижова И.А., Гожик П.Ф., Хрущев Д.П., Галецкий Л.С., Ковальчук М.С.,  
Ремезова Е.А., Свивальнева Т.В., Лаломов А.В., Лобанов К.В., Бочнева А.А.,  
Чефранов Р.М., Чефранова А.В., Александрикова М.А.*



**ЛАВЕРОВ**  
**Николай Павлович**  
академик, доктор геолого-минералогических наук, научный руководитель Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**ЧИЖОВА**  
**Ирина Александровна**  
доктор геолого-минералогических наук, ведущий научный сотрудник, Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**ГОЖИК**  
**Петр Феодосиевич**  
академик НАН Украины, доктор геолого-минералогических наук, директор Института геологических наук НАН Украины.



**ХРУЩЕВ**  
**Дмитрий Павлович**  
профессор, доктор геолого-минералогических наук, старший научный сотрудник Института геологических наук НАН Украины.



**ГАЛЕЦКИЙ**  
**Леонид Станиславович**  
профессор, доктор геологических наук, заведующий отделом геологии полезных ископаемых Института геологических наук НАН Украины.



**КОВАЛЬЧУК**  
**Мирон Степанович**  
доктор геологических наук, заведующий отделом литологии Института геологических наук НАН Украины.



**РЕМЕЗОВА**  
**Елена Александровна**  
доцент, доктор геологических наук, старший научный сотрудник Института геологических наук НАН Украины.



**СВИВАЛЬНЕВА**  
**Татьяна Вячеславовна**  
младший научный сотрудник Института геологических наук НАН Украины.



**ЛАЛОМОВ**  
**Александр Валерианович**  
доктор геолого-минералогических наук, старший научный сотрудник Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**ЛОБАНОВ**  
**Константин Валентинович**  
доктор геолого-минералогических наук, заместитель директора Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**БОЧНЕВА**  
**Анна Александровна**  
кандидат геолого-минералогических наук, научный сотрудник Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**ЧЕФРАНОВ**  
**Роман Михайлович**  
кандидат геолого-минералогических наук, младший научный сотрудник Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**ЧЕФРАНОВА**  
**Анна Викторовна**  
кандидат геолого-минералогических наук, младший научный сотрудник Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.



**АЛЕКСАНДРИКОВА**  
**Марина Андреевна**  
инженер Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-04-90413-Укр\_а).





ционного анализа базы данных описательных многофакторных многопризнаковых моделей россыпных объектов [6]. Логико-информационные модели представляют собой набор признаков, информативных для решаемой задачи с количественной оценкой степени их важности для решения проблемы. База знаний экспертной системы (ЭС) содержит решающие правила, построенные на основе полученных оценок. Цифровые модели россыпных объектов обеспечивают представление значимых информативных признаков в наглядной форме, что значительно облегчает формирование экспертных заключений.

База знаний ЭС включает также базу данных свойств объекта исследования; комплекс математических методов для обработки данных и получения детерминированных или статистических моделей объектов; различные количественные показатели, используемые в процессе процедуры принятия решений. Лежащая в основе геологической ЭС цифровая модель объек-

та позволяет получать необходимые практические решения (определение морфологии рудных тел и их пространственного распределения, взаимосвязей минерализации и литофаций, фаций и формы рельефа; прогноз и оценка месторождений конкретных геолого-промышленных типов на сходных территориях и т.п.).

Построение комплексных цифровых структурно-литологических (с геолого-динамическим наполнением) моделей является принципиально новым направлением моделирования, которое реализуется в виде комплексных моделей с мощными информационно-аналитическими и прогнозными возможностями.

Статическое моделирование обладает ограниченным прогнозным потенциалом: на основании формальных признаков оно позволяет интерполировать имеющуюся матрицу геологоразведочных данных и достоверно экстраполировать ее на величину половины шага геологоразведочной сети. Геолого-динамическая модель обладает большим прогнозным потенциалом, поскольку опирается на генетические фациально-литодинамические параметры месторождения, но первичный материал для моделирования она берет из статической модели. Таким образом, эти элементы взаимно дополняют и мультипликативно усиливают прогнозный потенциал каждого вида моделирования по отдельности.

Анализ современного положения вопроса в России и за рубежом показывает, что, несмотря на широкое распространение как различных типов структурных, так и динамических моделей, они используются по отдельности. Примеры полноценного комплексного объединения статического моделирования геологических объектов с геолого-динамическим наполнением в мировой практике неизвестны.

Кроме того, предложенные модели являются постоянно действующими, с возможностью пополнения их новыми данными с соответствующими

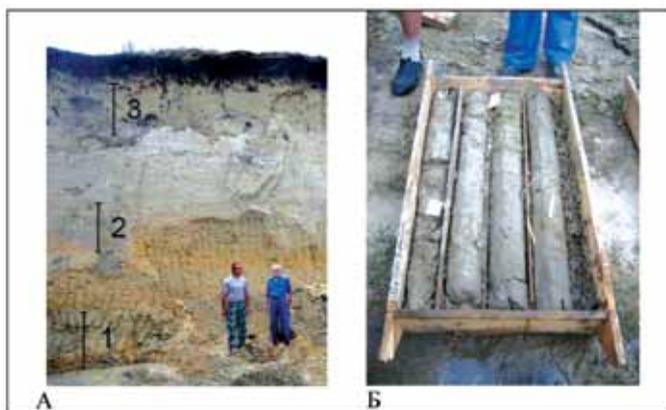


Рис. 1. А – разрез продуктивной толщи месторождения Центральное 1, 2, 3 – положение продуктивных горизонтов; Б – керн скважин колонкового бурения

Литолого-фациальные зоны	Ильменит	Рутил	Циркон
А			
В			
С			
С2			

Рис. 2. Морфология зерен россыпных минералов в различных литолого-фациальных зонах Малышевской россыпи Украины: А – аллювиально-дельтовая, В – литоральная, С – мелководно-морская, С2 – внешний край мелководной зоны



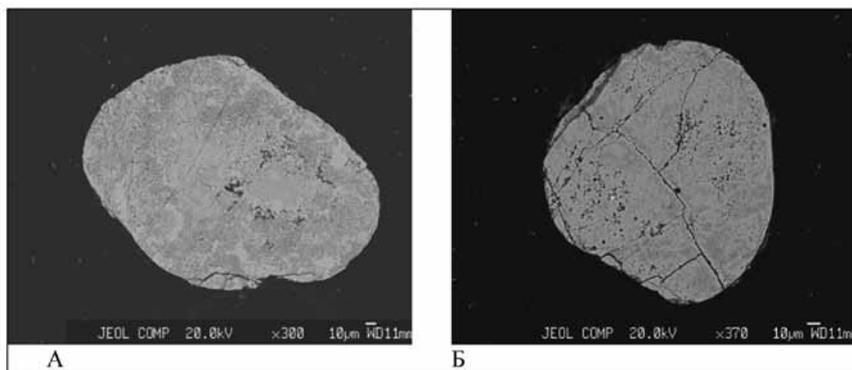


Рис.3. Внутренняя структура зерен ильменита (А) и рутила (Б) в шлифованных шайбах из Малышевской россыти (Самотканский россыпной район)

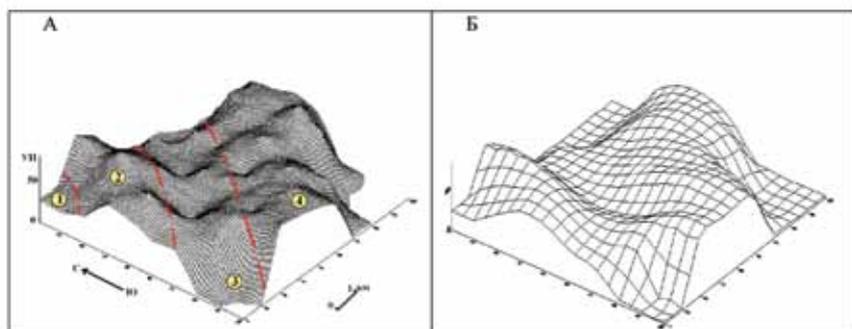


Рис.4. Блок-диаграммы распределения условного ильменита месторождения Центральное, прибрежно-морской комплекс (горизонт 170 м), фактические (А) и модельные (Б) данные. Фациальные зоны: 1 – дельтовая, 2 – литоральная, 3 – прибрежно-морская с активной гидродинамикой, 4 – прибрежно-морская с умеренной гидродинамикой

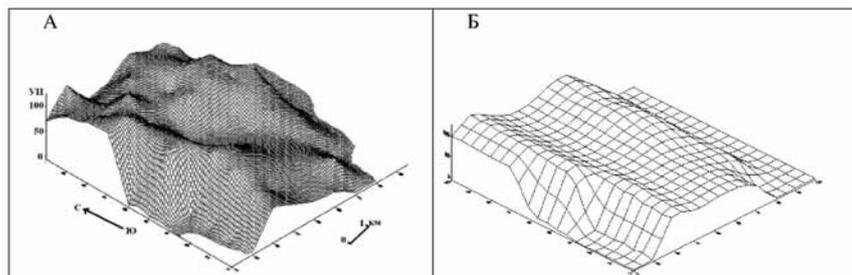


Рис.5. Блок-диаграммы распределения условного ильменита месторождения Центральное, дюнно-золотой комплекс (горизонт 180 м), фактические (А) и модельные (Б) данные

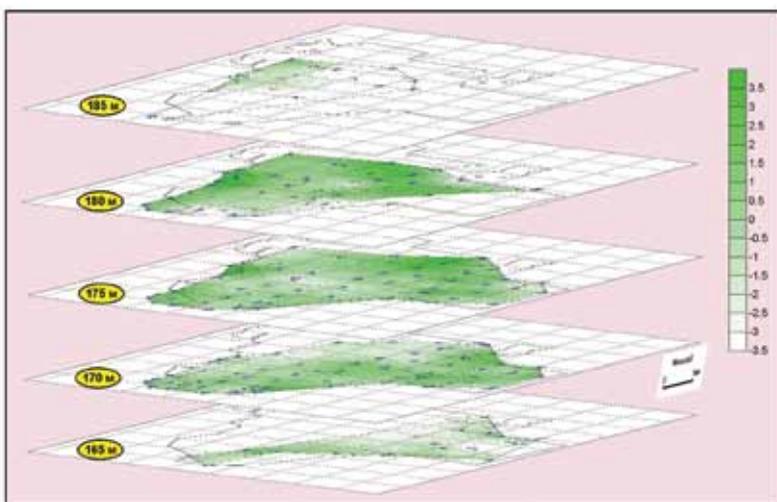


Рис.6. 3D-модель распределения значений 1 главной компоненты, характеризующих общую упорядоченность минеральных ассоциаций и направленность рудного процесса, на титаноциркониевом россыпном месторождении Центральное (Тамбовская область)

баз знаний целевых экспертных систем для поиска и оценки россыпных объектов.

Оценка перспективности участка проводилась путем последовательного решения следующих задач: оценка возможности обнаружения перспективного участка, а в случае выявления перспективного участка – оценка продуктивности перспективного участка.

Например, при решении первой задачи, получена модель «перспективная площадь» как набор 14 признаков из метапризнаков: основание, руда, морфоструктура, вещество, структура долин – с весами в диапазоне от 0,046 до 0,058. Решающее правило, построенное на основе полученных оценок, позволило с высокой степенью надежности правильно оценить все россыпные месторождения золота из базы данных.

### Заключение

1. Проведено обобщение методологических подходов и методических приемов цифрового структурно-литологического и геолого-динамического моделирования с целью создания методологической базы сочетания цифрового структурно-литологического моделирования, как существенно статического, с подходами геолого-динамического моделирования.
2. Построена принципиальная схема проектируемой модели: определено, что структурно-литологическая составляющая описывает вещественные характеристики объекта, геолого-динамическая опирается на фациально-литодинамические реконструкции среды россыпеобразования и раскрывает его генетическую природу.
3. Разработана методика применения полученных моделей с учетом их опережающего применения по отношению к стадиям геологоразведочного исследования месторождений.
4. Получены образцы моделей типовых перспективных объектов







## Подходы к созданию анти-ВИЧ препаратов нового поколения \*

Кочетков С.Н.

ВИЧ-инфекция, поразившая человечество в последние два десятилетия, занимает особое место среди наиболее социально значимых заболеваний. Несмотря на то, что в последнее десятилетие наблюдается существенный прогресс в лечении ВИЧ-инфицированных и создано более 25 лекарственных препаратов, действие которых направлено на подавление репликации вируса, нельзя сказать, что это заболевание побеждено. Эффективная стратегия борьбы с ВИЧ должна включать профилактику передачи и/или подавления как ВИЧ, так и его ко-патогенов. В связи с этим перспективным представляется создание микробицидов – средств местного применения, которые предотвращают передачу ВИЧ-1 и копатогенов половым путем. До недавнего времени микробициды-кандидаты успешно тестировались на клеточных культурах, однако не были эффективными *in vivo*. Целью проекта РФФИ 12-04-91450-НИЗ\_а, в рамках которого принимали участие три российских и две американских лаборатории, являлось создание новых эффективных и малотоксичных соединений, способных в дальнейшем служить компонентами микробицидов. Нами были получены такие соединения и проведены первые биологические тесты в тканевой системе *ex vivo*, позволяющие надеяться на получение в близком будущем анти-ВИЧ препаратов нового типа.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), СПИД, микробициды, обратная транскриптаза, интеграза, депо-формы, ингибиторы.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-04-91450-НИЗ\_а)

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – одно из наиболее опасных для жизни человека заболеваний. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на 2011 г. в мире насчитывалось более 34 млн ВИЧ-инфицированных, в 2012 г. зарегистрировано более 2 млн новых случаев заражения, умерло около 1,7 млн больных СПИДом [1]. В России (данные 2012 г.) с начала наблюдений зарегистрировано 720014 ВИЧ-инфицированных, зарегистрировано 69849 новых случаев инфицирования, умерло 20511 человек (с начала наблюдений – 129917 [1]).

Опасность ВИЧ-инфекции объясняется уникальным воздействием вируса на организм человека: репродукция вируса в клетках иммунной системы не только делает вирус малочувствительным к действию последней, но и способствует развитию сопутствующих инфекционных заболеваний, усугубляющих течение болезни и приводящих к летальному исходу. В последнее десятилетие наблюдается существенный прогресс в лечении больных, инфицированных ВИЧ. При изучении структурных и функциональных особенностей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) было выявлено несколько

потенциальных мишеней для воздействия антивирусных препаратов (рис. 1).

В настоящее время одобрено более 25 лекарственных препаратов различной природы, действие которых направлено на подавление ферментов вируса, участвующих в его репликации (обратная транскриптаза, протеаза, интеграза). Основным подходом в лечении ВИЧ-инфекции является т.н. высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), состоящая в приеме трех или четырех препаратов в противоположность монотерапии, применявшейся ранее. Благодаря ВААРТ, большинство ВИЧ-инфицированных могут в настоящее время вести нормальный образ жизни [2]. Однако, несмотря на более чем тридцатилетние усилия ученых всего мира, совершенной терапии ВИЧ-инфекции до сих пор не существует, и проблема создания новых высокоэффективных и малотоксичных антиретровирусных агентов остается актуальной. Осложняющим моментом в лечении ВИЧ-инфицированных больных является ко-инфекция другими патогенами, например, вирусами герпеса туберкулеза, гепатита и др.



**КОЧЕТКОВ**

**Сергей Николаевич**

член-корреспондент РАН, профессор,  
доктор химических наук, заведующий лабораторией.  
Институт молекулярной биологии  
имени В.А. Энгельгардта.

В отсутствие вакцин против ВИЧ, помимо поиска новых эффективных и малотоксичных лекарств, большое значение имеет создание препаратов, предотвращающих сексуальную передачу ВИЧ и ко-патогенов от человека к человеку. В связи с этим, во всем мире большое внимание уделяется разработке противовирусных вагинальных микробицидов – средств местного применения, предотвращающих передачу вирусных инфекций половым путем. В состав анти-ВИЧ микробицида должны входить компоненты, во-первых, инактивирующие вирус во влагалище и, во-вторых, не повреждающие здоровую ткань, служащую барьером для ВИЧ. В настоящее время проводятся испытания микробицидов на основе различных классов соединений: нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ); соединений, блокирующих проникновение вируса в клетки, ингибиторов интегразы и др. Так, было показано, что ациклический нуклеозидный аналог тенофовир существенно уменьшает одновременно трансмиссию ВИЧ и вируса герпеса. В клинической практике находится другой нуклеозидный аналог – 5F-L-2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин, подавляющий ВИЧ и препятствующий его трансмиссии. Недавно в лаборатории профессора Л. Марголиса (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, далее NICHD) в экспериментах на тканевых образцах шейки матки было показано, что депо-форма известного антигерпетического препарата ацикловира подавляет трансмиссию как ВИЧ, так и вируса герпеса [3–5]. По предварительным данным, соединение также уменьшает количество вируса *in vivo* и замедляет начало заболевания. Следует отметить, что, несмотря на прогресс в создании микробицидов, многие известные ингибиторы репликации вирусов в культуре клеток оказались неэффективными для предотвращения трансмиссии ВИЧ,

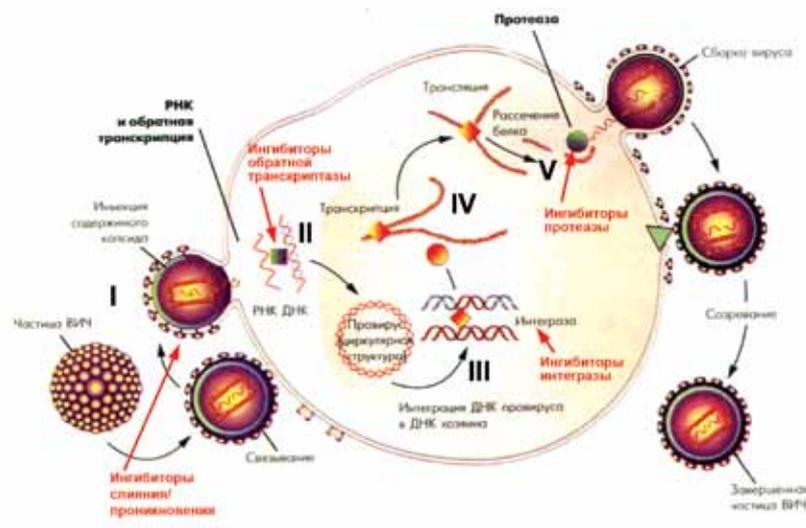


Рис.1. Жизненный цикл ВИЧ. Красным обозначены основные классы препаратов, применяемых в терапии СПИД

I – Слияние/проникновение. Вирус связывается со специфическими рецепторами на поверхности клетки, сливается с клеточной мембраной, и внутрь клетки проникает сердцевина вируса

II – Обратная транскрипция. В цитоплазме на вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы синтезируется одна из цепей ДНК-копии, которая затем удваивается, образуя кольцевую ДНК провируса

III – Интеграция. ДНК-копия перемещается в ядро клетки, далее с помощью вирусной интегразы происходит встройка провируса в геном клетки хозяина. В неактивном виде провирус может сохраняться в ядре в течение нескольких лет

IV – Транскрипция. Под воздействием какой-либо вторичной инфекции происходит активация провируса, начинается процесс транскрипции, и синтезируются вирусная матричная РНК. РНК покидает ядро клетки и в цитоплазме на рибосомах происходит синтез вирусных белков в виде полипептидных предшественников

V – Процессинг и самосборка. Вирусная протеаза расщепляет белки-предшественники до зрелых форм. Далее идет процесс самосборки вируса и выход вирусных частиц из клетки, который сопровождается ее гибелью

а у наиболее удачных из них эффективность составляет всего 50–60%. Эти обстоятельства вызывают необходимость проведения дальнейшего поиска новых эффективных и малотоксичных агентов в составе микробицидов.

Еще одной проблемой при создании новых микробицидов, да и анти-ВИЧ препаратов в целом, является недостаточная адекватность применяемых модельных систем. Антивирусная активность и токсичность большинства предложенных соединений были изучены на культурах клеток, инфицированных ВИЧ. Следует отметить, что такие клеточные системы не могут адекватно отражать протекание процессов *in vivo*, так как все основные события по предотвращению трансмиссии вирусов происходят в тканях. Поэтому перед дорогостоящими клиническими испытаниями необходимо проводить лабораторные испытания потенциальных микробицидов в тканевой системе *ex vivo*. Такая система была разработана одним из участников проекта, доктором Л. Марголисом [4], и в настоящее время является уникальной и максимально приближенной к условиям *in vivo*.

Благодаря активной деятельности РФФИ и NIH и проведенной встрече между потенциальными

участниками совместных проектов, были сформированы соответствующие команды и намечены планы сотрудничества, получившие свое оформление в виде совместных проектов НИЗ\_а. Наш проект был запланирован как комплексное исследование, конечной целью которого являлось создание новых эффективных и малотоксичных микробицидов, предотвращающих трансмиссию ВИЧ (а также и вируса герпеса) половым путем от человека к человеку. В проекте приняло участие пять исследовательских групп: три российских и две американских, каждая из которых имела значительные заделы в своих научных областях. В лаборатории С.Н.Кочеткова (Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН) ранее были разработаны методы химического синтеза ряда производных известных анти-ВИЧ препаратов – нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами (т.н. депоформ, рис. 2).

Другим типом кандидатных соединений, полученных в этой лаборатории, являлись метилен-бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, способные подавлять активности как обратной транскриптазы, так и интегразы ВИЧ. В лаборатории Л.Марголиса (NICHD) была создана система *ex vivo* на основе лимфоидной ткани, которую можно инфицировать ВИЧ в контролируемых лабораторных условиях, причем степень инфицирования можно контролировать методом проточной цитфлуориметрии. Эта система в настоящее время является наиболее адекватной для оценки эффективности кандидатных микробицидов. В группе М.Б. Готтих (НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова,

далее НИИФХБ) было обнаружено, что короткие модифицированные олигонуклеотиды, содержащие объемные гидрофобные заместители, способны с высокой избирательностью подавлять активность интегразы ВИЧ как *in vitro*, так и в инфицированных клетках. В лаборатории С.Ле Гриса (National Cancer Institute, National Institutes of Health, далее NCI) были получены модифицированные медь-содержащие пептиды, способные блокировать активность интегразы посредством внесения разрывов полипептидной цепи интегразы в месте ее взаимодействия с эффекторным клеточным белком LEDGF (lens epithelium-derived growth factor). Наконец, группа профессора А.П.Козлова (Научно-исследовательское учреждение «Биомедицинский центр», СПб) имела в своем распоряжении когорту больных СПИД, необходимых для дальнейших работ.

Таким образом, в рамках проекта были поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать депо формы анти-ВИЧ препаратов AZT и ЗТС и антигерпетического препарата ацикловира в количествах, достаточных для испытаний в системе *ex vivo* (ИМБ РАН).
2. Синтезировать серию метиленбисфосфонатов и испытать их в системе *in vitro* с обратной транскриптазой ВИЧ дикого и мутантного типа, а также интегразой ВИЧ (ИМБ РАН).
3. Разработать схему синтеза и получить конъюгаты олигонуклеотидов с олигопептидами или низкомолекулярными веществами, способными координировать ионы меди и вызывать затем направленное расщепление пептидных связей в интегразе и ОТ (НИИФХБ).
4. Выделить генитальные жидкости у ВИЧ-инфицированных в количествах, необходимых для проведения испытаний *ex vivo* (Биомедицинский центр).
5. Отработать систему *ex vivo* на лимфоидной ткани, инфици-

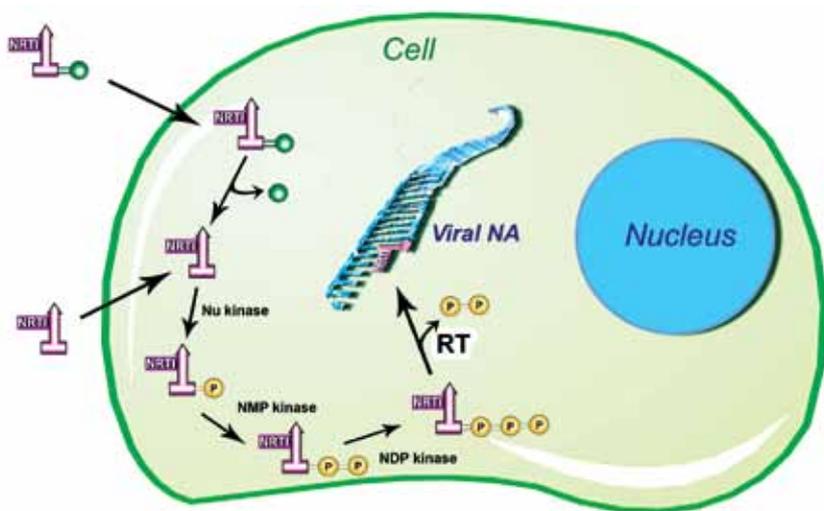


Рис. 2. Механизм действия депо-форм нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ



лее широко используется в подобных экспериментах из-за относительной доступности и отсутствия трудностей при инфицировании. Схема проведения эксперимента позволяет изучить как возможную активность препаратов по защите от инфицирования, так и развитие патогенного эффекта вируса в течение двух недель. Анализ проб «тканевой» культуральной среды, содержащей вирус, проводили методом ImmunoFluorescent Cytometric Bead Assay, основанном на объединении «сэндвич» иммуноферментного анализа и проточной цитометрии с использованием магнитных микросфер [11]. На рис. 5 представлены кривые развития вируса в присутствии соединений 1-4, построенные на основании полученных данных.

Из приведенных на рис. 5 кривых подавления репликации ВИЧ-1 депо-формами АЗТ видно, что соединения 1 и 3 подавляли развитие вируса на 50% при концентрациях ниже 3 мкМ. Оценочное значение ED50 для соединения 2 составило более 10 мкМ. Данные, полученные для соединений 1 и 2, и их соотношение соответствуют эффекту, показанному этими соединениями на различных культурах клеток, а для соединения 1 и клиническим данным [12]. Эффективность соединения 3, впервые тестируемого на анти-ВИЧ активность, коррелировало с данными о его химическом и ферментативном гидролизе с образованием АЗТ, ЗТС, соединения 2 и 5'-аминокарбонилфосфоната ЗТС. Соединение 4 (Н-фосфонат ацикловира) не показало высокой активности и подавляло развитие вируса на 50% при концентрациях близких к 10 мкМ, что по данным [5] соответствовало ED50 для ацикловира. Значимое различие в эффективности препарата при концентрациях выше 30 мкМ через 9 суток после инфицирования на тканях, взятых от разных доноров, может быть обусловлено как эффективностью развития инфекции, индивидуальной для каждого образца культуры ткани, так и скоростью образования монофосфата ацикловира, связанных с наличием у донора вирусов группы герпеса или анти-

герпетической терапией. Для более точного определения значений ED50 соединений 1-3 последние были исследованы в более низких концентрациях. В качестве контролей для соединений 1 и 2 был использован AZT, а для соединения 3 – АЗТ, ЗТС и соединение 2 (данные не приводятся). Наиболее значимыми можно считать результаты, полученные при определении активности соединения 3, которое подавляло развитие ВИЧ-инфекции практически полностью в концентрации 0,1 мкМ. Сравнение с данными, полученными для использованных в контроле AZT, ЗТС и соединения 2, показало, что эффективность соединения 3 превышает таковую для AZT, ЗТС и соединения 2.

Предварительные эксперименты по изучению токсичности в ткани соединений 1-3 с использованием метода FACS и показано, что значения CD50 для всех соединения превышают 10 мкМ, что коррелирует с данными, полученными на культурах клеток [3,4,11].

Таким образом, в рамках выполнения проекта было показано, что применение культуры ткани для изучения активности и токсичности депо-форм анти-ВИЧ препаратов нуклеозидной природы является удобной и воспроизводимой системой, позволяющей *ex vivo* определить эффективность препарата и его влияние на репликацию вируса в течение двух недель.

Полученные данные и их сравнение, как между собой, так и с имеющимися результатами исследований на культурах тканей и лентивирусной системе, предполагают возможность дальнейшего использования культуры ткани для поиска и разработки анти-ВИЧ препаратов, в том числе, для создания микробицидов. Следует отметить, что дальнейшие исследования соединения 3 в культуре ткани в настоящее время близки к завершению, и соответствующая статья направлена в печать [8].

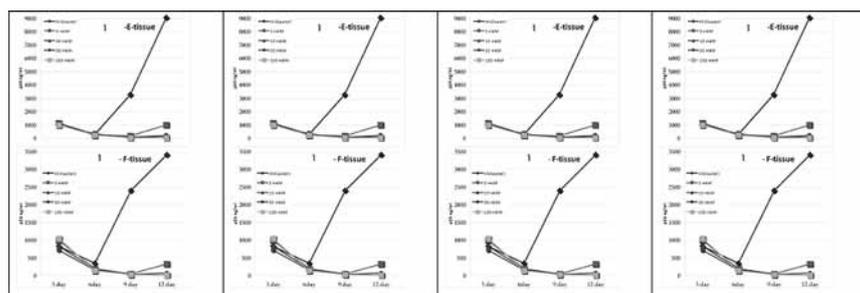


Рис. 5. Развитие ВИЧ-инфекции на культурах ткани двух доноров в присутствии (А) соединения 1 (ткани E,F); (В) соединения 2 (ткани C,D); (С) соединения 3 (ткани C,D), (D) соединения 4 (ткани E,F). Кривые HIV – контроль без препарата. 3 км, 10 ткМ, 30 ткМ, 100 ткМ – концентрации соединения

**Получение конъюгатов олигонуклеотидов с олигопептидами, способными координировать ионы меди и вызывать направленное расщепление пептидных связей в интегразе и обратной транскриптазе ВИЧ**

Ранее в лаборатории одного из координаторов проекта С.Ле Гриса (NCI) были получены модифицированные медь-содержащие пептиды, содержащие фрагмент Gly-Gly-His (ATCUN), и способные блокировать активность интегразы посредством внесения разрывов полипептидной цепи фермента в месте ее взаимодействия с эффекторным клеточным белком LEDGF [13]. В то же время в НИИФХБ было показано, что олигонуклеотид состава GGTTTTGTGT, содержащий хлорированный аналог флуоресцеина (HEX) на 5'-конце, связывается с интегразой ВИЧ-1 и эффективно ингибирует ее каталитическую активность как *in vitro*, так и в инфицированных клетках [14]. Для создания на основе этого олигонуклеотида необратимого ингибитора интегразы ВИЧ было решено ввести в его состав ATCUN-пептид (amino terminal Cu(II) and Ni(II) binding). Ранее было показано, что ATCUN-пептиды обладают очень высоким сродством к ионам  $Cu^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  ( $KD \sim 10-16$  M) [15] получающиеся комплексы таких пептидов с ионами  $Cu^{2+}$  могут вызывать окислительную деструкцию белков [16]. В первую очередь необходимо было отработать методику синтеза конъюгатов олигонуклеотидов с ATCUN-пептидами, а затем проверить, способны ли эти конъюгаты катализировать окислительную деструкцию интегразы. В качестве ATCUN-пептида был выбран трипептид Gly-Gly-His. Было опробовано три метода получения конъюгатов олигонуклеотидов с этим пептидом: присоединение аминокислотных блоков к иммобилизованному олигонуклеотиду с аминокислотным линкером; синтез 2'-дезоксисуридинового фосфорами-

нитного производного с присоединенным пептидом; циклоприсоединение между ATCUN-пептидом с азидной группировкой и алкин-содержащим олигонуклеотидом. Однако только использование третьего подхода позволило получить соединение HEX-GG(T\*)TTTTGTGT, конъюгат олигонуклеотидного ингибитора с Gly-Gly-His (рис. 5А), с высоким выходом (90–95%) и без значительных потерь при снятии защитных группировок.

Дальнейшая работа проводилась участником проекта (С.П.Королев) в лаборатории С.Ле Гриса. Проводились эксперименты по изучению способности соединения HEX-GG(T\*)TTTTGTGT ингибировать каталитическую активность и вызывать окислительную деструкцию интегразы ВИЧ-1. В первую очередь было изучено, влияет ли введение ATCUN-пептида в состав олигонуклеотидного ингибитора на его ингибирующую способность. Оказалось, что соединение HEX-GG(T\*)TTTTGTGT ингибировало активность интегразы с несколько меньшей эффективностью

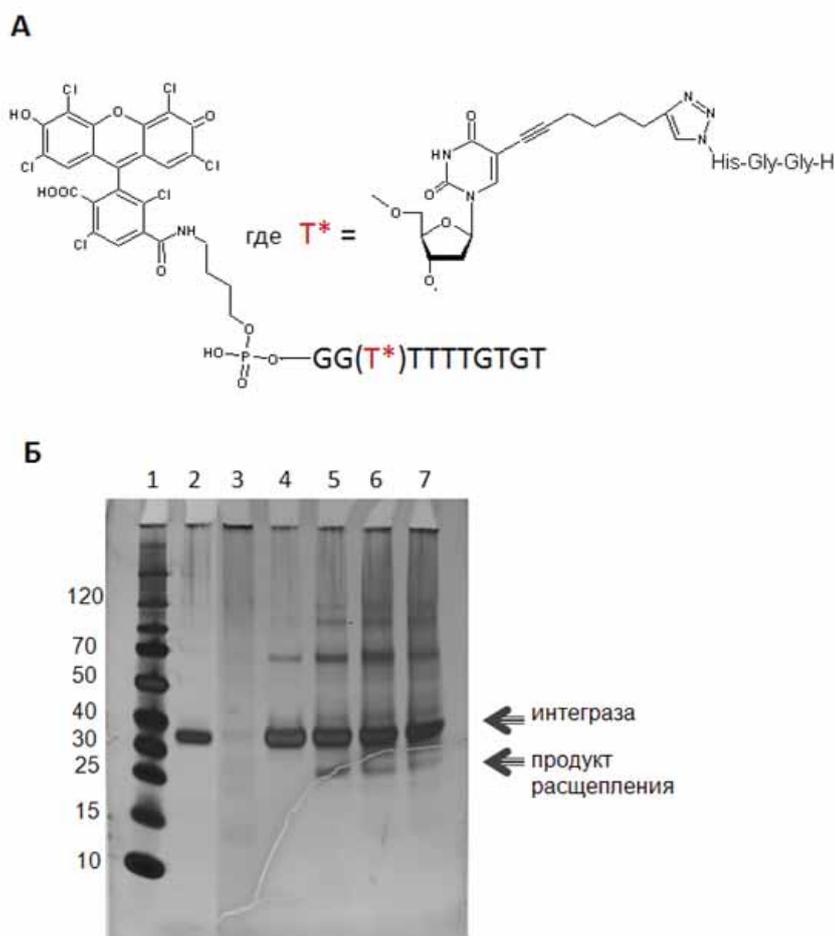


Рис. 5. Структура ATCUN-содержащего ингибитора интегразы ВИЧ-1 HEX-GG(T\*)TTTTGTGT (А) и анализ продуктов расщепления интегразы в присутствии этого ингибитора электрофорезом по Лэмбли (Б). Маркеры масс белка (массы в КДа указаны слева от геля) – дорожка 1, интеграза в присутствии  $H_2O_2$  и аскорбиновой кислоты, но без ионов  $Cu^{2+}$  (2), интеграза в присутствии  $H_2O_2$ , аскорбиновой кислоты и свободных ионов  $Cu^{2+}$  (3), интеграза в присутствии  $H_2O_2$ , аскорбиновой кислоты и возрастающих концентраций комплекса ингибитора HEX-GG(T\*)TTTTGTGT с ионами  $Cu^{2+}$ : 0,25 микроМ (4), 1 микроМ (5), 2,5 микроМ (6) и 5 микроМ (7)

(IC<sub>50</sub> – 100 нМ), чем исходный олигонуклеотид HEX-GGTTTTTGTGT (IC<sub>50</sub> – 50 нМ).

Далее был получен комплекс HEX-GG(T\*)TTTTTGTGT с ионами Cu<sup>2+</sup> и были подобраны условия окислительной деструкции интегразы в присутствии этого комплекса. Расщепление фермента в комплексе с ATCUN-содержащим ингибитором проводили, добавляя в реакционную смесь перекись водорода и аскорбиновую кислоту. Подобраны условия, в которых окислительная деструкция белка происходит только в присутствии комплекса HEX-GG(T\*)TTTTTGTGT с ионами Cu<sup>2+</sup>. Анализ картины окислительной деструкции интегразы методом гель-электрофореза показал наличие только одного места расщепления (рис. 5Б).

Важно также отметить, что при активации расщепления интегразы ATCUN-пептидом, входящим в структуру HEX-GG(T\*)TTTTTGTGT, активность этого ингибитора возросла (IC<sub>50</sub> в присутствии перекиси – 60 нМ вместо исходных 100 нМ), что может служить указанием на дополнительно возникающее необратимое действие такого ингибитора.

Таким образом, в результате работы был получен необратимый ингибитор интегразы ВИЧ нового типа, действие которого заключается в его высокоспецифичном химическом расщеплении.

В целом, подводя итоги года работы в рамках проекта, следует отметить, что сотрудничество между российскими и американскими участниками проекта было весьма успешным. В настоящее время, через год после завершения проекта, сотрудничество между большинством участников продолжается, результатом чего является направленная в печать статья. Коллективы из ИМБ РАН и НИИФХБ в настоящее время принимают участие в новых проектах в рамках конкурса РФФИ-НИН «Фундаментальные научные исследования в области предотвращения ВИЧ-инфекции» (конкурс НИЗ\_a).

## Литература

1. Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями <http://www.medportaladv.ru>.
2. Rathbun C.R. in Antiretroviral Therapy for HIV Infection (Ronald A Greenfield, Chief Editor) <http://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview>.
3. Vanpouille C., Lisco A., Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. *Curr Opin Infect Dis.* 2009, 22(6), 583–587.
4. Grivel J.C., Margolis L. Use of human tissue explants to study human infectious agents. *Nature Protocols.* 2009, 4(2), 256–269
5. Vanpouille C., Lisco A., Introini A., Grivel J.C., Munawwar A., Merbah M., Schinazi R.F., Derudas M., McGuigan C., Balzarini J., Margolis L. Exploiting the anti-HIV-1 activity of acyclovir: suppression of primary and drug-resistant HIV isolates and potentiation of the activity by ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, 56(5), 2604–2611
6. Skoblov Y., Karpenko I., Shirokova E., Popov K., Andronova V., Galegov G., Kukhanova M. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5'-hydrogenphosphate of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Antiviral Research.* 2004, 63, 107–113.
7. Khandazhinskaya A.L., Jasko M.V., Yanvarev D.V., Shipitsin A.V., Khalizev V.A., Shram S.I., Skoblov Y.S., Shirokova E.A., Kukhanova M.K. 5'-Aminocarbonyl Phosphonates as New Zidovudine Depot Forms: Antiviral Properties, Intracellular Transformations, and Pharmacokinetic Parameters. *Drug Metabolism and Disposition.* 2009, 37(3), 494–501
8. Vanpouille C., Khandazhinskaya A., Karpenko I., Zicari S., Barreto-de-Souza V., Frolova S., Margolis L., Kochetkov S. A new antiviral: chimeric AZT-3TC phosphonate efficiently inhibits HIV-1 in human tissues ex vivo. *J. Med. Chem.*, в печати
9. Skoblov Y.S., Karpenko I.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Andronova V.L., Galegov G.A., Sidorov G.V., Myasoev N.F. Cell metabolism of acyclovir phosphonate derivatives and antiherspesvirus activity of their combinations with alpha2-interferon. *Chem Biol Drug Des.* 2007, 69(6), 429–434.
10. Zakirova N.E., Shipitsyn A.V., Jasko M.V., Prokofjeva M.M., Andronova V.L., Galegov G.A., Prassolov V.S., Kochetkov S.N. *Bioorg Med Chem.* 2012, 20(19), 5802–5809.
11. Biancotto A., Brichacek B., Chen S., Fitzgerald W., Lisco A., Vanpouille C., Margolis L., Grivel J.-C. A highly sensitive and dynamic immunofluorescent cytometric bead assay for the detection of HIV-1 p24. *J. Virol. Meth.*, 2009, 157, 98–101.
12. Khandazhinskaya A., Matyugina E., Shirokova E. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010, 6(6), 701–714.
13. Hayouka Z., Hurevich M., Levin A., Benyamini H., Iosub A., Maes M., Shalev D.E., Loyter A., Gilon C., Friedler A. Cyclic peptide inhibitors of HIV-1 integrase derived from the LEDGF/p75 protein. *Bioorg Med Chem.* 2010, 18(23), 8388–8395.
14. Agapkina J., Zatselin T., Knyazhanskaya E., Mouscadet J.-F., Gottikh M. Structure-activity relationship studies of HIV-1 integrase oligonucleotide inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2011, 2, 532–537.
15. Torreilles J., Guerin M.C., Slaoui-Hasnaoui A. Nickel (II) complexes of histidyl-peptides as Fenton-reaction catalysts. *Free Radic Res Commun.* 1990, 11, 159–166
16. Mal T.K., Ikura M., Kay L.E. The ATCUN domain as a probe of intermolecular interactions: application to calmodulin-peptide complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14002–14003.

English

## Approaches to Development of the New Generation of Anti-Hiv Drugs \*

*Sergey N. Kochetkov* –

RAS corresponding member, Doctor of chemical science, professor,  
Head of Laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology,  
Russian Academy of Sciences, 32 Vavilov st., 119991 Moscow, Russia  
e-mail kochet@eimb.ru

### Abstract

HIV infection afflicting humanity in the past two decades, has a special place among the most socially significant diseases. Despite the fact that in the last decade a significant progress in the treatment of HIV-infected people has been achieved and more than 25 antivirals targeting viral suppression were created, it is hard to say that AIDS has been defeated. An efficient anti-HIV-1 strategy should include prevention of transmission and/or suppression of both HIV-1 and its copathogens. Therefore the development of microbicides that prevent transmission of HIV-1 and coinfecting viruses, especially from men to women, is now one of the most important goals of HIV research. However until recently, microbicide candidates successfully tested in cell cultures were proved inefficient in vivo. The aim of RFBR-NIH project 12-04-91450-NIZ\_a in the framework of collaboration between two NIH and three Russian laboratories, was to create a new effective and low-toxic compounds capable of further serve components microbicides. We have obtained such compounds and performed the first biological tests in human tissue ex vivo that allow to hope to obtain in the near future anti-HIV drugs of new type.

**Keywords:** human immunodeficiency virus (HIV), AIDS, microbicides, reverse transcriptase, integrase, depot, inhibitor.

### References

- Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases <http://www.medportaldv.ru>.
- Rathbun C.R. in Antiretroviral Therapy for HIV Infection (Ronald A Greenfield, Chief Editor) <http://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview>.
- Vanpouille C., Lisco A., Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. *Curr Opin Infect Dis.* 2009, 22(6), 583–587.
- Grivel J.C., Margolis L. Use of human tissue explants to study human infectious agents. *Nature Protocols.* 2009, 4(2), 256–269
- Vanpouille C., Lisco A., Introini A., Grivel J.C., Munawwar A., Merbah M., Schinazi R.F., Derudas M., McGuigan C., Balzarini J., Margolis L. Exploiting the anti-HIV-1 activity of acyclovir: suppression of primary and drug-resistant HIV isolates and potentiation of the activity by ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, 56(5), 2604–2611
- Skoblov Y., Karpenko I., Shirokova E., Popov K., Andronova V., Galegov G., Kukhanova M. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5'-hydrogenphosphonate of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Antiviral Research.* 2004, 63, 107–113.
- Khandazhinskaya A.L., Jasko M.V., Yanvarev D.V., Shipitsyn A.V., Khalizev V.A., Shram S.I., Skobov Y.S., Shirokova E.A., Kukhanova M.K. 5'-Aminocarbonyl Phosphonates as New Zidovudine Depot Forms: Antiviral Properties, Intracellular Transformations, and Pharmacokinetic Parameters. *Drug Metabolism and Disposition.* 2009, 37(3), 494–501
- Vanpouille C., Khandazhinskaya A., Karpenko I., Zicari S., Barreto-de-Souza V., Frolova S., Margolis L., Kochetkov S. A new antiviral: chimeric AZT-3TC phosphonate efficiently inhibits HIV-1 in human tissues ex vivo. *J. Med. Chem.*, в печати
- Skoblov Y.S., Karpenko I.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Andronova V.L., Galegov G.A., Sidorov G.V., Myasoedov N.F. Cell metabolism of acyclovir phosphonate derivatives and antiherspesvirus activity of their combinations with alpha2-interferon. *Chem Biol Drug Des.* 2007, 69(6), 429–434.
- Zakirova N.F., Shipitsyn A.V., Jasko M.V., Prokofjeva M.M., Andronova V.L., Galegov G.A., Prassolov V.S., Kochetkov S.N. *Bioorg Med Chem.* 2012, 20(19), 5802–5809.
- Biancotto A., Brichacek B., Chen S., Fitzgerald W., Lisco A., Vanpouille C., Margolis L., Grivel J.-C. A highly sensitive and dynamic immunofluorescent cytometric bead assay for the detection of HIV-1 p24. *J. Virol. Meth.*, 2009, 157, 98–101.
- Khandazhinskaya A, Matyugina E, Shirokova E. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010, 6(6), 701–714.
- Hayouka Z., Hurevich M., Levin A., Benyamini H., Iosub A., Maes M., Shalev D.E., Loyter A., Gilon C., Friedler A. Cyclic peptide inhibitors of HIV-1 integrase derived from the LEDGF/p75 protein. *Bioorg Med Chem.* 2010, 18(23), 8388–8395.
- Agapkina J., Zatsepin T., Knyazhanskaya E., Mouscadet J.-F., Gottikh M. Structure-activity relationship studies of HIV-1 integrase oligonucleotide inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2011, 2, 532–537.
- Torreilles J., Guerin M.C., Slaoui-Hasnaoui A. Nickel (II) complexes of histidyl-peptides as Fenton-reaction catalysts. *Free Radic Res Commun.* 1990, 11, 159–166
- Mal T.K., Ikura M., Kay L.E. The ATCUN domain as a probe of intermolecular interactions: application to calmodulin-peptide complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14002–14003.

\*

The work was financially supported by RFBR (project 12-04-91450-NIZ\_a)



нию систем матричного биосинтеза, связанного с ДНК, таких как репликация и транскрипция, что обуславливает высокую цитотоксичность этого вида повреждений. Более того, являясь химически нестабильными и реакционноспособными, АП-сайты могут приводить к формированию одноцепочечных разрывов в ДНК, ковалентным сшивкам ДНК с белками [1]. Репарация АП-сайтов в большинстве случаев инициируется расщеплением поврежденной цепи ДНК с 5'-стороны от АП-сайта активностью АП-эндонуклеазы 1 (APE1) (рис. 1) [2, 3]. Образующийся при этом 3'-ОН конец расщепленной цепи служит затравкой на последующем этапе репаративного синтеза ДНК, осуществляемого ДНК-полимеразой  $\beta$  (pol  $\beta$ ) в случае «короткозаплаточного» пути репарации или ДНК-полимеразами  $\delta$ ,  $\epsilon$  (pol  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) или pol  $\beta$  в случае «длиннозаплаточного» пути [3]. Образующийся в первом случае дезоксирибозофосфатный фрагмент выщепляется dRP-лиазной активностью pol  $\beta$ , а для удаления получившегося в случае синтеза с вытеснением цепи («длиннозаплаточный» путь) флэпа, требуется активность флэп-эндонуклеазы 1 (FEN-1). Завершает процесс ЭРО стадия лигирования ДНК, в ходе которой разрыв в цепи «зашивается» ферментом ДНК-лигазой I (Lig I) или комплексом ДНК-лигаза IIIа/XRCC1 (Lig IIIа/XRCC1). Рассмотренный путь реализуется в 90% случаев репарации АП-сайтов. В большинстве остальных ситуаций в клетке используется «дополнительный» путь инициации репарации, когда расщепление поврежденной ДНК происходит с 3'-стороны от АП-сайта под действием АП-лиазной активности бифункциональных ДНК-гликозилаз (например, NEIL1 или NEIL2) (рис. 2). Этот путь дополнительно включает в себя стадию удаления ненасыщенного фосфоальдегидного остатка или фосфата с 3'-конца бреши с помощью APE1 и полинуклеотидкиназы/фосфатазы PNKP1, соответственно [3].

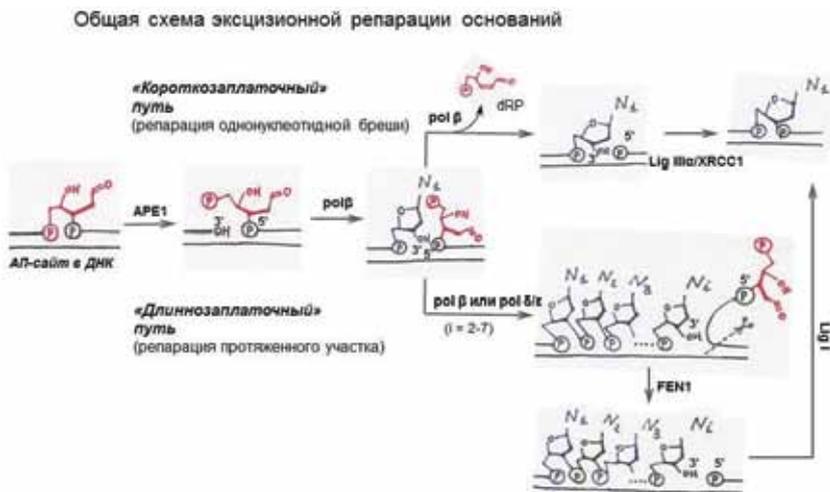


Рис.1. Схема, описывающая механизм эксцизионной репарации оснований. Указаны ключевые ферменты, участвующие в процессе репарации. Двухцепочечный участок ДНК схематично показан двумя параллельными линиями. Повреждение ДНК – апуриновый/апириμιдиновый сайт (АП-сайт), и его метаболиты изображены красным цветом. Представлена альдегидная таутомерная форма АП-сайта, преобладающая в физиологических условиях. Синим цветом показаны нуклеотиды, встраиваемые ДНК-полимеразой во время репаративного синтеза. Р – фосфат, dRP – дезоксирибозофосфатная группа, Ni – гетероциклическое основание

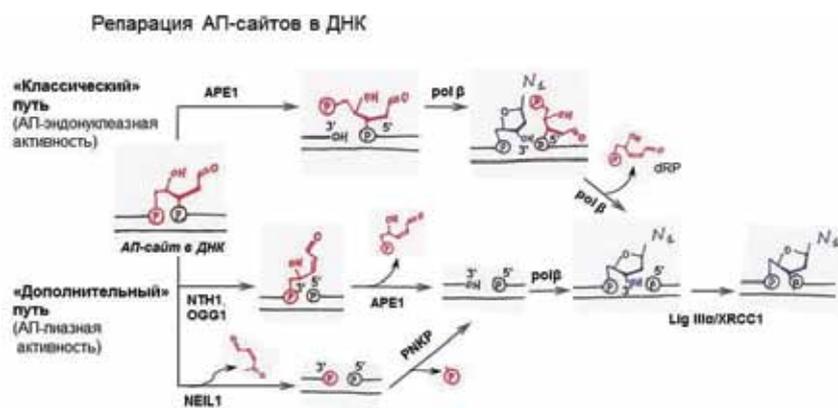


Рис.2. «Классический» и «дополнительный» пути репарации АП-сайтов в ДНК. Указаны ключевые ферменты, участвующие в процессе репарации АП-сайтов по «короткозаплаточному» пути. Двухцепочечный участок ДНК схематично показан двумя параллельными линиями. Повреждение ДНК – апуриновый/апириμιдиновый сайт (АП-сайт), и его метаболиты изображены красным цветом. Представлена альдегидная таутомерная форма АП-сайта, преобладающая в физиологических условиях. Синим цветом показан нуклеотид, встраиваемый ДНК-полимеразой во время репаративного синтеза. Р – фосфат, dRP – дезоксирибозофосфатная группа, N1 – гетероциклическое основание

В ДНК АП-сайты могут возникать как поодиночке, так и в составе кластерных повреждений, представляющих совокупность окисленных оснований, апуриновых сайтов и разрывов в одной или обеих цепях. В этом случае повреждения располагаются в пределах одного или двух витков спирали ДНК. Кластерные повреждения зачастую возникают под действием ионизирующей радиации и лекарственных препаратов-радиомиметиков [4]. Считается, что в отличие от одиночных, кластерные повреждения или «локальные множественные поврежденные сайты» обладают высокой резистентностью к репарации [5]. Скорость репарации отдельных повреж-





для этого фермента субстрате, содержащем АП-сайт в сочетании с некоплементарной парой оснований. Учитывая взаимодействие С-концевого домена YB-1 с APE1, эффект стимуляции может быть обусловлен белок-белковыми взаимодействиями YB-1, который привлекает APE1 на поврежденный ДНК-субстрат. Это наблюдение находится в полном соответствии с результатами проведенного кинетического анализа, указывающего на неизменность значения константы скорости каталитического расщепления АП-сайта ферментом APE1 на фоне уменьшения константы Михаэлиса при проведении реакции в присутствии YB-1. По мере роста концентрации YB-1 больший вклад в наблюдаемые эффекты начинает вносить конкуренция за субстрат между YB-1 и APE1, что приводит к ингибированию активности APE1. Присутствие YB-1 в реакционной смеси приводит к стимуляции АП-лиазной активности фермента NEIL1 на ДНК-структурах, содержащих кластерные повреждения. В отличие от «классического» пути, катализируемого APE1, ингибирующего эффекта белка YB-1 в высоких концентрациях на активность NEIL1 не наблюдалось.

Работы по изучению роли YB-1 в репарации АП-сайтов, находящихся в составе кластерных повреждений, были продолжены на модельной системе «классического» пути ЭРО, реконструированной из очищенных белков и ДНК, содержащей кластерное повреждение. Как и следовало ожидать, в такой системе инициация репарации модельной ДНК с АП-сайтом и остатком 5-формилуридина в +1 положении противоположной цепи, происходит более эффективно в присутствии YB-1. В этой же системе было

показано, что YB-1 обладает способностью модулировать активность еще одного ключевого компонента системы ЭРО – ДНК-полимеразы β. Заметного влияния YB-1 на эффективность встраивания одного нуклеотида по «короткозаплаточному» пути ЭРО не было отмечено, однако белок ингибирует синтез ДНК, катализируемый ДНК-полимеразой β по «длиннозаплаточному» пути, а также ингибирует dRP-лиазную активность фермента.

Как уже отмечалось выше, особое внимание исследователей привлекают механизмы регуляции эксцизионной репарации в «функционально активной» форме ДНК – в местах расплетания ее двойной спирали. Можно предположить, что задача уберечь ДНК от двухцепочечных разрывов частично обеспечивается довольно низкой каталитической активностью на одноцепочечных субстратах основного фермента, расщепляющего АП-сайты в клетке – APE1 [16]. Тем не менее, APE1, NEIL1 и Tdp1 способны к расщеплению АП-сайтов, расположенных в олигонуклеотидах, моделирующих одноцепочечные фрагменты ДНК (как одноцепочечные олигонуклеотиды, так и ДНК, содержащие локальные области некоплементарности, так называемые «пузыри») [17]. Было показано, что YB-1 способен ингибировать расщепление АП-сайтов в одноцепочечных фрагментах ДНК этими ферментами, при этом размер некоплементарного участка, как и положение в нем АП-сайта, не имеют решающего значения [17]. Наблюдаемый эффект может играть важную роль в клеточной регуляции репарации. В том случае, когда клетка подвергается интенсивному воздействию ДНК-повреждающих агентов, в ДНК возникает большее количество АП-сайтов, чем в норме. При этом АП-сайты, образовавшиеся в тех участках, где двойная спираль ДНК не расплетена, требуют немедленной репарации, а расщепление АП-сайтов в одноцепочечных фрагментах ДНК является потенциально опасным. Как было от-

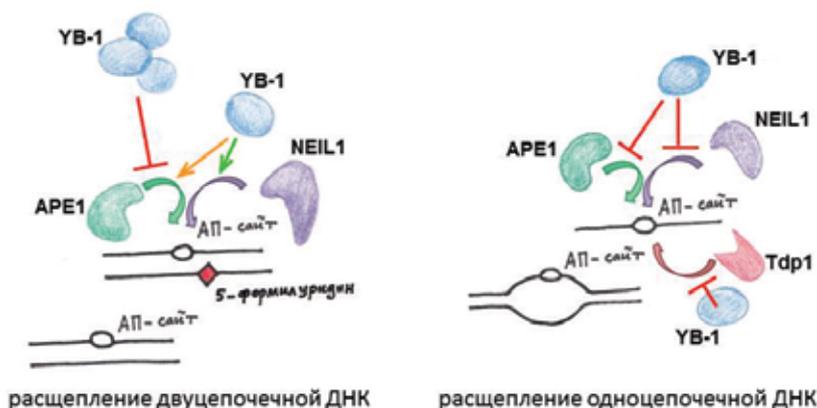


Рис. 3. Влияние белка YB-1 на процесс репарации АП-сайта, находящегося в двуцепочечном или одноцепочечном участке ДНК. Схематично показаны ДНК-структуры, моделирующие поврежденную ДНК: двуцепочечная ДНК, кластерное повреждение, одноцепочечная ДНК и ДНК, содержащая участок неспаренных оснований. АП-сайт в структуре ДНК изображен овалом, поврежденное основание – красным ромбом. Фигурными стрелками показана активность ферментов, участвующих в расщеплении той или иной поврежденной ДНК-структуры. Количество схематически изображенных молекул YB-1 соответствует низкой (1 молекула) либо высокой (3 молекулы) концентрации этого белка. Стрелками обозначено стимулирующее действие YB-1, T-образными стрелками – ингибирующее действие этого белка на активность соответствующего фермента



## Литература

- Lindahl T.**  
Instability and decay of the primary structure of DNA // Nature. – 1993. – V. 362, № 6422. – P. 709–715.
- New players in recognition of intact and cleaved AP sites: Implication in DNA repair in mammalian cells / Khodyreva S.N., Lavrik O.I.; Selected Topics in DNA repair; Ed. C.C. Chen. – INTECH, Croatia: 2011. – P. 305–330.
- Dianov G.L., Allinson S.L.**  
DNA Base Damage Recognition and Processing // Genome Dyn. Stab. – 2007. – V. 1. – P. 287–314.
- Sung J.S., Dimple B.**  
Roles of base excision repair subpathways in correcting oxidized abasic sites in DNA // FEBS J. – 2006. – V. 273, № 8. – P. 1620–1629.
- Gulston M., de Lara C., Jenner T., Davis E., O'Neill P.**  
Processing of clustered DNA damage generates additional double-strand breaks in mammalian cells post-irradiation // Nucleic Acids Res. – 2004. – V. 32, № 4. – P. 1602–1609.
- Yang N., Galick H., Wallace S.S.**  
Attempted base excision repair of ionizing radiation damage in human lymphoblastoid cells produces lethal and mutagenic double strand breaks // DNA Repair (Amst). – 2004. – V. 3, № 10. – P. 1323–1334.
- Jackson S.P.**  
Detecting, signalling and repairing DNA double-strand breaks // Biochem. Soc. Trans. – 2001. – V. 29 – P. 655–661.
- Суханова М.В., Лаврик О.И., Ходырева С.Н.**  
Поли(ADP-рибозо)полимераза 1 – регулятор белково-нуклеиновых взаимодействий, возникающих при генотоксическом воздействии // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38, № 5. – P. 834–847.
- De Vos M., Schreiber V., Dantzer F.**  
The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art // Biochem. Pharmacol. – 2012. – V. 84, № 2. – P. 137–146.
- Khodyreva S.N., Prasad R., Ilina E.S., Sukhanova M.V., Kutuzov M.M., Liu Y., Hou E.W., Wilson S.H., Lavrik O.I.**  
Apurinic/aprimidinic (AP) site recognition by the 5'-dRP/AP lyase in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – V. 107, № 51. – P. 22090–22095.
- Kutuzov M.M., Khodyreva S.N., Amé J.C., Ilina E.S., Sukhanova M.V., Schreiber V., Lavrik O.I.**  
Interaction of PARP-2 with DNA structures mimicking DNA repair intermediates and consequences on activity of base excision repair proteins // Biochimie. – 2013. – V. 95, № 6. – P. 1208–1215.
- Кутузов М.М., Ильина Е.С., Суханова М.В., Пышина И.А., Пышный Д.В., Лаврик О.И., Ходырева С.Н.**  
Взаимодействие поли(ADP-рибозо)полимеразы-1 с апуриновыми/апириимидиновыми сайтами в составе кластерных поврежденных ДНК // Биохимия. – 2011. – Т. 76, № 1. – С. 176–187
- Елисеева И.А., Ким Е.Р., Гурьянов С.Г., Овчинников Л.П., Лябин Д.И.**  
У-бокс-связывающий белок 1 (УВ-1) и его функции // Успехи биологической химии. – 2011. – Т. 51. – С. 65–132.
- Pestryakov P., Zharkov D.O., Grin I., Fomina E.E., Kim E.R., Hamon L., Eliseeva I.A., Petruseva I.O., Curmi P.A., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I.**  
Effect of the multifunctional proteins RPA, YB-1, and XPC repair factor on AP site cleavage by DNA glycosylase NEIL1 // J. Mol. Recog. – 2012. – V. 25, № 4. – P. 224–233.
- Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., El-Khamisy S.F., Lavrik O.I.**  
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 initiates repair of apurinic/aprimidinic sites // Biochimie. – 2012. – V. 94. – P. 1749–1753.
- Pestryakov P.E., Khodyreva S.N., Curmi P.A., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I.**  
Effect of multifunctional protein YB-1 on the AP site cleavage by AP endonuclease 1 and tyrosyl phosphodiesterase 1 // Biopolymers and Cell. – 2012. – V. 28, № 4. – P. 317–321.
- Fomina E.E., Pestryakov P.E., Zharkov D.O., Curmi P.A., Kretov D., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I.**  
Inhibition of abasic site cleavage in single-stranded DNA by multifunctional protein YB-1 (unpublished).

## English

## Apurinic/Apyrimidinic Site Repair: Involvement of Poly (ADP-Ribose) Polymerases 1, 2 and Multifunctional Protein YB-1\*

*Pavel E. Pestryakov* –

PhD, scientific researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, pr. ak. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: motley@niboch.nsc.ru

*Elizaveta E. Fomina* –

PhD student, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, pr. ak. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: lisenok.istreb@gmail.com

*Mikhail M. Kutuzov* –

PhD, scientific researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, pr. ak. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: kutuzov.mm@mail.ru

*Svetlana N. Khodyreva* –

assistant professor, Doctor of biological science, leading researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, pr. ak. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: svetakh@niboch.nsc.ru

*Curmi Patrick* –

professor, PhD, Head of Laboratoire Structure-Activité des Biomolécules Normales et Pathologiques, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), UMR829; Université Evry-Val d'Essonne, Evry, France  
e-mail: pcurmi@univ-evry.fr

*Valerie Schreiber* –

professor, PhD, Head of Integrite du genome et biologie tumorale, Centre de Nationale de la Recherche Scientifique/Université de Strasbourg, Institut de Recherche de l'École de Biotechnologie de Strasbourg, BP10413, 67412, France  
e-mail: valerie.schreiber@unistra.fr

*Lev P. Ovchinnikov* –

academician RAS, Doctor of biological science, Head of the group of protein biosynthesis regulation, Institute of protein research, RAS, ul. Institutskaya, 4, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia  
e-mail: ovchinn@vega.protres.ru

*Olga I. Lavrik* –

RAS corresponding member, Doctor of chemical science, professor, Head of Laboratory of Bioorganic Chemistry of Enzymes, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, pr. ak. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: lavrik@niboch.nsc.ru

\* The work was financially supported by RFBR (project № 13-04-93107-NTSNIL\_a, № 14-04-31392\_mol\_a).



## Новые слоистые бескислородные железосодержащие сверхпроводники и их аналоги: управление физическими свойствами путем изо- и гетеровалентного замещения \*

Вюрмель С., Лебедев О., Морозов И.В., Болталин А.И., Шевельков А.В.

Открытие новых высокотемпературных сверхпроводников на основе слоистых пниктидов и халькогенидов железа (Fe-СП) является одним из важнейших достижений в области физики и химии твердого тела начала XXI в. В ходе выполнения международного проекта ERANET проведено исследование представителей бескислородных семейств этих сверхпроводников – ферроарсенидов и ферроселенидов щелочных металлов  $AFeAs$  ( $A=Li, Na$ ),  $KFe_2As_2$  и  $A_xFe_{(2-y)}Se_2$  ( $A=K, Rb$ ). Получен ряд продуктов замещения в катионных подрешетках щелочного металла ( $K \rightarrow Na$ ) и железа ( $Fe \rightarrow 3d$  и  $4d$  элементы), причем, образцы  $(Na,K)Fe_2As_2$ ,  $(Na,K)_xFe_{2-y}Se_2$ ,  $K(Fe, TM)_2As_2$  и  $Na(Fe, TM)As$  ( $TM=Cr, Mn, Rh$  и  $Ru$ ) синтезированы впервые. Все соединения получены в виде монокристаллов, что позволило провести всестороннее исследование их структурных особенностей и физических свойств, в том числе, и с использованием таких методов, как внутренняя андреевская спектроскопия и фотоэлектронная спектроскопия с угловым разрешением (ARPES). Необычное сочетание магнитных свойств и сверхпроводимости, характерное для Fe-СП, впервые изучено методом мессбауэровской спектроскопии на примере  $NaFeAs$ . Показано, что такое поведение объясняется фазовым расслоением на сверхпроводящие (СП) и магнитоупорядоченные домены. Сочетание СП свойств и антиферромагнетизма, характерное для ферроселенидов щелочных металлов, также связано с их многофазной природой. Впервые проведенное исследование микроструктуры образцов  $Rb_xFe_{2-y}Se_2$  методами электронной микроскопии высокого разрешения позволило выявить несколько новых вариантов сверхструктурного упорядочения вакансий в катионных подрешетках и установить структурные особенности СП образца. Показано, что однотипное замещение оказывает различное влияние на кристаллическое строение и СП свойства изученных соединений. Так, замещение железа в слое проводимости на d-элементы, располагающиеся в 9 и 10 группах периодической таблицы Менделеева ( $Co, Rh, Ni, Pd$ ), приводит к возрастанию  $T_c$  в случае  $Na(FeTM)As$  с достижением максимума при уровне допирования  $x \approx 0,025$ , в то время как СП свойства образцов  $K(Fe, TM)_2As_2$  при таком замещении быстро исчезают, что, по-видимому, объясняется различной природой сверхпроводящей щели в этих соединениях. Замещение в слой зарядового резервуара ферроарсенида калия  $(Na,K)Fe_2As_2$  приводит к закономерному сближению слоев и постепенному понижению  $T_c$ , тогда как аналогичное замещение в ферроселениде  $(Na,K)_xFe_{2-y}Se_2$  практически не влияет на  $T_c$  и параметры кристаллической ячейки.

**Ключевые слова:** высокотемпературные сверхпроводники на основе слоистых пниктидов и халькогенидов железа, двухщелевые сверхпроводники, замещение в катионной и анионной подрешетке, синтез монокристаллов, сверхструктурное упорядочение, магнитные и транспортные свойства, удельная теплоемкость, электронная микроскопия высокого разрешения, Андреевская спектроскопия, мессбауэровская спектроскопия.

\*

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-03-91674-ЭРА\_a)

Только что завершился международный междисциплинарный научный проект, два года назад получивший финансирование в рамках программы

"ERA.Net RUS" (ЭРА\_a – Конкурс многосторонних исследовательских проектов) под названием «Новые слоистые бескислородные железосодержащие сверхпроводники и их аналоги: управление физическими свойствами путем изо- и гетеровалентного замещения» (английское название "New Layered Intermetallic



**ВЮРМЕЛЬ  
Сабин**

доктор физико-математических наук, координатор проектов. Институт физики твердого тела имени Лейбница. Дрезден. Германия



**ЛЕБЕДЕВ  
Олег**

доктор физико-математических наук, директор по исследованиям Лаборатории кристаллографии и наук о материалах. Франция.



**МОРОЗОВ  
Игорь Викторович**

доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник.



**БОЛТАЛИН  
Александр Иванович**

кандидат химических наук, доцент. Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова.



**ШЕВЕЛЬКОВ  
Андрей Владимирович**

доктор химических наук, профессор. Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова.

Iron-based Superconductors and Related Compounds: Controlling Physical Properties by Using Iso- and Heterovalent Substitutions)".

Этот проект объединил усилия специалистов в области структурного анализа и электронной микроскопии высокого разрешения (CNRS, Saen, Франция), физиков (Институт физики твердого тела им. Лейбница, Дрезден, Германия) и российских химиков (Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия), направленные на синтез и всестороннее исследование новых сверхпроводников – слоистых пниктидов и халькогенидов железа. Российская команда состояла из девяти участников: двух аспирантов и семерых сотрудников химического факультета МГУ (включая двух докторов химических наук), средний возраст команды составил 37 лет, пятеро не достигли возраста 35 лет. Можно констатировать, что коллектив подобрался достаточно молодой, все участники активно занимаются преподавательской деятельностью и выполняют научную работу в области направленного неорганического синтеза и структурного дизайна неорганических веществ с функциональными свойствами.

Чем же привлекательны новые железосодержащие сверхпроводники, послужившие объектами исследования в данном проекте? Как образно сказано в работе [1] «Железный век» высокотемпературной сверхпроводимости, потеснивший «Медную эру», стартовал в начале 2008 г., когда появилась публикация японских исследователей о переходе слоистого соединения  $\text{La}[\text{O}_{0,89}\text{F}_{0,11}]\text{FeAs}$  (теперь его относят к семейству 1111) в сверхпроводящее (СП) состояние при температуре  $T_c$  около 26 К [2]. Это сообщение вызвало громадный интерес, так как сверхпроводимость при достаточно высокой  $T_c$  была найдена в новом классе слоистых веществ, в которых за СП свойства отвечают магнитные атомы железа.

Надо сказать, что благодаря развитию информационных ресурсов

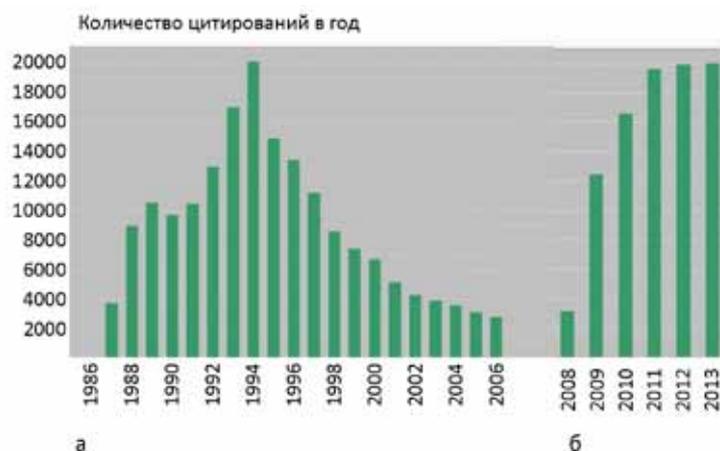


Рис. 1. Сопоставление динамики цитирования статей по медьсодержащим (а) и железосодержащим (б) сверхпроводникам, начиная с года их открытия (по данным Web of Science). Графики динамики цитирования (citation report) построены по поисковым запросам а) TOPIC: (superconduct\*) AND TOPIC: (copper OR Cu) AND YEAR PUBLISHED: (1986-1993) б) TOPIC: (superconduct\*) AND TOPIC: (iron OR Fe) AND YEAR PUBLISHED: (2008-2013)

в интернете и, не в последнюю очередь, существованию общедоступного сервера электронных препринтов arXiv.org [3], информация о достижениях в области синтеза и исследования новых железосодержащих сверхпроводников (Fe-СП) распространялась существенно быстрее, чем в первые годы открытия ВТСП материалов на основе меди. Об этом свидетельствует сравнение графиков годового цитирования статей, в аннотации которых упоминаются медь- или железосодержащие сверхпроводники (рис. 1). Это способствовало быстрому вовлечению в экспериментальную и теоретическую работу большого количества исследователей, что принесло свои плоды. Так, в том же 2008 г. были получены новые представители семейства 1111 с максимальным значением  $T_c=56$  К, а также открыто несколько новых СП семейств, а именно, семейства 11, 111 и 122, в состав которых кислород не входит (рис. 2). По прошествии пяти лет интенсивных исследований, проводимых сотнями научно-исследовательских коллективов на всех континентах (за исключением, пожалуй, Антарктиды), становится очевидным, что открытие Fe-СП можно отнести к одному из самых значительных событий в химии и физике твердого тела первого десятилетия XXI в. [1].

Кратко рассмотрим строение новых высокотемпературных сверхпроводников. Несмотря на разнообразие химического состава, все известные сверхпроводники на основе пниктидов и халькогенидов железа обладают структурным сходством, состоящим в наличии проводящих слоев  $[\text{FeX}]$  ( $X=\text{As}, \text{Se}$  или другой пниктоген или халькоген), располагающихся перпендикулярно оси  $c$  тетрагональной элементарной ячейки. Эти слои  $[\text{FeX}]$  образованы плоской квадратной сеткой из атомов железа, над и под которой в шахматном порядке располагаются атомы  $X$ , координируя сразу по 4 атома железа и обеспечивая каждому из них тетраэдрическое

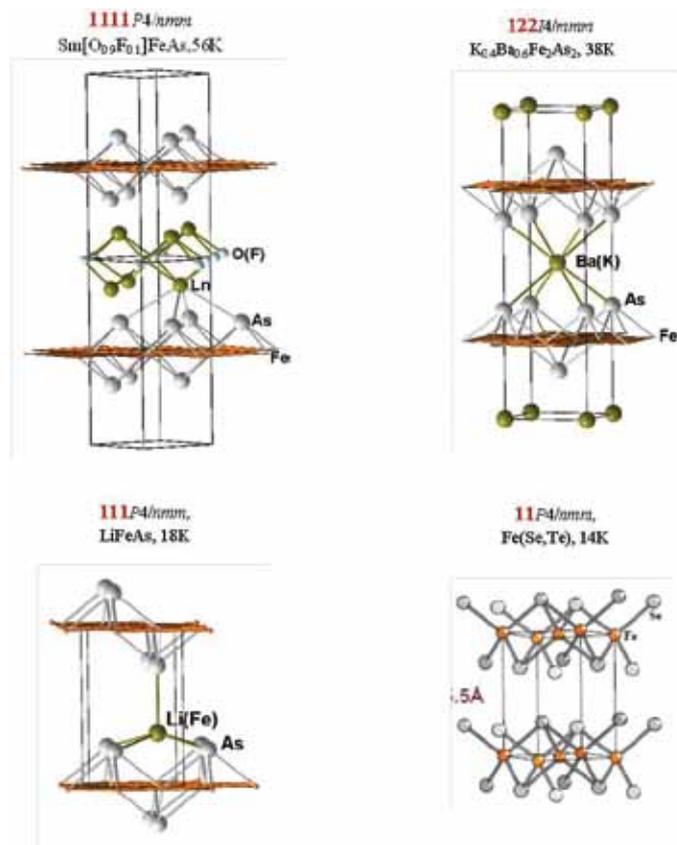


Рис. 2. Схема кристаллического строения представителей четырех основных семейств слоистых железосодержащих сверхпроводников. Рядом с названиями семейств указаны символ пространственной группы и максимальная температура перехода в СП состояние, достигнутая при обычном давлении и оптимальном допировании для конкретных представителей. Для FeSe (семейство 11) атомы Fe показаны оранжевыми шарами, на остальных рисунках размещению атомов Fe соответствуют оранжевые плоскости.

окружение. Тетраэдры  $[FeX_4]$  объединяются в слой  $[FeX]$  за счет общих ребер, однако, помимо прочных связей Fe-X в слоях образуются и связи Fe-Fe длиной 2,7–2,8 Å. Взаимодействия между атомами железа в проводящих слоях  $[FeX]$  играют ключевую роль в проявляемых свойствах, в частности, объясняют проводимость металлического типа при температурах выше  $T_c$ , склонность к антиферромагнитному упорядочению и, собственно, сверхпроводящие свойства.

Слои  $[FeX]$  разделены между собой так называемыми слоями зарядового резервуара, природа которых может существенно различаться, что и приводит к большому разнообразию этих сверхпроводников. Так, в случае семейства 111 состава  $AFeAs$  слой зарядового резервуара состоит из атомов щелочного металла ( $A=Li, Na$ ), в семействе 122 состава  $AFe_2As_2$  между слоями  $[FeAs]$  размещаются атомы щелочноземельного элемента или европия ( $AE=Ca, Sr, Ba, Eu$ ), а в семействе 1111 ( $LnOFeAs$ ) слои проводимости разделены флюоритоподобными слоями  $[LnO]$ , где  $Ln=La-Gd$  (рис. 2). Только в семействе 11 на основе тетрагональной модификации селенида железа  $Fe_{1+\delta}Se$  слои  $[FeSe]$  располагаются непосредственно один над другим со смещением на половину диагонали  $[110]$ , и все же, между слоями размещается незна-

чительное количество ( $\delta \approx 0,02$ ) атомов железа. Помимо указанных семейств, известно значительное количество Fe-СП со слоями зарядового резервуара другого состава, причем, их перечень ежегодно пополняется. Приведем лишь несколько примеров:  $(Ca_3Al_2O_5)(Fe_2As_2)$  ( $T_c=30,2$  К, семейство 32225),  $(Ca_6(Sc,Ti)_5O_{14})(Fe_2As_2)$  (42 К, семейство 652214),  $(Sr_2VO_3)(FeAs)$  ( $T_c=37,2$  К, семейство 21113),  $(Ca_{10}Pt_4As_8)(Fe_2As_2)_5$  ( $T_c=26$  К, семейство 10–4–8),  $(Ba_2)(Ti_2OAs_2)(Fe_2As_2)$  ( $T_c=21$  К, семейство 22241) [4]. Особо следует отметить открытие в конце 2010 г. ферроселенидов щелочных металлов состава  $A_xFe_{2-y}Se_2$  ( $A=K, Rb, Cs, Tl, T_c$  около 30 К) [5, 6], так как представители данного семейства отличаются наличием вакансий в катионных подрешетках, а также фазовым разделением на микро- и наноуровне. В 2012 г. был разработан весьма перспективный подход «мягкой химии», позволяющий интеркалировать в межслоевое пространство селенида железа щелочные и щелочноземельные металлы совместно с молекулами растворителя. Необычные продукты интеркаляции, например,  $A_xFe_2Se_2(NH_3)_y$  ( $A=Li, Na, K, Ca, Sr, Ba, Eu$  and  $Yb$ ) [7],  $Lix(C_5H_5N)_yFe_{2-z}Se_2$  [8] демонстрируют  $T_c$  до 45 К.

Важная особенность рассматриваемых соединений состоит в том, что для перехода в СП состояние особое значение играет допирование слоя проводимости электронами или дырками. Действительно, в подавляющем большинстве недопированных Fe-СП (так называемых «parent compounds») формальная степень окисления железа равна двум, и они, как правило, не проявляют СП свойств, а при охлаждении претерпевают структурный переход и переход в магнитоупорядоченное состояние с модулированной магнитной структурой типа волн спиновой плотности (SDW), имеющее антиферромагнитный характер [9]. Допирование слоя проводимости достигается за счет частичного гетеровалентного замещения в слое зарядового резервуара (например,



исследование методами спектроскопии многократных андреевских отражений (MARE) и внутренней андреевской спектроскопии (IMARE).

Задачей исследовательской группы научно-исследовательского центра CRISMAT (Саен, Франция) было изучение микроструктуры полученных соединений сочетанием рентгеновской дифракции, электронной дифракции (ED) и электронной микроскопии высокого разрешения (HREM). Главные усилия французских коллег были сосредоточены на изучении сложных по своей микроструктуре представителей семейства ферроселенидов рубидия и калия.

Перед командой Института физики твердого тела им. Лейбница (IFW, Дрезден, Германия) стояло две задачи: синтез монокристаллов исследуемых веществ высокого качества (в этой работе принимали участие и российские коллеги, посещавшие с рабочими визитами IFW), а также всестороннее исследование физических свойств полученных образцов (магнитных, транспортных, измерение удельной теплоемкости, в ряде случаев использовался также метод ARPES).

Следует отметить, что экспериментальная работа осложнялась неустойчивостью ряда ферроарсенидов и ферроселенидов на воздухе, а также способностью реакционных смесей, содержащих щелочные металлы, разрушать кварцевое стекло. Поэтому для успешного синтеза было необходимо тщательно изолировать реакционные смеси и продукты синтеза от кислорода и влаги воздуха, что достигалось при работе в перчаточном боксе в атмосфере арго-

на. Для предотвращения контакта со стенками кварцевой ампулы реакционные смеси, содержащие щелочные металлы, герметично заваривали в ниобиевые контейнеры, а при получении ферроселенидов использовали двойные кварцевые ампулы. Для получения поликристаллических образцов в работе был применен оригинальный метод, разработанный участниками проекта [21]. Данный метод позволяет синтезировать в одной кварцевой ампуле сразу несколько поликристаллических образцов, что значительно ускорило работы по приготовлению составов с различными уровнями замещения. Остановимся теперь на полученных результатах.

**NaFeAs: изо- и гетеровалентное замещение в катионной подрешетке [24]**

Из всех изученных соединений, пожалуй, самым удобным объектом для исследования влияния замещения на структурные и СП свойства оказался ферроарсенид натрия NaFeAs. По своему поведению он напоминает неоптимально допированное вещество-родоначальник. Так, при охлаждении NaFeAs претерпевает структурный переход ( $T_s \approx 55$  K), а затем переходит в магнитное состояние типа SDW ( $T_N \approx 46$  K), и лишь при температуре около 10 K частично переходит в состояние сверхпроводимости, в котором объемная доля сверхпроводящей фракции составляет около 10%. К моменту начала нашей работы уже появились публикации о возможности частичного замещения железа в NaFeAs на кобальт и никель. В нашем исследовании мы существенно расширили список заместителей. Были получены серии поликристаллических и монокристаллических образцов  $\text{NaFe}_{1-x}\text{TM}_x\text{As}$  (TM=Co, Ni, Mn, Cr, Rh, Ru), установлены границы замещения (до ~20 - 30 ат. % для 3d- и до ~ 5-8 ат. % для 4d-элементов) и проведено систематическое исследование влияния замещения на структурные осо-

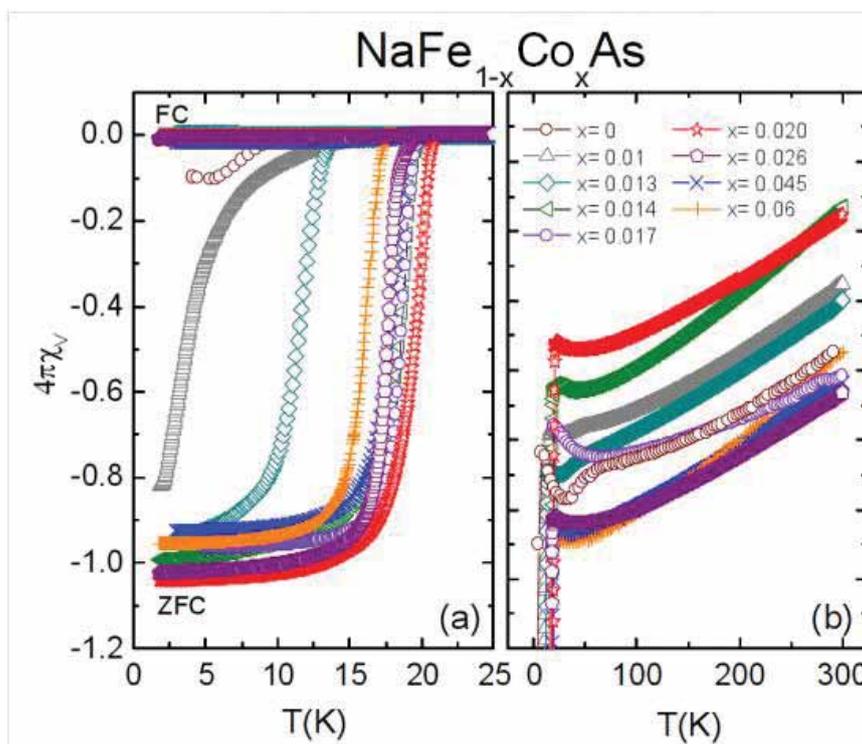


Рис. 3. Кривые магнитной восприимчивости образцов  $\text{NaFe}_{1-x}\text{Co}_x\text{As}$ , а) магнитное поле  $H = 20$  Э,  $H//ab$ , охлаждение в режимах ZFC и FC. б)  $H = 1$  Тл,  $H//ab$ , охлаждение в режиме ZFC.



лением сверхтонких магнитных полей на ядрах  $^{57}\text{Fe}$ , свидетельствующая о неоднородном магнитном окружении катионов железа (рис. 5б). Анализ экспериментальных данных позволил заключить, что наблюдаемое в  $\text{NaFeAs}$  сочетание магнитных и СП свойств скорее всего связано с фазовым расслоением с образованием немагнитных микрообластей, проявляющих сверхпроводящие свойства, а также магнитных слабопроводящих микродоменов.

**LiFeAs: трехщелевой сверхпроводник [27, 29]**

В отличие от  $\text{NaFeAs}$  и всех остальных ферроарсенидных СП, второй представитель семейства 111 – ферроарсенид лития, будучи веществом-родоначальником, тем не менее, не проявляет структурного и магнитного фазовых переходов, и ведет себя как оптимально допированный железосодержащий СП с температурой  $T_c=17\text{ K}$ . Это означает, что ни допирование в слой проводимости, ни действие давления не приводят к увеличению  $T_c$ , а вызывают лишь ее снижение. Благодаря относительно простому электронному строению вблизи уровня Ферми и отсутствию примесей-допантов, ферроарсенид лития привлекает внимание исследователей в качестве удобного экспериментального объекта по отработке различных теоретических моделей. В ходе выполнения проекта были проведены детальные исследования СП состояния монокристаллов  $\text{LiFeAs}$  методом спектроскопии многократных андреевских отражений в контактах типа сверхпроводник–нормальный металл–сверхпроводник (SNS-спектроскопия). Из экспериментальных данных (рис. 6а) были определены величины трех сверхпроводящих щелей,  $\Delta_T=(5,1-6,5)\text{ мэВ}$ ,  $\Delta_L=(3,8-4,8)\text{ мэВ}$  и  $\Delta_S=(0,9-1,9)\text{ мэВ}$  (при  $T < T_c$ ),

соответствующие характеристические значения теории БКШ  $\Delta_i/kT_c$  ( $\sim 8, 2,7-3,3, \sim 1$ ), а также температурные зависимости  $\Delta_i(T)$  (рис. 6б). Детальный анализ полученных данных позволяет оценить степень анизотропии СП щелей в импульсном пространстве, внутри- и межзонные константы электрон-бозонного взаимодействия ( $\lambda_{TL} \approx \lambda_{LT} \ll \lambda_{ST}, \lambda_{SL} < \lambda_{SS} < \lambda_{LL}, \lambda_{TT}$ ) и примерное отношение плотностей электронных состояний в трех зонах ( $N_T \approx N_L \ll N_S$ ).

Существенные различия в проявляемых физических свойствах ферроарсенидов лития и натрия могут быть связаны с особенностями внутризонного и межзонного спаривания в этих соединениях. Так, изучение термодинамической природы перехода в сверхпроводящее состояние монокристаллов  $\text{NaFe}_{0,95}\text{Co}_{0,05}\text{As}$  методом фотоэлектронной спектроскопии с угловым разрешением (ARPES) показало наличие одной СП щели, имеющей s-волновой характер, а величина параметра БКШ  $\Delta/(kT_c)=1,8 \div 2,1$  весьма близка к классическому значению (1,76). Однако в свете литературных данных о двухщелевом  $s \pm$  характере СП в  $\text{NaFeAs}$ , можно предположить, что в описанном эксперименте была изучена лишь одна из щелей, тогда как другая не была обнаружена.

Особенности  $\text{LiFeAs}$  проявляются не только в интересных физических свойствах, но и в уникальной способности к замещению катионов лития на 3d-элементы. Так, еще в 1968 г., когда был открыт ферроарсенид лития [22] (действительно, это вещество впервые синтезировали почти полвека назад, однако никому не пришло в голову изучить его СП свойства), авторы указали на возможность частичной замены лития на железо с образованием нестехиометричного продукта замещения  $\text{Li}_{(1-x)}\text{Fe}_{(1+x)}\text{As}$ . Оказалось, что даже небольшое замещение приводит к подавлению СП свойств и магнитному упорядочению [23]. Нами были синтезированы не только поликристаллические образцы, но и монокристаллы нестехио-

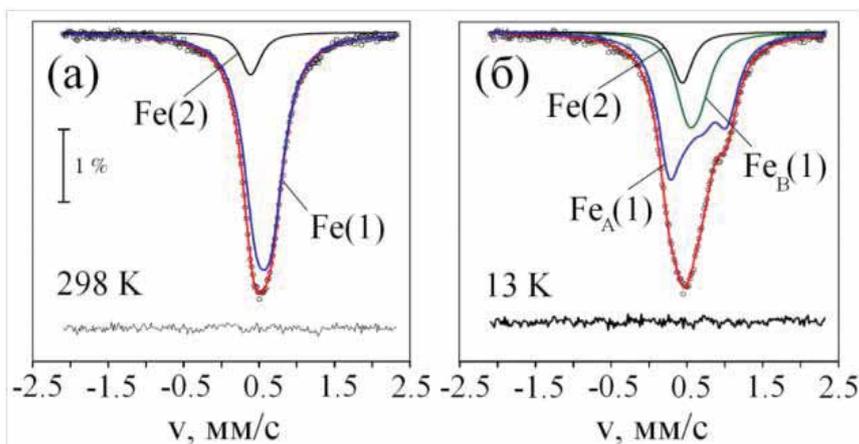


Рис. 5.  $^{57}\text{Fe}$  мессбауэровский спектр образца  $\text{NaFeAs}$  при 298 К (а) и 13 К (б). Компонента  $\text{Fe}(1)$  (89%) соответствует катионам железа в основной фазе  $\text{NaFeAs}$  выше температуры Нееля, компонента  $\text{Fe}(2)$  (11%) – примесной фазе  $\text{NaFe}_2\text{As}_2$  или блокам сростания близкого состава. При  $T < T_N$  компонента  $\text{Fe}(1)$  отвечает атомам железа основной фазы, антиферромагнитно упорядоченным в неоднородном магнитном поле,  $\text{Fe}_B(1)$  – атомам железа основной фазы, оставшимся в немагнитном окружении (могут входить в состав СП фазы).

метрического ферроарсенида лития. Показано, что по мере увеличения степени замещения  $x$ , слои проводимости сближаются, что можно объяснить усилением электростатического взаимодействия между ними.

### $KFe_2As_2$ : необычная природа сверхпроводимости [30, 31]

При замене катионов лития и натрия в слое зарядового резервуара на более крупные катионы  $A=K, Rb$  и  $Cs$  происходит изменение стехиометрии и строения соответствующих слоистых ферроарсенидов, чему соответствует переход от семейства 111 к семейству 122. Неспособность катионов калия и его более тяжелых аналогов образовывать ферроарсенид со структурой 111 связана с тем, что из-за относительно больших размеров этих катионов тетрагонально пирамидальные полиэдры  $[AAs_5]$ , присутствующие в структуре 111, и вполне подходящие для  $A=Li, Na$ , становятся неустойчивыми. В структуре 122 изменяется взаимное расположение слоев проводимости, в результате чего, катион  $K^+$  координирует по четыре атома  $As$  из каждого слоя  $[FeAs]$ , образуя полиэдр  $[KAs_8]$  в виде прямоугольного параллелепипеда (рис. 2).

Изменение стехиометрии приводит к тому, что в структуре  $KFe_2As_2$  формальная степень окисления железа  $CO(Fe)=+2,5$ , что существенно превышает  $CO(Fe)=+2$  в веществах-родоначальниках (для семейства 122 родоначальником является  $AFe_2As_2$ , где  $AE=Ca, Sr, Ba$ ) или, например,  $CO(Fe)=+2,2$  в  $K_{0,4}Ba_{0,6}Fe_2As_2$ , для которого достигается оптимальный уровень допирования дырочными носителями заряда. Таким образом, ферроарсенид калия – сверхпроводник с сильно «передопированным» дырочными носителями заряда проводящим слоем, и изучение влияния замещения на СП и другие свойства этого вещества представляет большой интерес.

В нашей работе мы впервые получили монокристаллические образцы  $K(Fe_{1-x}TM_x)_2As_2$ , ( $TM=Co, Rh, Cr, Ru$ )

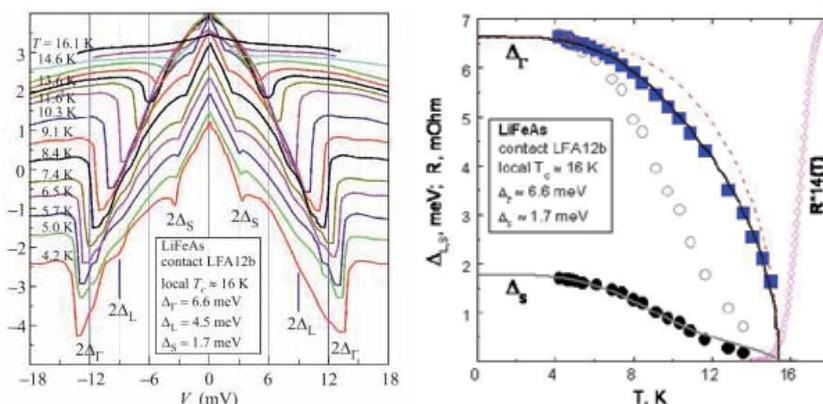


Рис. 6. Исследование образца  $LiFeAs$  методом внутренней андреевской спектроскопии (а) Спектры динамической проводимости SNS-контакта образца  $LiFeAs$ , измеренные в интервале температур  $4,2K \leq T \leq T_c^{local} \approx 16K$ . Характеристики сдвинуты вдоль вертикальной оси для удобства рассмотрения. Положения основных андреевских рефлексов отмечены как  $2\Delta_L$ ,  $2\Delta_S$  и  $2\Delta_T$

(б) Температурные зависимости сверхпроводящих щелей в  $LiFeAs$ , построенные по данным рис. 6а: большой  $\Delta_L(T)$  (квадраты) и малой  $\Delta_S(T)$  (сплошные кружки). Нормированная зависимость  $\Delta_L(T)\Delta_L(0)/\Delta_S(0)$  и резистивный переход образца LFA12 приведены открытыми кружками (темными и светлыми, соответственно) для сравнения. Сплошными линиями представлены теоретические температурные зависимости щелей, рассчитанные на основе двухщелевой БКШ-модели Москаленко и Сула; штриховая линия соответствует стандартной одощелевой БКШ-образной функции

с замещением в катионной подрешетке железа. Можно было ожидать, что по аналогии с  $NaFeAs$ , замещение на  $Co$  и  $Rh$  приведет к допированию проводящего слоя электронами и возрастанию  $T_c$ . Однако, уже при уровне замещения 1 ат.% значение  $T_c$  существенно понижается, а при уровне 5 ат.% сверхпроводимость полностью исчезает. Замещение железа на рутений и хром также приводят к быстрому подавлению СП свойств. Такое поведение контрастирует с куполообразной зависимостью  $T_c$  от степени замещения, наблюдаемой нами в  $NaFe_{1-x}TM_xAs_2$ , и могло бы свидетельствовать о различной природе СП щели в ферроарсенидах щелочных металлов семейств  $AFeAs$  и  $AFe_2As_2$ .

Данное предположение подтвердилось в результате синтеза и исследования свойств образцов  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$  с частичным замещением калия в слое зарядового резервуара на натрий. В нашей работе мы впервые установили возможность такого замещения, подобрали условия синтеза и методом «self-flux» вырастили монокристаллы  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$  ( $x < 0,5$ ) с различным уровнем замещения. Анализ рентгенограмм показал, что по мере увеличения  $x$ , параметры элементарной ячейки  $a$  и особенно  $c$  уменьшаются, что соответствует сближению слоев проводимости (рис. 7). Согласно данным монокристалльного рентгеноструктурного анализа, замещение калия на натрий приводит к заметному искажению тетраэдрических полиэдров  $[FeAs_4]$  в слое проводимости, что является одним из эмпирических признаков уменьшения  $T_c$ . Действительно, измерения  $T$ -зависимостей магнитной восприимчивости и удельной теплоемкости ( $C_p$ ) образцов  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$  показало, что замещение калия на натрий ведет к по-

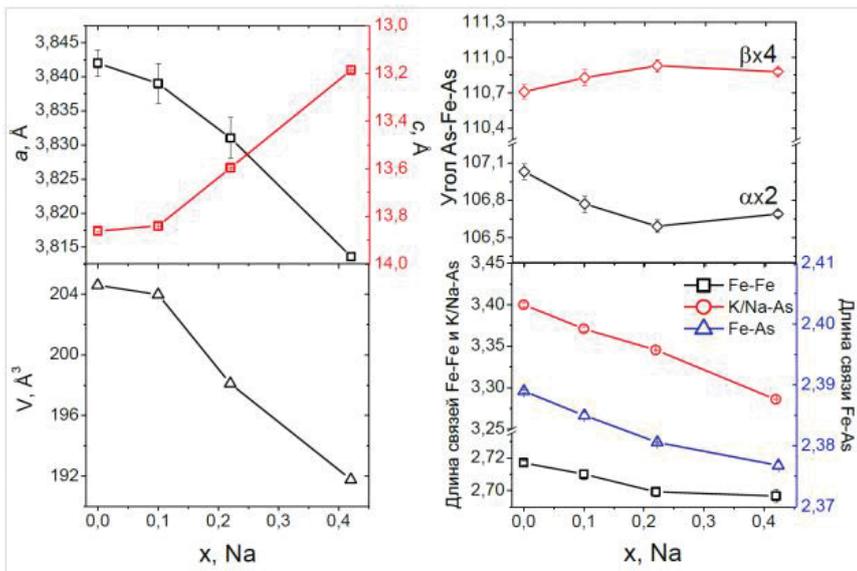


Рис. 7. Изменение структурных параметров в серии твердых растворов  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$ .

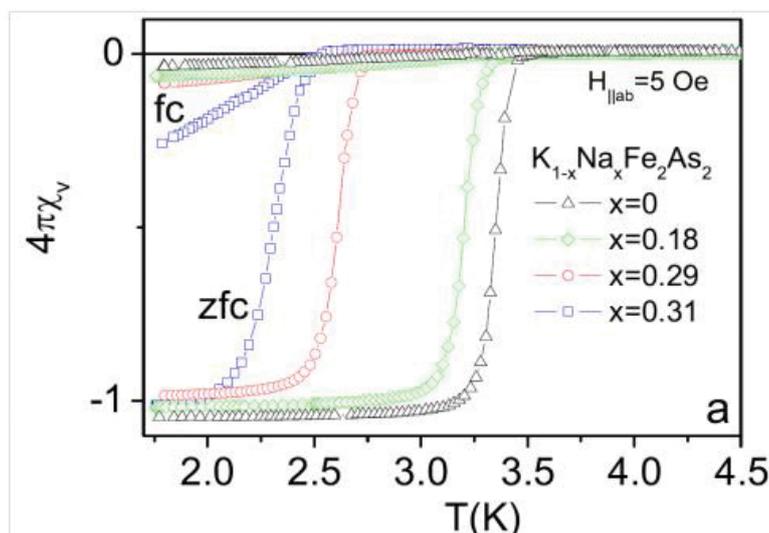


Рис. 8. Графики зависимости магнитной восприимчивости от температуры для монокристаллов  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$  при напряженности поля 5 Э (FC и ZFC измерения,  $H_{||ab}$ )

степенному снижению  $T_c$  (рис. 8). Детальное исследование полученных зависимостей  $C_p$  от  $T$  в совокупности с теоретическими расчетами показало, что образцы  $K_{1-x}Na_xFe_2As_2$  представляют собой редкий экспериментально подтвержденный пример ферропниктидного сверхпроводника с d-волновой симметрией сверхпроводящей щели.

**Семейство 122Se: взаимосвязь состава, сверхструктуры и сверхпроводимости [32, 33]**

Семейство ферроселенидов щелочных металлов  $A_xFe_{2-y}Se_2$  (сокращенно 122Se) с температурой  $T_c$  около 30 К существенно отличается от всех остальных Fe-СП. Так, несмотря на сходство во взаимном расположении слоев с арсенидным семейством  $AFe_2As_2$  (122As), в ферроселенидах катионные подрешетки железа и щелочного металла

заселены не полностью (примерно на 75–90%), при этом разные варианты упорядочения вакансий приводят к фазовому разделению на микро- и наноуровне, выражающемуся в сосуществовании в одном и том же образце нескольких сверхструктур, а также неупорядоченных областей. Из возможных сверхструктур преобладает антиферромагнитно упорядоченная фаза идеализированного состава  $A_{0,8}Fe_{1,6}Se_2$  (часто ее обозначают как  $A_2Fe_4Se_5$ ). Ее содержание в СП образце обычно достигает 80–90% и она служит матрицей, стабилизирующей СП парамагнитную фазу, состав и строение которой вплоть до настоящего времени однозначно не установлены.

Для выявления структурных особенностей, присущих только СП фазе, нами впервые было проведено сравнительное исследование СП и не СП образцов  $Rb_xFe_{2-y}Se_2$  методами электронной дифракции (ED) и электронной микроскопии высокого разрешения (HREM). Проведенное исследование позволило выявить характерные структурные признаки СП образца. К ним относятся относительное удлинение элементарной тетрагональной ячейки вдоль оси c, наличие локальных областей с моноклинным искажением ( $\beta \sim 87^\circ$ ), а также областей с упорядочением в подрешетке щелочного металла (рис. 9). В то же время было показано, что многие варианты сверхструктурного упорядочения в подрешетке железа встречаются как в СП, так и не СП образцах. В качестве примера на рис. 10 представлены изображения ED и HREM для областей, отвечающих сверхструктуре антиферромагнитно упорядоченной фазы  $Rb_{0,8}Fe_{1,6}Se_2$ .

На следующем этапе нашей работы было изучено влияние замещения в катионных подрешетках ферроселенида калия на СП свойства. Было показано, что уже при уровне замещения около 1% в слое проводимости (Fe→Co) СП свойства образца  $K_x(Fe,Co)_{2-y}Se_2$  оказываются полностью подавлены. В отличие от замещения в катионной подрешетке железа, частичное замещение калия на

натрий в образцах  $K_xFe_{2-y}Se_2$  практически не влияет на СП свойства. В нашей работе была впервые установлена возможность такого замещения, показано, что максимальное значение  $z$  в образцах  $(Na_zK_{1-z})Fe_{2-y}Se_2$  не превышает 0,35. Физические свойства монокристаллического образца со степенью замещения  $z=0,3$  были изучены более подробно. Кривые  $T$ -зависимостей магнитной восприимчивости, удельного сопротивления, удельной теплоемкости показали, что полученный образец переходит в сверхпроводящее состояние при температуре  $T_c=32,5$  К. Изучение полевой зависимости сопротивления позволило определить коэффициент анизотропии:  $H^{ab}c_2(0)/H^c c_2(0)=(140T)/(38T)=3,7$ . Эксперименты по измерению многократных андреевских отражений (техника "break-junction") на полученных монокристаллах позволили установить наличие двух анизотропных сверхпроводящих щелей с величинами  $\Delta_L=(9,3\pm 1,5)meV$ ,  $\Delta_S=(1,9\pm 0,4)meV$ . Достаточно высокое значение характеристического параметра БКШ, рассчитанное для большей щели и равное 6,3, свидетельствует о сильном электрон-бозонном взаимодействии.

Подводя итоги, можно сказать, что трехсторонний проект оказался достаточно успешным. В ходе его выполнения было опубликовано восемь статей, включая публикации в высокорейтинговых журналах (Inorg. Chem., Phys. Review B, J. Phys. Cond. Matter). Кроме того, была подготовлена и представлена к защите кандидатская диссертация одной из участниц проекта – аспирантки Марии Рословой. Она регулярно приезжала к немецким коллегам, чтобы непосредственно участвовать в экспериментальной работе по выращиванию монокристаллов, их исследованию методами рентгеновской дифракции и рентгеноспектрального микроанализа, а также в проведении ряда физических измерений. Кроме того, была организована трехмесячная стажировка Марии

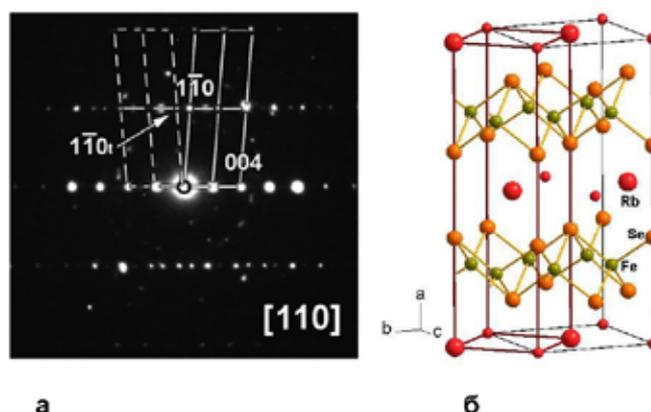


Рис. 9. Микроструктурные особенности, характерные только для СП образца  $Rb_xFe_{2-y}Se_2$ . (а) Электронная дифракция вдоль направления  $[110]$  демонстрирует участок с моноклинным искажением, сопровождающимся двойникованием. (б) Модель кристаллической структуры, отвечающей областям с упорядочением в подрешетке щелочного металла. Атомы Rb, Fe и Se показаны в виде шаров красного, зеленого и оранжевого цвета соответственно. Различной заселенности рубидия соответствует разный диаметр красных шаров. Субъчейка, отвечающая сингонии  $ThCr_2Si_2$ , показана цветом.

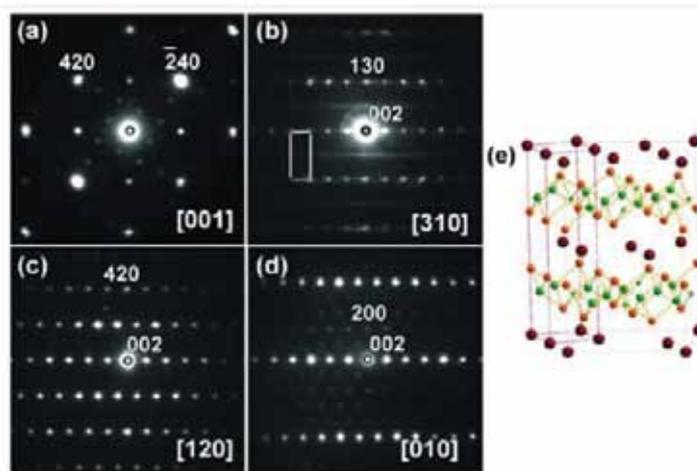


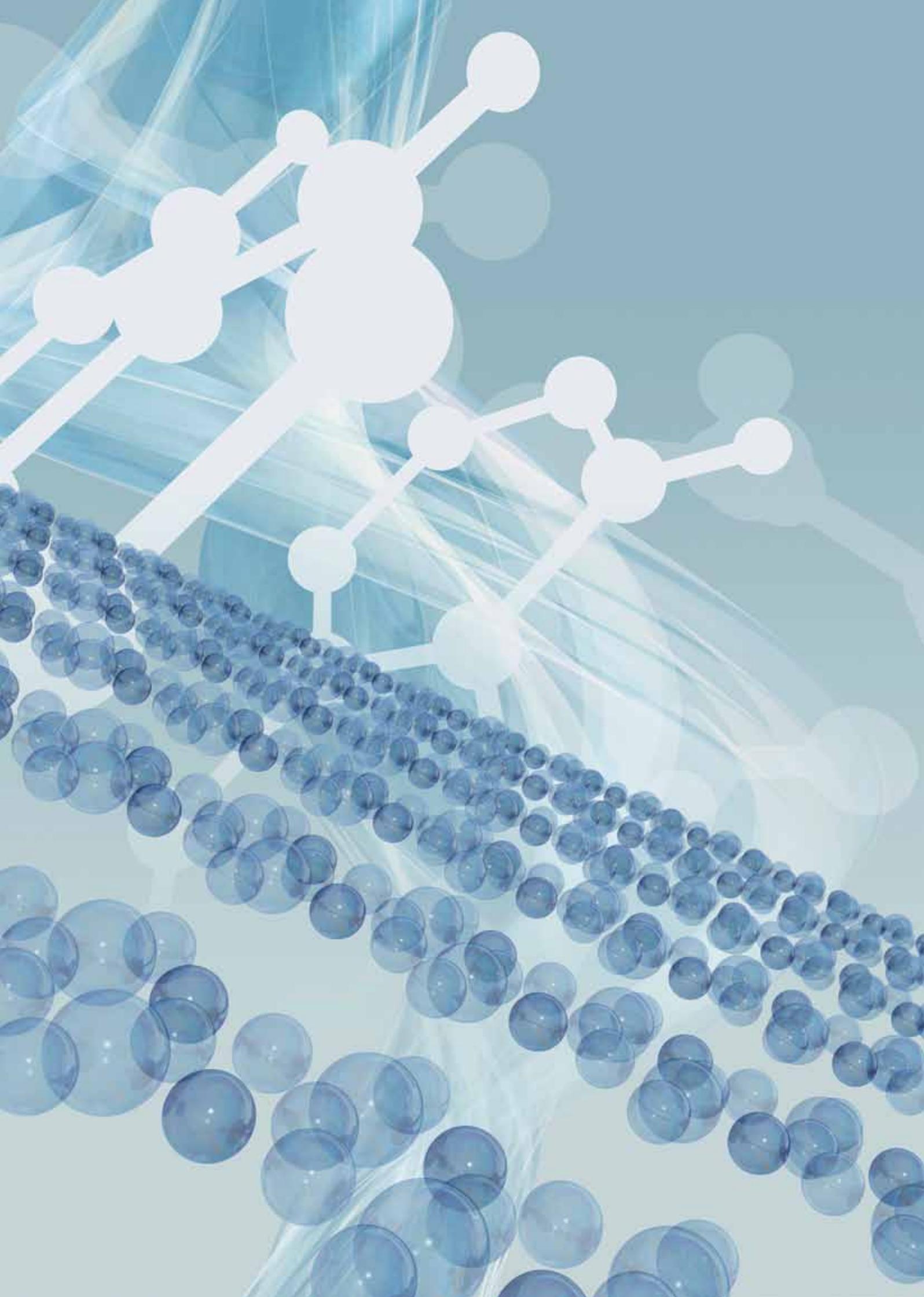
Рис. 10. Электронная дифракция вдоль направлений  $[001]$  (а),  $[310]$  (б),  $[120]$  (с),  $[010]$  (д) для СП образца  $Rb_xFe_{2-y}Se_2$ , отвечающая сверхструктуре антиферромагнитно упорядоченной фазы «245» ( $Rb_{0,8}Fe_{1,6}Se_2$ ). (е): модель кристаллической структуры «245». Атомы Rb, Fe и Se показаны в виде шаров красного, зеленого и оранжевого цвета соответственно. Субъчейка, отвечающая сингонии  $ThCr_2Si_2$ , показана красным цветом.

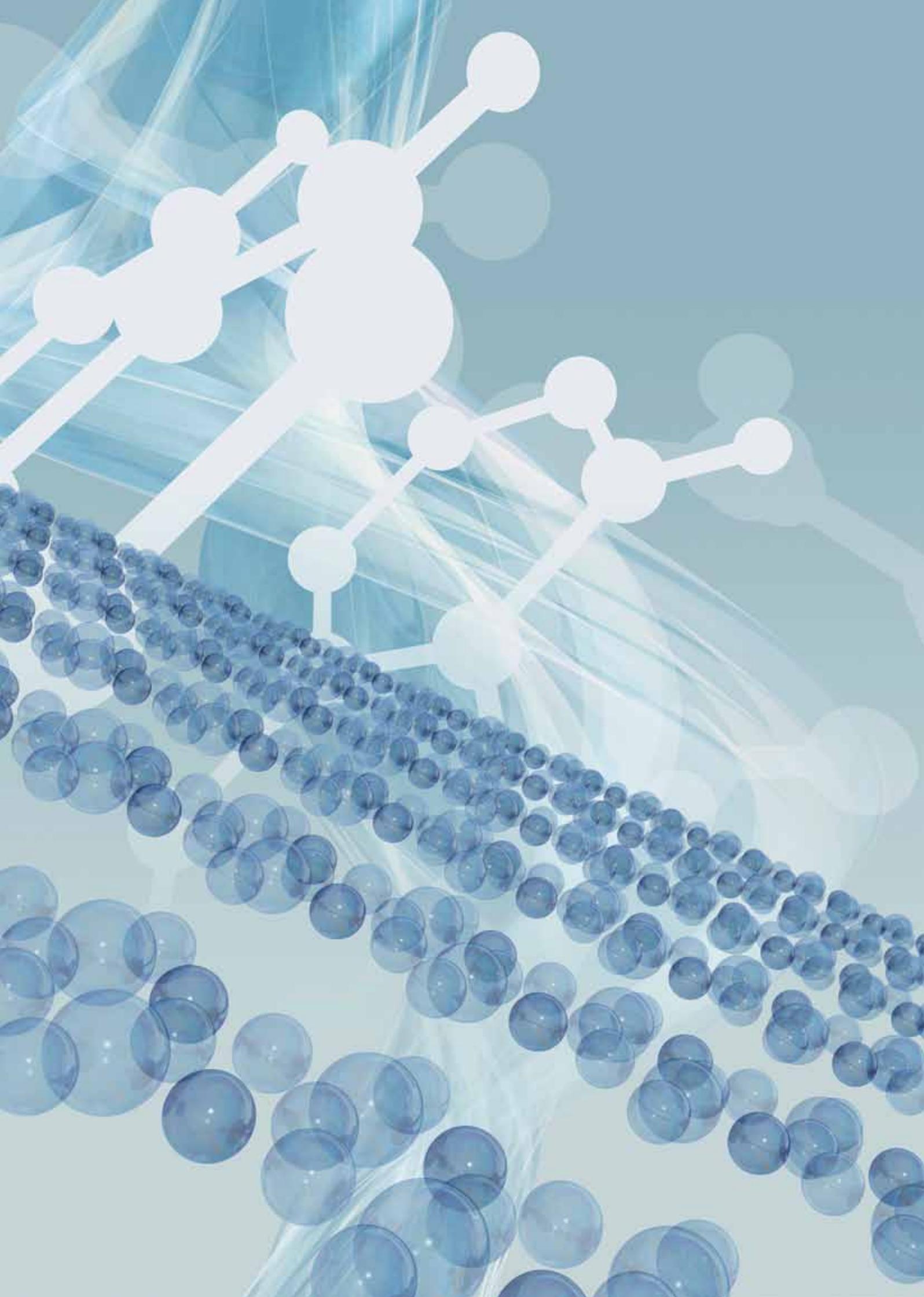
в центре электронной микроскопии (CNRS, Saen, Франция), в ходе которой она освоила работу на современных электронных микроскопах высокого разрешения и провела исследование микроструктуры выращенных в IFW монокристаллов ферроселенидов рубидия. Таким образом, для ее аспирантской работы проект ERA NET оказался чрезвычайно полезным. Конечно, проект принес большую пользу всем участникам проекта. Благодаря ему, наши контакты с иностранными партнерами получили дальнейшее развитие. Установилось сотрудничество и непосредственно между немецкими и французскими коллегами. В ходе работы появились новые идеи и наработки, которые, как мы надеемся, будут реализованы в ближайшем будущем.

















сле характеристики специфичности и свойств фермента, открывает путь к его использованию для получения широко востребованных лекарственных продуктов на основе фукоиданов (рис. 1). Разработанные подходы позволяют получить и другие фукоиданмодифицирующие ферменты, которые до сих пор систематически не исследованы.

Второй российско-индийский проект, который хотелось бы отметить («Изучение способности производных цикло-(1→6)-β-D-глюкозамина образовывать трансмембранные ионные каналы и оценка их антибактериальной активности»), выполнен под руководством молодых исследователей: кандидата химических наук Марины Генинг из ИОХ РАН и доктора Пинаки Талукдара из Индийского Института Науки, Образования и Исследования.

В ходе работ по проекту российскими участниками была синтезирована серия конъюгатов циклоолиго-β-(1→6)-D-глюкозамина, состоящих из 2, 3, 4 и 5 остатков D-глюкозамина с гидрофобными заместителями различной длины. Эти соединения были исследованы в лаборатории индийских коллег как агенты, способные образовывать трансмембранные ионные каналы по возможным механизмам, показанным на рис. 2. Проведенные мембранные исследования показали, что, в зависимости от длины гидрофобных цепей, синтезированные соединения способны образовывать каналы с различной ионно-транспортной активностью. Наиболее активными оказались производные с самыми длинными гидрофобными заместителями, среди которых наиболее эффективный ионный транспорт был у конъюгата с циклическим тетрасахаридным ядром. При исследовании пропускания однозарядных катионов и анионов была показана ионная селективность каналов, связанная с размером циклоолигосахаридного ядра. По-

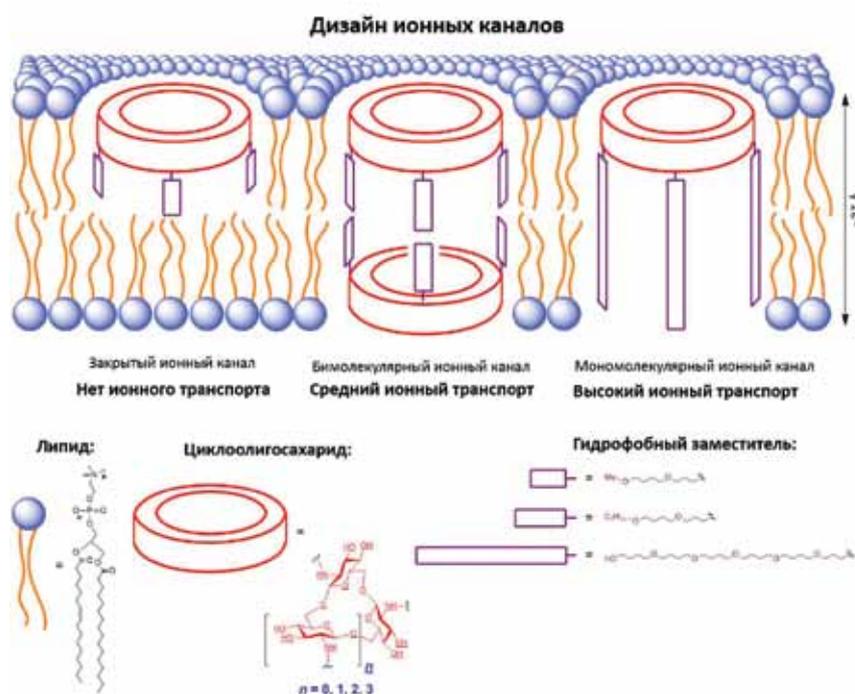


Рис. 2. Исследованные типы синтетических каналобразующих гликолипидных производных на основе циклоолиго-β-(1→6)-D-глюкозаминовых ядер

лученные соединения открывают путь к созданию противоинфекционных лекарств принципиально нового типа, что требует проведения дальнейших междисциплинарных исследований. Первые результаты работы коллектива российских и индийских авторов опубликованы в рейтинговых специализированных научных журналах *Chemical Communications* (IF=6,4) и *Pure & Applied Chemistry* (IF=3,4).

Рассмотренные проекты привели к получению замечательных научных результатов и создали фундамент для расширения совместных работ. Это делает целесообразным включение гликонаук в перечень приоритетных направлений междисциплинарных двусторонних российско-индийских проектов по типу проектов «офи», конкурс на которые планируется в ближайшее время. Желательно, чтобы это были трехлетние проекты для достижения значительного научного результата.

Ну и конечно, заслуживает скорейшего возвращения практика грантов РФФИ на проведение двусторонних семинаров в России и за рубежом, ценность и эффективность которых показана на многих примерах, в том числе, и прошедшего в 2011 г. Российско-индийского симпозиума по гликонаукам.

Участвовали в рассмотренных работах: Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН, Индийский университет научного образования и исследований в г. Пуна, Факультет микробиологии Южного кампуса университета г. Дели.



## Международное сотрудничество как метод повышения конкурентоспособности российской науки

В последние несколько лет в Российской Федерации, равно как и в других странах «большой двадцатки», активно идет процесс реформирования науки и образования. Основной частью этого процесса является оценка эффективности как науки в целом – на уровне страны или региона, так и научной деятельности отдельных организаций и исследовательских групп. Одним из первых и, пожалуй, важнейшим шагом на начальной стадии реформ является аудит текущего состояния науки. В России один из таких проектов реализуется в рамках инициативы Министерства образования и науки РФ – «карта науки»; его первоначальные результаты нам еще предстоит проанализировать в ближайшем будущем.

Помимо карты науки, собственные исследования эффективности научных исследований проводит и РФФИ. Опираясь на результаты предыдущих лет успешного сотрудничества Elsevier и РФФИ, планируется развивать его в направлении обмена данными по публикациям и их финансированию, а также определения критериев публикационной активности с учетом интересов российской науки. Полученные агрегированные данные будут использованы руководством РФФИ и экспертным сообществом при принятии решений руководством фонда и экспертным сообществом.

Аналогичные аудиты активно идут и в других странах. Одним из наиболее успешных примеров в странах G20 является анализ конкурентоспособности британской науки, проведенный совместно Министерством бизнеса, инноваций и компетенций (Business, Innovation, and Skills) правительства Великобритании и Elsevier. Отправным пунктом аудита стал глубокий анализ всех

публикаций британских ученых за период 2008–2012 гг. (5 лет) в сравнении с рядом стран, определенных Великобританией в качестве фокусной референтной группы. В нее вошли как страны G8, так и EU27.

Одним из инструментов измерения продуктивности и эффективности науки является анализ количества и качества (например, цитирования) опубликованных статей в высокорейтинговых реферируемых научных журналах, которые входят в крупнейшие мировые индексы научного цитирования, такие как Scopus. Имея в наличии определенный по времени блок данных по публикациям, отраженным в Scopus для страны и для группы референтных стран, его можно анализировать с разных точек зрения по множеству сравнительных компаративных «срезов». Один из таких «срезов», который показывает качественную и количественную динамику, – это международное соавторство публикаций и уровень их цитируемости. На основании изученного массива данных Scopus за 2008–2012 гг. видно, что количество статей, написанных в международном соавторстве британскими исследователями и учеными из других стран, является видимой тенденцией (Fowler, 2014) и растет в большинстве стран референтной группы (рис. 1).

Для научных публикаций цитируемость является одним из фундаментальных показателей качества исследования и ассоциированной с ним статьи, как результата осмысления этого исследования. Цитируемость напрямую связана с получением максимальной международной «видимости» для автора, организации и страны, в которой он работает. Данные сравнительного анализа британской науки показали, что в среднем статья, написанная в международном соавторстве, имеет существенно большее количество цитирований, и, следовательно, больший «вес» по сравнению со статьей, написанной ученым или группой из одной страны.

Если сравнить процент статей, написанных в международном соавторстве в России и, например, в референтной группе из 5 стран, с которыми российские ученые сотрудничают чаще всего (США, Франция, Германия, Великобритания, Италия – согласно данным Scopus на июнь 2013 г.), мы видим, что средний процент международного соавторства для нашей страны составляет 29,9%, тогда как процент статей, написанных в международном соавторстве в европейских странах достигает 38,8% (Италия), 42,1% (Великобритания), 43,6% (Герма-

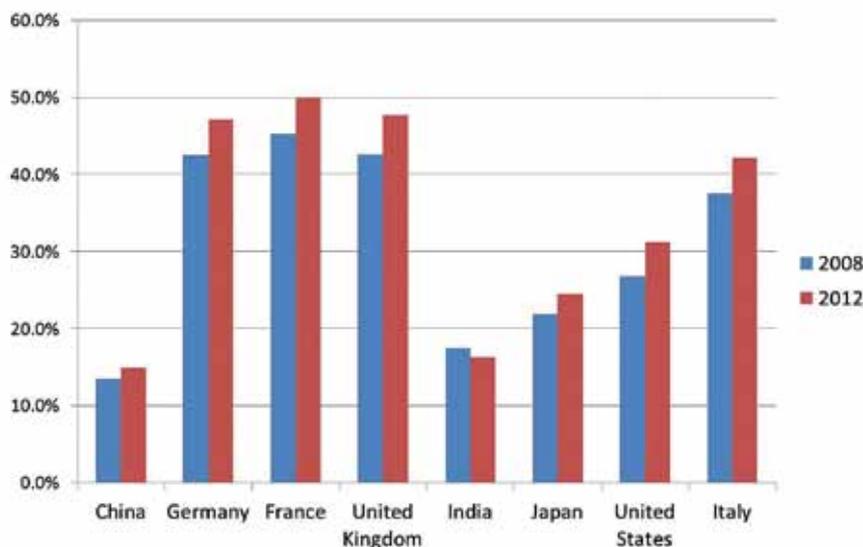


Рис. 1. Процент работ, опубликованных в международном соавторстве

Name	International collaboration (%)	International collaboration	National collaboration
France	45.4	12.6	8.7
Germany	43.6	13.4	9.8
Italy	38.8	13.4	8.6
Russian Federation	29.9	8.4	2.3
United Kingdom	42.1	14.3	10.7
United States	27.3	13.5	13.0

Табл. 1. Доля работ, написанных в международном сотрудничестве, и среднее количество цитирований для статей, подготовленных в международном сотрудничестве и внутри страны

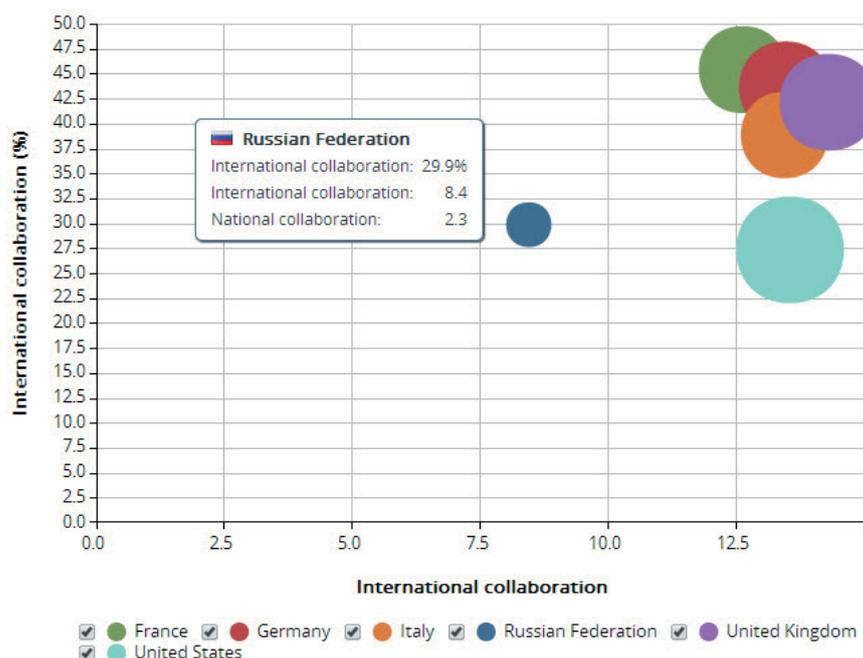


Рис. 2. Работы с международным соавторством

ния), 45,4% (Франция). Показатель США – 27,3% – подтверждает высокую «внутреннюю емкость» научной среды этой страны.

При этом мы видим, что согласно данным Scopus, среднее цитирование на 1 статью при международном соавторстве для России составляет 8,4 (колонка International collaborations), притом, что среднее цитирование на 1 статью с соавторами внутри страны – 2,3 (колонка National collaborations), что показывает более чем тройное превосходство «веса» статей в международном соавторстве над внутривосрийским соавторством. Аналогичные результаты можно увидеть и для большинства стран референтной группы из Европы (табл. 1).

Кроме статистического сравнения, которое имеет свои ограничения, не менее важно проанализировать, насколько степень сотрудничества отражает его «полезность» для двух сторон соавторства – со стороны авторов/страны инициатора и авторов/страны партнера. В данном случае, показатель «полезности» рассматривается с точки зрения FWCI (field weighted citation impact, средневзвешенного показателя цитируемости статьи). FWCI измеряет среднее значение цитируемости статьи и сравнивает его со средним значением цитируемости документа аналогичного типа (статьи, доклада конференции или научного обзора) в определенной области знания и сообразно времени публикации.

Индикатор FWCI всегда определяется в отношении к среднемировому значению 1,0 (прокладывается по горизонтальной оси на рис. 3 и рис. 4) и учитывает как различия по динамике цитирования во времени и в частоте цитирования в разных областях знаний, так и различия интенсивности цитирования для разных типов документов. Применяя вышеописанный подход, можно определить, насколько статьи, написанные в международном соавторстве, от-

вечают интересам как автора/страны инициатора, так и автора/страны партнера. В модели ниже горизонтальная ось «х» показывает FWCI сотрудничества, а вертикальная ось «у» – увеличение FWCI для данного сотрудничества в сравнении со всеми международными коллаборациями всех указанных на рисунке партнеров.

Рассмотрим два графика динамики FWCI: один в отношении России при ее сравнении с 20 странами, с которыми, согласно данным Scopus, мы видим наибольшее количество статей с международным соавторством, и второй для сравнения в отношении крупнейшего партнера России в научном мире по данным Scopus – Германии. На первом графике (рис. 3) мы видим, что российские работы, опубликованные в соавторстве с зарубежными партнерами, практически всегда имеют позитивный результат с точки зрения повышения цитируемости совместных статей для российских авторов, где среднее значение FWCI для Российских работ = 1,24. Все международные соавторские работы российских ученых находятся либо в правом верхнем, либо на границе правого верхнего и правого нижнего полей диаграммы превышая, либо находясь на уровне среднемирового значения (1,0 по вертикальной оси).

Для России пятерка лидирующих стран-партнеров по объему международного соавторства на основании анализа данных Scopus выглядит следующим образом: Германия, США, Франция, Великобритания и Италия.

Поставив в центр анализа Германию, мы увидим диаграмму (рис. 4), на которой российские статьи находятся в позитивной динамике цитируемости и значительно выше общемирового значения FWCI 1,0. Российские статьи показаны индикатором, который находится в верхнем левом сегменте схемы, чуть левее линии «раздела», т.е. среднего

- + Статьи в соавторстве показывают более высокие показатели цитируемости для партнера, но не для инициатора	+ + Статьи в соавторстве показывают высокие показатели цитируемости для обеих сторон.
- - Статьи в соавторстве не приносят какого-либо заметного увеличения цитируемости ни для партнера, ни для инициатора.	+ - Статьи в соавторстве показывают повышение цитируемости для инициатора, но не для партнера.

Табл.2. Анализ цитируемости статей в соавторстве в корреляции с FWCI

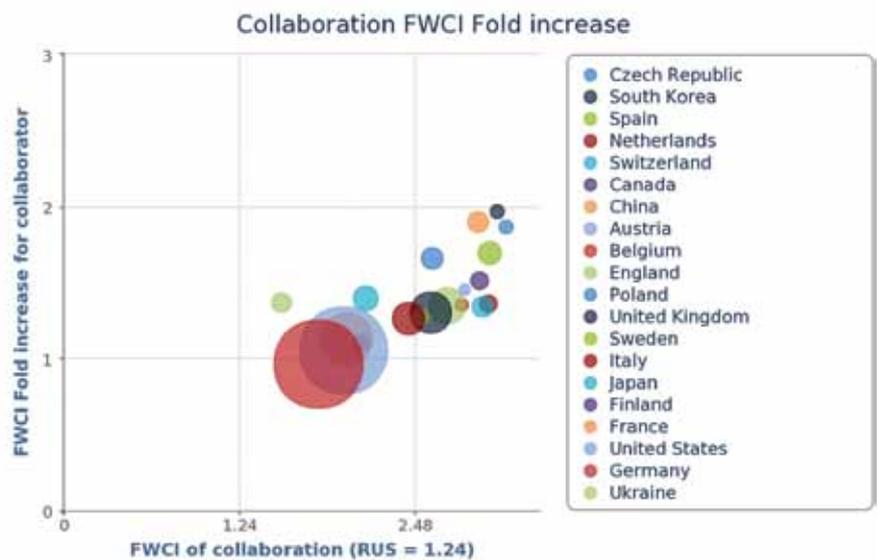


Рис.3. Сравнительная динамика индекса FWCI для России (визуализация)



Рис.4. Сравнительная динамика индекса FWCI для Германии (визуализация)



## Сотрудничество фондов фундаментальных исследований Украины и России: взгляд с украинской стороны на результаты проведенных конкурсов

Официальным началом международного сотрудничества Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (ГФФИ) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) можно считать 27 мая 2008 г. – дату подписания соглашения о сотрудничестве между фондами. В сентябре 2008 г. был объявлен первый совместный конкурс проектов фундаментальных исследований ГФФИ Украины и РФФИ, с последующим их выполнением в 2009–2010 гг. Согласно соглашению о сотрудничестве проекты совместных конкурсов ГФФИ Украины и РФФИ обязательно оцениваются экспертами с обеих сторон, что способствует повышению качества экспертной процедуры отбора и оценки приоритетных научно-технических разработок.

Всего было проведено три совместных конкурса, на которые с украинской стороны было подано 1345 заявки, победителями стали 288 проектов. Это наивысший показатель среди всех конкурсов, проведенных ГФФИ за более чем двадцатилетнюю историю его существования, что свидетельствует о сохранении тесных научных контактов между учеными России и Украины.

Конкурс проводится по семи научным направлениям: физика и астрономия; биология и медицина; научные основы перспективных технологий; наука о земле и проблемы окружающей среды; химия; математика, механика и информатика; наука о человеке и обществе. Традиционно по количеству как поданных проектов, так и проектов-победителей, лидирует физика и астрономия – в среднем по всем конкурсам удельный вес проектов данного направления составил 25,1% поданных и 28,8% проектов-победителей. На втором и третьем месте с небольшим отрывом идут такие направления как: биология и

медицинские науки (соответственно 19,1% и 16,3%) и научные основы перспективных технологий (17,0% и 17,7%). Следует отметить, что распределение проектов-победителей по направлениям в среднем соответствует аналогичному распределению поданных проектов (рис. 1).

Несмотря на многочисленные призывы, звучащие в Украине на разных уровнях управления наукой касательно реформирования и даже ликвидации Национальной академии наук Украины и передачи функции проведения исследований высшим учебным заведениям, данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что, несмотря на увеличение количества поданных заявок со стороны вузов Украины, их удельный вес среди проектов-победителей наоборот снижается. Это еще раз подтверждает высокий потенциал украинской академической науки в проведении фундаментальных исследований.

По результатам выполнения первого и второго конкурсов украинскими учеными было опубликовано более 1500 публикаций, среди которых 61 монография и 860 статей в периодических изданиях (таблица 2). Интересный факт: если лидерство по количеству опубликованных монографий удерживает направление «Наука о человеке и обществе», то по количеству статей лидерство принадлежит проектам направления «Физика и астрономия».

Среди опубликованных монографий хотелось бы отметить совместную работу украинских и российских ученых А.Р. Гачкевича (Институт прикладных проблем механики и математики им. Я.С. Подстригача НАН Украины), Р.С. Мусия (Национальный университет «Львовская политехни-



Рис. 1. Распределение проектов-победителей и поданных проектов по направлениям по результатам трех совместных конкурсов ГФФИ и РФФИ (составлено по данным ГФФИУ)



тивоопухолевые и противовирусные препараты» (организации-исполнители: Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, руководители: И.Я. Дубей, Я.З. Волошин). Заслуживает внимания и совместный патент на «Способ получения ультратонких пластинчатых частиц гексагональных ферритов», полученный уже на территории Украины в 2010 г. Данный патент стал результатом исследований, проводимых в рамках совместного украино-российского проекта «Физико-технологические принципы создания биосовместимых магнитных наночастиц для инновационных медико-биологических методик» (организации-исполнители: Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, руководители: Л.П. Ольховик, А.С. Камзин).

Государственным фондом фундаментальных исследований Украины проводится постоянная работа по формированию и популяризации аннотационных сборников завершенных научно-исследовательских проектов, выполненных при финансовой поддержке ГФФИ, которые по самооценкам авторов, исполнителей и экспертным оценкам членов Совета Фонда доведены до определенного уровня практического использования, то есть, могут рассматриваться как инновационно-ориентированные. В 2013 г. был подготовлен третий выпуск аннотационных сборников, в который вошли 9 проектов, выполненных в рамках второго совместного конкурса ГФФИ и РФФИ, среди них (табл. 5).

Говоря о сотрудничестве фондов фундаментальных исследований Украины и России, следует отметить также совместный конкурс, проводимый нашими странами совместно с Беларусью. Данный конкурс, в котором могут принимать участие научные коллективы Черниговской, Брянской и Гомельской областей, посвящен экологической, а именно

Название организации	Количество публикаций
Публикации в международных изданиях	
Институт теоретической физики им. Н.Н. Боголюбова НАН Украины	17
Национальный университет имени Тараса Шевченко	12
Институт теоретической физики Национального НЦ	12
«Харьковский физико-технический институт»	
Публикации в украинских изданиях	
Институт кибернетики им. В.М. Глушкова НАН Украины	8
Институт математики НАН Украины	7
Институт физики НАН Украины	6

Табл.3. Распределение по институтам публикаций, выполненных по результатам проектов второго совместного конкурса ГФФИ-РФФИ

№ п/п	Название проекта	Организации-исполнители	Руководители	Количество публикаций		
				всего	в том числе	
					статьи в период. изданиях	моно. графии
1	Синтез новых фотонных композиционных материалов с металлическими наночастицами на основе халькогенидных стеклоподобных полупроводников	Дрогобычский государственный педагогический университет им. И. Франка	Кавецкий Тарас Степанович	34	15	1
		Казанский физико-технический институт РАН	Степанов Андрей Львович			
2	Применение методов теории струн и теории поля при изучении нелинейных явлений в низкоразмерных системах	Институт теоретической физики им. Н.Н. Боголюбова НАН Украины	Загородний Анатолий Глебович	27	27	
		Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И.Алиханова	Морозов Алексей Юрьевич			
3	Фазовые соотношения в оксидных наноразмерных системах $ZrO_2-LnO_n-Al_2O_3$ и функциональные материалы на их основе	Институт проблем материаловедения им. И.Н. Францевича НАН Украины	Андриевская Елена Ростиславовна	25	7	1
		Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН	Гусаров Виктор Владимирович			

Табл.4. Лидирующие проекты второго совместного конкурса ГФФИ-РФФИ

чернобыльской тематике. Таких конкурсов, начиная с 2009 г., было проведено уже три, на них было подано около 40 заявок, а победителями стали 14 проектов. Несмотря на сравнительно небольшие масштабы этого конкурса, он является ярким примером определения наиболее острых совместных проблем и приоритетов для наших стран. Результатом выполнения проектов первых двух конкурсов с украинской стороны стали 122 публикации, среди которых 20 монографий и более 60 публикаций в периодических изданиях. Сегодня продолжается выполнение проектов третьего совместного конкурса.

Таким образом, подводя итоги, можно еще раз отметить, что ученых России и Украины связывает многолетняя научная дружба, в результате которой уда-







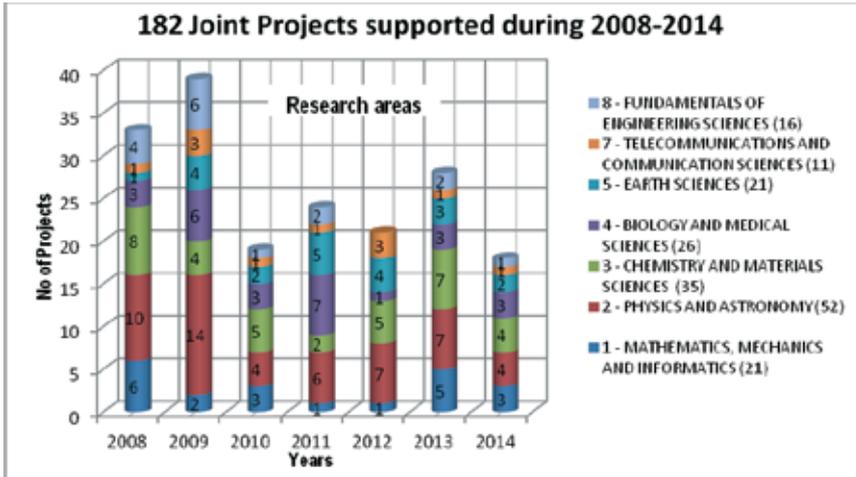


Рис.1. Распределение поддерживаемых проектов по годам и направлениям

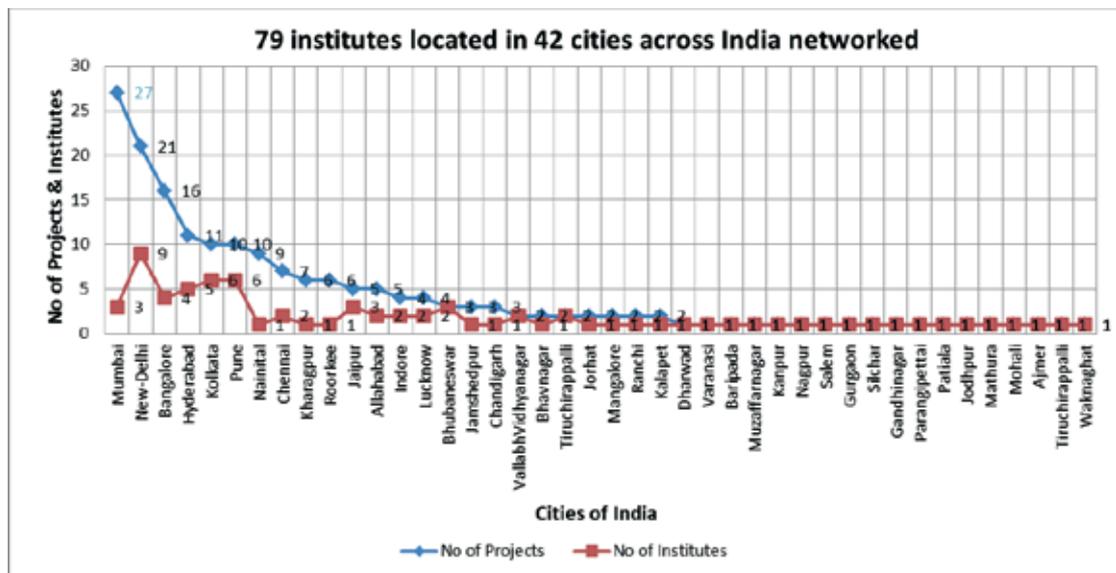


Рис.2. Города и научные учреждения Индии, между которыми были налажены связи в рамках совместных проектов

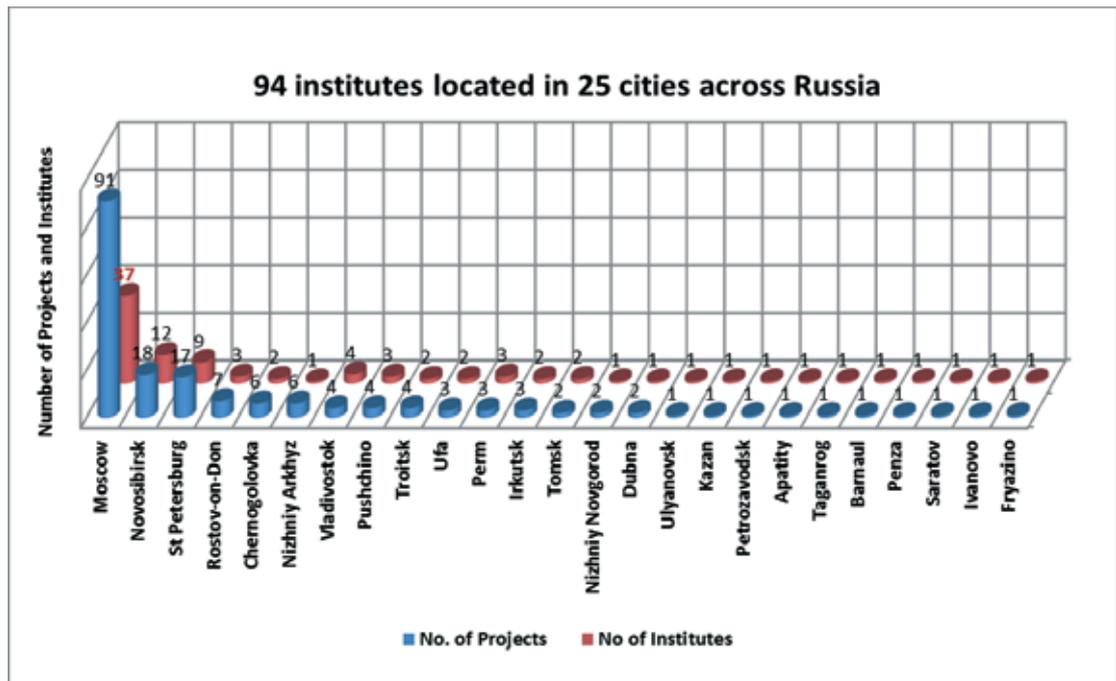


Рис.3. Города и научные учреждения России, между которыми были налажены связи в рамках совместных проектов



успешно объединила сотни исследователей и учреждений двух стран и принесла существенные научные результаты, свидетельством которых стала публикация около 1200 совместных работ. Теперь этот успех необходимо развивать, чтобы извлечь из него максимальную выгоду. Обе стороны готовы расширять круг задач и усиливать поддержку путем запуска междисциплинарных проектов с увеличенным финансированием и применением нисходящего подхода расстановки приоритетов.

Текущее состояние сотрудничества создает обнадеживающую атмосферу. Возможно, пришло время

рассмотреть и запустить более масштабные и долгосрочные программы, отвечающие духу традиционно прочной российско-индийской дружбы и служащие интересам научных сообществ обеих стран.

*Доктор Рама Свами Бансал  
(Rama Swami Bansal),*

*советник по научно-техническим  
вопросам посольства Индии в Москве*



Совместная работа французских и российских научных групп при поддержке НЦНИ и РФФИ базируется не только в Москве, но и во многих других российских городах. Например, Сибирь, простирающаяся от степей до полярной тундры и имеющая несколько крупных научных и образовательных учреждений, является центром значимых исследований о климате и окружающей среде. Сразу несколько франко-российских структур проявляют интерес к этим исследованиям: Международная ассоциированная лаборатория YAK занимается изучением геохимического цикла углерода и озона в Евразии на основе измерений в воздушном пространстве; научная группа CARWETSIB проводит исследования по био- и геохимии углеродов заболоченных территорий в Западной Сибири; интерес научной группы SAMIA составляет спектроскопия поглощения молекул в атмосфере; Международная ассоциированная лаборатория COSIE занимается изучением долгосрочных взаимодействий человека и окружающей среды в Восточной Сибири.

Необходимо также упомянуть успешное сотрудничество в области

физики, достижения в которой являются одними из главных достижений российской науки. Многие группы из лабораторий НЦНИ в институтах физики, ядерной физики, физики частиц или технических наук и систем тесно сотрудничают с передовыми российскими организациями в рамках структур, поддерживаемых РФФИ: помимо двух крупных институтов им. Прохорова и им. Лебедева Российской Академии Наук в Москве, представленных в нескольких лабораториях и научных группах, группы НЦНИ также работают с престижным Физико-техническим институтом им. Иоффе в Санкт-Петербурге, научные интересы которого лежат в области наноструктур и полупроводниковых соединений. Физика лазеров и оптической информатики является предметом плодотворного сотрудничества с Институтом лазерной физики в Новосибирске, тогда как интересы НЦНИ в области сверхсильных световых полей выражены сотрудничеством с Институтом прикладной физики в Нижнем Новгороде. Также можно выделить несколько совместных проектов в области теоретической физики с Институтом Ландау в Черногловке, или в области ядерной физики с Научным центром Курчатовского института в Москве и с Объединенным институтом ядерных исследований в Дубне.

*Мишель Тарарин, PhD,  
директор Московского бюро Национального центра  
научных исследований Франции*







**Подписано в печать 28.03.2014. Формат 60 x 90 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Печ. л. 12,3. Тираж 1100 экз.**

Оригинал-макет ЗАО «ИТЦ МОЛНЕТ»  
123104, г. Москва, Малый Палашевский пер., д. 6  
Тел./факс: (495) 927 0198,  
e-mail: info@molnet.ru  
Печать ООО «ТрансАвтоматизация»  
121433, г. Москва, ул. Б. Филевская, д. 41, кор.1